



Настанови WSAVA 2022 року щодо розпізнавання, оцінки та лікування болю

АВТОРИ:

Б. П. М_{ONTEIRO} ^{*}, Б. Д. К. Л_{ASCELLES} [†], Дж. М_{URRELL} [‡], С. Р_{OBERTSON} [§], П. В. М. С_{TEAGALL} [¶],** та Б. B_{RIGHT} ^{||}

^{*}Кафедра клінічних наук, Факультет ветеринарної медицини, Монреальський університет, 3200 rue Sicotte, Сен-Іасент, Квебек, Канада

[†]Лабораторія порівняльних досліджень болю та секція хірургії, Університет штату Північна Кароліна, 4700 Hillsborough Street, Raleigh, NC, США

[‡]Highcroft Veterinary Referrals, 615 Wells Rd, Whitchurch, Bristol, BS149BE, Велика Британія

[§]Старший медичний директор, Lap of Love Veterinary Hospice, 17804 N US Highway 41, Lutz, FL 33549, USA

[¶]Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, 3200 rue Sicotte, Saint-Hyacinthe, Quebec, Канада

^{||}Mistral Vet, 4450 Thompson Pkwy, Fort Collins, CO 80534, USA

^{**}Department of Veterinary Clinical Sciences and Centre for Companion Animal Health and Welfare, Jockey Club College of Veterinary Medicine and Life Sciences, City University of Hong Kong, Гонконг, Гонконг, OAP KHP¹
Corresponding author email: beatrizpmonteiro@gmail.com

Анотація

Здатність тварин відчувати стосується їхньої спроможності переживати як позитивні, так і негативні емоції, зокрема біль. Як ветеринарні фахівці охорони здоров'я, ми маємо медичний і етичний обов'язок полегшувати страждання від болю в міру наших можливостей. У 2014 році було опубліковано перше видання Global Pain Council World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) Guidelines for the Recognition, Assessment and Treatment of Pain, яке й дотепер залишається одним із найактуальніших і найпоширеніших документів такого роду. WSAVA Global Pain Management Guidelines 2022 року розвиває перший документ з оновленою науковою інформацією, що відображає значний прогрес у ветеринарній медицині болю за останнє десятиліття. Цей документ покликаний надати користувачеві прості у впровадженні базові основи успішного розпізнавання та лікування болю в умовах повсякденної клінічної практики дрібних тварин. Він містить базову та практичну інформацію з великим списком літератури, щоб спрямовувати тих, хто бажає поглибити свої знання з управління болем. WSAVA Global Pain Management Guidelines 2022 року мають легко впроваджуватися незалежно від умов і/або місця практики для просування та розвитку управління болем і добробуту тварин.

ВСТУП

Здатність відчувати біль є універсально притаманною всім ссавцям та іншим хребетним, зокрема риbam, птахам, плазунам і амфібіям. Фізіологічні та поведінкові спостереження показують, що тварини відчують не лише сенсорний аспект болю, а й неприємність, відразу та негативні емоції, пов'язані з цим досвідом. Здатність тварин відчувати стосується їхньої спроможності переживати як позитивні, так і негативні емоції та проявляється в тому, що тварини прагнуть задоволення й уникають страждань. Здатність тварин відчувати нині юридично визнана в багатьох країнах і юрисдикціях.

Як ветеринарні фахівці охорони здоров'я, ми маємо моральний та етичний обов'язок полегшувати страждання від болю в міру наших можливостей. Незважаючи на досягнення у розпізнаванні та лікуванні болю, залишається розрив між його виникненням та успішним контролем. Це питання, безумовно, виграє від розробки, широкого поширення та впровадження настанов з оцінки та контролю болю. Всесвітня асоціація ветеринарної медицини дрібних тварин (WSAVA) є глобальним голосом команди ветеринарної охорони здоров'я дрібних тварин з давньою та успішною історією розробки глобальних настанов щодо розпізнавання, діагностики та/або лікування поширених захворювань дрібних тварин, які мають глобальне значення. Глобальна рада з болю (GPC) є одним із комітетів WSAVA, на який покладено завдання розробки настанов з контролю болю, що мають універсальне значення, з урахуванням регіональних відмінностей у ставленні, освіті та доступних анальгетичних методах. Саме місія GPC полягає в тому, щоб «підвищувати глобальну обізнаність і забезпечувати заклик до дії, ґрунтуючись на розумінні того, що всі тварини є чутливими і, отже, можуть відчувати біль і страждати від нього. GPC прагне підвищити рівень впевненості та компетентності у розпізнаванні та контролі болю у дрібних тварин». У 2014 році було опубліковано перші Настанови WSAVA з розпізнавання, оцінки та лікування болю («Глобальні настанови з контролю болю»), які залишаються до сьогодні одним із найактуальніших і найпоширеніших документів такого роду з вражаючою кількістю цитувань і завантажень. Глобальні настанови WSAVA з контролю болю 2022 року розвиваються з першого документа з оновленою науковою інформацією, що відображає значні досягнення у ветеринарній медицині болю за останнє десятиліття. Вони також доповнюють низку інших настанов WSAVA, доступних для сприяння підвищенню стандартів ветеринарної допомоги в усьому світі (див. <https://wsava.org/global-guidelines/>).

Використання цього документа

Цей документ покликаний надати користувачеві прості у впровадженні базові основи успішного розпізнавання та лікування болю в умовах повсякденної клінічної практики дрібних тварин. Він не має на меті бути вичерпним підручником із цієї теми; мета полягає в наданні базової та практичної інформації з широким списком літератури, щоб скерувати тих, хто хоче поглибити свої знання з лікування болю. Додаткові матеріали також доступні на вебсайті WSAVA (<https://wsava.org/committees/global-pain-council/>).

Немає жодних географічних обмежень щодо виникнення болю, як і щодо здатності його розпізнати. Єдиними обмежувальними чинниками є обізнаність, освіта та відданість включенню оцінки болю в кожне фізикальне обстеження. Таким чином, Глобальні настанови WSAVA з лікування болю 2022 року мають легко впроваджуватися незалежно від умов практики та/або локації. Ми визнаємо, що існують регіональні відмінності в доступності анальгетиків та регуляторному середовищі, яке регулює їх застосування. Це становить значну перешкоду для ідеального лікування болю в різних регіонах світу, незалежно від здатності діагностувати. У розділі цих настанов, присвяченому лікуванню, ці питання враховано шляхом надання «рівневих» протоколів лікування — від комплексних підходів до лікування болю, що відображають поточний «передовий досвід», до альтернативних протоколів, які можна розглянути там, де існують регуляторні обмеження щодо анальгетичних препаратів. Слід також визнати, що в деяких ситуаціях евтаназія може бути єдиним моральним або етичним (отже, прийнятним) варіантом лікування, доступним на той момент.

Цей документ надає лише настанови, а клінічні рішення ухвалюються індивідуально для кожного пацієнта. Наведена тут інформація здебільшого ґрунтується на доказах із наданими посиланнями. Якщо наукові докази з певної теми були відсутні, інформація відображає консенсус групи. У цих настановах використовуються різні аббревіатури та терміни. Читачам рекомендується звернутися до кінця документа та включеного додатка.

Ці настанови базуються на таких засадах:

- Біль — це захворювання, яке можна розпізнати та ефективно лікувати в більшості випадків
- Біль є четвертою життєво важливою ознакою і має бути включений до оцінки TPR (температура, пульс, дихання) кожного пацієнта
- Завжди слід розглядати превентивну та мультимодальну аналгезію
- Періопераційний біль може тривати кілька днів, і його потрібно відповідно лікувати, включаючи лікування болю в «домашніх умовах»
- Сприйняття болю залежить від численних внутрішніх і зовнішніх чинників, включаючи соціальне та фізичне середовище
- Лікування болю завжди має включати фармакологічні та нефармакологічні методи терапії

РОЗДІЛ 1

1.1 Розуміння болю

Біль — це складний багатовимірний досвід, що включає сенсорний та емоційний компоненти. Іншими словами, «біль — це не лише те, як він відчувається, а й те, як він змушує вас почуватися», і саме ці неприємні відчуття спричиняють страждання, які ми пов'язуємо з болем. Офіційне визначення болю Міжнародною асоціацією з вивчення болю (IASP) таке: «Неприємний сенсорний та емоційний досвід, пов'язаний з фактичним або потенційним пошкодженням тканин, або такий, що нагадує його» (IASP n.d.-a). Воно визнає, що «нездатність до комунікації не заперечує можливості того, що людина або тварина, яка не є людиною, відчуває біль». Біль є унікально індивідуальним досвідом, що ускладнює розуміння того, як відчувається інший (IASP n.d.-a). Свідомий досвід болю є суб'єктивною емоцією, яка може виникати навіть за відсутності очевидної ноцицептивної стимуляції і може змінюватися під впливом страху, тривоги, пам'яті та стресу. У пацієнтів, які не вербалізують, включаючи тварин, ми використовуємо поведінкові ознаки як основу для розпізнавання та оцінки болю. Наші знання про очікувану тяжкість і причину болю скеровують клінічне лікування.

Біль часто класифікують як гострий або хронічний. Умовно біль тривалістю понад 3 місяці вважають хронічним. Однак немає нічого, що раптово змінюється після 3 місяців, створюючи «хронічний» біль. Механістичні чинники болю змінюються в континуумі від гострого ноцицептивного болю до патологічних больових станів. Масштаб цих змін залежить як від тривалості, так і від інтенсивності та типу болю, а також зазнає впливу різних інших чинників. Час, протягом якого біль присутній, вважається основним чинником загального больового стану, тому слово «хронічний» все ще можна використовувати для позначення больового стану, за якого сенсорні шляхи патологічно змінені. Терміни «гострий» і «адаптивний» біль, а також «хронічний», «маладаптивний» і «патологічний» біль використовуються в цьому документі як взаємозамінні. Відмінності між цими явищами описано в Табл. 1.

«Запальний біль» часто включають до «гострого/адаптивного болю», але, очевидно, він може бути присутнім і при тривалих (хронічних) больових станах. Триваліший біль може призводити до змін ноцицептивної передачі на багатьох рівнях, які collectively називають «алгопластичністю». Такі зміни полегшують і підсилюють біль і можуть бути його рушіями незалежно від будь-якого периферичного вхідного сигналу (наприклад, фантомний біль кінцівки). Ці зміни призводять до прогресивного роз'єднання між периферичним ушкодженням і болем, який відчувається, і тому їх часто описують як «деадаптивний» або «патологічний» біль. Такий біль має сукупні шкідливі наслідки для багатьох вимірів (фізіологічного, сенсорного, афективного, когнітивного, поведінкового та соціокультурного) (McGuire 1992), включаючи значний негативний вплив на психологію страждаючого. Тривалий (хронічний/деадаптивний/патологічний) біль можна розглядати як патологічний стан сам по собі (Woolf 2010). Підходи до лікування мають відображати різні нейробіологічні профілі. Загалом терапія гострого болю спрямована на лікування основної причини та переривання ноцицептивних сигналів на різних рівнях по всій нервовій системі. Підходи до лікування тривалого болю зосереджені як на перериванні ноцицептивного вхідного сигналу з периферії, так і на зворотному розвитку патологічних змін та глобальних негативних ефектів, які біль справив на організм. Крім того, «дисфункціональний біль» і «нейропатичний біль» вважаються формами хронічного/деадаптивного/патологічного болю, а в деяких публікаціях «рак боль» виділяють як окрему патологічну больову сутність. «Змішаний біль» — це термін, який використовується для відображення того факту, що клінічні больові стани, особливо тривалі стани, мають компоненти різних типів болю — наприклад, запальний, дисфункціональний і нейропатичний біль усі виникають при встановленому остеоартриті (ОА).

1.2 Фізіологія та патофізіологія болю

Біль — це суб'єктивна емоція, яку можна відчувати навіть за відсутності очевидної ноцицептивної стимуляції і яку можуть посилювати або усувати найрізноманітніші поведінкові переживання, зокрема страх і пам'ять (Рис. 1). Адаптивний «фізіологічний» біль

Табл. 1. Відмінності між адаптивним (гострим) і маладаптивним (хронічним) болем

	Адаптивний (гострий)	Маладаптивний (хронічний)
Характеристики	- Пов'язаний з потенційним або фактичним ушкодженням тканин - Мета: швидко змінити поведінку тварини, щоб уникнути або мінімізувати пошкодження та оптимізувати умови, за яких може відбуватися загоєння - Варіює за тяжкістю та пропорційний ступеню пошкодження - Самообмежується: зменшується в міру загоєння та припиняється, коли загоєння	- Зберігається довше, ніж очікуваний перебіг гострого захворювання - Не пов'язаний із загоєнням - Немає чіткої кінцевої точки - Пов'язаний із рецидивними або тривалими захворюваннями - Може існувати без причини - Майже не має біологічного призначення
Приклади	- Є повним - Хірургічні втручання - Травма (поріз, рана, перелом) - Захворювання з гострим початком (напр., панкреатит)	- Остеоартрит - Рак - Пародонтит - Персистентний післяопераційний біль означає гострий хірургічний біль, який стає хронічним
Коментарі	- Часто вважається, що виконує захисну функцію. Однак у контексті контрольованих хірургічних або терапевтичних втручань ця захисна функція не потрібна - Механізми, що спричиняють гострий біль, зазвичай відображають нормальну фізіологічну систему передачі болю, і загалом гострий біль легше контролювати, ніж триваліший (хронічний) pain - Іноді його називають фізіологічним болем, і він може включати запалення	- Пацієнти з хронічним болем можуть мати епізоди гострого болю (тобто «гострий на тлі хронічного» або «проривний біль») - Іноді називають патологічним болем

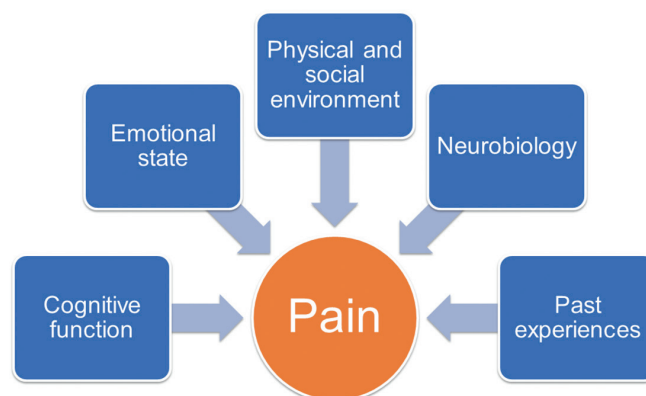


Рис. 1. Біль зазнає впливу складних взаємодій між численними внутрішніми та зовнішніми чинниками. Ці впливи можуть призводити до посилення або послаблення сприйняття болю. Рисунок змінено з Monteiro et al. (2020)

Табл. 2. Первинні аферентні волокна можна поділити на три типи за їхньою структурою, діаметром і швидкістю проведення

Волокно	Опис	Діаметр (µm)	Швидкість проведення (м/с)
Aβ	Великі мієлінізовані та швидкопровідні волокна, задіяні в низькопорогових нешкодливих механічних стимуляціях (наприклад, дотик)	Понад 10	від 30 до 100
Aδ	- Тонкомієлінізовані та повільно провідні волокна, які переважно беруть участь у ноцицептивному сигналізації - Сприяють швидкому «уколу» гострої больової відповіді та функціонують переважно як попередження, що спричиняє швидке відсмикування від подразника (тобто швидкий біль)	від 2,0 до 6,0	від 12 до 30
C	- Нелінійовані (безмієлінові) та дуже повільно провідні волокна, які беруть участь переважно в ноцицептивному сигналізації - Активуються інтенсивними механічними, хімічними та термічними подразниками, сприяючи відчуття болю «повільного печіння» (тобто повільний біль) - Популяція C-волокон, які називають «тихими» ноцицепторами, може ставати активною під час запалення або пошкодження тканин і відображає одну зі змін периферичної сенситизації	0,4 до 1,2	0,5 до 2,0

Адаптовано з Monteiro & Simon 2022

сигналізує про наявність потенційно шкідливого подразника і, отже, виконує важливу захисну функцію. Натомість патологічний або маладаптивний біль становить порушення функціонування механізмів болю і не має жодного фізіологічного призначення, призводячи до хронічних синдромів, за яких сам біль може ставати первинним захворюванням. Сприйняття болю є кінцевим продуктом складної нейрологічної системи обробки інформації, що виникає внаслідок взаємодії полегшувальних і гальмівних механізмів по всьому периферичному та центральному нервовому відділу (ЦНС).

Свідоме переживання гострого болю, що виникає внаслідок ноцицептивного стимулу, опосередковується високопороговою ноцицептивною сенсорною системою. Базова нейроанатомія цієї системи розглянута в інших джерелах (Usunoff et al. 2006). Ноцицептори — це вільні нервові закінчення (первинні аферентні/сенсорні волокна), тіла клітин яких розташовані в дорсальному корінці та тригемінальних гангліях. Первинні аферентні нервові волокна, які передають інформацію від цих вільних нервових закінчень до їхнього центрального розташування, складаються з двох основних типів: C-волокон та Aδ-волокон (Табл. 2). У межах цих двох широких категорій існує багато підкатегорій, що ґрунтуються на точних рецепторах, які вони експресують. Після пошкодження тканин відбуваються зміни властивостей ноцицепторів, внаслідок яких Aβ-волокна, зазвичай не пов'язані з ноцицепцією, також можуть передавати «больову інформацію» (тобто маладаптивний біль). Продовження ноцицептивної стимуляції призводить до активації C-волокон, ступінь якої залежить від тяжкості ушкодження.

Первинні аферентні волокна, що несуть сенсорну інформацію від ноцицепторів, утворюють синапси в задньому розі спинного мозку на нейронах другого порядку. Звідси інформація («ноцицептивне повідомлення») проєктується до різних вищих центрів. Коли виникає ноцицептивний стимул, одночасно активуються кілька спінально-стовбурово-спінальних шляхів, забезпечуючи широкі петлі позитивного та негативного зворотного зв'язку, за допомогою яких інформація, пов'язана з ноцицептивною стимуляцією, може посилюватися (полегшення болю) або зменшуватися (пригнічення болю). Кора головного мозку є місцем свідомого переживання болю (тобто перцепції). Вона здійснює низхідний контроль (наприклад, надсилаючи сигнали вниз до спинного мозку), модулюючи відчуття болю. Це відомо як низхідний ноцицептивний інгібіторний контроль. Іншими словами, ноцицептивний вхід з периферії до спинного мозку модулюється (посилюється/полегшується або зменшується/пригнічується) локально, але також і сигналами, що надходять від кори головного мозку, перш ніж інформація буде надіслана до кори головного мозку та сприйнята як «біль». Вважається, що біль складається з трьох ключових компонентів: сенсорно-дискримінаційного компонента (часовий, просторовий, термічний/механічний), афективного компонента (суб'єктивний та емоційний, що описує пов'язаний страх, напруження та автономні реакції) та оцінювального компонента, що описує величину якості (наприклад, колючий/пульсуючий;

Табл. 3. Типи болю

	Опис	Відповідні механізми
Запальний біль	- Гострий післяопераційний біль до загоєння рани - Швидкий початок. Загалом його інтенсивність і тривалість пов'язані безпосередньо з тяжкістю та тривалістю пошкодження тканин - Результати активності запальних та імунних клітин, а також продуктів пошкодження тканин	- Зміни в ноцицептивній системі зазвичай є оборотними (тобто нормальна чутливість системи відновлюється). Однак, якщо пошкоджувальний вплив був сильним або якщо осередок тривалого запалення зберігається, то біль зберігатиметься - Триваліша та/або інтенсивніша ноцицептивна аферентація до системи сприйняття болю прогресивно призводить до дедалі більших змін у функціонуванні системи передачі болю. Ці зміни стосуються не лише нейронів, а й допоміжних клітин (напр., глії) та імунних/запальних клітин (Рис. 3). Це призводить до патологічного, або маладаптивного, болю
Нейропатичний біль	Спричинений або ініційований первинним ураженням, травмою чи дисфункцією у периферичній нервовій системі або ЦНС	- Пов'язаний із безліччю змін у ПНС, спинному мозку, стовбур мозку та головний мозок, оскільки пошкоджені нерви спонтанно генерують імпульси та розвивають гіперчутливість як до запальних, так і зазвичай нешкідливих подразників (Woolf 2010) - Ендогенні системи, які в нормі контролюють біль, менш функціональні - У людей фантомний біль кінцівки після ампутації та постгерпетична нейропатія є прикладами нейропатичного болю який є основною причиною довготривалого післяопераційного болю (Kehlet et al. 2006) - У ветеринарній літературі, ймовірно, описано небагато оскільки визначення нейропатичного болю в людей значною мірою спирається на описи якості болю (наприклад, печіння, колючий біль, поколювання)
Дисфункціональний біль	- Стан, за якого нервова система виглядає грубо нормальною (тобто немає фізичного ушкодження), але функціонування ЦНС є порушеним - Відомий як функціональний або дисфункціональний біль	- Порушена центральна обробка виникає внаслідок повторюваного надходження до ЦНС, спричиняючи пластичні зміни нервової системи у нейронах і в способі, яким допоміжні елементи (наприклад, глія) взаємодіють з нейронами з подальшим підсиленням та полегшенням обробки ноцицептивної інформації - Як і при нейропатичному болю, низхідне гальмування може бути дефектним

ЦНС Центральна нервова система, ПНС Периферична нервова система

легкий/сильний). Безсумнівно, больовий досвід тварини має ці три компоненти; однак наша тенденція полягає в тому, щоб зосереджуватися лише на інтенсивності болю.

Клінічний біль

Клінічний біль є результатом зміненої системи передачі болю – або адаптивних, або патологічних/маладаптивних змін (Adrian et al. 2017). Ефективне лікування болю ґрунтується на розумінні цих змін – нейробіологічних чинників болю. Щоб допомогти в цьому, адаптивний біль було підкласифіковано як ноцицептивний або запальний, а маладаптивний біль – як функціональний або нейропатичний (Табл. 3, Рис. 2 і 3) (Woolf 2010). Хоча це корисно, слід пам'ятати, що більшість клінічних больових станів відображають суміш цих типів болю – наприклад, запальний і патологічний типи болю виникають одночасно при ОА.

Ноцицептивна сенсорна система є по своїй суті пластичною системою, і коли виникає ушкодження тканини або запалення, чутливість ушкодженої ділянки підвищується, так що як ноцицептивні, а іноді й зазвичай нешкідливі стимули, сприймаються як больові. Клінічними ознаками сенситизації ноцицептивної системи є гіпералгезія та алодинія. Гіпералгезія – це перебільшена та тривала відповідь на ноцицептивний стимул, тоді як алодинія – це больова відповідь на низькоінтенсивний, зазвичай нешкідливий стимул, такий як легкий дотик до шкіри або легкий тиск. Гіпералгезія та алодинія є наслідком периферичної та центральної сенситизації. Периферична сенситизація є результатом змін у середовищі, що оточує терміналі ноцицепторів, внаслідок ушкодження тканини або запалення. Запальні медіатори та нейротрансмітери вивільняються пошкодженими клітинами, які або безпосередньо активують ноцицептори, або сенситизують нервові терміналі. Це призводить до тривалих змін функціональних властивостей периферичних ноцицепторів. Сенситизовані та активовані нерви також відіграють роль у місцевому запаленні через явище, яке називається нейрогенним запаленням. У сукупності всі ці зміни призводять до того, що називається «периферичною сенситизацією» (Рис. 4).

Травма та запалення також можуть підвищувати передачу ноцицептивних сигналів. Тривалі шкідливі подразники спинного мозку та вищих центрів призводять до прогресуючих змін у механізмах болю та ендогенних антиноцицептивних системах, а отже, до полегшення та підсилення цих сигналів. Термін «центральна сенситизація» описує зміни в спинному мозку, але також і зміни на супраспінальних рівнях, як-от зниження активності низхідних інгібіторних ноцицептивних контролів, включно з ендогенними антиноцицептивними системами (Рис. 5). Центральна сенситизація може виникати внаслідок хірургічного втручання (Lascelles et al. 1998), але найімовірніше виникає за тривалих больових станів, коли існує пролонговане надходження ноцицептивних сигналів до ЦНС [наприклад, у собак (Knazovicky et al. 2016) і котів (Monteiro et al. 2020) з ОА/дегенеративним захворюванням суглобів (DJD), або в собак із хронічним нейропатичним болем (Ruel et al. 2020)].

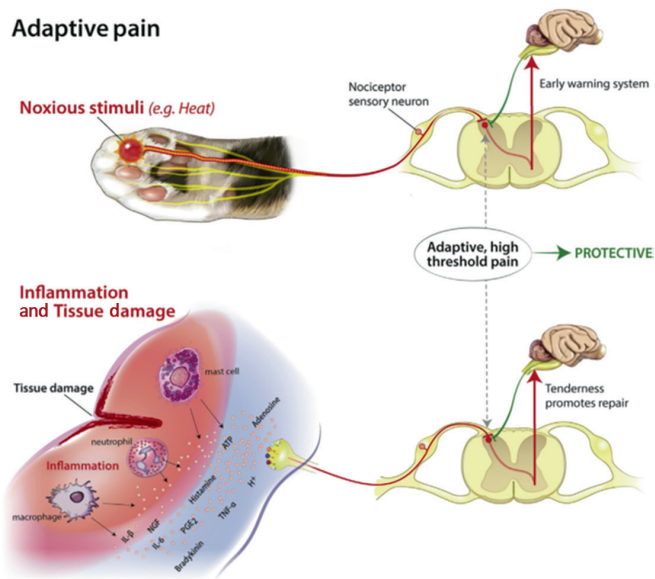


Рис. 2. Схематичне зображення адаптивного болю. За ноцицептивного болю шкідливий стимул (червона зірка) активує первинні аферентні нейрони з високим порогом (червоно-жовті лінії). Ноцицептивне повідомлення передається до нейронів другого порядку в задньому рогі спинного мозку, а потім до головного мозку через висхідні шляхи спинного мозку (червона стрілка), де воно інтерпретується як попередження про фактичне або потенційне пошкодження тканин. Низхідні гальмівні контролю (зелена лінія) з вищих відділів мозку модулюють ноцицептивне повідомлення в спинному мозку до свідомого сприйняття в корі головного мозку. За запального болю локальне пошкодження тканин призводить до вивільнення медіаторів запалення, які або сенсibiliзують сенсорні нерви, або безпосередньо стимулюють їх, що призводить до зниження порогів у сенсорних нервах і генерації ноцицептивних сигналів. Подібним чином ці сигнали передаються аферентними нейронами (червона лінія) через спинний мозок, а потім до головного мозку (червона стрілка). Низхідні гальмівні контролю (зелена лінія) можуть модулювати ноцицептивне повідомлення на рівні спинного мозку. Підвищена чутливість на периферії, пов'язана із запальним болем після пошкодження тканин, сприяє захисту ділянки, дозволяючи їй загоюватися. Рисунок відтворено з Adrian et al. (2017)

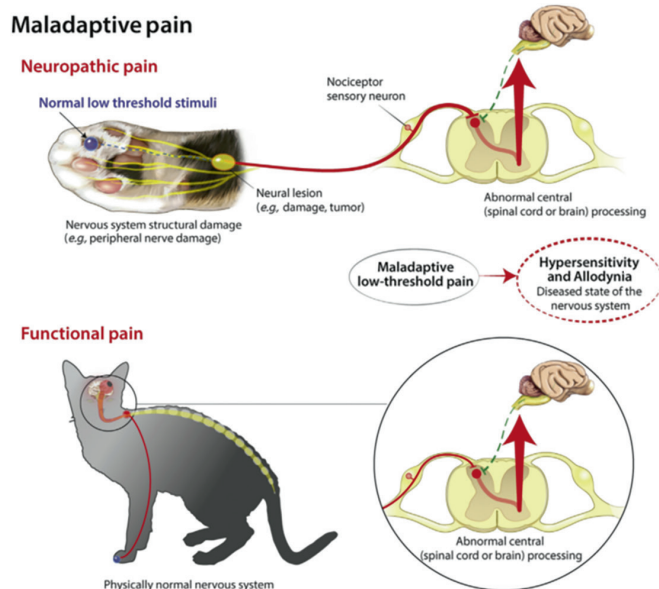


Рис. 3. Схематичне зображення маладаптивного болю. При нейропатичному болю фізичне пошкодження тканин нервової системи (жовте коло) спричиняє аномальну активацію сенсорних нейронів, які активуються у відповідь на подразники, що раніше були підпороговими (синє коло). Подальший шлях подібний до такого при «адаптивному» болю, за винятком того, що зміни (пластичність нервової системи) відбуваються на рівні дорсального корінцевого ганглія та заднього рогу спинного мозку, що спричиняє підсилення та полегшення ноцицептивних сигналів. Крім того, низхідний інгібіторний контроль менш ефективний (пунктирна зелена лінія), що знову ж таки полегшує передачу сигналів від периферії до вищих центрів. Гіпералгезія та алодинія виникають внаслідок цих змін. Спонтанний біль може виникати через аномальну активність у нервовій системі (наприклад, генеровану в місці пошкодження нервової системи). При функціональному болю нервова система грубо кажучи нормальна, але її функціонування аномальне. Ця аномальна центральна обробка виникає внаслідок повторного надходження сигналів до системи, спричиняючи пластичність нервової системи [зміни в нейронах і зміни у способі комунікації підтримувальних елементів (наприклад, мікроглії) з нейронами] і таким чином підсилення та полегшення ноцицептивної інформації. За цих умов ноцицептивний подразник (синє коло) активує фізично нормальний ноцицептор (червона лінія), але аномальна центральна обробка в спинному мозку або головному мозку (вставка) призводить до того, що подразник інтерпретується як больовий. Як і при нейропатичному болю, низхідний інгібіторний контроль може бути дефектним (пунктирна зелена лінія), і можуть виникати гіпералгезія, алодинія та спонтанний біль. Рисунок відтворено з Adrian et al. (2017)

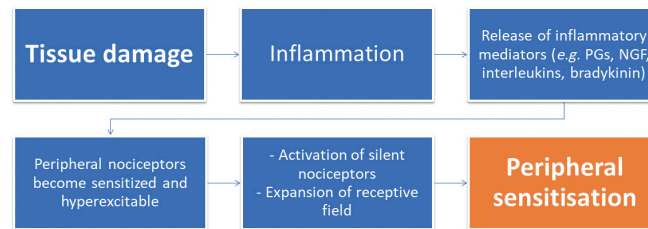


Рис. 4. Периферична сенситизація призводить до підвищення чутливості навколо ділянки ураження. У постраждалих пацієнтів можуть спостерігатися ознаки гіпералгезії та алодинії. Адаптовано з Monteiro & Simon (2022). PGs — простагландини, NGF — фактор росту нервів

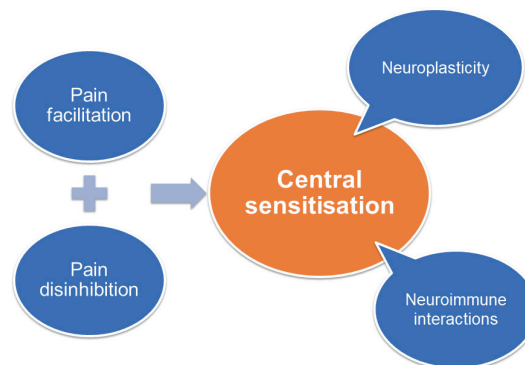


Рис. 5. Постійний ноцицептивний вхід (електричний сигнал) з периферії до спинного мозку спричинює центральну сенситизацію. Центральна сенситизація є наслідком посилення полегшення болю та послаблення його гальмування. Нейропластичність і нейроімунні взаємодії також сприяють цьому явищу

1.3 Етика та добробут тварин

Етика в лікуванні болю

Ветеринарні фахівці мають як етичний, так і медичний обов'язок лікувати біль у тварин (Steagall et al. 2021). Етичний обов'язок пов'язаний з тим, що біль спричиняє страждання, а «запобігання стражданню і їх полегшення» часто є частиною Присяги ветеринара. Справді, ветеринарна медична етика стосується потреби цих фахівців запобігати болю, діагностувати його та лікувати (AVMA 2019). Медичний обов'язок пов'язаний з тим, що біль є медичною проблемою, яка призводить до небажаних фізіологічних наслідків, таких як активація симпатичної нервової системи, імуносупресія, порушення метаболізму, порушення загоєння, підвищення захворюваності та вплив на прогресування захворювання, серед іншого. Ветеринари повинні ухвалювати рішення вільно від зовнішніх впливів, керуючись етичними та медичними обов'язками перед пацієнтом, і утримуватися від заподіяння шкоди (Beauchamp 2016, Steagall et al. 2021). Етика в лікуванні болю є результатом складної взаємодії, що включає культуру та суспільні норми, а також тристоронні стосунки між твариною, ветеринаром і клієнтом. Використання аналгетиків має фінансову вартість. WSAVA GPC категорично виступає проти надання клієнту можливості відмовитися від використання аналгетиків.

Поширені етичні дилеми в знеболенні дрібних тварин включають онихектомію в котів та косметичні операції в собак (наприклад, купірування вушних раковин; купірування хвоста). Ці процедури рідко бувають виправдані з медичної точки зору і можуть призводити до стійкого післяопераційного болю (Monteiro & Steagall 2019b). Інший етичний конфлікт стосується болісних та непотрібних або марних втручань. З розвитком ветеринарної медицини та направленням до фахівців у найсучасніші заклади готовність клієнтів платити за ветеринарну допомогу може призводити до виконання інвазивних болісних процедур або «надмірного лікування», яке лише продовжує життя тварини без жодної користі для її фактичної якості життя (QoL), спричиняючи безперервні страждання (Clutton 2017).

Інструмент ветеринарної етики (VET) допомагає у прийнятті рішень щодо клінічного лікування тварин-компаньйонів на основі відповідей на запитання, пов'язані з опікуном, пацієнтом та клініцистом (Grimm et al. 2018). Нарешті, виходячи з етичного принципу припинення болю та страждань тварини, евтаназію слід завжди розглядати у випадках, коли біль неможливо ефективно контролювати, а якість життя є поганою.

Знеболення та добробут тварин

Хоча існують різні визначення, добробут тварин можна розглядати як «стан повного психічного та фізичного здоров'я, за якого тварина перебуває в гармонії з навколишнім середовищем» (Hughes 1976). Він розташовується на спектрі від доброго до поганого та в усьому проміжному між ними. Сучасна наука про добробут тварин зосереджується на забезпеченні тваринам доброго життя. Запропоновано п'ять доменів, що впливають на добробут тварин (харчування, середовище, здоров'я, поведінка та психічний стан), і дедалі більшого значення надають сприянню позитивним психічним (афективним) станам (Mellor et al. 2020). Біль завжди неприємний і може негативно впливати на ці п'ять доменів (наприклад, зниження апетиту та соціальної

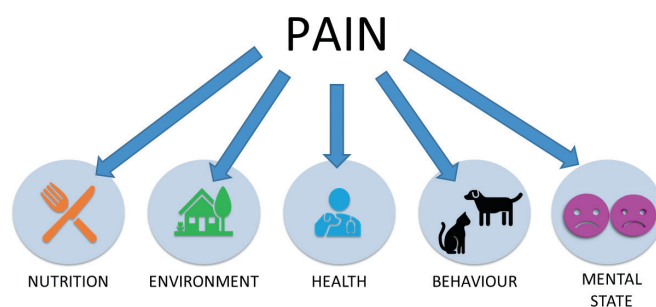


РИС. 6. Модель п'яти доменів добробуту тварин. Кожен із перших чотирьох доменів (харчування, середовище, здоров'я та поведінка) може як позитивно, так і негативно впливати на п'ятий домен (психічний стан). Біль негативно впливає на перші чотири домени і за своєю природою є неприємною емоцією. Рисунок модифіковано за Mellor et al. (2020)

взаємодії) (Рис. 6). Оскільки здатність тварин відчувати набуває широкого визнання та законодавчого закріплення, зменшення страждань і болю стає моральним і юридичним імперативом (Beauchamp 2016). Див. Настанови WSAVA з добробуту тварин для ґрунтового огляду цієї теми (Ryan et al. 2019).

Біль спричиняє негативні емоції (наприклад, стрес, страх, тривогу та фрустрацію), а емоції (як негативні, так і позитивні) впливають на сприйняття болю. Полегшення болю, а отже, і добробут, можна покращити, даючи тваринам позитивний досвід (задоволення, комфорт, вдоволення, цікавість, грайливість та позитивні соціальні взаємодії) (Lawrence et al. 2019). Справді, втручання позитивної психології в людей використовується в лікуванні дезадаптивного болю (Finan & Garland 2015, Hanssen et al. 2017). Існує можливість, хоча й недоведена, що, наприклад, збагачення внутрішнього середовища котів та надання собакам нового позитивного досвіду можуть допомогти у полегшенні болю.

Слід зазначити, що термінологія щодо добробуту тварин, QoL та пов'язаної зі здоров'ям якості життя (HRQoL) не має єдиного визначення в літературі, хоча всі вони стосуються оцінки спостерігачем суб'єктивного та особистого досвіду тварини в певний момент або протягом її життя. У цьому документі добробут тварин означає поточний стан, у якому перебуває тварина, з огляду на її фізичний і психічний стан та її взаємозв'язок із фізичним і соціальним середовищем. QoL стосується всіх аспектів життя тварини, які роблять це життя кращим або гіршим для цієї тварини (Belshaw & Yeates 2018). Пов'язана зі здоров'ям якість життя стосується впливу конкретних проблем зі здоров'ям на QoL.

1.4 Розпізнавання та оцінювання гострого болю в котів

Гострий біль є результатом травматичної, хірургічної, медичної або інфекційної події, яка починається раптово і має очікувану тривалість, пов'язану з її тяжкістю. Гострий біль зазвичай можна полегшити правильним вибором анальгетичних препаратів, найчастіше опіоїдів, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та методів місцевої анестезії. Коли операція є плановою, анальгетики вводять перед процедурою (превентивна аналгезія). Після травми лікування слід розпочинати якомога швидше. Біль слід оцінювати за допомогою валідованих шкал/систем оцінювання/інструментів болю.

Котів, які зазнали травми або перенесли операцію, слід ретельно спостерігати, а біль необхідно лікувати негайно, щоб запобігти його посиленню. Лікування потрібно продовжувати до згасання гострої запальної реакції. Ступінь травми визначає інтенсивність і тривалість запальної реакції. План аналгезії (вибір препаратів і нефармакологічних втручань та тривалість лікування) слід підбирати індивідуально.

Нейроендокринні аналізи з вимірюванням концентрацій бета-ендорфіну, катехоламінів і кортизолу в плазмі корелювали з гострим болем у котів; однак на них також впливають інші чинники, такі як тривога, стрес, страх і препарати (Cambridge et al. 2000). Об'єктивні показники, такі як артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і частота дихання, зазнають впливу стресу, і на них не слід покладатися виключно як на індикатори болю (Quimby et al. 2011). Наразі визнано, що спостереження, зроблені спостерігачем, які враховують поведінку, позу тіла та вирази обличчя, з найбільшою ймовірністю відображають складний досвід болю тварини. Доступні багатовимірні композитні шкали болю для оцінювання післяопераційного болю в котів, зокрема UNESP-Botucatu багатовимірна шкала оцінювання болю в котів – коротка форма (UFEPS-SF) (Belli et al. 2021, Luna et al. 2022) (див. <https://animalpain.org/en/home-en/>), та Glasgow композитна шкала вимірювання болю-Feline (CMPS-Feline) (Reid et al. 2017) (Табл. 4). Ці інструменти вимагають взаємодії з пацієнтом, що не завжди можливо (наприклад, дикі та несоціалізовані коти); однак багато компонентів цих шкал можна використовувати для оцінювання таких популяцій. Вирази обличчя, що вказують на біль, очевидно, проявляються в усіх ссавців, включаючи котів, що робить видо-специфічні шкали гримас цінними (Evangelista et al. 2021). Шкала гримас котів (Feline Grimace Scale)[®] була розроблена для котів і добре корелює з багатовимірними композитними шкалами; це валідний, надійний, цінний інструмент для швидкого оцінювання різних типів болю та в разі, коли взаємодія з котом неможлива (Evangelista et al. 2019, 2020, Watanabe et al. 2020a) (див. <https://www.felinegrimacescale.com/>) (Рис. 7). Доступні вичерпні огляди наявних на сьогодні інструментів та їх клінічного застосування, зокрема консенсусні настанови Міжнародного товариства фелінології (International Society of Feline Medicine) 2022 року щодо лікування гострого болю в котів (Steagall & Monteiro 2019, Steagall 2020, Steagall et al. 2022).

Табл. 4. Інструменти для оцінювання гострого болю в котів

Tool	Type	Стан	Коментарі	Література
Шкала гримас у котів (FGS) [†]	Вираз обличчя	Будь-яке хірургічне або медичне біль, у тому числі в котів із захворювання ротової порожнини та ті, яким проводять стоматологічні екстракції	Широко вивчений та валідований. Надійний при застосуванні ветеринарними лікарями, студентами ветеринарних спеціальностей, ветеринарними техніками/медсестри та особи, які доглядають за котами. Складається з п'яти пунктів, які оцінюються від 0 до 2. Максимальна оцінка — 10. Пороговий показник для знеболювання за потребою: $\geq 4/10$ [‡] Доступно за адресою: http://www.felinegrimacescale.com Мобільний застосунок доступний для iOS та Android англійською, французькою та іспанською мовами	(Evangelista et al. 2019, 2020, Watanabe et al. 2020a, Evangelista & Steagall 2021)
Unesp-Botucatu Шкала болю у котів (UFEPF-SF) [†]	Поведінка та вираз вираз	Будь-яке хірургічне або медичне pain	Був широко досліджений та валідований вісьмома мовами, крім англійської (китайська, англійська, французька, німецька, італійська, японська, португальська та іспанська) Найновіша версія (Short-Form) включає чотири пункти, кожен оцінюється від 0 до 3. Максимальна оцінка — 12. Пороговий бал для рятувальної аналгезії: $\geq 4/12$ [‡] Доступно за адресою: http://www.animalpain.org	(Belli et al. 2021, Luna et al. 2022, Brondani et al. 2013)
Glasgow composite шкала вимірювання болю — Feline (CMPS-Feline)	Поведінка та вираз обличчя	Будь-яке хірургічне або медичне pain	Помірно валідована. Доступна англійською та іспанською. Містить сім пунктів; кожен має різний діапазон можливих балів. Максимальний бал — 20. Пороговий бал для рятувальної аналгезії: $\geq 5/20$ [‡] Доступно за адресою: http://www.newmetricta.com/acute-pain-measurement/	(Reid et al. 2017, Holden et al. 2014)

[†]Рекомендовано для використання в практиці завдяки високому рівню наукових доказів[‡]Показник, за якого слід застосовувати аналгезію порятунку

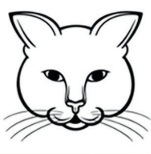
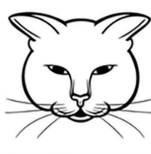
		
		
Score 0 = AU is absent	Score 1 = AU is moderately present or there is uncertainty	Score 2 = AU is present
- Ears facing forward - Eyes opened - Muzzle relaxed (round shape) - Whiskers loose and curved - Head above the shoulder line	- Ears slightly pulled apart - Eyes partially opened - Muzzle mildly tense - Whiskers slightly curved or straight - Head aligned with the shoulder line	- Ears flattened and rotated outwards - Squinted eyes - Muzzle tense (elliptical shape) - Whiskers straight and moving forward - Head below the shoulder line or tilted down (chin towards the chest)

Рис. 7. Шкала гримаси кота© (FGS) — це інструмент для оцінки гострого болю в котів, заснований на змінах виразів морди. П'ять одиниць дії (AU) (положення вух, звуження очної щілини, напруження морди, зміна вусів і положення голови) оцінюються окремо від 0 до 2. Загальний бал FGS — це сума балів усіх одиниць дії. Максимально можливий бал — 10. Наприклад, кіт ліворуч отримав 0 за кожну AU із загальним балом FGS 0; кіт праворуч отримав 2 за кожну AU із загальним балом FGS 10. Коти з балом $\geq 4/10$, імовірно, відчувають біль і потребують призначення рятувальної аналгезії (тобто пороговий бал для рятувальної аналгезії). Мобільний застосунок FGS вільно доступний для Android та iOS англійською, французькою та іспанською мовами для оцінки болю в режимі реального часу. Ілюстрація надана Paulo Steagall

Практична оцінка та розпізнавання гострого болю

Враховуйте тип, анатомічну локалізацію та тривалість хірургічного втручання або травми, навколишнє середовище, індивідуальні варіації, клінічний стан, вік і стан здоров'я (Блок 1). Добре знання нормальної поведінки кота є корисним, оскільки зміни поведінки порівняно з вихідним рівнем і поява нових поведінкових реакцій (раніше дружній кіт стає агресивним, ховається або намагається втекти) можуть дати корисні підказки. Деякі коти можуть не демонструвати чітко вираженої поведінки, що вказує на біль, особливо в присутності людей, інших тварин або в стресових ситуаціях.

Вираз обличчя та пози тіла

Коти, які почуваються комфортно, повинні демонструвати нормальний вираз обличчя, пози та активність після успішної анагетичної терапії (Рис. 8 і 9). Зміни виразу обличчя та поз можуть спостерігатися в котів, які відчувають біль (Табл. 5, Рис. 10).

Блок 1 Покрокова практична оцінка та розпізнавання гострого болю в котів і собак

1. Спостерігайте за твариною з відстані в її клітці/лежанці/вольєрі (оцініть позу, вираз морди, увагу до рани, зацікавленість оточенням, прислухайтеся до типу вокалізації або її відсутності; Табл. 5). Якщо тварина явно спить у зручній, розслабленій позі, не турбуйте її. 2. Наближайтеся до тварини спокійно та відчиняйте клітку/вольєр, спостерігаючи за реакцією тварини. 3. Взаємодійте з твариною, називаючи її на ім'я лагідним голосом, пестячи та/або граючись, спостерігаючи за реакцією тварини. Якщо тварина не виявляє зацікавленості у взаємодії, не примушуйте її та дайте їй простір. 4. Якщо можливо, вже торкаючись тварини, посуньте руку ближче до болючої ділянки. Спочатку спробуйте доторкнутися до неї, потім обережно натисніть. Припиніть наближатися, торкатися або натискати, щойно тварина виявить поведінкову реакцію (наприклад, облизування губ, ковтання, повертання голови до вашої руки, здригання, охороняння, гарчання, клацання зубами, спроба вкусити, скавчання). 5. Використовуйте шкалу болю, щоб оцінити рівень болю тварини на основі ваших спостережень.



Рис. 8. Приклади нормальних поз тіла та виразів обличчя в котів без болю. Ілюстрації люб'язно надані Sheilah Robertson

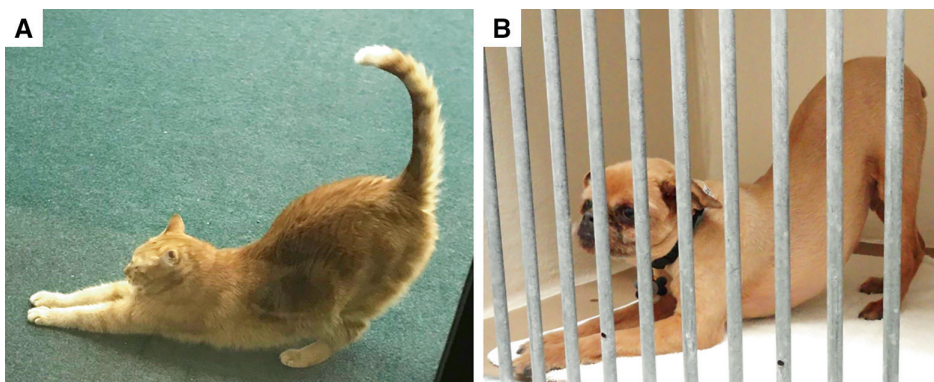


Рис. 9. Пов'язана з болем поведінка є видоспецифічною. (А) Нормальна поведінка кота, який потягується після відпочинку. Спостереження потягування в кота після абдомінальної хірургії вказує на те, що кіт почувається комфортно і не відчуває болю. Коти з абдомінальним болем зазвичай перебувають у зігнутих позі (Рис. 10). (В) Аномальна поведінка собаки з післяопераційним абдомінальним болем («поза моління»). Слід зазначити, що собаки також потягуються після відпочинку, як і коти. Однак у цьому випадку собака не потягується, а приймає позу для полегшення абдомінального болю. Така поза також може спостерігатися в собак із болем у стравоході. Ілюстрації люб'язно надані Sheilah Robertson

Табл. 5. Поведінкові зміни, пов'язані з гострим болем у котів і собак

Cats	Dogs
• Зміни виразів морди (Рис. 7) • Зміна пози тіла або положення тіла (Рис. 10) • Зниження активності та/або грайливості • Зниження інтересу до навколишнього середовища • Зниження готовності до взаємодії • Зниження апетиту • Порушення ходи або перерозподіл ваги тіла • Сидіння або лежання в неприродних позах (може відображати дискомфорт і захист травмованої ділянки) • Тихість, ховання • Шипіння, гарчання або агресія, пов'язана зі страхом • Увага до певної ділянки тіла (зазвичай пов'язаної з хірургічними ранами) • Охоронна поведінка • Припинення грумінгу (або посилений грумінг однієї конкретної ділянки) • Посмикування хвостом • Згорблена поза та/або напружений живіт† • Труднощі із захопленням їжі та посилене струшування головою під час їди‡ • Пригнічення та нерухомість; виглядає напруженим і відстороненим від оточення§	• Зміна пози або положення тіла (Рис. 14) • Зниження активності та/або грайливості • Зниження інтересу до оточення • Зниження готовності до взаємодії • Зниження апетиту • Порушення ходи або перерозподіл навантаження • Сидіння або лежання в неприродних позах (може відображати дискомфорт та захист ушкодженої ділянки) • Зміна поведінки • Вокалізація (скавчання, плач) • Небажання рухатися • Увага до певної ділянки тіла (зазвичай пов'язаної з хірургічними ранами) • Змінена реакція на дотик або обережну пальпацію болючої ділянки • Прийняття поз для полегшення болю в животі, наприклад, прийняття «поза моління» (Рис. 14) або витягування кінцівок і тулуба у положенні на боці або на спині† • Пригнічення та нерухомість; виглядає напруженим і відстороненим від оточення§

†Спостерігається при болю в животі внаслідок хірургічного втручання або захворювання

‡Спостерігається в котів із болем після множинних екстракцій зубів §Спостерігається при сильному болю



Рис. 10. Приклади котів із ознаками гострого болю зі змінами пози тіла та виразу морди. Особи, невідомі з поведінковими проявами болю в котів, можуть помилково вважати, що ці коти відпочивають («удаваний сон»). Усі коти на цих зображеннях отримали знеболювання як рятувальну терапію. (A) Кіт із болем після ортопедичної операції з оцінкою за Feline Grimace Scale® (FGS) 8/10. (B) Кіт із сильним болем після стернотомії. Цей кіт був пригнічений, неохоче рухався та не виявляв уваги до оточення. Поза тіла була напруженою, а оцінки за FGS становили 8/10. (C) Кішка з абдомінальним болем, яка не цікавилася оточенням. (D) Кішка з післяопераційним болем після оваріогістеректомії. Кішка була пригнічена, неохоче рухалася, не цікавилася оточенням. Вона перебувала в зігбеній позі, мала примружені очі та опущену голову. Зображення (A) і (C) надані Sheilah Robertson. Зображення (B) і (D) відтворено з Steagall et al. (2022)

Дисфорія проти болю

Метання, неспокій та безперервна активність можуть бути ознаками сильного болю в котів. Однак вони також можуть бути пов'язані з дисфорією. Остання зазвичай обмежується раннім післяопераційним періодом (від 20 до 30 хвилин) і пов'язана з поганим виходом із наркозу

після інгалаційної анестезії, введення кетаміну та/або після високих доз опіоїдів. Щоб диференціювати їх, можна вводити аналгетики. Зменшення спостережуваних клінічних ознак свідчить про те, що пацієнт відчував біль. Погіршення клінічних ознак свідчить про те, що пацієнт перебував у стані дисфорії, і слід ввести антидот фармакологічного засобу або седативні препарати. Якщо вводять антагоністи опіоїдів (наприклад, налоксон), аналгетичні ефекти також можуть бути усунені, і за пацієнтом необхідно уважно спостерігати щодо ознак болю (Steagall & Monteiro 2019).

Терміни виконання оцінювань

В ідеалі кота слід оцінити перед операцією за допомогою одного з вищезазначених валідованих інструментів, щоб встановити вихідний рівень (Рис. 11); поведінка кота може впливати на оцінку болю, тому важливо відстежувати зміни, а не фактичні числові показники (Buismann et al. 2017). Наявність седативних та деяких анестезувальних препаратів може перешкоджати оцінці в ранньому післяопераційному періоді (Buismann et al. 2016); тому очікування, поки кіт перебуватиме у грудному положенні та орієнтуватиметься в навколишньому середовищі, імовірно, є слушним часом для початку. Дослідження виявляли післяопераційний біль уже через 30 хвилин і приблизно до 6–8 годин після овариогістер-ектомії. Котів не слід будити для перевірки їхнього больового статусу; відпочинок і сон є добрими ознаками комфорту, але слід переконатися, що кіт відпочиває або спить у нормальній позі (розслаблений, згорнувшись клубком) (Рис. 12). У деяких випадках коти залишатимуться дуже нерухомими, тому що вони налякані або їм надто боляче рухатися, а деякі коти «вдають сон», коли відчувають біль або стрес (Рис. 10).

1.5 Розпізнавання та оцінка гострого болю в собак

Гострий біль виникає часто як наслідок травми, хірургічного втручання, медичних проблем, інфекцій або запальних захворювань. Інтенсивність болю може варіювати від легкого до тяжкого. Тривалість болю може коливатися від кількох годин до кількох днів. Ефективне ведення болю залежить від здатності та підготовки персоналу ветеринарної допомоги розпізнавати та оцінювати біль надійним чином. Коли собаку виписують з лікарні, опікунам слід надати рекомендації щодо ознак болю та способів його лікування. Аналгетики слід призначати належним чином.

Об'єктивні вимірювання, включаючи частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск, а також рівні кортизолу та катехоламінів у плазмі крові, були пов'язані з гострим болем у собак (Hansen et al. 1997). Однак вони ненадійні, оскільки стрес, страх, тривога та анестетичні препарати впливають на фізіологічні параметри. Таким чином, оцінка болю є переважно суб'єктивною і базується на поведінкових ознаках (Рис. 13, Табл. 5).

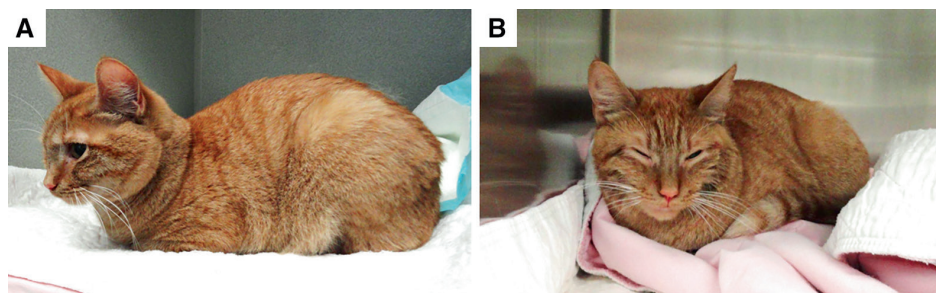


Рис. 11. Оцінку болю слід проводити до хірургічного втручання для порівняння з поведінкою в післяопераційний період. (А) Кіт перед стоматологічною процедурою з оцінкою за шкалою FGS 2/10. (В) Той самий кіт після екстракції зубів (через 1 годину після екстубації) з оцінкою за шкалою FGS 9/10. Рисунок люб'язно надано Sheilah Robertson

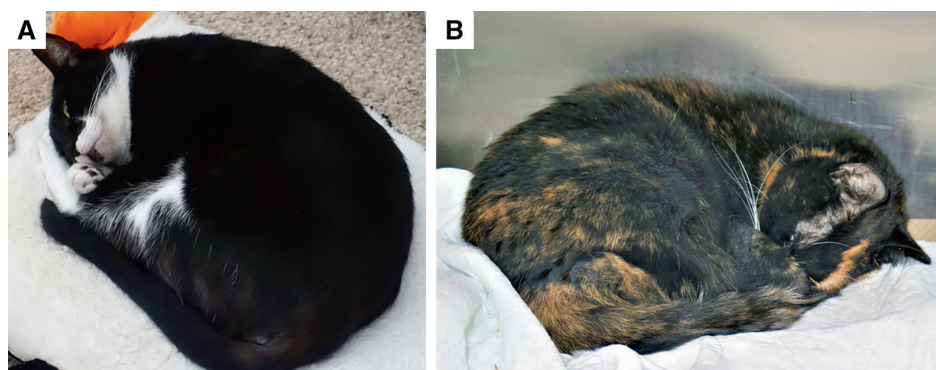


Рис. 12. Приклади котів, що сплять у нормальній згорнутій позі. Коти, які відчувають біль, не сплять у цій зручній позі. Натомість можна спостерігати «удаване сном» (див. Рис. 10 та 11). Рисунок (А) люб'язно надано Sheilah Robertson. Рисунок (В) відтворено з Steagall & Monteiro (2019)



Рис. 13. Приклади нормальних поз тіла у собак без болю. Ілюстрації люб'язно надані Paulo Steagall

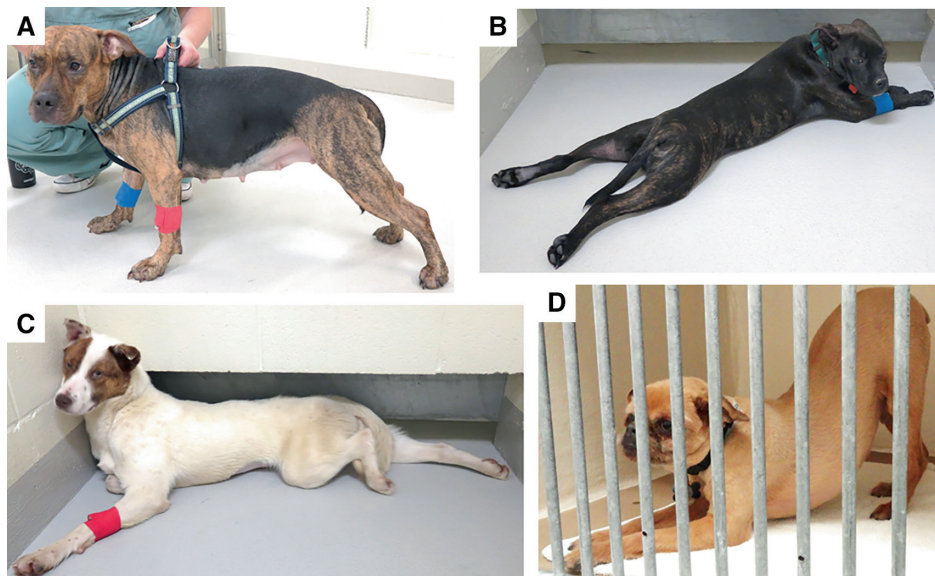


Рис. 14. Собаки, які демонструють пози, характерні для болю в ділянці живота після абдомінальної хірургії. (А) Ця собака стояла з задніми кінцівками, витягнутими каудально, і постійно розтягувала задні кінцівки. Хоча вона була привітною та стійкою до болю, під час обережної пальпації навколо розрізу спостерігалось здригання. Оцінка за Glasgow Composite Measure Pain Scale-Short Form становила 9/24, що вказувало на потребу в рятувальній аналгезії. (В) Ця собака була неспокійною і поперемінно перебувала в «позі моління» та в положенні зовнішнього лежання з задніми кінцівками, витягнутими каудально. (С) Ця собака лежала в стерильному положенні та згинала й розгинала задні кінцівки через дискомфорт у ділянці живота. (D) Ця собака приймала «позу моління», щоб полегшити біль у ділянці живота. Рисунок (А), (В) і (С) надані Paulo Steagall. Рисунок (D) наданий Sheilah Robertson

Практична оцінка та розпізнавання гострого болю

Поведінковий прояв болю є видоспецифічним (Рис. 9) і залежить від віку, породи, темпераменту, типу та тривалості болю, клінічного стану та наявності додаткових стресорів, таких як тривога або страх. Виснажливе захворювання може суттєво зменшити діапазон поведінкових індикаторів болю, які тварина зазвичай демонструвала б (наприклад, собаки можуть не вокалізувати та можуть бути неохочі рухатися, щоб запобігти посиленню болю). Тому при оцінці болю в собаки слід враховувати низку факторів, включаючи тип, анатомічну локалізацію та тривалість хірургічного втручання, медичну проблему або ступінь ушкодження. Корисно знати нормальну поведінку собаки, оскільки зміни в поведінці є важливим засобом оцінки болю (Рис. 9 і 14). Наприклад, собака, яка була щасливою до операції і більше не хоче гратися через багато годин після операції (коли нормальна поведінка мала б повернутися), може відчувати біль. Зміни у виразі обличчя внаслідок болю ще не були задокументовані в собак, але, ймовірно, існують.

Протокол оцінки болю

Розпізнавання гострого болю ґрунтується на рутинній оцінці собаки щодо ознак болю. Ці ознаки краще виявляються шляхом спостереження та взаємодії з пацієнтом разом із знанням про захворювання/хірургічний статус та анамнез тварини (Блок 1). Для оцінки болю рекомендовано послідовний, специфічний протокол і підхід, зокрема з використанням систем оцінювання болю. Дисфорію слід враховувати, коли після введення опіоїдів виникає часте дихання, нудота, блювання або вокалізація (Розділ 1.4).

Якщо собаку визнано такою, що відчуває біль, лікування слід призначити негайно для забезпечення полегшення. Собак слід оцінювати безперервно, щоб переконатися в ефективності лікування, а згодом — кожні 2–4 години залежно від тривалості дії анальгетиків. Біль можна оцінити вже через 30 хвилин після екстубації пацієнта. Частота оцінки болю залежатиме від типу та тяжкості болю, а також від тривалості дії анальгетичних препаратів, що вводяться.

Інструменти оцінювання болю

Вони повинні мати ключові властивості: валідність, надійність і чутливість до змін. Біль є абстрактним конструктом, тому не існує золотого стандарту для вимірювання, і оскільки мета полягає у вимірюванні афективного компонента болю (тобто того, як він змушує собаку почуватися), це може бути справжнім викликом. WSAVA-GPC рекомендує використовувати композитні шкали болю з підтверженою валідацією (Табл. 6). Приклади включають Glasgow Composite Measure Pain Scale та її коротку форму (CMPS-SF) (Holton et al. 2001, Reid et al. 2007) і систему оцінювання болю Французької асоціації анестезії та анальгезії тварин, 4A-Vet (Rialland et al. 2012), які прості у використанні та включають інтерактивні компоненти й поведінкові категорії. CMPS-SF є інструментом прийняття клінічних рішень, який використовується разом із клінічним судженням. Супутня седация є фактором, що спотворює результати, оскільки глибоко седовані собаки, як правило, отримують високі бали незалежно від того, чи відчувають вони біль, чи ні. Вплив седативів на бали CMPS-SF слід враховувати під час оцінювання пацієнтів і визначення потреби в додатковій анальгезії.

1.6 Розпізнавання та оцінка хронічного болю в котів

Оскільки коти живуть довше, зросла поширеність болючих хронічних станів та супутніх захворювань, які, як вважається, негативно впливають на їхню ЯЖ [див. настанови AAFP з догляду за літніми котями 2021 року (Ray et al. 2021)]. Такий патологічний або дезадаптивний біль зазвичай пов'язаний з різноманітними хронічними захворюваннями (наприклад, ДДГ/ОА, стоматит, певні види раку та захворювання міжхребцевих дисків). Він також може бути присутнім за відсутності поточного клінічного захворювання, зберігаючись довше очікуваного перебігу гострого патологічного процесу – наприклад, нейропатичний біль після онихектомії, ампутації кінцівки або хвоста.

Розпізнавання болю є наріжним каменем ефективного вимірювання та лікування болю. Поведінкові зміни, пов'язані з хронічним болем, можуть розвиватися поступово і бути малопомітними, що робить їх найлегшими для виявлення людиною, знайомою з твариною (зазвичай доглядачем). Коти, які є одночасно хижачками та здобиччю, вправно маскують біль, мінімізуючи поведінкові прояви болю. Крім того, їх зазвичай не виводять на прогулянки та не очікують від них виконання активностей разом з їхніми людьми-опікунами – усе це

Табл. 6. Інструменти, які використовуються для оцінки гострого болю в собак

Tool	Type	Стан	Коментарі	Література
Glasgow composite measure Шкала болю — коротка форма (CMPS-SF)†	Поведінка	Будь-яке хірургічне або медичний біль	Помірно валідована. Доступна англійською, французька, іспанська, німецька, італійська, норвезька та шведською. Містить шість пунктів; кожен має різний діапазон можливих балів. Максимальний бал — 24 (або 20, коли рухливість неможливо оцінити). Пороговий бал для рятувальної анальгезії: $\geq 6/24$ (або $\geq 5/20$, коли неможливо оцінити рухливість)‡ Доступно за адресою: http://www.newmetrica.com/acute-pain-measurement/	(Holton et al. 2001, Reid et al. 2007, Murrell et al. 2008)
Французька асоціація з анестезії та анальгезії тварин, система оцінки болю (4A-Vet)	Поведінка	Ортопедична хірургія	Повідомлялося про попередню валідацію. Містить шість пунктів з оцінкою від 0 до 3. The максимальна оцінка становить 18. Немає порогової оцінки, доступний Доступно в оригінальній статті (відкритий доступ): https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049480	(Rialland et al. 2012)
Шкала болю Університету Шкала	Поведінка та фізіологічні дані	Оваріогістеректомія	Попередню валідацію виконано. Містить кілька дескрипторів у шести категоріях включно з фізіологічними даними та поведінковими реакціями. Максимальна оцінка становить 27 Порогове значення відсутнє Доступно в оригінальній статті	(Firth & Haldane 1999)

†Рекомендовано для використання в практиці завдяки високому рівню наукових доказів

‡Оцінка, за якої слід застосовувати анальгезію

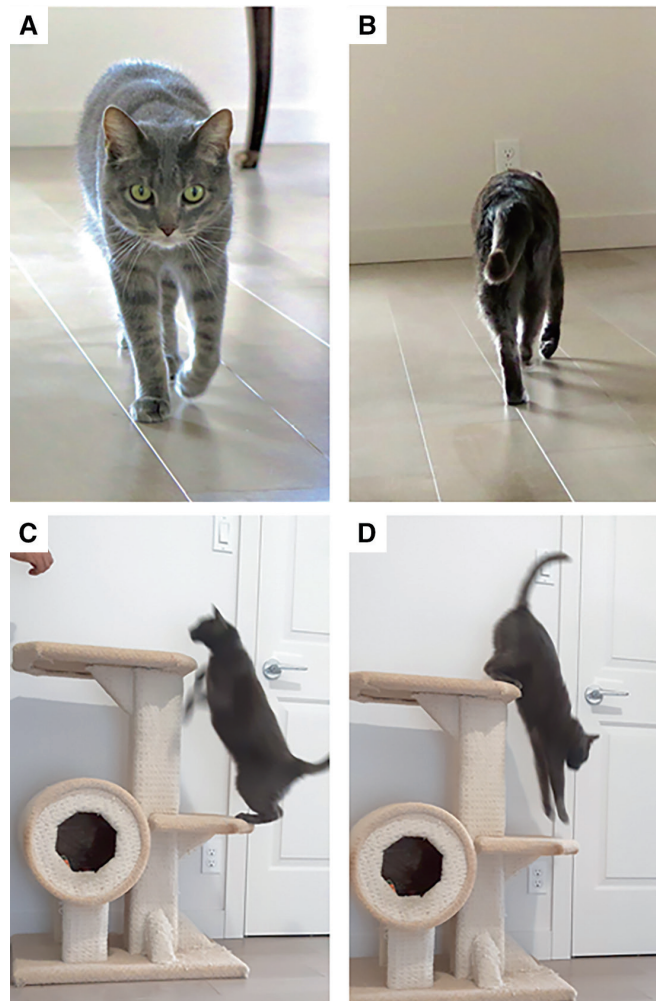


Рис. 15. Відео, зняті вдома, можуть бути надзвичайно корисними для оцінки того, як тварини виконують звичайні дії в домашніх умовах, без стресового впливу перебування в клініці чи лікарні. В ідеалі котів слід спостерігати під час виконання звичайних дій, як-от ходьба, стрибки, користування сходами, користування лотком тощо. Рисунок (A) і (B) відтворено з Monteiro & Steagall (2019). Рисунок (C) і (D) надано Beatriz Monteiro

додає труднощів у виявленні поведінкових змін, пов'язаних з дезадаптивним болем. Загалом, розпізнавання давнього дезадаптивного болю ґрунтується на поєднанні оцінки доглядачем (з відповідною освітою доглядача), спостереження ветеринара та огляду ветеринара. Відеозаписи, зроблені вдома, можуть бути корисними для виявлення поведінкових проявів болю (Рис. 15). У майбутньому технології (такі як камери та носимі пристрої) можуть допомогти в діагностиці.

Практична оцінка та розпізнавання хронічного болю

Основою оцінки хронічного маладаптивного болю є оцінювання особою, яка доглядає за твариною, і цю інформацію збирають за допомогою інструментів оцінювання результатів, про які повідомляє власник, або клінічних метрологічних інструментів (CMIs) (Lascelles et al. 2019, Monteiro & Steagall 2019b). Дослідження підкреслило важливість навчання осіб, які доглядають за твариною, для виявлення хронічного болю (Enomoto et al. 2020). Навчання осіб, які доглядають за твариною, є важливим, оскільки тривалі больові стани спричиняють поступові поведінкові зміни, які можуть не помічатися ними явно або можуть приписуватися старінню.

Багато інструментів для вимірювання хронічного болю в людей оцінюють його вплив на якість життя (QoL) пацієнта, яка включає фізичні та психологічні аспекти. Є дослідження, що оцінюють QoL або HRQoL у котів у зв'язку з різними хронічними захворюваннями (Reid et al. 2018a, Monteiro 2020), і вони були систематично розглянуті (Doit et al. 2021), хоча жодне з них не є специфічним щодо болю.

Більшість досліджень було виконано щодо розпізнавання болю, асоційованого з DJD, у котів (Блок 2). Нещодавно було розроблено контрольний перелік [Feline Musculoskeletal Pain Screening Checklist (MiPSC)] для допомоги у виявленні котів із болем, асоційованим з DJD, на основі валідного наукового підходу (Enomoto et al. 2020) (Табл. 7). Такий контрольний перелік допомагає виявити котів, які можуть мати біль, асоційований з DJD, і може використовуватися як важливий інструмент освіти власників. Шкали оцінки, про які повідомляють власники (Client Reported Outcome Measures), або CMIs були розроблені для стандартизації збору звітів власників та полегшення вимірювання (і виявлення) хронічного болю, асоційованого з DJD. Приклади включають

Блок 2 Відмінності хронічного захворювання суглобів між котами та собаками

• Термін «DJD» (дегенеративне захворювання суглобів) охоплює дегенерацію всіх типів суглобів (синовіальних, апендикулярних суглобів, фіброзно-хрящових суглобів і міжхребцевих суглобів). Остеоартрит (OA) стосується хронічного, низькоактивного запального, загального дегенеративного процесу синовіальних суглобів, який не зумовлений інфекцією або імуніопосередкованим захворюванням. • Коти, яких приводять на лікування болю опорно-рухового апарату, явно мають поєднання болю, асоційованого з OA, та болю, асоційованого з несинівіальними суглобами (Gruen et al. 2016, 2021a, Adrian et al. 2021). Крім того, невідомо, чи спричинена дегенерація синовіальних суглобів у котів імунною дисфункцією, на відміну від OA у собак. З цих причин термін «DJD», коли йдеться про котів, яких лікують від болю в суглобах опорно-рухового апарату, є кращим. • OA у собак виникає переважно як наслідок ортопедичного захворювання розвитку (наприклад, дисплазії кульшового та ліктьового суглобів, вивиху колінної чашечки, розсікаючого остеохондрозу або схильності до розриву хрестоподібної зв'язки). Захворювання розвитку призводять до підвищеного або аномального механічного навантаження в суглобі та зумовлюють хронічне низькоактивне запалення, деградацію тканин суглоба та біль (біль, асоційований з OA). З цих причин OA (і біль, асоційований з OA) розвивається рано в житті. Остеоартрит слід розглядати як «захворювання молодих собак», незважаючи на те, що зазвичай його діагностують на пізніших стадіях, коли ознаки болю, асоційованого з OA, є очевидними або потребують невідкладної уваги. • Хоча механізми, що призводять до DJD у котів, повністю не зрозумілі, вони зазвичай не пов'язані із захворюванням розвитку. У котів, як і OA в людей, DJD можна вважати захворюванням, пов'язаним із віком, і воно частіше зустрічається з віком котів. Однак клінічні дані вказують на те, що молоді коти можуть бути уражені DJD та болем, асоційованим з DJD. Тому котів і собак будь-якого віку слід обстежувати на наявність DJD або OA та відповідного болю відповідно.

Feline Musculoskeletal Pain Index (FMPI), Client Specific Outcome Measure (CSOM), Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing (MI-CAT) та Feline Physical Function Formula (FPFF) (Lascelles et al. 2007, Klinck et al. 2015, Klinck et al. 2018, Stadig et al. 2019, Enomoto et al. 2022) [див. Табл. 7 та вебсайт GPC (<https://wsava.org/committees/global-pain-council/>)]. Ці інструменти були розроблені передусім для оцінки впливу болю, асоційованого з DJD, на кота та моніторингу ефективності лікування. При застосуванні через певні проміжки часу вони забезпечують узгоджені дані, що вимірюють тяжкість хронічного болю, асоційованого з DJD. Однак вони також можуть використовуватися для допомоги у постановці первинного діагнозу. Кожен із зазначених інструментів відрізняється тим, що саме він вимірює, але в межах цих інструментів оцінюються подібні поведінкові реакції, які вважаються важливими для оцінки при хронічних больових станах (Табл. 8). Ветеринарні техніки та медсестри відіграють важливу роль у представленні шкал болю власникам тварин та наданні їм вказівок щодо заповнення цих шкал як під час консультації, так і з використанням телемедицини. Виходячи з наявної літератури, клініцистам рекомендується використовувати Feline MiPSC для скринінгу пацієнтів із групи ризику та FMPI або CSOM для моніторингу ознак болю і відповіді на лікування.

Використання моніторів фізичної активності (Рис. 16) для сприяння виявленню та моніторингу скелетно-м'язового болю є активною сферою досліджень, але ще багато чого належить зрозуміти щодо того, як скелетно-м'язовий біль впливає на активність і як найкраще аналізувати такі дані (Guillot et al. 2013, Gruen et al. 2017, Yamazaki et al. 2020). Поточні дослідження вивчають інструменти оцінки для інших типів хронічного дезадаптивного болю в котів, включаючи стоматит (Stathopoulou et al. 2018).

Кількісне сенсорне тестування (QST) оцінює передачу інформації, пов'язаної з термічними, механічними та хімічними подразниками, від периферії до соматосенсорної кори. Воно використовує калібровані пристрої для індукування ноцицептивного подразника на шкірі тварини доти, доки не спостерігатиметься поведінкова реакція (Рис. 17). Кінцева точка об'єктивно реєструється (наприклад, значення в ньютонах, грамах, °C, секундах). Кількісна оцінка сенсорної чутливості дозволяє дослідникам порівнювати тварин з хворобою та без неї, а також ефекти лікування. Використання QST показує, що коти з OA демонструють гіпералгезію, алодинію та полегшену часову сумацію болю порівняно зі здоровими котами, що відображає периферичні та центральні механізми сенситизації (Monteiro et al. 2020), подібно до того, що повідомляється у людей та собак (Hunt et al. 2019).

1.7 Розпізнавання та оцінка хронічного болю в собак

Хронічний біль має тривалий перебіг і зазвичай пов'язаний із хронічними захворюваннями. Він також може бути наявним за відсутності поточного клінічного захворювання (наприклад, стійкий післяопераційний біль). Оскільки собаки живуть довше, зростає поширеність болісних хронічних станів, таких як OA, захворювання спинного мозку, виліковні форми раку та медичні джерела болю (сечовий міхур, нирки, шлунково-кишковий тракт). Однак молоді собаки з ортопедичними захворюваннями розвитку особливо схильні до хронічного болю з ранніх етапів життя (Блок 2). Захворювання OA (вторинне щодо захворювання розвитку) може бути наявним у молодих собак, і біль, пов'язаний з OA, не є рідкістю в цій популяції. Таким чином, усі собаки будь-якого віку можуть страждати від хронічного болю. Раннє виявлення болю означає більш раннє втручання, включаючи зміни способу життя, які могли б зменшити прогресування цього болісного захворювання. Варіанти лікування хронічного болю є складними, а відповідь на лікування зазнає значної індивідуальної варіації.

Практична оцінка та розпізнавання хронічного болю

Розпізнавання болю є ключовим для ефективного лікування болю. Поведінкові зміни, пов'язані з хронічним болем, можуть розвиватися поступово і бути малопомітними, тому їх може виявити лише людина, знайома з твариною (зазвичай опікун) (Табл. 8). Існує багато інструментів оцінювання болю для оцінки хронічного болю або HRQoL у собак; однак лише деякі з них були валідовані (Belshaw

Табл. 7. Інструменти, що використовуються для скринінгу та оцінки хронічного болю в котів (клінічні метрологічні інструменти, CMI) та оцінки якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (HRQoL)†

Tool	Type	Стан	Коментарі	Основне джерело
Feline Musculoskeletal Контрольний перелік скринінгу болю (Feline MiPSC)‡	Скринінг	ДЗС/OA	Простий контрольний перелік із шести пунктів, які запитують, чи може конкретна активність виконуватися нормально чи ні. Отже, доглядачі відповідають «так» або «ні» на кожен пункт. Якщо будь-який пункт оцінено як «ні» (тобто активність не є нормальною), це має спонукати до подальшого обстеження Доступно за адресою: https://cvm.ncsu.edu/research/labs/clinical-science/comparative-research-pain/clinical-metrology-instruments/ Див. також: https://www.zoetispetcare.com/checklist/osteoarthritis-checklist-cat	(Enomoto et al. 2020)
Скелетно-м'язовий біль у котів індекс (FMPI)‡	CMI	ДЗГ/OA	Найбільш широко вивчений із «готових до використання» CMI (було оцінено на конструктивну валідність, внутрішню узгодженість, надійність та дискримінантну здатність) Оновлена версія, коротка форма FMPI, містить дев'ять пунктів/видів активності, які оцінюють за шкалою Лайкерта від «нормально» до «зовсім ні». Пункти стосуються рухливості та здатності виконувати щоденні активності Доступно за адресою: https://cvm.ncsu.edu/research/labs/clinical-science/comparative-research-pain/clinical-metrology-instruments/	(Benito та ін. 2013a,b, Stadig et al. 2019, Enomoto et al. 2022)
Оцінювання, специфічне для пацієнта (CSOM)‡	CMI	DJD/OA	Широко використовується, але не є готовим опитувальником. Натомість він створюється для кожного окремого випадку, у якому низка видів активності, характерних для кожного kota та домашнього середовища. Ці види активності визначаються разом із доглядачами та відстежуються з часом Доступно за адресою: https://cvm.ncsu.edu/research/labs/clinical-science/comparative-research-pain/clinical-metrology-instruments/	(Lascelles et al. 2007, Stadig et al. 2019)
Монреальський інструмент для котів Тестування артрити для використання власниками (MICAT(C))	CMI	DJD/OA	Попередню валідацію виконано. Включає пункти, що стосуються рухливості, соціальної, ігрової та дослідницької поведінки, само-обслуговування та фізичної підготовки Доступно як додатковий файл до оригінальної статті	(Klinck et al. 2015, 2018)
Формула фізичної функції котів (FPFF)	CMI	DJD/OA	Проведено попередню валідацію. Включає оцінювання чотирьох доменів (загальна активність, рухливість, темперамент і грумінг) Недоступно для завантаження. Пункти описані в статті	(Stadig et al. 2019)
Здоров'я та благополуччя котів (CHEW)	HRQOL	Any	Проведено попередню валідацію. Містить 33 пункти, розподілені на вісім доменів (рухливість, емоції, енергія, залученість, очі, шерсть, апетит, фізична форма) Доступно як додатковий матеріал до оригінальної статті	(Freeman et al. 2016)
Оцінювання якості життя котів	HRQOL	Any	Проведено попередню валідацію. Містить 16 пунктів розподілених на два домени (здорові форми поведінки та клінічні ознаки) Недоступно для завантаження. Пункти описані у статті	(Tatlock et al. 2017)
VetMetrica HRQOL для котів	HRQOL	Any	Проведено попередню валідацію. Містить 20 пунктів розподілених на три домени (життєздатність, комфорт та емоційне благополуччя) Доступний як вебінструмент за платною підпискою (https://www.newmetrica.com/vetmetrica-hrql/). 20 пунктів опитувальника наведено в оригінальній статті	(Scott et al. 2021)

CMI Clinical metrology instrument, COP Cyclophosphamide, vincristine and prednisolone, DJD дегенеративне захворювання суглобів (DJD), OA остеоартрит

†Усі інструменти призначені для заповнення опікунами

‡Рекомендовано для використання в практиці завдяки вищому рівню наукових доказів

et al. 2015, Belshaw & Yeates 2018, Reid et al. 2018a, Lascelles et al. 2019) (Табл. 9). На основі сучасних доказів для використання в практиці рекомендовано Canine Brief Pain Inventory (CBPI) та Liverpool Osteoarthritis in Dogs (LOAD).

Як і в котів (розділ 1.6), у собак використовують інші інструменти, такі як QST та монітори активності. Застосування QST може дати вікно в оцінку хронічного болю (Knazovicky et al. 2016), і було показано, що собаки з OA мають підвищену генералізовану сенсорну чутливість до зовнішніх подразників порівняно з нормальними собаками (Knazovicky et al. 2016). Після валідації парадигми QST-тестування біля клітки можуть стати корисним доповненням до клінічної практики.

1.8 Олігоаналгезія та недоцільна поліфармація

Олігоаналгезія

Олігоаналгезія — це неспроможність розпізнати та забезпечити аналгезію пацієнтам з гострим болем (Wilson & Pendleton 1989) (Блок 3). Детальне обговорення того, як ця проблема може впливати на результати лікування пацієнтів та фізіологічні наслідки, опубліковано в іншому джерелі

Табл. 8. Поведінкові реакції, що включені до оцінювання хронічного болю в котів і собак

Cats

- Загальна рухливість (напр., легкість рухів, плавність рухів) • Здатність виконувати повсякденні види діяльності (напр., гра, полювання, стрибки, користування лотком) • Їжа, пиття • Догляд за собою (напр., дряпання) • Відпочинок, спостереження, розслаблення (наскільки добре кіт може насолоджуватися цими заняттями) • Соціальна активність, що включає • Соціальна активність, що включає людей та інших домашніх тварин • Темперамент

Dogs

- Життєздатність і рухливість (напр., чи собака енергійний, щасливий, активний/млявий, задоволений, грайливий і як собака може лягати, вставати, сидіти, стрибати або переносити фізичне навантаження) • Настрій і поведінка (напр., чи собака уважний, тривожний, замкнутий, сумний, пригнічений, впевнений, грайливий і товариський) • Рівні дистресу (напр., вокалізація (стогін, скімлиння), та реакція на інших собак і людей) • Індикатори болю (напр., рівень комфорту, скутість, кульгавість, ортопедичне обстеження) • Відбиток болю на соматичних структурах (напр., міофасціальне обстеження, патерни м'язового напруження)



Рис. 16. Кіт, який носить монітор активності на основі акселерометра, прикріплений до його нашійника. Рисунок відтворено з Monteiro (2020)



Рис. 17. Приклад кількісного сенсорного тестування в кота із застосуванням монофіламента фон Фрея, який обережно притискають до п'яної подушечки кота, доки не спостерігатиметься поведінкова реакція (наприклад, відсмикування лапи). Максимальна величина сили, використана для виникнення цієї реакції, відома як ноцицептивний поріг. Рисунок відтворено з Monteiro (2020)

(Simon et al. 2017). Неспроможність усунути гострий періопераційний біль може призвести до периферичної та центральної сенситизації й маладаптивного болю (наприклад, персистентного післяопераційного болю) (Kalso et al. 2001, Johansen et al. 2012).

Олігоаналгезія спостерігається у відділеннях невідкладної допомоги людям після рутинних процедур, які не вважаються болючими, у пацієнтів, не здатних вербалізувати біль, або тих, хто не отримує негайної допомоги через неналежну оцінку болю (Todd et al. 2007, Rose et al. 2013, Carter et al. 2016). Деякі з цих факторів або всі вони могли б призводити до олігоаналгезії у ветеринарній медицині. Справді, дослідження виявили, що історично багато собак і котів не отримували анальгетиків, незважаючи на їхній больовий статус і стани (Hansen & Hardie 1993, Dohoo & Dohoo 1996a,b, Wiese et al. 2005), і що біль є надзвичайно поширеним у невідкладних ситуаціях (Wiese et al. 2005, Moran & Hofmeister 2013). Нещодавні дані показують, що періопераційне застосування анальгетиків зросло (Farnworth et al. 2014, Rae et al. 2021). Наприклад, понад 90% ветеринарів у Великій Британії призначали певний тип періопераційних анальгетиків для

Табл. 9. Інструменти, що використовуються для скринінгу та оцінки хронічного болю в собак (клінічні метрологічні інструменти, CMI) та оцінки якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (HRQoL)†

Tool	Type	Стан	Коментарі	Література
Остеоартрит у собак Інструмент стадіювання (COAST)	Скринінг	ОА	Проведено попередню валідацію Складається з трьох окремих кроків для оцінювання собаки, оцінювання суглоба та стадіювання ОА Допомогти ветеринарам раніше виявляти ОА та відстежувати прогресування з часом Доступно за адресою: https://www.galliprantvet.com/us/en/coast- інструменти	(Cachon et al. 2018)
Короткий опитувальник болю у собак (CBPI)‡	CMI	ОА та кістка рак	Валідований інструмент. Складається з 11 пунктів для оцінювання тяжкості болю та впливу болю на функцію, а також загального враження про якість життя. Пункти оцінюються за шкалою Лайкерта Доступно за адресою: https://www.vet.upenn.edu/research/ clinical-trials-vcic/our-services/pennchart/cbpi-tool	(Браун та ін. 2008, 2009)
Liverpool Osteoarthritis in Dogs (LOAD)‡	CMI	ОА	Валідований інструмент. Містить 13 пунктів для оцінювання загальної рухливості та рухливості під час навантаження. Пункти оцінюються за шкалою Лайкерта Доступно за адресою: https://www.galliprantvet.com/us/en/coast- tools	(Walton et al. 2013)
Гельсінкський індекс хронічного болю (HCRP)	CMI	ОА	Проведено попередню валідацію. Складається з 11 пунктів, оцінених за шкалою Лайкерта	(Hiem-Bjorkman et al. 2009)
Сон і нічний непокій — оцінювання (SNoRE)	Сон і нічний непокій	ОА	Попередня валідація була описана. Спочатку шість пунктів, наразі рекомендовано версію з п'яти пунктів (2.0), із запитаннями, зосередженими на сні, які оцінюються за шкалою Лайкерта Доступно за адресою: https://cvm.ncsu.edu/research/labs/ clinical-sciences/comparative-pain-research/labs- porivnyalni-doslidzhennya-boļu-klinični-metroloģični-instrumenti- snore-evaluation/	(Knazovicky et al. 2015, Gruen et al. 2019)
Якість життя, пов'язана зі здоров'ям (HRQoL)	HRQoL	Хронічне захворювання	Валідований інструмент. Найновіша версія містить 22 пункти, розподілені на чотири домени якості життя в собак (Енергійність і завантаженість, щастя і задоволення, активність та Comfortable and Calm and Relaxed) Доступний як веб-інструмент за платною підпискою (https://www.newmetrica.com/vetmetrica-hrql/)	(Reid et al. 2013, 2018b)
Пов'язана зі здоров'ям якість життя (HRQoL)	HRQoL	ОА	Концептуальну основу для оцінки HRQoL було розроблено для інформування потенційного інструменту. Зосереджено на чотирьох доменах (фізичний вигляд, здатність, поведінка та настрій) Інструмент ще недоступний	(Roberts et al. 2021)

CMI Клінічний метрологічний інструмент, DJD Дегенеративне захворювання суглобів (DJD), ОА Остеоартрит

†Усі інструменти призначені для заповнення опікунами. Це не вичерпний перелік доступних інструментів, а лише ті, щодо яких є більше досліджень

‡Рекомендовано для використання в практиці завдяки вищому рівню наукових доказів

Блок 3 Причини олігоаналгезії. За матеріалами Simon et al. (2017)

• Нотатки або інструкції в карті пацієнта, які можуть призвести до суб'єктивного трактування, як-от «аналгетики за потреби (PRN)», замість інструкцій щодо використання об'єктивної системи оцінювання болю (Hansen & Hardie 1993). • Відсутність оцінювання болю, що може призвести до недостатнього контролю болю та недостатнього призначення анальгетиків. • Відсутність підготовки з оцінювання болю в осіб, залучених до першолінійного лікування, як-от ветеринарні медичні сестри, студенти та ветеринарні лікарі невідкладної допомоги (Barletta et al. 2016). • Страх і хибні уявлення щодо зумовлених анальгетиками побічних ефектів. • Відсутність доступності анальгетиків (Berterame et al. 2016). • Відсутність дотримання технічним персоналом вимог щодо застосування анальгетиків (Armitage et al. 2005). • Вид: коти історично отримували менше анальгетиків порівняно з собаками, навіть після однакових хірургічних втручань (Hansen & Hardie 1993, Dohoo & Dohoo 1996a,b, Steagall et al. 2022). • Інші чинники: відсутність у минулому валідованого інструменту оцінювання болю; вартість анальгетиків; потенціал зловживання людьми окремими анальгетиками; відсутність клінічного досвіду або впевненості щодо інструменту оцінювання болю чи лікарського засобу, а також недостатнє знання процедур призначення (Wiese et al. 2005, Moran & Hofmeister 2013, Lorena et al. 2014, Hunt et al. 2015).

рутинні процедури, тоді як післяопераційне застосування анальгетиків для стерилізації канадськими ветеринарами також зросло (Hewson et al. 2006a,b, Hunt et al. 2015). З іншого боку, деякі дослідження показали, що післяопераційні анальгетики все ще не часто застосовуються після стерилізації в деяких країнах (Lorena et al. 2014, Perret-Gentil et al. 2014).

Освіта та підготовка з лікування болю (Mich et al. 2010, Lim et al. 2014, Lorena et al. 2014, Doodnaught et al. 2017), включно з обговоренням альтернативних методів контролю болю, коли аналгетики недоступні (Diep et al. 2020), та використання валідованих інструментів оцінювання болю, необхідні для вирішення проблеми олігоаналгезії.

Поліпрагмазія

Хоча забезпечення адекватного знеболювання є обов'язковим для гарантування добробуту собак і котів із гострим або хронічним болем, важливо відрізнити належну мультимодальну аналгезію від недоречної поліпрагмазії. Поліпрагмазія — це застосування великої кількості лікарських засобів у комбінації без належного обґрунтування, що може призводити до складних лікарських взаємодій та підвищеного ризику побічних ефектів. Наприклад, комбінування препаратів зі подібним впливом на серотонінергічну систему може підвищити ризик серотонінергічного синдрому (Розділ 2.7). Подібним чином, призначення NSAID у комбінації з кортикостероїдом підвищить імовірність побічних ефектів, таких як шлунково-кишкова виразка або перфорація. Хоча мультимодальна аналгезія визнана такою, що покращує забезпечення знеболювання, необачне використання поліпрагмазії може бути дорогим як у клініці, так і в домашніх умовах. Дотримання та прихильність до необхідності давати численні лікарські засоби в різні моменти часу також можуть бути складними. Дослідження, яке вивчало сприйняття доглядачами хронічного болю в собак, виявило, що необхідність давати багато лікарських засобів створювала значне навантаження на доглядача з огляду на витрати, а також практичні аспекти забезпечення своєчасного отримання собаками лікарських засобів (Davis et al. 2019). Введення лікарських засобів тричі на добу часто є непрактичним для доглядачів, що призводить до поганої прихильності. Вище навантаження лікарськими засобами при поліпрагмазії призводить до більшого погіршення взаємин між людиною та твариною. Наприклад, понад половина доглядачів повідомили, що введення ліків їхньому коту змінило їхні стосунки з ним (Taylor et al. 2022).

1.9 Нейропатичний біль

Нейропатичний біль — це біль, що виникає як прямий наслідок ураження або захворювання соматосенсорної системи (Jensen et al. 2011) (Табл. 3). Це дезадаптивне явище, яке включає сенсорну аберантну ектопічну спонтанну активність, нейропластичність, периферичну та центральну сенситизацію, порушену ендогенну інгібіторну модуляцію та активацію глії, серед іншого (Gilron et al. 2015). У ветеринарній медицині нейропатичний біль є недостатньо діагностованим, малозрозумілим та новим синдромом; доступні оглядові статті на цю тему (Grubb 2010, Moore 2016, Epstein 2020). На момент написання не існувало валідованого інструменту для діагностики самого нейропатичного болю. Зазвичай захворювання припускається після детального фізичного та неврологічного обстеження, а також, коли можливо, передовій візуалізації ураженої ділянки, такої як магнітно-резонансна томографія (MPT). Нейропатичний біль слід підозрювати, коли пацієнт є рефрактерним до звичайної аналгетичної терапії та демонструє клінічні ознаки алодинії та/або гіпералгезії; однак гіпоалгезія також може бути присутня залежно від ураження та захворювання (Ruel et al. 2020). QST (Розділ 1.6) у собак з торакопоперековим гризовим випинанням диска (Gorney et al. 2016) та собак з нейропатичними больовими станами показав підвищену полегшеність болю та/або знижене гальмування болю порівняно зі здоровими особами (Ruel et al. 2020); QST може надавати корисну клінічну інформацію при включенні до фізичного/неврологічного обстеження в майбутньому.

У ветеринарних видів описано кілька форм нейропатії, зокрема захворювання спинного мозку, хронічні скелетно-м'язові стани, периферичну нейропатію, персистентний післяопераційний біль (Рис. 18 і 19). Наприклад, ОА може призводити до поширеної центральної сенситизації та виникнення нейропатичного болю (Knazovsky et al. 2016). Діабетична нейропатія котів — це синдром, що розвивається вторинно до діабету та спричиняє плантіградну поставу й нейропатичний біль (Mizisin et al. 1998, Estrella et al. 2008). Chiari-подібна мальформація у кавалер-кінг-чарльз-спанієлів і чихуахуа, серед інших дрібних порід, та сирингомієлія є значущим джерелом нейропатичного болю і пов'язані з боязкою поведінкою та зниженою QoL (Rutherford et al. 2012). Генетичні чинники відіграють роль у цих ста-

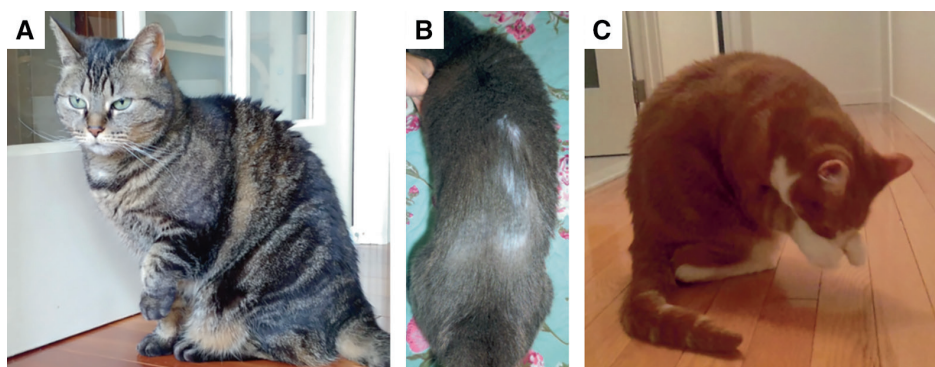


Рис. 18. Приклади котів із нейропатичним болем. (А) Кіт із персистентним післяопераційним болем після оніхектомії. Цей кіт часто тримав ліву лапу піднятою під час сидіння, щоб не спиратися на неї, і не дозволяв торкатися цієї ж лапи через кілька років після операції. (В) Кіт із підозрою на синдром гіперестезії котів. Цей кіт раптово починав вискубувати собі шерсть у ділянці грудно-поперекового відділу та реагував на дотик до цієї ж ділянки, виявляючи ознаки ало-динії. (С) Кіт із синдромом орофасціального болю котів. Цей кіт несамовито тер обличчя передніми лапами та вокалізував «без видимої причини». Рисунок відтворено з Monteiro & Steagall (2019)



Рис. 19. Приклад собаки з нейропатичним болем. Ця 13-річна сука мала остеоартрит кінцевої стадії кількох суглобів. У неї спостерігалася виражена асиметрія м'язової маси та розподілу ваги задніх кінцівок. Вона мала тяжке порушення рухливості та надмірне вилизування задніх лап. Ілюстрація надана Beatriz Monteiro

нах, за яких мальформація черепа та краніоцервікального з'єднання призводить до переповнення паренхіми мозку з наступним болем і порушеннями циркуляції цереброспинальної рідини (Ancot et al. 2018, Knowler et al. 2018). Синдром фелінної гіперестезії (FHS) та орофасціальний больовий синдром (FOPS) — це больові розлади з поведінковими ознаками, що викликають високу підозру на нейропатичний біль (Рис. 18). Клінічні особливості серії випадків із сімома котами з FHS показали хвилеподібні скорочення шкіри над дорсальною поперековою ділянкою, епізоди стрибання й бігу, надмірну вокалізацію, гонитву за хвостом/самокалічення (Batle et al. 2019). Поширеність FOPS висока у бірманських котів порівняно з іншими породами. Фелінний орофасціальний больовий синдром має патофізіологію, подібну до тригемінальної невралгії в людей; він має гострі однобічні епізоди та підозрюваний спадковий компонент, який може бути пов'язаний зі стресом (Rusbridge et al. 2010). Клінічні ознаки можуть бути спровоковані рухом рота або виникати спонтанно і включають дряпання лапою по роті, перебільшені рухи лизання й жування, самокалічення язика, спонтанну вокалізацію з втечею та зниження апетиту.

Лікування нейропатичного болю є складним завданням. У ветеринарній літературі габапентиноїди (габапентин або прегабалін) застосовували як першу лінію лікування нейропатичного болю зі значним покращенням якості життя (QoL) (Plessas et al. 2015, Batle et al. 2019, Sanchis-Mora et al. 2019, Ruel et al. 2020, Schmierer et al. 2020, Thoenner et al. 2020). Нестероїдні протизапальні препарати застосовували в комбінації з габапентиноїдами, коли також підозрювали запальний стан. Антагоністи рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA) (тобто амантадин) також застосовували для лікування ОА у собак (Lascelles et al. 2008) і котів (Shipley et al. 2021). Можна використовувати кілька методів фізичної медицини, зокрема термо- та холодову терапію, акупунктуру та голковколювання тригерних точок, розтягування, масаж і фізичні вправи, хоча вони потребують подальших досліджень на ветеринарних видах (Shah et al. 2015). Необхідні дослідження, що включають різні варіанти лікування при широкому спектрі нейропатичних больових станів, та вивчення потенційного ефекту плацебо. Додаткову інформацію див. у розділі 3.12.

1.10 Орофасціальний та дентальний біль

Згідно з IASP, орофасціальний біль є поширеною формою болю, який відчувається в ділянці обличчя та/або ротової порожнини (IASP n.d.-b). Він може бути спричинений захворюваннями або розладами регіонарних структур, дисфункцією нервової системи або іррадіацією з віддалених джерел (Рис. 20). Орофасціальний біль залучає м'язово-зв'язкові, дентоальвеолярні та/або нейросудинні механізми. Дентальний біль — це тип орофасціального болю, спричинений стоматологічними захворюваннями або болем, що іррадіює в зуби. Існують специфічні відмінності між механізмами дентальної ноцицепції та інших тканин організму. Основний ноцицептивний процес при орофасціальних станах вивчений гірше, ніж інші соматичні сигнальні механізми. Наприклад, пульпа зуба густо іннервована та оточена мінералізованим дентином і емаллю. Остання є аваскулярною, неіннервованою та непористою, утворюючи захисний шар для зуба. Однак у цьому низькоподатливому середовищі та під час запалення мінімальний набряк пульпи призведе до сильного болю, особливо коли емаль пошкоджена.

Орофасціальний біль є поширеною проблемою у ветеринарній медицині через високу поширеність стоматологічних розладів (наприклад, пародонтоз, зламані зуби, стоматит, малоклюзії та новоутворення), що призводять до гострого та хронічного болю, який потенційно впливає на якість життя тварин та зв'язок між власником і домашнім улюбленцем. Комітет з стандартизації стоматології WSAVA опублікував вичерпний документ з цього питання, який містить інформацію про анестезію та знеболювання в стоматології (Niemiec et al. 2020). Також доступні додаткові рекомендації щодо стоматологічного догляду від Американської асоціації лікарень для тварин (Bellows et al. 2019).

Захворювання пародонта є поширеною патологією у практиці собак і котів, і його лікування часто передбачає загальну анестезію та екстракцію зубів. Наприклад, хронічний гінгівостоматит котів характеризується двосторонніми, багатогнищевими або дифузними, крихкими, проліферативними виразковими ураженнями навколо основи язика та піднебінно-язикового відгортання з інтенсивним дискомфортом у ротовій порожнині. Це призводить до анорексії, дисфагії, сіало-

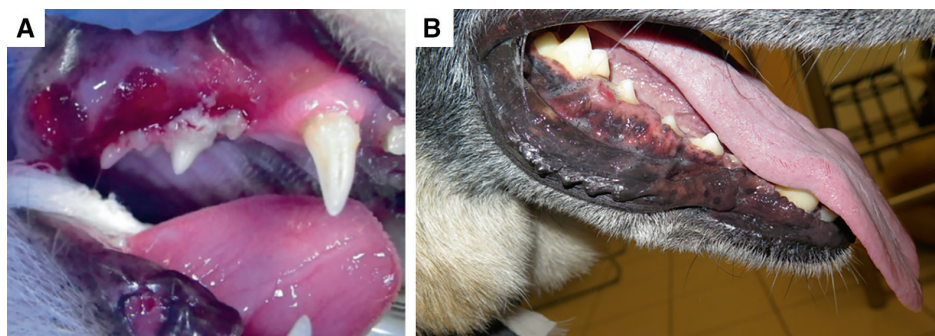


Рис. 20. Приклади станів, що спричиняють орофациальний біль та зубний біль. (А) Кішка з вираженим пародонтитом. Ця кішка починала дряпати лапою біля рота під час їжі. Її було піддано анестезії для проведення стоматологічного лікування, включаючи екстракцію зубів. Опікуни повідомили, що після лікування ці ознаки зникли, і вона стала більш ласкавою. (В) Собака з остеосаркомою правої нижньої щелепи. Собака більше не виявляв зацікавленості в ловлі м'яча, коли опікун кидав його, — заняття, які раніше приносили йому задоволення. Рисунок (А) відтворено з Monteiro & Steagall (2019). Рисунок (В) надано Beatriz Monteiro

реї, галітозу та втрати маси тіла. Це також може спричинити кровотечу з ротової порожнини та часто вимагає повної екстракції зубів (Winer et al. 2016). Інші поширені причини зубного болю включають травму, інфекцію пульпи зуба (пульпіт) або захворювання пульпи, неоплазію, оклюзійну травму, абсцеси, синдром тріщини зуба, переломи та інвазивні хірургічні втручання в ротовій порожнині (наприклад, максилектомії, мандибулектомії тощо). Незважаючи на поширеність, біль у ротовій порожнині/зубний біль усе ще недостатньо розпізнається, недостатньо лікується та ігнорується у практиці дрібних тварин. Однак він привертає увагу як проблема добробуту високого пріоритету (Summers et al. 2019). В огляді електронних записів про здоров'я собак у Великій Британії стоматологічні розлади були віднесені до однієї з трьох хвороб із високим впливом на добробут на основі їхньої високої поширеності, тривалості та тяжкості.

На сьогодні більшість досліджень із цієї теми стосуються місцевих анестетичних блокад та їхнього анестезіозберігального ефекту, але щодо анальгезії та поведінки, спричиненої болем у ротовій порожнині, проведено небагато досліджень. Біль після екстракції зубів має запальну природу й впливає на харчування та харчову поведінку в котів (Watanabe et al. 2019, Watanabe et al. 2020b). Ці пацієнти потребують тривалої опіоїдної терапії (до 72 годин в окремих особин) для контролю болю на додаток до застосування мультимодального протоколу під час операції із використанням опіоїдів, місцевих анестетиків і NSAIDs. Коти демонструють унікальну поведінку, спричинену болем, і стають менш грайливими та активними; посилення на відео поведінки, спричиненої болем, у котів після екстракції зубів доступне в оригінальній публікації (Watanabe et al. 2020b). Подібні дослідження в собак ще не проводилися. Також є підозра, що у ветеринарних видів із больовими станами ротової порожнини спостерігається негативний вплив на їхню QoL та режим сну, як це відбувається в людей (Ferreira et al. 2017). Стани ротової порожнини сприймаються ветеринарними лікарями як важлива причина хронічного болю в собак (Bell et al. 2014); імовірно, те саме стосується котів. Справді, собаки та коти можуть страждати від нейропатичного орофациального болю (див. FOPS у розділі 1.9) або злоякісних і доброякісних пухлин ротової порожнини, що спричиняють хронічний біль (див. розділ 3.14).

IASP зазначила, що багатовимірна природа орофациального болю вимагає міждисциплінарного підходу до його лікування, що призвело до створення Спеціальної групи з інтересів (IASP n.d.-c). Інструменти для оцінки болю, специфічні для виду, не були опубліковані для ветеринарної стоматології. Однак Шкала гримас котячих (Feline Grimace Scale®) продемонструвала добру та відмінну міжспостерігацьку надійність у котів після екстракції зубів (Watanabe et al. 2020a). Прототип композитного інструменту також міг би бути корисним для оцінки болю в собак і котів з оральними та щелепно-лицевими захворюваннями після додаткової валідації (Della Rocca et al. 2019). Підхід до стоматологічного болю є мультимодальним. Більшість діагностичних процедур (наприклад, рентгенографія) у тварин потребують загальної анестезії, а інвазивні та больоті процедури, такі як екстракція зубів, повинні виконуватися під загальною анестезією. Призначення довготривалої терапії НПЗЗ часто потрібне після множинної екстракції зубів, навіть коли періопераційно використовуються опіоїди та методи місцевої анестезії (Bienhoff et al. 2012). У фармакологічному лікуванні хронічного болю розглядаються НПЗЗ, а також centrally діючі анальгетики, такі як габапентин, амітриптилін і трамадол (лише для котів). Приклади стоматологічних протоколів наведено в розділах 2.5 і 3.7.

1.11 Рак

Біль може впливати на онкологічних пацієнтів на всіх стадіях захворювання. Клінічна картина може значно варіювати залежно від локалізації та природи пухлини. Зазвичай пухлини, що уражують ротову порожнину, кістки, сечостатеву систему, очі, ніс, нервові корінці та шлунково-кишковий тракт, спричиняють значний біль (Lascelles 2013), але інші види раку, такі як лімфома, також можуть спричинити біль (Higginson et al. 2013). Біль є більш вираженим при раку, що уражує тканини, які не піддаються компресії, такі як кістка, або коли є компонент нейропатичного болю (Bennett et al. 2012). Незалежно від цього, у міру прогресування раку біль частіше присутній і стає більш вираженим.

У людей з онкологічними захворюваннями біль є одним із найбільш страхітливих і виснажливих симптомів, що уражає від 43 до 63% пацієнтів на всіх стадіях хвороби та до 90% пацієнтів із запущеною стадією захворювання (van den Beuken-van Everdingen et al. 2007). Хоча справжня поширеність болю, зумовленого раком, у дрібних тварин залишається невідомою, можна припустити, що вона є високою, зважаючи на те, що собаки й коти живуть довше, а рак є основною причиною захворюваності та смертності в цій популяції. Біль, зумовлений раком, недостатньо розпізнають і

недостатньо лікують у людей, і те саме, ймовірно, стосується тварин. Опитування за участю ветеринарних лікарів із Великої Британії показало, що 87% погоджуються, що біль, зумовлений раком, недостатньо діагностують, а 66% не погоджуються, що біль, зумовлений раком, легко лікувати (Bell et al. 2014).

Біль у пацієнтів з онкологічними захворюваннями може мати ознаки гострого або хронічного болю, або обох, і за своєю природою є багатовимірним (Табл. 10). Він може бути соматичним або вісцеральним і зазвичай включає запальний та нейропатичний компоненти.

Рак кісток

Рак кісток може бути первинним за своєю природою, наприклад остеосаркома у собак (Рис. 21), або кістка може бути інфільтрована іншими видами раку (наприклад, плоскоклітинним раком ротової порожнини у котів). Остеосаркома — це агресивна та інвазивна злоякісна пухлина кісток, що спричиняє остеолітичні та проліфера-

Табл. 10. Біль при раку є багатофакторним і пов'язаний як із самим захворюванням, так і з процедурами, пов'язаними з раком діагностика та сама терапія, і супутні стани

Чинник, що сприяє болю при раку	Коментарі
Прямий наслідок пухлини	Більшість пухлин є об'ємними утвореннями, які спричиняють некроз тканин, інфільтрацію м'яких тканин або кістки та уражують периферичні нерви. Запальний біль виникає внаслідок ушкодження тканин і запалення. Нейропатичний біль виникає внаслідок залучення або стиснення периферичних нервів чи інших нервових тканин
Нейроімунні взаємодії	Ракова біль також є наслідком біохімічних взаємодій між пухлиною та її середовищем-хазяїном. Складні комунікації між раковими клітинами, імунною системою та периферичною і центральною нервовою системами відіграють фундаментальну роль у потенціюванні росту та поширення пухлин, а також у виникненні та підтриманні ракового болю
Діагностичні процедури Протипухлинні методи лікування	Біопсії, аспірація голкою, ендоскопія та укладання для візуалізації можуть спричиняти тимчасовий біль і дискомфорт Венепункції, хірургічні втручання, хіміотерапія та променева терапія можуть спричинити біль від легкого до важкого включаючи гострий біль, персистентний післяопераційний біль (наприклад, ампутація, торакотомія), спричинену хіміотерапією нейропатію та спричинені опроміненням мукозит і біль
Метастатичне ураження	Пухлини можуть проростати в здорові тканини, як-от при метастазах у кістки
Супутні больові стани	Пацієнти з онкологічними захворюваннями часто мають інші джерела хронічного болю, зокрема остеоартрит і пародонтальну хворобу

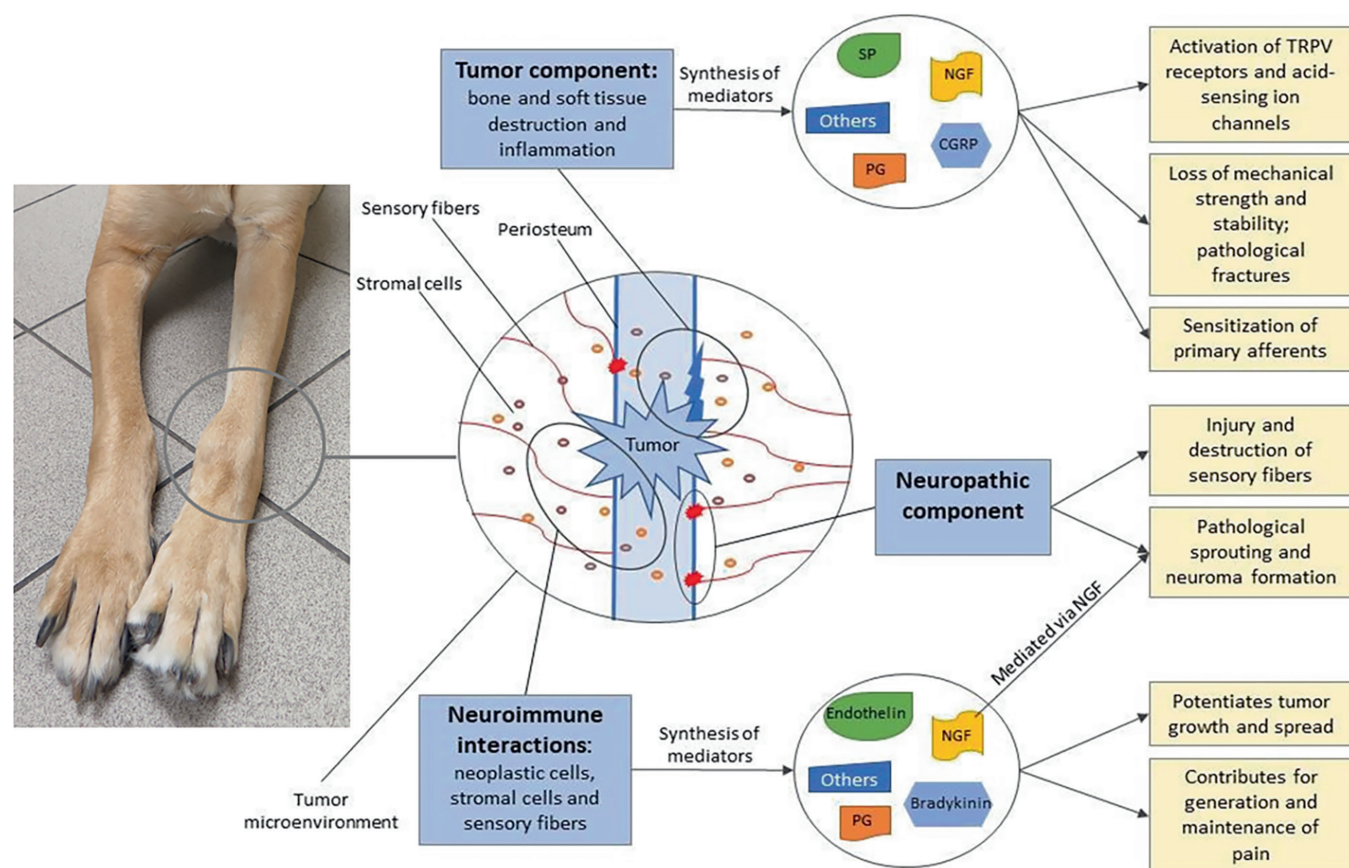


Рис. 21. Собака з остеосаркомою дистального відділу лівої променевої кістки та ілюстрація компонентів, що сприяють периферичній і центральній сенситизації у пацієнтів з раком кісток. SP — субстанція P, NGF — фактор росту нервів, CGRP — кальцитонін-ген-споріднений пептид, PG — простагландини, TRPV — транзиторий рецепторний потенціал ванілоїдного типу. Рисунок модифіковано з Monteiro (2019)

тивні зміни зі схильністю у собак великих і гігантських порід (Simpson et al. 2017). Ці види раку спричиняють сильний біль, і пацієнтів зазвичай діагностують на пізній стадії захворювання. Дослідження собак з остеосаркомою показало, що вони мають генералізовану підвищену больову чутливість порівняно зі здоровими собаками, тобто біль у них відчувається сильніше в усьому організмі. У них спостерігається алодинія в ділянці пухлини та гіпералгезія навколо пухлини й в інших локаціях, а також дисфункція інгібіторних ноцицептивних механізмів. Вони мають низькі показники QoL, знижену рухливість і підвищені порушення сну (Monteiro et al. 2018).

Вісцеральний рак

Вісцеральні пухлини (абдомінальні та торакальні) спричиняють біль, але локалізувати його джерело може бути складно. Він може виникати внаслідок розтягнення та скорочення порожнистих органів, розтягнення капсул паренхіматозних органів або слизових поверхонь, ішемії, спричиненої інвазією пухлини або стисненням вісцерального кровопостачання, або внаслідок стиснення чи інвазії нервових структур, що іннервують нутрощі, чи інших структур, таких як зв'язки, судини або брижа (Wordliczek & Zajackowska 2013).

1.12 Взаємодія харчування та болю

Дієта, ожиріння та біль при ОА нерозривно пов'язані у собак і котів (Frye et al. 2016, Maniaki et al. 2021). Зменшення болю, пов'язане зі зниженням маси тіла, було задокументовано у собак (German et al. 2012). Інформація щодо оцінювання кондиції тіла та мускулатури доступна за посиланням <https://wsava.org/global-guidelines/global-nutrition-guidelines/>.

Поясненнями міцного зв'язку між ожирінням і болем при ОА є підвищене механічне навантаження внаслідок надмірної ваги та метаболічні зміни, зумовлені прозапальними медіаторами, що походять з жирової тканини (Tvarijonaviciute et al. 2012, Van de Velde et al. 2013, Barić Rafaj et al. 2017). Ожиріння саме по собі є запальним станом, а жир — це активний «орган», який вивільняє значні кількості цитокінів.

Відомо також, що ожиріння впливає на мікробіом кишечника, який, у свою чергу, впливає як на біль, так і на перебіг захворювання (Schott et al. 2018). Мікроорганізми кишечника взаємодіють з нервовою системою (нейроендокринно-імунна вісь) і впливають на регуляцію болю (Guo et al. 2019). Хронічні больові стани характеризуються нейрозапаленням, яке сприяє хронічному болю і, у свою чергу, спричиняє подальше нейрозапалення (Nijs et al. 2020). Дієта також може сприяти нейрозапаленню через взаємодію кишківник-мозок та зміну мікробіому. Таким чином, окрім самого ожиріння, яке змінює відчуття болю, зміни в дієті розглядаються як спосіб модуляції відчуття болю. Однак особливості дієтичних втручань для зміни болю в людей залишаються неясними. Деякі дослідження показують, що дієти з низьким вмістом клітковини та високою енергетичною щільністю пов'язані з оксидативним стресом, некрозом клітин і пошкодженням тканин по всьому організму через прозапальну центральну імунну сигналізацію та активацію гліальних клітин (Brain et al. 2021). Інші демонструють користь кетогенних дієт, багатих на енергетичну щільність і білок, для знеболення та зменшення запалення (Field et al. 2021, Ruskin et al. 2021). Деякі види мікроорганізмів кишечника можуть продукувати триптофан, підвищуючи серотонінову аналгезію, тоді як інші можуть продукувати агоністи NMDA-рецепторів, сприяючи центральній сенситизації (Nijs et al. 2020). Хоча конкретних даних щодо використання мікробіоти для контролю болю бракує, застосування пробіотиків у ветеринарній медицині розширюється, і кілька досліджень показують користь для різних шлунково-кишкових і метаболічних станів (Grzeskowiak et al. 2015).

Існує зв'язок між ожирінням, запаленням, рівнем глюкози та болем (Elma et al. 2020). Певну роль можуть відігравати численні дієтичні добавки, які зменшують ентеральне (та системне) запалення, але результати суперечливі (див. розділ 2.12). Нутритивна корекція та фармакологічні блокатори нейрозапалення, зумовленого харчуванням, можуть мати перспективу в лікуванні хронічного болю. Наразі докази вказують на контроль ожиріння як найбільш доведений метод контролю болю (Impellizeri et al. 2000, Smith et al. 2006).

Гострий біль також може впливати на споживання їжі та харчову поведінку. Споживання сухого та м'якого корму було вірогідно нижчим у котів, які відчували біль після множинних екстракцій зубів, порівняно з котами після чищення зубів або мінімальних екстракцій зубів (Watanabe et al. 2019). Крім того, «труднощі із захопленням сухого корму» під час годування та «струшування головою» після годування часто спостерігалися у котів після множинних екстракцій зубів протягом до 6 днів після операції (Watanabe et al. 2020b).

1.13 Сприйнятний рівень болю, пов'язаний з різними станами

Розподіл станів за категоріями (Табл. 11) призначений лише як орієнтир. Біль може варіювати залежно від пацієнта, стану та його тяжкості. Кожного пацієнта слід оцінювати індивідуально. Також важливо пам'ятати, що «історія болю» або «пам'ять про біль» пацієнта впливає на біль, який можна очікувати при поточному стані, що лікується – наявність в анамнезі попереднього або тривалого болю у пацієнта, як очікується, підсилить біль, пов'язаний з будь-яким новим станом або хірургічним втручанням (тобто гострий біль на тлі хронічного).

1.14 Поширені хибні уявлення про біль

Опіоїди спричиняють пригнічення дихання у собак і котів у стані неспання

Неправда. Це хибне уявлення виникло через те, що люди надзвичайно чутливі до пригнічувального впливу опіоїдів на дихання. Опіоїди рідко спричиняють серйозні побічні ефекти в періанестезійний період, коли використовуються відповідні дози (Wagner et al. 2003). Однак у хворих тварин опіоїдні препарати слід титрувати для досягнення аналгезії, що мінімізує ризик дихальної ком-

Табл. 11. Приклади медичних і хірургічних станів та їхній очікуваний сприйманий рівень болю

Від сильного до нестерпного	Тромбоз сідла аорти Суставні або патологічні переломи Рак кістки Опікова травма Інфаркт/пухлини центральної нервової системи Абляція вушного каналу Остеосинтез при значному ушкодженні м'яких тканин Гіпертрофічна остеодистрофія Запалення (поширене, напр. перитоніт, фасціїт) Ампутація кінцівки Менінгіт Некротизуючий панкреатит або холецистит Нейропатичний біль (компресія/запалення нерва, грижа міжхребцевого диска тощо) Спінальна хірургія
Помірний або сильний (варіює залежно від ступеня захворювання або ушкодження)	Тромбоз/ішемія Капсулярний біль внаслідок органомегалії Абразивне ураження/виразка рогівки Коригувальна ортопедична хірургія (остеотомії; хірургія зв'язок; відкриті артротомії) Дистоція Ранні або вирішальні стадії ушкоджень/запалення/захворювання м'яких тканин Обширна резекція та реконструкція для видалення маси Обмороження Глаукома Розтягнення порожнистого органа Імуноопосередкований артрит Хвороба міжхребцевого диска Мастектомія Мастит Мезентеріальний, шлунковий, тестикулярний або інший перекут Муковіт (включаючи муковіт, асоційований з променевою терапією) Оральний рак Паностит Перитоніт/Плеврит Стоматит Травма (тобто ортопедична, велика травма м'яких тканин, голови) Обструкція сечоводу, уретри/жовчних шляхів
Помірний	Увеїт Цистит Стоматологічні захворювання Артроскопія та лапароскопія Остеоартрит (може бути тяжким, якщо залучений нейропатичний біль; термінальні стадії) Оваріогістеректомія Ушкодження м'яких тканин (тобто менш тяжкі, ніж зазначені вище)
Від легкого до помірного	Обструкція уретри Абсцеси та їх лікування Кастрація Грудні дренажі Стоматологічні захворювання Цистит Отит Поверхневі рвані рани

Стани наведено в алфавітному порядку, а не за ступенем тяжкості. Можлива індивідуальна варіабельність, і біль слід оцінювати та визначати в кожному конкретному випадку

промісії. Рекомендовано ретельне спостереження та моніторинг (наприклад, частота й глибина дихання, пульсоксиметрія) у тварин із пригніченням свідомості, з внутрішньочерепною патологією (наприклад, після черепно-мозкової травми), а також у брахіцефальних порід, особливо за синдрому брахіцефальної обструкції дихальних шляхів.

У пригнічених тварин є ризик аспіраційної пневмонії

Правда. Причина аспіраційної пневмонії (АП) у собак і котів є багатофакторною і може виникати в періопераційному періоді. У ретроспективному (аналіз уже наявних даних) дослідженні 18% котів з діагнозом АП були під анестезією (Levy et al. 2019). У великому багатоцентровому ретроспективному (аналіз уже наявних даних) дослідженні собак, яким проводили седацію або анестезію, частота АП становила 0,17% (Ovbey et al. 2014). У тому дослідженні випадок регургітації або застосування гідроморфону були достовірно пов'язані з розвитком АП. Пацієнти з паралічем гортані, дисфункцією стравоходу та брахіцефальним синдромом, або ті, яким проводять специфічні хірургічні втручання (наприклад, лапаротомію, хірургію верхніх дихальних шляхів, нейрохірургію, торакотомію та ендоскопію), мають підвищений ризик розвитку АП (Ovbey et al. 2014, Darcy et al. 2018). Хоча жодне дослідження не встановлює причинно-наслідкового зв'язку між рівнем свідомості (наприклад, пригнічена свідомість проти повного пробудження) та розвитком АП, видається інтуїтивно зрозумілим, що тварини з пригніченою свідомістю менш імовірно мають швидкі та ефективні ларингеальні рефлексі для захисту дихальних шляхів.

Високі дози інтраопераційних опіоїдів можуть спричиняти проблеми

Може бути правдою. Інтраопераційні опіоїди є корисними, оскільки вони зменшують потреби в анестетиках і забезпечують аналгезію. Пригнічення дихання може виникнути внаслідок поєднаної дії з анестетичними препаратами, але легко коригується ручною або механічною вентиляцією. Проблеми можуть виникати під час виходу з анестезії; в одному дослідженні майже 25% собак, які отримували постійну інфузію фентанілу інтраопераційно під час ортопедичних втручань, мали післяанестезійну дисфорію (Becker et al. 2013).

Опіоїди, особливо у високих дозах, якщо їх застосовують як єдиний анальгетик під час процедури, можуть потенціювати центральне сенситизування болю через активацію глії (тобто опіоїд-індуковану гіпералгезію). Це не було підтверджено у ветеринарній медицині, але може призводити до зростання ескалації дози, недостатнього знеболювання, а в деяких випадках — до гіпералгезії (Colvin et al. 2019).

Нестероїдні протизапальні препарати (NSAIDs) токсичні для собак і котів

Неправда. Запалення є поширеним компонентом гострого та хронічного болю, тому NSAIDs є ключовим компонентом лікування. NSAIDs широко застосовують для полегшення короточасного та довготривалого болю у численних тварин у всьому світі. Знеболювальні переваги переважають потенційні ризики. Переваги та недоліки застосування NSAIDs у тварин із порушеною функцією печінки та прогресуючою хворобою нирок необхідно ретельно зважувати. Найчастіше повідомлюваними небажаними явищами у собак є блювання, діарея та анорексія (Monteiro-Stegall et al. 2013). Кожного пацієнта слід обстежити на наявність потенційних факторів ризику перед застосуванням і спостерігати під час лікування. Багато NSAIDs, ліцензованих для застосування у людей, мають вузьке терапевтичне вікно у тварин, тому їх слід застосовувати з обережністю або взагалі не застосовувати у тварин. Там, де доступні схвалені препарати для конкретного виду, їм слід віддавати перевагу.

Якщо я усуну біль, тварина почне рухатися, буде активнішою та пошкодить лінію швів/ділянку загоєння перелому

Неправда. Дозволяти тваринам відчувати біль для контролю рухливості після операції є неетичним. Там, де потрібно контролювати активність, слід застосовувати інші засоби (наприклад, утримання в клітці, контрольовані прогулянки на повідку). У собак післяопераційне обмеження рухливості полегшували за допомогою призначення trazodone (Gruen et al. 2014). Контрольоване навантаження з опорою є важливим для післяопераційного ортопедичного відновлення, щоб забезпечити належне загоєння кістки та підтримати м'язову масу для підтримки кінцівки. Відсутність навантаження з опорою призводить до порушення загоєння кістки, атрофії м'язів та контрактури. Без застосування анальгетиків рух і фізична терапія можуть бути надто болючими. Якщо біль, пов'язаний з абдомінальними або торакальними розрізами, не усунуто, нормальна вентиляція може бути порушена.

Новонароджені не відчувають болю

Неправда. Є переконливі докази на підтвердження того, що новонароджені люди відчувають біль і, можливо, насправді чутливіші до болю, якщо його не лікувати. Це може призвести до довготривалого страждання (Anand 2001). Дослідження з функціональною МРТ у новонароджених немовлят свідчать, що деякі ознаки болю подібні до таких у дорослих (Ranger & Brunau 2015). Виходячи з подібності нейроанатомії між ссавцями, слід припустити, що новонароджені собаки й коти можуть відчувати біль, хоча він може відрізнятися від відчуття болю в дорослих.

Аналгетики маскують ознаки погіршення стану пацієнта або перешкоджають належній діагностиці чи подальшому спостереженню

Неправильно. Якщо пацієнт відчуває біль, аналгетики виправдані з етичних міркувань і для зменшення пов'язаних із болем несприятливих фізіологічних ефектів, таких як тахікардія, тахіпное, низький дихальний об'єм та ілеус. Аналгетики слід застосовувати якомога швидше після фізикального обстеження. У деяких пацієнтів обстеження може бути неможливим, доки їхній біль не буде полегшено. Системно введені аналгетики (наприклад, опіоїди) забезпечать полегшення, але навряд чи повністю усунуть біль, спричинений гострою травмою або в екстрених хірургічних випадках (наприклад, сильний вісцеральний біль внаслідок розширення та завороту шлунка). Можна застосовувати опіоїди короткої дії та титрувати їх до ефекту, щоб дозволити оцінити пацієнта, забезпечити належне полегшення болю з мінімальною седатцією (наприклад, неврологічне обстеження).

Анестетики є анальгетиками і, отже, запобігають болю

Хибно

Такі препарати, як інгаляційні (наприклад, ізофлуран, севофлуран) та ін'єкційні анестетики (наприклад, пропофол, альфаксалон), блокують сприйняття болю і в деяких підручниках згадуються як анальгетики. Однак вони не є антиноцицептивними засобами та класичними анальгетиками. Тому ноцицепція (трансдукція, передача та модуляція) все ще відбувається під час загальної анестезії, якщо виникають ноцицептивні стимули і не вводяться антиноцицептивні препарати. Після пробудження пацієнт відчуватиме біль (свідому емоцію з нейроендокринними змінами).

Знеболення зосереджене виключно на застосуванні лікарських засобів

Неправильно. Підхід до гострого та хронічного болю має бути інтегративним, тобто поєднувати фармакологічні та нефармакологічні методи лікування. Приклади немедикаментозних методів лікування включають, але не обмежуються, акупунктуру, медичний масаж, діету, нутри-

ційні добавки чи суплементи, фізичну реабілітацію, а також догляд і підтримувальну терапію. Кріотерапія або холодове лікування (Розділ 2.10) є ефективним і недорогим методом (Wright et al. 2020). Так само як застосування комбінацій анальгетичних препаратів називають мультимодальним, використання фармакологічних і нефармакологічних методик також є мультимодальним і, ймовірно, забезпечує додаткові переваги для пацієнта.

Фізичні вправи протипоказані пацієнтам із болем у суглобах

Неправда. Дозовані фізичні вправи зменшують больовий досвід при різних типах гострого болю та деяких типах хронічного болю (Naugle et al. 2012). Дослідження демонструють, що фізичні вправи активують різні ендogenousні антиноцицептивні нейромодуляторні системи, такі як опіоїдна, оксиду азоту, серотонінова, катехоламінова та ендоканабіноїдна (Santos & Galdino 2018). Фізичні вправи також сприятливо впливають на структуру й функцію хряща; рухливість м'язів, фасцій, сухожилків і зв'язок; структуру й функцію кістки та міжхребцевого диска. Малорухливість підвищує больову чутливість із різних джерел у м'яких тканинах (Langevin et al. 2018). Дозовані фізичні вправи, ізометричні вправи та вправи на рівновагу, вправи на обсяг руху та зміцнення, плавання й вправи на підводній біговій доріжці можуть бути корисними.

Тварини під седацією навряд чи відчують біль

Неправда. Сedaція лише маскує поведінкові ознаки болю та нашу здатність розпізнавати й оцінювати біль. Сedaція неанальгетичними препаратами призводить до того, що пацієнти зовні виглядають комфортно, однак якби їх обстежили (наприклад, пальпація ділянки хірургічного втручання), вони, ймовірно, відчували б біль. Сedaція може бути бажаною, але її слід досягати комбінацією анальгетиків і седативних засобів або транквілізаторів чи анальгетика із седативними властивостями (наприклад, dexmedetomidine, butorphanol), і пацієнт повинен проходити регулярну оцінку болю.

Будь-яке порушення рухливості є наслідком болю

Неправда. Біль, пов'язаний з ОА/DJD, є поширеною причиною порушення рухливості в собак і котів. Однак існують й інші причини, зокрема дегенеративна мієлопатія, геріатричний параліч гортані, полінейропатія, діабетична нейропатія в котів, атаксія внаслідок вестибулярного захворювання та надмірно вирощені кігті. Ослаблення зору або сліпота можуть порушувати дослідницьку поведінку тварини. Диференціація болю від інших форм слабкості чи порушення рухливості має вирішальне значення для оцінки QoL.

Добавки та трави є натуральними, тому завжди безпечні для використання

Неправда. Багато опікунів і ветеринарів підтримують використання трав і добавок як допоміжного лікування болю. Важливо бути добре обізнаним про ці продукти, включаючи їхні побічні ефекти та взаємодії з фармакологічними засобами. Лише те, що речовина є натуральною, не свідчить про безпечність, як показують підручники з токсичних рослин. Наприклад, серотоніновий синдром, спектр клінічних ознак, спричинених підвищеним рівнем серотоніну, ймовірно, є найпоширенішою несприятливою подією, про яку повідомляють при застосуванні таких добавок, як звіробій (*Hypericum perforatum*). Серотоніновий синдром може виникнути внаслідок передозування або через те, що пацієнт уже отримує інші препарати (наприклад, кломіпрамін, флуоксетин, тразодон), які змінюють рівень серотоніну (Mohammad-Zadeh et al. 2008, Almgren & Lee 2013). Фітопрепарати, такі як босвелія та канабіноїди, можуть змінювати ферменти печінки та швидкість метаболізму інших препаратів.

Американське товариство анестезіологів (2015) рекомендує відмінити багато трав і добавок перед анестезією та хірургічним втручанням; це стосується часнику, гінкго, женьшеню та вітаміну Е, які можуть підвищити кровоточивість, а також кави та валеріани, які можуть подовжити дію деяких анестезувальних препаратів.

РОЗДІЛ 2

2.1 Загальні підходи до лікування болю

Біль — це складна хвороба. Це неприємний досвід, що охоплює сенсорний та емоційний компоненти і є унікальним для кожної окремої особини. Біль найкраще лікувати рано і за надійним протоколом. Коли біль уже добре встановився, лікувати його важче. Очевидно, що це не завжди можливо, але коли можливо, профілактика має бути в центрі знеболювального плану. У лікуванні болю мета полягає в тому, щоб усунути його або, принаймні, звести до мінімуму.

Терміни «превентивна аналгезія» та «профілактична аналгезія» можуть вводити в оману. Превентивна аналгезія означає введення аналгетичних препаратів до пошкодження/травмування тканин (тобто передопераційно). Профілактична аналгезія є більш доцільним клінічним підходом, оскільки вона передбачає введення аналгетиків до, під час та після операції. Вона враховує чинники в усі периопераційні моменти, які можуть сприяти периферичній та центральній сенситизації, і включає будь-які периопераційні аналгетичні методи/препарати для знеболювання (Dahl & Kehlet 2011). Препарати, які часто використовують для профілактичної аналгезії, включають NSAIDs, місцеві анестетики, опіоїди, агоністи альфа-адренорецепторів, антагоністи NMDA (наприклад, кетамін) та габапентин. Холодова терапія є найдоступнішим нефармакологічним варіантом, який застосовують післяопераційно (Wright et al. 2020). Ці методи лікування зменшують вираженість периопераційного болю та можуть сприяти зниженню поширеності стійкого післяопераційного болю.

Мультиmodalна аналгезія полягає у застосуванні фармакологічних і нефармакологічних методів лікування (інтегративний підхід). Одночасне застосування препаратів і методів лікування, що діють на різних ділянках ноцицептивного шляху, забезпечує оптимальне знеболювання. Оскільки вони впливають на різні механізми болю, можна застосовувати нижчі дози кожного препарату, мінімізуючи виникнення побічних ефектів. Вибір препарату(ів) для лікування болю залежатиме від основної причини болю, його тяжкості та тривалості. Необхідне знання фармакології препаратів для кожного виду та для пацієнтів різного віку і фізичного стану. Наприклад, фармакокінетичні профілі препаратів, імовірно, відрізнятимуться у дорослих тварин, педіатричних пацієнтів (цуценят і кошенят віком <12 тижнів), геріатричних пацієнтів (собак і котів, які досягли >75% очікуваної тривалості життя) та пацієнтів із супутніми захворюваннями, що може змінювати схеми дозування. Фармакокінетичні дані не слід екстраполювати з одного виду на інший, особливо між собаками та котами.

Нефармакологічні методи лікування слід додавати до протоколу знеболювання, коли це практично можливо. Позитивні емоції відіграють значну роль у зменшенні болю. Заохочуються всі заходи для зменшення стресу, страху й тривоги, а також для забезпечення позитивної психічної та фізичної стимуляції. У периопераційному періоді до них належать забезпечення теплого, чистого й зручного підстилання в тихому середовищі, лагідне погладження та позитивна взаємодія з твариною, надання котам місць для схованок і підвищених поверхонь, частим вигулюванням собак, якщо це можливо, тощо. При хронічному болю до них належать підвищення фізичної активності шляхом стимулювання ігрової поведінки, заохочення позитивної взаємодії для зміцнення зв'язку між людиною та твариною, а також збагачення середовища.

Гострий біль

Гострий біль виникає внаслідок травматичної, хірургічної або інфекційної події. Періопераційний біль є класичним прикладом гострого болю. Його можна розділити на чотири ключові часові точки: передопераційний; інтраопераційний; безпосередній післяопераційний («у лікарні»); та пізніший післяопераційний період («вдома», «фаза загоєння»). План аналгезії впливає на ступінь післяопераційного болю. Ведення періопераційного болю має включати препарати з кількох різних класів, застосовуючи концепції превентивної та мультиmodalної аналгезії. Знеболювання також можна забезпечити немедикаментозними методами терапії, включаючи холодову терапію, акупунктуру, пасивні вправи на діапазон рухів, масаж, лікувальну фізкультуру, гідротерапію, ультразвук та електричну стимуляцію (Tick et al. 2018). Сестринський догляд, включаючи ретельний облік фізичного середовища, догляд за раною, спорожнення сечового міхура та взаємодію людини й тварини, важливий для покращення досвіду перебування в лікарні (Розділ 2.13).

На ступінь періопераційного болю можуть впливати хірургічна техніка (Xu & Brennan 2010) та локалізація. Делікатне поводження з тканинами та методи, що мінімізують травму (наприклад, малі розрізи; малоінвазивна хірургія, така як артроскопія та лапароскопія), слід застосовувати за можливості (Culpr et al. 2009). Коли запалення або хронічний біль присутні до операції (наприклад, піометра, рак або ОА), ступінь болю під час та після операції може бути більшим, що вимагає частішого або вищого дозування аналгетиків протягом тривалішого періоду. Це часто описують як «гострий на тлі хронічного» біль. Шкали болю можна використовувати для оптимізації схем аналгезії.

Хронічний біль

Хронічний або маладаптивний біль може бути пов'язаний з основним захворюванням або існувати самостійно. У людей хронічний біль часто супроводжується страхом, тривогою, депресією та гнівом, які можуть посилювати біль та його негативний вплив на якість життя пацієнта. Хоча він може вражати пацієнтів будь-якого віку, геріатричні тварини страждають частіше. Поведінкові зміни, пов'язані з хронічним болем, мають підступний початок і є малопомітними, їх часто не діагностують або помилово сприймають як «просто старіння» (Monteiro & Steagall 2019b). Ветеринарні лікарі, які лікують тварин із хронічними захворюваннями (наприклад, тривалий отит, хронічні рани, запальні захворювання кишечника, ОА), завжди повинні враховувати потенціал супутнього хронічного болю. Підхід до лікування залежить від основної причини болю, його тривалості та того, наскільки добре він контролювався раніше. Хронічний біль може проявлятися гострими загостреннями раніше добре контрольованого болю («гострий на тлі хронічного» біль). Мультиmodalний підхід, ймовірно, буде найефективнішим, і навчання доглядальників є надзвичайно важливим, особливо щодо очікувань від лікування та прогнозу. Основним методом лікування хронічного болю є НПЗП; однак докази зроста-

ють щодо інших методів терапії, таких як моноклональні антитіла. Також слід розглядати ад'ювантну терапію та приділяти підвищену увагу методам лікування, які можуть зменшити поширену сенситизацію.

При хронічному болю власники тварин відіграють надзвичайно важливу роль і залучаються як частина команди охорони здоров'я. Наприклад, саме вони спостерігають за твариною в домашніх умовах, заповнюють оцінювані власниками СМІ та записують відео для надсилання ветеринарній команді. Вони також контролюють ефективність лікування, вводять анальгетики та вносять зміни в середовище тварини (тобто модифікації середовища; Рис. 22) і спосіб життя (наприклад, контроль ваги та фізичну активність).

2.2 Опіоїди

Що це таке

Опат — це лікарський засіб, природно отриманий з квітучої рослини маку олійного. Термін «опіоїд» є ширшим і охоплює опати, а також позначає будь-яку речовину, природну або синтетичну, яка зв'язується з опіоїдними рецепторами. Упродовж багатьох років опіоїди були наріжним каменем лікування гострого болю у ветеринарній медицині. Вони різняться за своєю рецепторною специфічністю, потенцією та ефективністю, що зумовлює різні клінічні ефекти. Опіоїди зазвичай поділяють на чотири групи: повні агоністи (morphine, methadone, fentanyl та його похідні, pethidine (meperidine) тощо), агоністи-антагоністи (butorphanol і nalbuphine), часткові агоністи (buprenorphine) та антагоністи (naloxone, nalmefene і naltrexone). Остання група позбавлена агоністичної активності. Опіоїди мають високу ефективність і є надзвичайно безпечними для тварин, частково завдяки їхній оборотності (Simon & Steagall 2017). Більшість опіоїдів є контрольованими або рецептурними речовинами, і в деяких країнах вони недоступні ветеринарам. Вони вважаються основними життєво необхідними лікарськими засобами згідно з Переліком основних лікарських засобів WSAVA для котів і собак (Steagall et al. 2020a). Індивідуальна варіабельність відповіді після введення опіоїдів може спостерігатися через відмінності фармакокінетично-фармакодинамічних ефектів, статі, віку, генотипу, типу та кількості опіоїдних рецепторів і їхнього розподілу в ЦНС, а також механізмів транспорту в мозок. Наприклад, метаболіт tramadol (O-desmethyl-tramadol; метаболіт M1) має опіоїдну активність, але здатність метаболізувати tramadol до цього метаболіту є видоспецифічною. Введення tramadol собакам, на відміну від котів і людей, не призводить до значущих концентрацій цього метаболіту в плазмі (Perez Jimenez et al. 2016) (див. розділ 2.7).

Механізм дії

Опіоїди зв'язуються з опіоїдними рецепторами [μ (мю), κ (каппа), δ (дельта), ноцицептиновими та їхніми підтипами] в центральній і периферичній нервовій системі, пригнічуючи вивільнення збуджувальних нейромедіаторів з аферентних волокон у спинному мозку, чим пригнічують синаптичну передачу ноцицептивних стимулів. Постсинаптично посилений вихід калію (K^+) спричиняє нейрональну гіперполяризацію проєкційних нейронів спинного мозку та пригнічує висхідні ноцицептивні шляхи. Опіоїди не впливають на моторну функцію чи пропріоцепцію (Simon & Steagall 2017).

Показання

Опіоїди спричиняють аналгезію, ейфорію, мідріаз (у котів) або міоз (у собак), седацію або збудження (дисфорію) та низку інших фізіологічних ефектів залежно від виду тварини. Їх застосовують для лікування болю середньої та сильної інтенсивності. Їхні анальгетичні ефекти залежать від опіоїдного препарату, дози, шляху введення, системи доставки та виду, якому вводять препарат (Hofmeister & Egger 2004).

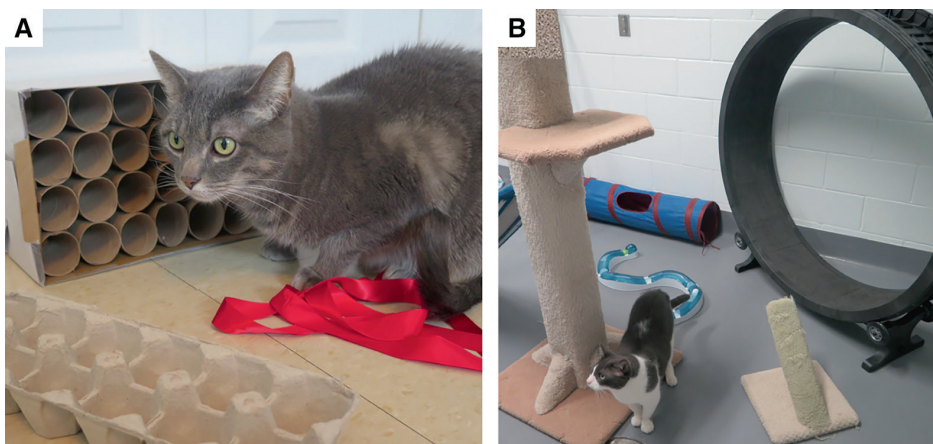


Рис. 22. Стратегії модифікації середовища. (А) Приклади саморобних засобів для фізичної та розумової стимуляції котів. Можна використовувати стрічки від подарункового пакування, пакети з-під покупок і різноманітні коробки, а численні ідеї доступні онлайн. Зауважте, що не слід використовувати мотузки й нитки через ризик випадкового проковтування, що призводить до лінійного стороннього тіла. На цьому зображенні для створення «кормушки-головоломки» використано коробку з-під взуття та рулони туалетного паперу. Сухий корм розподіляють по рулонах туалетного паперу, і кіт має шукати та діставати їжу. Як альтернативу, корм можна покласти в яєчні лотки. Стратегії, що збільшують час споживання їжі, сприяють насиченню та контролю ваги. (В) Приклади комерційно доступних котячих будиночків, тунелю, стовпчика для дряпання, кормушки-головоломки та бігового колеса. Рисунок (А) надано Beatriz Monteiro. Рисунок (В) відтворено з Monteiro (2020)

Опіоїди широко застосовують у періопераційному періоді як частину мультимодальної та превентивної аналгезії, а також задля їхнього анестезіозберігального ефекту (тобто зменшення потреби в інгаляційних анестетиках) (Табл. 12). Їх також широко вводять у невідкладних станах і у відділеннях інтенсивної терапії (тобто при панкреатиті, опіках, травмі, менінгіті). Епідуральне введення морфіну використовують для забезпечення післяопераційної аналгезії в клінічних умовах. Опіоїди рідко спричиняють збудження («морфінова манія») у котів, якщо використовують належні дози та інтервали дозування. Седация зазвичай виникає у собак і найчастіше у геріатричних, педіатричних та критично хворих пацієнтів. Перевагу надають внутрішньовенному (в/в) та внутрішньом'язовому (в/м) введенню (Steagall et al. 2006); однак бупренорфін і метадон можна вводити пероральним трансмукозальним шляхом для забезпечення антиноцицепції у котів. Пероральні опіоїди мають надзвичайно низьку біодоступність у собак і котів, тому їх не слід застосовувати для аналгезії.

Дослідження показали, що кошенята та дорослі коти можуть по-різному реагувати на введення опіоїдів. Величина антиноцицепції була незмінно більшою в котів у віці 12 місяців порівняно з 6 місяцями. У тому дослідженні гідроморфон забезпечував коротшу тривалість і меншу величину антиноцицепції в тих самих котів у віці 6 місяців порівняно з 9 і 12 місяцями. Ці результати свідчать, що 6-місячні кошенята можуть потребувати частішого дозування опіоїдів, ніж дорослі (Simon et al. 2019).

Побічні ефекти

Побічні ефекти можуть включати нудоту та блювання, дисфорію, задишку (у собак), брадикардію, вивільнення гістаміну [морфін і пети́дин (меперидин), особливо при швидкому внутрішньовенному введенні], нетримання/затримка сечі (після епідурального введення морфіну) та пригнічення дихання. Однак побічні ефекти зазвичай пов'язані з високими дозами. Рідше можна спостерігати зниження апетиту, неспокій, запор та гіпотермію або гіпертермію (найчастіше після гідроморфону у котів). Будь-який із цих побічних ефектів легко усувається шляхом ретельного титрування налоксону або буторфанолу (Табл. 12). Однак аналгезія також може бути усунена.

Табл. 12. Рекомендації щодо застосування опіоїдних анальгетиків та опіоїдного антагоніста налоксону в котів і собак†

Опіоїдний анальгетик	Собаки – дози та частота	Коти – дози та частота	Шлях введення	Коментарі
Морфін	0,3–0,5 мг/кг кожні 2–4 години	0,2–0,3 мг/кг кожні 4–6 годин	im	Повільне внутрішньовенне введення можливе після розведення препарату. Однак може виникнути вивільнення гістаміну
Пети́дин (меперидин)	3 до 5 мг/кг кожні 1 до 2 години	3 до 5 мг/кг кожні 1 до 2 години	im	Не вводити внутрішньовенно через вивільнення гістаміну
Метадон	0,3 до 0,5 мг/кг кожні 3 до 4 годин	0,2 до 0,3 мг/кг кожні 4 години	в/м, в/в, ОТМ‡	Має властивості антагоніста NMDA-рецепторів. ОТМ введення спричиняє антиноцицепцію у котів
Гідроморфон	0,05 до 0,1 мг/кг кожні 4–6 годин	0,025–0,05 мг/кг кожні 4–6 годин	в/м, в/в	Може спричиняти гіпертермію у котів
Фентаніл	Болус 2 до 5 µг/кг +ППІ 3 до 6 µг/кг/годину	Болус 1 до 3 µг/кг +ППІ 2 до 3 µг/кг/годину	iv	Дози можна збільшувати для зменшення потреби в інгаляційному анестетику
Реміфентаніл	6 до 12 µг/кг/годину	4 до 6 µг/кг/годину	iv	або для максимальної аналгезії Дози можна збільшувати для інгаляційного анестетик-зберігаючого ефекту або для максимальної аналгезії. Він не потребує болусу. Реміфентаніл має половину потенції фентанілу
Буторфанол	0,2 до 0,4 мг/кг кожні 1 до 2 годин	0,2 до 0,4 мг/кг кожні 1 до 2 годин	в/м, в/в	Обмежена аналгетична ефективність, придатний лише для лікування слабого болю
Налбуфін	0,3 до 0,5 мг/кг кожні 2 до 4 годин	0,2 до 0,4 мг/кг кожні 2 до 4 годин	в/м, в/в	Обмежена аналгетична ефективність, придатний лише для усунення слабого болю. Мало досліджень у ветеринарній медицині
Бупренорфін	0,01 до 0,02 мг/кг кожні 4 до 8 годин	0,02 до 0,04 мг/кг кожні 4 до 8 годин	в/м, в/в, ОТМ‡	Існує висококонцентрована форма бупренорфіну доступна (1,8 мг/мл) (наразі лише в США) – ця форма вводиться у дозі 0,24 мг/кг кожні 24 години протягом до 3 діб для контролю післяопераційного болю в котів Нещодавно було розроблено трансдермальний розчин бупренорфіну дозволений до застосування в США – однократний трансдермальний розчин наносять на шкіру біля основи шиї і забезпечує до 4 днів контролю післяопераційного болю в котів. Об'єм дози становить 0,4 мл (8 мг) для 1,2 до 3 кг маси тіла або 1 мл (20 мг) для >3 до 7,5 кг маси тіла в котів
Налоксон (антагоніст)	0,04 мг/кг кожні 0,5 до 1 години	0,04 мг/кг кожні 0,5 до 1 години	в/м, в/в	Розведіть і титруйте повільно до ефекту при усуненні опіоїд-індукованих побічних ефектів у пацієнтів із болем. Змішуйте 0,25 мл налоксону (0,4 мг/мл) з 5 до 10 мл фізіологічного розчину. Повільно вводьте 1 мл/хвилину розведення доки побічні ефекти не зменшаться, щоб уникнути антагонізму опіоїдної аналгезії

im Внутрішньом'язово, iv Внутрішньовенно, ОТМ Орально трансмукозально

†Дози можна збільшувати або зменшувати в кожному конкретному випадку залежно від індивідуальної відповіді та інших препаратів, що застосовуються одночасно. Рутинна оцінка болю та зміни показників болю визначають рішення щодо аналгетичної терапії

‡ОТМ шлях введення застосовується лише в котів

Протипоказання

Ветеринарний лікар повинен зважити переваги та недоліки застосування опіоїдів, оскільки деякі небажані або неприйнятні ефекти можуть бути клінічно незначущими, коли знеболювання є пріоритетом.

Лікарські взаємодії

Опіоїди зазвичай комбінують із бензодіазепінами, агоністами альфа-адренорецепторів або ацепромазином (нейролептаналгезія) для премедикації. Опіоїди можуть чинити синергічний ефект у поєднанні з НПЗП (Steagall et al. 2009) та місцевими анестетиками в складі мультимодальної аналгезії. Змішування різних груп опіоїдів (тобто буторфанолу та бупренорфіну, буторфанолу та гідроморфону) призводить до непередбачуваних ефектів і не рекомендується.

Особливі міркування

Опіоїдна толерантність описана в людей і лабораторних тварин, але рідко стає проблемою при короточасному застосуванні у ветеринарній медицині. Є повідомлення про опіоїд-індуковану гіпералгезію в людей і щурів; однак у практиці дрібних тварин це ще не задокументовано.

Анестезія без опіоїдів або з мінімізацією опіоїдів

На жаль, міжнародна ветеринарна спільнота не завжди має доступ до опіоїдних аналгетиків, що призводить до непотрібних страждань тварин і втоми від співчуття серед ветеринарного персоналу. Альтернативи опіоїдам включають методики із застосуванням мультимодальної аналгезії, зокрема місцевих анестетиків, NSAIDs та інших ад'ювантних аналгетиків. Їх часто називають анестезією з мінімізацією опіоїдів або без опіоїдів. Анастетичний та аналгетичний ефекти ін'єкційного протоколу без опіоїдів (в/м), що включає кетамін (5 мг/кг), мідазолам (0,25 мг/кг) і дексмедетомідин (40 µг/кг), досліджували в котів, яким проводили овариогістер-ектомію. Котам також вводили бупівакаїн інтраперитонеально (2 мг/кг) і мелоксикам (0,2 мг/кг) після операції. Протокол забезпечував адекватну анестезію для хірургічного втручання; однак післяопераційна аналгезія не була оптимальною для більшості котів, і поширеність рятувальної аналгезії була вищою в дорослих котів порівняно з кошенятами (Dier et al. 2020). Подальше дослідження подібного дизайну в дорослих котів порівнювало протокол без опіоїдів із протоколом з мінімізацією опіоїдів (тобто передопераційне введення бупренорфіну). Воно показало, що одноразова доза бупренорфіну усувала потребу в рятувальній аналгезії після операції (0/14 і 5/14 котів потребували рятувальної аналгезії в групах з мінімізацією опіоїдів і без опіоїдів відповідно) (Rufiange et al. 2022). Ще одне подальше дослідження в кошенят порівнювало подібний протокол без опіоїдів із мультимодальною аналгезією або без неї. Кошенят у мультимодальній групі вводили мелоксикам передопераційно та інтраперитонеальний бупівакаїн інтраопераційно. Поширеність рятувальної аналгезії була вищою в контрольній групі (n=15/15), ніж у мультимодальній групі (n=1/14) (Malo et al. 2022). Огляди щодо застосування опіоїдів у собак і котів, включаючи клінічні рекомендації, а також помилкові уявлення та контрверсії, пов'язані з опіоїдною аналгезією, рекомендовані як додаткова література (Steagall et al. 2014, Bortolami & Love 2015, Simon & Steagall 2017, Kongara 2018).

2.3 Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)

Що це таке

НПЗП чинять антипіретичну, протизапальну та аналгетичну дію (Табл. 13). Їх зазвичай призначають перорально, хоча існують і деякі ін'єкційні форми. НПЗП переважно метаболізуються в печінці та виводяться біліарним шляхом (з калом) і з сечею.

Як вони працюють

НПЗП діють у каскаді арахідонової кислоти. Вони або блокують активність ферментів циклооксигенази (ЦОГ) і подальше утворення простагландинів, або, як у випадку з піпрантами (див. далі), блокують взаємодію простагландинів з їхніми рецепторами (Рис. 23). ЦОГ-1 продукує низку простагландинів, залучених до фізіологічних процесів, зокрема судинного гомеостазу, гастропротекції, ниркового кровотоку та згортання крові. ЦОГ-2 також пов'язана з деякими фізіологічними функціями, але переважно вивільняється після пошкодження тканин для утворення запальних простагландинів (Monteiro & Steagall 2019a). Пригнічуючи активність ЦОГ, НПЗП забезпечують аналгезію (пригнічення запалення та болю), але також можуть спричинити побічні ефекти (пригнічення фізіологічних функцій). Окремі НПЗП пригнічують ЦОГ-1 і ЦОГ-2 різною мірою.

Показання

НПЗП, що інгібують ЦОГ, є ефективними анальгетиками в періопераційному періоді, а також при інших гострих і хронічних больових станах, таких як ОА, рак та інші запальні захворювання (Табл. 13). Їх призначають як єдиний анальгетик або в комбінації з ад'ювантними препаратами

Табл. 13. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП): рекомендації щодо дозування для собак і котів†

Drug	Показання	Вид, доза‡, шлях введення	Частота
Карпрофен	Хірургічний біль	Собаки: 4 або 4,4 мг/кг підшкірно, в/в, всередину Собаки: 2 або 2,2 мг/кг підшкірно, в/в, всередину Коти: 2 до 4 мг/кг підшкірно, в/в	Кожні 24 години до 4 днів Кожні 12 годин протягом до 4 днів Лише одна доза; не продовжувати жодним додаткове дозування
	Хронічний біль	Собаки: 4 або 4,4 мг/кг перорально Собаки: 2 або 2,2 мг/кг перорально	Кожні 24 години; застосовувати найнижчу ефективну дозу Кожні 12 годин; застосовувати найнижчу ефективну дозу
Cimicoxib	Післяопераційний біль	Собаки: 2 мг/кг перорально	Кожні 24 години протягом 4–8 днів
	Хронічний біль	Собаки: 2 мг/кг перорально	Кожні 24 години; застосовувати найнижчу ефективну дозу
Deracoxib	Післяопераційний біль	Собаки: 3–4 мг/кг перорально	Кожні 24 години до 7 днів
	Хронічний біль	Собаки: 1–2 мг/кг перорально	Кожні 24 години; застосовувати найнижчу ефективну дозу
Enflicoxib	Біль при остеоартриті	Собаки: навантажувальна доза 8 мг/кг з наступним застосуванням 4 мг/кг перорально	Один раз на тиждень
Фірококсиб	Післяопераційний біль	Собаки: 5 мг/кг перорально	Кожні 24 години протягом до 3 днів
	Хронічний біль	Собаки: 5 мг/кг перорально	Кожні 24 години; застосовувати найнижчу ефективну дозу
Флуніксин меглумін	Пірексія Хірургічні та офтальмологічні процедури	Собаки та коти: 0,25 мг/кг підшкірно Собаки та коти: 0,25 до 1,0 мг/кг підшкірно	Опсе Кожні 12–24 години, 1 або 2 введення
Грапірант	Біль при остеоартриті	Собаки: 2 мг/кг перорально	Кожні 24 години
Кетопрофен	Хірургічний та хронічний біль	Собаки: 2,0 мг/кг, в/в, п/ш, в/м Собаки: 1,0 мг/кг перорально Коти: так само, як для собак	Післяопераційно, як тільки Кожні 24 години протягом до 4 днів
Мавакоксиб	Хронічний біль	Собаки: 2 мг/кг перорально	Одна доза на день 0 і ще одна на день 14. Потім один раз на місяць до 5 додаткових лікувань
Мелоксикам	Хірургічний біль/гострий біль опорно-рухового апарату	Собаки: 0,2 мг/кг в/в, п/ш Собаки: 0,1 мг/кг перорально Коти: 0,2 до 0,3 мг/кг п/ш Коти: 0,05 мг/кг перорально	Опсе Кожні 24 години Лише одна доза Кожні 24 години протягом до 5 днів
	Хронічний біль	Собаки: 0,2 мг/кг перорально Собаки: 0,1 мг/кг перорально Коти: 0,1 мг/кг перорально Коти: 0,05 мг/кг перорально	Одноразово в 1-й день Кожні 24 години після 1-го дня; застосовувати найнижчу ефективну дозу Одноразово в 1-й день Кожні 24 години після 1-го дня; застосовувати найнижчу ефективну дозу
Метамізол (дипірон)	Гострий біль	Собаки та коти: 25 мг/кг в/в	Кожні 8–12 годин
Парацетамол (ацетамінофен)	Хірургічний/гострий або хронічний біль	Тільки собаки: 10 до 15 мг/кг перорально Тільки собаки: 10 мг/кг в/в протягом 15 хв	Кожні 8 до 12 годин. Не застосовувати котам Кожні 8–12 годин. Не застосовувати котам
Піроксикам	Запалення нижніх сечовивідних шляхів	Собаки: 0,3 мг/кг перорально	Кожні 24 години протягом двох застосувань, потім кожні 48 годин
Robenacoxib	Хірургічний біль/гострий musculoskeletal pain	Собаки: 2 мг/кг підшкірно Собаки: 1 до 2 мг/кг перорально Коти: 2 мг/кг підшкірно Коти: 1 до 2 мг/кг перорально	Кожні 24 години до 3 діб Кожні 24 години Кожні 24 години протягом до 3 днів Кожні 24 години
	Хронічний біль	Собаки: 1 мг/кг перорально Коти: 1 мг/кг перорально	Кожні 24 години; застосовувати найнижчу ефективну дозу Кожні 24 години; застосовувати найнижчу ефективну dose
Толфенамінова кислота	Гострий і хронічний біль	Собаки: 4 мг/кг SC, im, PO Коти: так само, як для собак	Кожні 24 години протягом 3–5 діб. Повторити одноразово на тиждень

iv Внутрішньовенно, SC Підшкірно, im Внутрішньом'язово, OTM Орально трансмукозально, PO Перорально

†Детальну інформацію щодо протипоказань до застосування див. у тексті. Для ветеринарних ліцензованих продуктів найкращу інформацію щодо застосування продукту стосовно країни, де він ліцензований, надає етикетка. Ветеринарні лікарі повинні використовувати продукт із дозволом на ринку для відповідного виду, якщо такий доступний

‡Доза розрахована на хуту масу тіла

залежно від вираженості болю (Monteiro & Steagall 2019a). При застосуванні для хронічних больових станів (наприклад, ОА) їх часто титрують до найнижчої ефективної дози, але це слід поєднувати з ретельною повторною оцінкою стану пацієнта (Wernham et al. 2011). Клінічна ефективність може відрізнятися між окремими особами; при незадовільній відповіді пацієнта може бути виправдано заміна НПЗЗ з відповідним періодом відміни (див. Розділ 1.14).

Протипоказання

Побічні ефекти, пов'язані з НПЗЗ, найчастіше стосуються шлунково-кишкового тракту (анорексія, блювання, діарея, зниження апетиту). Інші рідкіші побічні ефекти включають зниження агрегації тромбоцитів та ниркову і печінкову токсичність. Шлунково-кишкові ефекти зазвичай самообмежуються, хоча при недоречному застосуванні можуть виникати виразкування та перфорація (Lascelles et al. 2005). Повідомлялося про клінічно незначуще зниження агрегації тромбоцитів після застосування НПЗЗ (Lemke et al. 2002). Це не повинно викликати занепокоєння

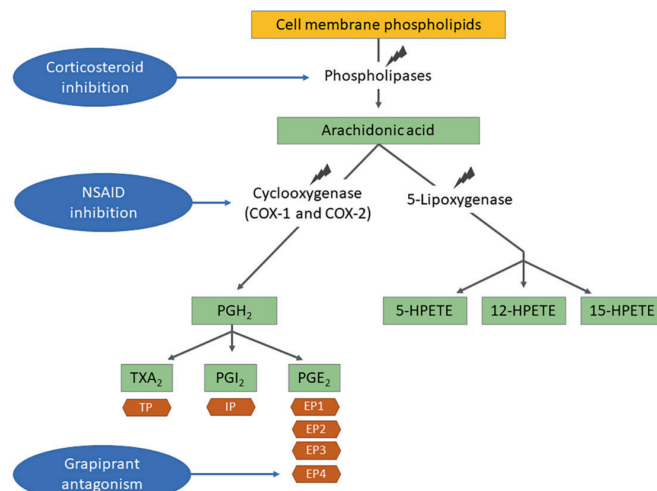


Рис. 23. Спрощена версія каскаду арахідонової кислоти з акцентом на залежності від циклооксигенази (COX) утворенні простагландинів. Кортикостероїди діють шляхом пригнічення дії фосфоліпазних ферментів на ранньому етапі каскаду. НПЗП діють шляхом пригнічення ферментів COX-1 і COX-2 з подальшим пригніченням біосинтезу простагландинів. Грапіпрант є антагоністом рецептора EP4. EP1–EP4 — рецептор простагландину E2, HPETE — гідропероксидкозатетраєнат, IP — рецептор простагландину I2, PGE2 — простагландин E2, PGH2 — простагландин H2, PGI2 — простагландин I2, TP — рецептор тромбосану, TXA2 — тромбосан. Рисунок відтворено з Monteiro & Steagall (2020)

у здорових тварин; однак слід бути обережними при застосуванні препаратів, селективних щодо COX-1, або аспірину. Аспірин може пригнічувати COX протягом усього життєвого циклу тромбоцитів; таким чином, його слід уникати перед операцією і вводити лише в кінці хірургічного втручання, коли підтверджено гемостаз. Гепатотоксичність повідомляється рідко, і в більшості випадків вважається ідіосинкратичною реакцією (MacPhail et al. 1998). При тривалому застосуванні рекомендується періодичний моніторинг за допомогою телемедицини або фізикального огляду «біохімічного профілю крові в кожному конкретному випадку. НПЗП протипоказані пацієнтам із неконтрольованим захворюванням шлунково-кишкового тракту, печінки, порушеннями коагуляції, гіповолемією, дегідратацією або гіпотензією. Пацієнти-коти з супутнім хронічним боєм та стабільною хронічною хворобою нирок [стадії I–III за Міжнародним товариством з вивчення нирок (IRIS)] можуть отримувати лікування мелоксикамом або робенакоксибом за умови ретельного моніторингу (Monteiro et al. 2019). Загалом НПЗП, схоже, пов'язані з низькою частотою побічних ефектів, і більшість клінічних досліджень не виявляють різниці в побічних ефектах порівняно з плацебо (Monteiro-Steagall et al. 2013); однак більшість досліджень не були належним чином сплановані для виявлення значущих відмінностей між плацебо та пролікованими собаками щодо побічних ефектів. Коли побічні ефекти виникають, вони можуть бути катастрофічними для окремого пацієнта, і необхідно забезпечити альтернативне знеболювання. У легких випадках клініцистам рекомендується негайно припинити введення НПЗП і забезпечити підтримувальне лікування, включаючи інфузійну терапію та гастропротектори. Серйозні випадки можуть вимагати хірургічного втручання та інтенсивної терапії (Lascelles et al. 2005). Про побічні ефекти слід повідомляти фармацевтичній компанії або регіональному регуляторному органу (наприклад, Центру ветеринарної медицини Управління з контролю за продуктами й ліками у США або Директорату з лікарських засобів для ветеринарії у Великій Британії).

Взаємодії лікарських засобів

НПЗП не слід застосовувати разом або з близькою часовою асоціацією з кортикостероїдами чи іншими НПЗП, включно з аспірином. Їх слід застосовувати з обережністю разом з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, діуретиками, варфарином, фенобарбіталом або хіміотерапевтичними засобами.

Перехід з одного НПЗП на інший

Можуть існувати відмінності між тваринами, яким застосовують різні НПЗП, щодо переносимості побічних ефектів і клінічної відповіді. З обох причин (відсутність анальгетичної відповіді або побічні ефекти) доцільним є перехід між НПЗП або перехід між НПЗП, що інгібують COX, і НПЗП, що не інгібують COX. Коли розглядається перехід від одного НПЗП до іншого з причини відсутності ефективності, слід розглянути період відміни (тобто пацієнт не отримує жодних препаратів групи НПЗП). Хоча найконсервативнішим підходом є використання періоду відміни тривалістю кілька днів, немає наукових доказів, що це необхідно, або будь-яких наукових доказів, які б визначали, яка тривалість є доцільною. Якщо перехід між НПЗП розглядається через шлунково-кишкові побічні ефекти, швидкий перехід на препарат, що інгібує COX-2, може затримати загоєння та погіршити ураження. У цьому сценарії може знадобитися період відміни тривалістю 7 днів. У собак, але не в котів, під час періоду відміни можна застосовувати парацетамол (ацетамінофен). Перехід між НПЗП у періопераційному періоді не рекомендований (тобто якщо пацієнт уже отримує НПЗП, продовжуйте застосовувати той самий). Нарешті, за досвідом авторів, період відміни не потрібен при переході між грапіпрантом і НПЗП, хоча немає досліджень, які оцінювали б безпечність цієї практики.

Інші протизапальні препарати

Грапіпрант вважається НПЗЗ – НПЗЗ, що не інгібує COX. Грапіпрант належить до класу препаратів піпрантів (антагоністів рецепторів PGE₂), які діють далі в каскаді арахідонової кислоти, блокуючи взаємодію PGE₂ з його рецепторами (Рис. 23). Зокрема, грапіпрант є антагоністом рецепторів EP₄, ліцензованим у деяких країнах для лікування болю та запалення, пов'язаних із ОА у собак. Препарат продемонстрував безпечність і ефективність у рандомізованому клінічному дослідженні з контролем плацебо (група порівняння отримує препарат без діючої речовини) за участю собак з ОА (Rausch-Derra et al. 2016).

Парацетамол (ацетамінофен) — це НПЗП, який, як вважають, діє на субформу COX-1, наявну в ЦНС. Він має аналгетичну та антипіретичну дію, але незначну протизапальну активність (Pacheco et al. 2020). У періопераційному періоді як пероральний, так і внутрішньовенний парацетамол виявився не менш ефективним, ніж зареєстровані НПЗП, у собак, яким виконували операції на м'яких тканинах або ортопедичні втручання (Hernández-Avalos et al. 2020). Суперечливим є те, що післяопераційні оцінки болю не відрізнялися, коли парацетамол або фізіологічний розчин вводили внутрішньовенно собакам після овариогістеректомії (Leung et al. 2021). Парацетамол окремо або в комбінації з кодеїном застосовується за даними окремих спостережень для лікування хронічного болю у собак як частина мультимодального підходу; однак існує мало доказів на підтримку його застосування для лікування гострого або хронічного болю у собак (Budsberg et al. 2020). У котів парацетамол (ацетамінофен) суворо протипоказаний через підвищений ризик розвитку метгемоглобінемії.

Метамізол (дипірон) також є слабким протизапальним засобом з аналгетичними, антипіретичними та спазмолітичними властивостями, що зумовлені переважно пригніченням підформи COX-1 у ЦНС. Метамізол (дипірон) дозволений для періопераційного застосування у собак у кількох країнах і може використовуватися в комбінації з НПЗЗ (Zanuzzo et al. 2015). Є певні докази ефективності у собак і котів (Imagawa et al. 2011, Teixeira et al. 2020, Pereira et al. 2021). У котів, яким виконують овариогістеректомію, метамізол (дипірон) (25 мг/кг q24 або 12,5 мг/кг q12h) забезпечував аналгетичний ефект, подібний до мелоксикаму (0,1 мг/кг q24h) (Pereira et al. 2021).

Глюкокортикостероїди чинять аналгетичну дію при запальних станах завдяки своїм сильним протизапальним ефектам. Однак вони зазвичай пов'язані з побічними ефектами, і їх не слід розглядати як аналгетики. Коли больовий стан не зумовлений запаленням, глюкокортикостероїди не є ефективним вибором для знеболювання.

2.4 Агоністи альфа-адренорецепторів

Що це таке

Агоністи альфа-адренорецепторів — це препарати, які спричиняють седацию та гіпноз, аналгезію та м'язову релаксацію (Табл. 14). Цей клас препаратів відрізняється за специфічністю до рецепторів і потужністю. Агоністи альфа-адренорецепторів мають перевагу оборотності дії при введенні антагоніста (атипамезолу або йохімбіну); однак аналгезія також усувається. Седативний ефект триває від 30 до 90 хвилин залежно від препарату, шляху введення та використаної дози. Ці препарати метаболізуються печінкою та виводяться нирками (Murrell & Hellebrekers 2005).

Як вони працюють

Ці препарати зв'язуються з різними підтипами альфа-адренорецепторів у задньому розі спинного мозку (спінальна аналгезія), а також у корі головного мозку та блакитній плямі (седация та супраспінальна аналгезія). Норадреналін (норепінефрин) є ендogenousним лігандом для цих рецепторів і присутній на норадренергічних та не-норадренергічних нейронах. Ці препарати пригнічують вивільнення збуджувальних нейротрансмітерів через складні механізми, спричиняючи гіперполяризацію мембрани подібно до опіоїдних аналгетичних препаратів. Агоністи альфа-адренорецепторів також зв'язуються зі своїми рецепторами в судинному ендотелії, спричиняючи периферичну вазоконстрикцію з підвищенням системного та легеневого судинного опору при одночасному зниженні серцевого викиду дозозалежним чином.

Показання

Агоністи α-адренорецепторів широко застосовуються для седации під час неінвазивних процедур, а також як складова нейролептаналгезії та протоколів збалансованої анестезії. Їх вважають ад'ювантами аналгезії в різноманітних клінічних ситуаціях, оскільки вони можуть підсилювати знеболювання, зменшуючи при цьому стрес-відповідь. Малі дози (1 до 2 μг/кг в/в дексмететомідину) можна вводити у період відновлення після анестезії,

Табл. 14. Фармакологічні характеристики різних альфа-адренорецепторних агоністів і антагоністів

Drug	Компоненти	Агоніст або антагоніст	Селективність до альфа 1 : альфа 2	Тривалість дії (аналгезія)†	Тривалість дії (седация)†
Медетомідин	Дексмететомідин та Левомедетомідин	Агоніст	1:1620	1 година	від 2 до 4 годин
Дексмететомідин	Дексмететомідин	Агоніст	1:1620	1 година	від 2 до 4 годин
Ксилазин	Ксилазин	Агоніст	1: 160	15 до 30 хвилин	1 до 2 годин
Роміфідин	Роміфідин	Агоніст	1:340	Не визначено	1 до 2 годин
Атіпамезол	Атіпамезол	Антагоніст	1: 8500	N/A	N/A
Йохімбін	Йохімбін	Антагоніст	Менш селективний до альфа 2 рецепторів, ніж атіпамезол	N/A	N/A

†Тривалість аналгетичного та седативного ефектів залежить від дози

особливо у випадках делірію пробудження та дисфорії. Їх застосування, як правило, обмежується здоровими тваринами, які можуть переносити значні гемодинамічні зміни, та/або дикими й несоціалізованими тваринами (Rupendorp & Verstegen 1998).

Одночасне застосування агоністів альфа₂-адренорецепторів та опіоїдів може покращити аналгезію завдяки синергічному ефекту з подальшим зниженням потреби в опіоїдах (Pascoe et al. 2006).

Безперервна інфузія

Введення дексмететомідину або мететомідину шляхом безперервної інфузії (CRI) стає популярним для забезпечення седатії або безперервної аналгезії в періопераційному періоді в собак і котів. Використання препаратів шляхом CRI долає обмеження відносно короткої тривалості аналгезії, яку забезпечує одноразова доза дексмететомідину або мететомідину. Використання CRI інтраопераційно дозволяє досягти значного ефекту зниження мінімальної альвеолярної концентрації (MAC) інгаляційних анестетиків, забезпечуючи при цьому дуже стабільний рівень глибини анестезії. Післяопераційно виникає седатія, але тварини можуть реагувати на зовнішні подразники. Це може бути корисним, коли потрібна часта повторна оцінка стану пацієнта або для прогулянок і туалету пацієнта. Однак це може бути проблематичним, коли виникає несподіване раптове пробудження (наприклад, гучний шум або ноцицептивний подразник), що спричиняє дезорієнтацію, яка призводить до захисної поведінки (наприклад, укусів). Дози, які досліджувалися, зазвичай становлять дексмететомідин 1 µg/kg/годину після навантажувальної дози 1 до 2 µg/kg (Lin et al. 2008, Valtolina et al. 2009).

Оромукозальний гель дексмететомідину

Дексмететомідин у складі оромукозального гелю (0,1 мг/мл) випускається для контролю аверсії до шуму в собак і вводиться між щогою та яснами. Запропонована доза дексмететомідину є занадто низькою, щоб спричинити седатію, але було показано, що вона зменшує тривожність, імовірно, через ефект, який знижує активність у locus coeruleus — важливому модуляторі пильності, симпатичного тону та уваги (Koprivaaga et al. 2017). Чи має оромукозальний гель дексмететомідину роль у зменшенні тривожності в інших ситуаціях, наприклад перед або під час візиту до ветеринара, наразі не досліджено.

Оромукозальний гель детомідину

Детомідин у складі гелю (7,6 мг/мл) показаний для седатії та хімічного обмеження рухливості в коней і призначений для нанесення під язик. У собак гель детомідину в дозах від 0,35 до 2,0 мг/м², нанесений у защічний простір, досліджувався для полегшення маніпуляцій і виконання мінімально інвазивних процедур короткої тривалості в здорових собак (Horfensperger et al. 2013, Messenger et al. 2016, Kasten et al. 2018). Час досягнення піку седатії становить приблизно 45 хвилин із тривалістю приблизно 30 хвилин; кардіопульмональні ефекти подібні до тих, що спричиняються іншими агоністами alpha-адренорецепторів, і як ці ефекти, так і седатія оборотні за допомогою атіпамезолу (Horfensperger et al. 2013, Kasten et al. 2018). У здорових котів дози 4 мг/м² забезпечували варіабельну седатію, і в кожному випадку виникала блювота, що свідчить про меншу придатність цієї методики для цього виду (Smith et al. 2020).

Побічні ефекти

Найпоширеніші побічні ефекти включають гіпер- та/або гіпотензію, брадикардію, гіпотермію, зниження симпатичного тону та шлунково-кишкової моторики, підвищення діурезу, транзиторну гіпоінсулінемію та гіперглікемію. Інші менш поширені побічні ефекти, такі як блювання, слинотеча та брадиаритмії, також можуть спостерігатися (Granholm et al. 2006, 2007).

Застереження

Застосовувати з обережністю тваринам із кардіопульмональною патологією з аритміями або порушеннями провідності чи без них, значущою системною патологією, наявною гіпо- або гіпертензією, цукровим діабетом та печінковою/нирковою недостатністю. Коти з гіпертрофічною кардіоміопатією та обструкцією витоку лівого шлуночка (LVOT) можуть бути винятком: показано, що мететомідин зменшує LVOT та знижує частоту серцевих скорочень, покращуючи наповнення шлуночків (Lamont et al. 2002). Слід бути обережними при застосуванні пацієнтам із травмою. Застосування антихолінергічних засобів у комбінації з агоністами alpha-адренорецепторів протипоказане, якщо тільки брадикардія та гіпотензія не присутні одночасно.

Периферично діючий антагоніст alpha₂-адренорецепторів (Vatinoxan/ MK-467)

Ватіноксан — це периферично діючий антагоніст alpha-адренорецепторів, який застосовують у комбінації з агоністами alpha-адренорецепторів. Він запобігає периферично опосередкованій вазоконстрикції і тому зменшує рефлексорну брадикардію, що спостерігається після застосування агоністів alpha-адренорецепторів (Kallio-Kujala et al. 2018), а також, як було показано, покращує серцевий викид у собак порівняно з введенням лише агоніста alpha-адренорецепторів (Honkavaara et al. 2011). Було опубліковано дослідження, які вивчали седативні, аналгетичні, нейроендокринні та серцево-судинні ефекти агоністів alpha-адренорецепторів у комбінації з ватіноксаном у собак і котів. Ватіноксан залишає седативні та аналгетичні ефекти переважно незмінними, тоді як серцево-судинні та нейроендокринні ефекти послаблюються. У березні 2022 року United States Food and

Drug Administration схвалила комбінацію медетомідину та ватіноксану гідрохлориду для ін'єкцій для застосування як седативного та аналгетичного засобу в собак під час малих процедур.

Особливі міркування

Деякі тварини, здається, не зазнають впливу від застосування альфа- α_2 -адренорецепторів і погано седативні після введення. Це часто пов'язано з наявним станом високого збудження.

2.5 Місцеві анестетики

Що це таке і як вони працюють

Місцеві анестетики пригнічують деполаризацію мембрани, збудження та проведення нервового імпульсу, блокуючи насамперед вхідні струми натрію (Na^+) через потенціал-залежні Na^+ -канали. Ці препарати недорогі, не підлягають спеціальному обліку, широко доступні у всьому світі та належать до основних лікарських засобів Переліку життєво необхідних лікарських засобів WSAVA для котів і собак (Steagall et al. 2020a). Отже, існує потенціал для широкого застосування місцевих анестетиків для лікування болю в котів і собак.

Найбільш широко використовуваними місцевими анестетиками у дрібних тварин є лідокаїн, мепівакаїн, бупівакаїн і ропівакаїн. Усі ці засоби належать до класу аміноамідів. Місцеві анестетики є слабкими основами, тому в організмі вони врівноважуються відповідно до їхнього рKa. рKa препарату — це рН, за якого 50% препарату перебуває в іонізованій формі, а 50% — у неіонізованій формі. Це важливо для місцевих анестетиків, оскільки саме неіонізована форма препарату може проникати через мембрану нейрональної клітини до потенціал-залежного Na^+ -каналу, тоді як саме іонізована форма препарату зв'язується з рецептором Na^+ -каналу, блокуючи надходження іонів Na^+ у нейрон. Тому місцеві анестетики з низьким рKa, ближчим до фізіологічного рН, як-от лідокаїн, матимуть швидший початок дії, оскільки більша частка препарату буде неіонізованою за фізіологічного рН. Іншими фізико-хімічними властивостями, що визначають характеристики місцевих анестетиків, є молекулярна маса, ліпофільність і зв'язування з білками (Блок 4, Табл. 15).

Системна токсичність місцевих анестетиків

Системна токсичність місцевих анестетиків найімовірніше виникає внаслідок випадкового передозування, а отже, частіше трапляється у менших пацієнтів, таких як коти та дрібні собаки.

До факторів, що впливають на системну токсичність, належать

- Місце ін'єкції: введення у васкуляризовані ділянки призводить до швидшого всмоктування препарату в системний кровообіг, а отже, до вищих концентрацій препарату в плазмі крові з більшим ризиком токсичності. Випадкове внутрішньовенне або внутрішньоартеріальне введення також є значним фактором ризику токсичності, особливо для бупівакаїну.

Блок 4 Опис характеристик, що впливають на місцеві анестетики

- Молекулярна маса обернено пов'язана зі здатністю місцевого анестетика дифундувати крізь тканини.
- Ліпідна розчинність визначає силу дії місцевого анестетика та тривалість дії. Лікарські засоби місцевоанестезуючої дії з низькою ліпідною розчинністю мають нижчу силу дії та коротшу тривалість дії, оскільки вони проникають крізь мембрану нерва гірше, ніж препарати з високою ліпідною розчинністю. Препарати з високою ліпідною розчинністю також зазвичай мають повільніший початок дії, оскільки лікарський засіб затримується в мієліні, що оточує мембрану нейрональної клітини.
- Зв'язування з білками визначає тривалість дії місцевих анестетиків. Препарати з високим ступенем зв'язування з білками міцніше зв'язуються з рецепторною ділянкою всередині Na^+ -каналу і, отже, мають більш тривалу дію.

Табл. 15. Фізико-хімічні властивості різних препаратів місцевих анестетиків

Місцевий анестетик	рKa/час початку дії (хвилини)	Зв'язування з білками/тривалість дії (години)	Потужність	Максимальна рекомендована доза (мг/кг)†
Лідокаїн	7,8/5 до 10	Помірний/1 до 1,5	Помірний	У собак: 5 У котів: 5
Бупівакаїн	8,1/20 до 30	Тривала/3 до 10	Потужний	У собак: 2 У котів: 2
Ропівакаїн	8,1/20 до 30	Тривала/3 до 6	Потужний	У собак: 2 У котів: 2
Мепривакаїн	7,7/5 до 10	Помірний/1,5 до 2	Помірний	У собак: 5 Котячі: 3

†Місцеві анестетики слід вводити повільно, дотримуючись найкращих практик, зокрема уникаючи випадкового внутрішньосудинного введення під час локорегіонарних анестетичних блоkad. Введення слід негайно припинити, якщо спостерігаються ознаки токсикозу

- Застосовуваний препарат: наприклад, бупівакаїн є особливо кардіотоксичним через його повільну дисоціацію від рецепторів потенціал-залежних Na^+ -каналів у серці.

Серцево-судинні ефекти місцевих анестетиків

Через поєднання уповільнення провідності в міокарді, пригнічення міокарда та периферичної вазодилатації, коли системні концентрації місцевих анестетиків досягають токсичних рівнів, можуть виникати гіпотензія, брадикардія та зупинка серця.

Ефекти місцевих анестетиків на ЦНС

Місцеві анестетики є ліпідорозчинними, мають низьку молекулярну масу і тому легко долають гематоенцефалічний бар'єр. У вищих концентраціях вони спричиняють судоми, за якими настає генералізоване пригнічення ЦНС.

Лікування токсичності місцевих анестетиків

Лікування токсичності місцевих анестетиків зосереджене на підтримувальній терапії та цілеспрямованому лікуванні небажаних явищ (наприклад, судом). Для контролю судом можна застосовувати бензодіазепіни разом з оксигенотерапією та, за потреби, ендотрахеальною інтубацією і штучною вентиляцією легень. Для корекції кардіотоксичності може знадобитися інфузійна підтримка та інотропи. Ліпідні розчини здатні безпосередньо нейтралізувати токсичність місцевих анестетиків, створюючи ліпідний компартмент у плазмі, який притягує ліпофільні сполуки, такі як місцеві анестетики, внаслідок чого вони відокремлюються від водної фази плазми (Weinberg et al. 2003, O'Brien et al. 2010, Muller et al. 2015).

Методики місцевої анестезії/аналгезії у дрібних тварин

Методики місцевої анестезії все ще часто нехтують як частиною анестезіологічних та анагетичних схем у дрібних тварин. Однак застосування місцевої методики часто дає змогу зменшити дозу інших анестетиків, необхідних для підтримання анестезії, і сприяє мультимодальній анагетичній методиці. Застосування специфічних нервових блокад для запобігання передачі ноцицептивної інформації з місця ушкодження до спинного мозку також може забезпечити превентивну аналгезію та запобігти розвитку центральної сенситизації або зменшити її.

Місцева анестезія (трансмукозна). Нанесення деяких місцевих анестетиків на слизові оболонки швидко спричинює аналгезію (протягом 5 хвилин). Ділянки для місцевого застосування включають рогівку для офтальмологічних обстежень, носові ходи (наприклад, перед встановленням носової кисневої канюлі) та гортань під час інтубації. Глибина аналгезії, що виникає в тканинах, зазвичай невелика (1–2 мм). Абсорбція місцевого анестетика через шкіру (stratum corneum) зазвичай погана. Евтектична суміш лідокаїну та прилокаїну може спричинити анестезію, якщо її нанести на шкіру та накрити непроникною пов'язкою на 30–40 хвилин. Це корисно для забезпечення місцевої аналгезії перед встановленням внутрішньовенного катетера або венепункцією у котів і собак.

Інфільтраційна анестезія. Інфільтрація місцевих анестетиків часто виконується у ветеринарній практиці; вона безпечна, надійна та не потребує значного досвіду. Слід використовувати стерильні голки. Наприклад, місцеві анестетики можна інфільтрувати вздовж абдомінальних розтинів та розтинів для геміламінектомії (тобто incisionна анестезія). Цю техніку можна застосовувати до та/або після операції. Під час виконання геміламінектомії передопераційна періінcisionна інфільтрація дала більшу користь, ніж інфільтрація під час закриття рани (McFadzean et al. 2021).

Регіонарна анестезія. Використання нейростимулятора або ультразвуку для локалізації периферичних нервів може значно підвищити точність депонування препарату і, отже, ефективність блокади. Це також може дозволити використовувати менший загальний об'єм місцевого анестетика, зменшуючи рухові побічні ефекти та ризик токсичності внаслідок всмоктування місцевих анестетиків у системний кровообіг (наприклад, блокада плечового сплетення призводить до втрати чутливості та рухової функції дистальніших ліктя). Див. Рис. 24 як приклад регіонарної анестезії.

Епідуральна анестезія. Попереково-крижова епідуральна анестезія може використовуватися для забезпечення аналгезії при всіх процедурах каудальніше діафрагми (Рис. 25 і 26). Вона особливо корисна для ортопедичних процедур у ділянці задніх кінцівок. Крижово-куприкова епідуральна анестезія може використовуватися для каудальної урогенітальної хірургії (Рис. 26).

Блокади зубних нервів. Блокади верхньощелепного та нижньощелепного нервів надзвичайно корисні для забезпечення аналгезії при стоматологічних процедурах або хірургії нижньої чи верхньої щелепи. Верхньощелепний та нижньощелепний нерви можна блокувати в місцях їх виходу з підчонаймкового та підборідного отворів відповідно, або їх можна блокувати проксимальніше для забезпечення ширшої зони аналгезії.

Внутрішньоочеревинне введення місцевих анестетиків. WSAVA-GPC рекомендує внутрішньоочеревинну та incisionну анестезію для лікування болю, особливо як ад'ювантні методи у собак і котів, які переносять абдомінальну хірургію (Steagall et al. 2020b). Обидва методи дивіться за посиланням (<https://www.youtube.com/watch?v=76dwKuirqt0>).

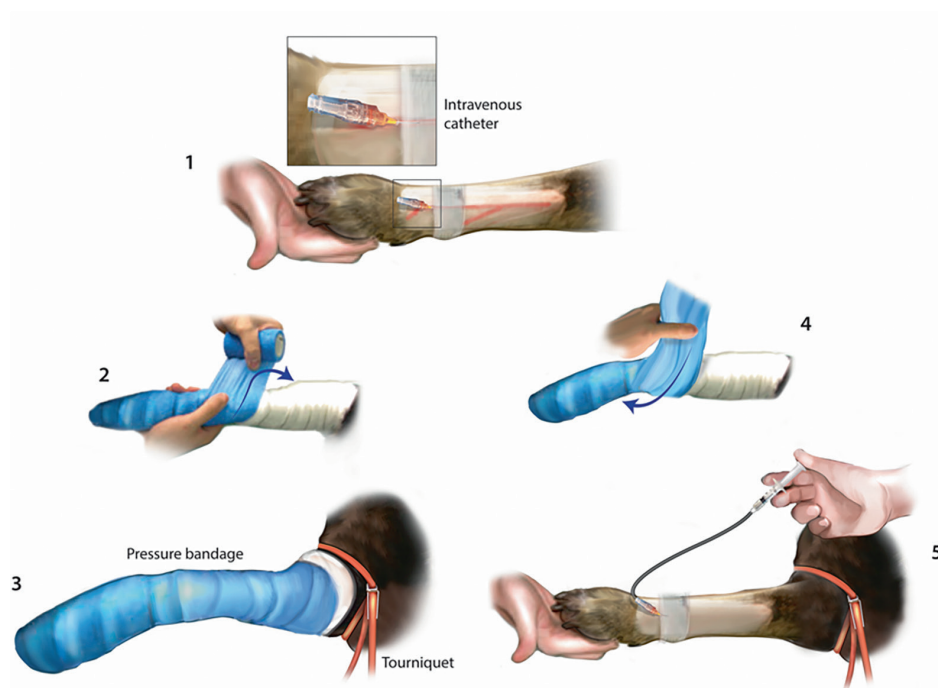


Рис. 24. Внутрішньовенна регіонарна анестезія (IVRA/блок Біра). (1) Ділянку кінцівки, яку потрібно знеболити, голять, а місце пункції катетера готують асептично. У дистальну частину кінцівки встановлюють внутрішньовенний катетер. Напрямок катетера може бути обидва (проксимальний або дистальний). (2) Утримуйте катетер на місці. Циркуючу кров у дистальній частині кінцівки зменшують, накладаючи на неї компресійну пов'язку від дистальної ділянки до проксимальної. (3) Джгут накладають безпосередньо проксимальніше ліктьового суглоба (або колінного суглоба). (4) Пов'язку згодом знімають, залишаючи джгут на місці. (5) Місцевий анестетик вводять внутрішньовенно через раніше встановлений катетер. Джгут можна залишати на місці до 60 хвилин. Його слід знімати обережно, оскільки високі концентрації місцевих анестетиків також надійдуть у кровообіг і можуть спричинити токсичність місцевих анестетиків. Ілюстрація Alice MacGregor Harvey

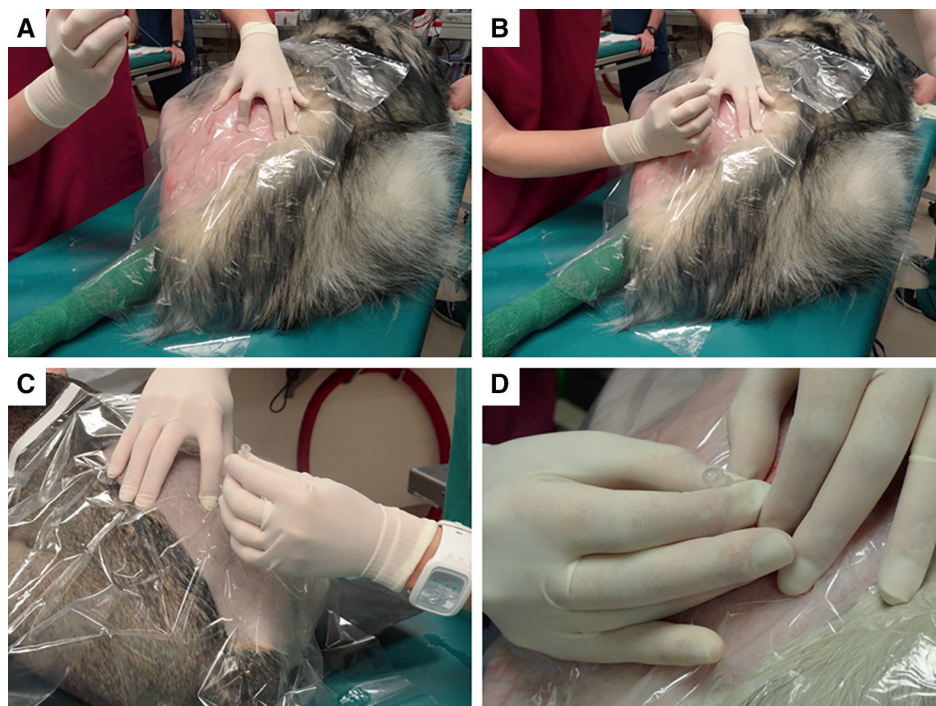


Рис. 25. Люмбосакральна епідуральна анестезія. Пацієнта укладають у стерильному положенні з тазовими кінцівками, витягнутими вперед. Деякі клініцисти віддають перевагу боковому положенню пацієнта. Люмбосакральне з'єднання пальпують вказівним пальцем, тоді як великий і середній пальці розташовують над крилами клубової кістки. (A) Правша використовує ліву руку для визначення анатомічних орієнтирів, а (B) праву руку для введення голки. (C) Ліва робить навпаки. (D) Техніка «вісячої краплі» — це механізм позитивного контролю, за якого крапля 0,9% NaCl, поміщена в канюлю голки, «засмоктується» в голку та епідуральний простір завдяки вакууму, що переважає в цьому віртуальному просторі. Ілюстрації люб'язно надані Sheilah Robertson

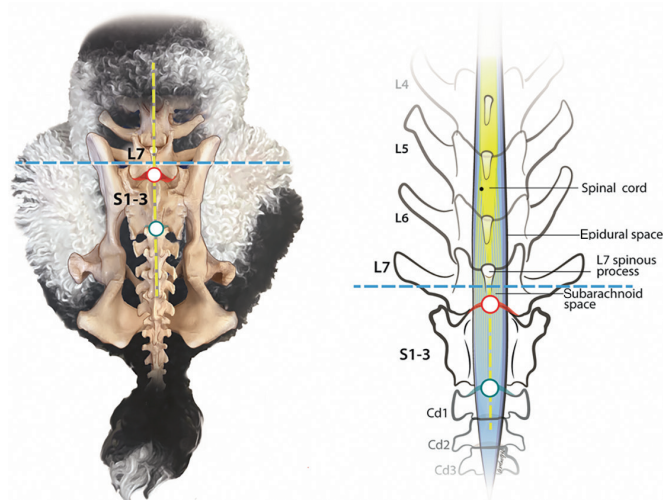


Рис. 26. Ділянки для проведення попереково-крижової (L7-S1) (червоне коло) або крижово-куприкової (S1-3) (синє коло) епідуральної анестезії та/або аналгезії. Ілюстрація Alice MacGregor Harvey

Внутрішньовенне застосування місцевих анестетиків

Лідокаїн можна вводити системно у вигляді CRI для забезпечення аналгезії та зниження концентрації інгаляційного агента, необхідної для підтримання анестезії (ефект збереження MAC). Системно механізми аналгезії вважаються множинними. Концентрація лідокаїну в плазмі після системного введення надто низька, щоб безпосередньо блокувати натрієві канали. Тому механізми блокування продукції цитокінів та інгібування NMDA-рецепторів вважаються важливішими. Дані щодо людей, які переносять абдомінальну хірургію, досить переконливо свідчать, що періопераційний лідокаїн забезпечує аналгезуючий ефект зі зниженням споживання післяопераційних опіоїдів. Однак дані щодо інших типів хірургічних втручань менш певні (Sun et al. 2012).

У низці досліджень вивчали антиноцицептивні ефекти періопераційної CRI лідокаїну в собак, які переносять хірургічне втручання. Деякі дослідження показують позитивну користь CRI лідокаїну щодо зменшення ноцицептивних реакцій під час операції (зміни артеріального тиску та частоти серцевих скорочень) і післяопераційного болю, тоді як інші не показують жодної користі (Tsai et al. 2013, Gutierrez-Blanco et al. 2015). Досліджені дози становлять 2 мг/кг навантажувальної дози з подальшою CRI 50 µг/кг/хвилину, хоча дози варіюються між різними дослідженнями як щодо навантажувальної дози, так і щодо швидкості CRI. Є більш переконливі докази ефекту збереження MAC від CRI лідокаїну в собак, що може бути перевагою в тварин з гіпотензією, які потребують високих концентрацій інгаляційного агента для підтримання анестезії під час операції (Wilson et al. 2008, Moran-Muñoz et al. 2014). Цей ефект слід пам'ятати при анестезії тварини, яка отримує CRI лідокаїну, та ретельно коригувати концентрацію інгаляційного агента відповідно до потреб пацієнта. Застосування CRI лідокаїну для забезпечення аналгезії в котів є суперечливим через потенційні негативні серцево-судинні ефекти. Експериментальне дослідження показало, що CRI лідокаїну також мала значний ефект збереження MAC для ізофлурану в котів, але спостерігалися негативні гемодинамічні ефекти (Pypendop & Ilkiw 2005). З цієї причини інфузії лідокаїну слід застосовувати в котів обережно через ризик гемодинамічної депресії. Однак у деяких випадках лідокаїн може сприяти мультимодальній аналгезії в котів за вираженої ноцицептивної стимуляції та гіпердинамічних станів (високий артеріальний тиск і висока частота серцевих скорочень).

Лікарські форми з уповільненим вивільненням місцевих анестетиків (ін'єкційна суспензія ліпосомального бупівакаїну) розглядаються в розділі 2.6.

2.6 Техніки та засоби доставки анальгетиків

Спосіб введення лікарського засобу може суттєво впливати на його безпечність та ефективність. Системи доставки ліків використовують для мінімізації токсичності та підвищення ефективності анальгетиків у знеболюванні. Лікарські форми з пролонгованим або уповільненим вивільненням створені для повільного вивільнення препарату протягом певного періоду (тобто годин або діб). Такі системи можуть забезпечувати аналгезію «без втручання», мінімізувати системні побічні ефекти та накопичення препарату, зменшувати коливання плазмових концентрацій і уникати потреби в інфузійних пристроях (Krugner-Higby et al. 2011).

Трансдермальні пластири

Трансдермальні пластири (ТД) (фентаніл, лідокаїн і бупренорфін) — це схвалені для застосування у людей адгезивні пластири, призначені для контрольованого вивільнення дози лікарського засобу протягом певного часу крізь шкіру за допомогою резервуарного або матричного пластиру (Hofmeister & Egger 2004, Murrell et al. 2007, Weil et al. 2007). Ці резервуарні пластири застосовували для знеболювання дрібних тварин із неоднозначними результатами, оскільки всмоктування залежить від товщини шкіри, температури, васкуляризації, серед інших чинників, а також часто спостерігається неспроможність адгезиву підтримувати

постійний контакт зі шкірою. Застосування ТД лікарських засобів не виключає потреби у використанні місцевих анестетиків та інших методів знеболювання.

У котів аналгетичний ефект фентанілових пластирів може бути дуже варіабельним через індивідуальну варіабельність його всмоктування та фармакокінетики (Egger et al. 2003). У собак, які перенесли ортопедичну операцію, трансдермальний фентаніл забезпечував адекватне післяопераційне знеболювання при застосуванні разом із НПЗЗ (Hofmeister & Egger 2004). Фентанілові пластирі мають тривалий період початку дії і повинні бути накладені за 12 годин (коти) до 24 годин (собаки) до моменту, коли знадобиться знеболювання. Фентанілові пластирі матричного типу менш схильні до диверсії, оскільки препарат інтегрований у пластир.

У котів трансдермальний матричний бупренорфіновий пластир не підвищував теплові пороги, незважаючи на виявлені концентрації препарату в плазмі крові (Murrell et al. 2007). Теплові пороги підвищувалися у собак при застосуванні бупренорфінового пластиру (Pierer et al. 2011). Потрібні подальші дослідження для визначення клінічного застосування у собак і котів.

Пролонговані форми

Ін'єкційна суспензія ліпосом бупівакаїну з пролонгованим вивільненням схвалена в США для застосування як блокада периферичного нерва. Вона забезпечує до 72 годин регіонарного післяопераційного знеболювання після одноразового периневрального введення котам, яким виконують операції на дистальних відділах кінцівок, та після інфільтрації собакам, яким виконують операцію на черепному хрестоподібному зв'язку (Lascelles et al. 2016, Gordon-Evans et al. 2020, Reader et al. 2020). Ця комерційна форма ліпосом бупівакаїну не досліджувалася у котів молодше 5 місяців або за інших локо-регіонарних методик. Перевагою цієї методики є «гарантоване» дотримання аналгезії протягом до 3 днів, оскільки вона вводиться хірургом і не залежить від того, чи дають власники ліки своєму собаці чи коту.

Внутрішньовенні інфузії

Інфузії з постійною швидкістю передбачають безперервне введення заданої схеми дозування через електронний пристрій для забезпечення постійної концентрації в плазмі. Інфузії зі змінною швидкістю є більш доцільними, оскільки дози можна титрувати до ефекту відповідно до потреб у знеболюванні та виникнення побічних ефектів. Інфузії з цільовим контролем базуються на складних алгоритмах, де швидкості інфузії вводяться пристроєм для досягнення специфічної концентрації в плазмі (у місці дії) для отримання бажаного ефекту.

Інфузійні пристрої зазвичай є об'ємними інфузійними насосами з різними системами подачі (перистальтичною, поршневою, човниковою). Вони можуть доставляти великі об'єми з низькою точністю ($\pm 10\%$). Шприцові насоси підходять для введення більш концентрованих анальгетичних препаратів з більшою точністю ($\pm 5\%$). Функція калькулятора дозволяє користувачеві ввести масу тіла, концентрацію препарату та швидкість інфузії (Amoore & Adamson 2003). Однак помилки все ще можливі з цими засобами доставки ліків, коли введено неправильні концентрації або схеми дозування.

Катетери для інфузії в рану

Катетери для інфузії в рану — це гнучкі катетери, що залишаються в порожнині, які встановлюють поблизу або безпосередньо в ділянці хірургічного втручання та використовують для переривчастих інфузій місцевих анестетиків з метою післяопераційного знеболювання (Abelson et al. 2009). Безперервні інфузії були пов'язані з нерівномірним розподілом (Hansen et al. 2013), і цю методику найкраще застосовувати як частину мультимодального підходу до аналгезії.

Епідуральні катетери

Епідуральні катетери можна використовувати для повторного епідурального введення ліків. Катетеризацію виконують із використанням комерційних наборів (розміри 19, 20 і 24 G). Ці катетери зазвичай вводять через люмбосакральний міжхребцевий простір, і вони дозволяють переривчасте або безперервне введення анальгетиків протягом тривалого післяопераційного періоду. Зміщення або скручування та контамінація катетера є найпоширенішими ускладненнями цієї методики (Valverde 2008).

Локатори нервів

Електричні локатори нервів — це зручні, безпечні та доступні пристрої, які використовують для локалізації нервів. Їхнє клінічне застосування допомагає при встановленні голки та може скоротити час початку дії, подовжити тривалість дії та зменшити ризик ушкодження нерва. Вони складаються з генератора постійного струму (низька частота та тривалість), який з'єднаний з ізольованою голкою, та віддаленого електрода, прикріпленого до шкіри. Голку просують у напрямку до цільових нервів, і вона генерує електричне поле в тканинах, що оточують нерви. Відповідне розташування голки визначають, коли під час електричної стимуляції отримують специфічну рухову відповідь. Об'єм місцевого анестетика для ін'єкції варіює залежно від методики. Під час введення розчину нерв механічно зміщується, і рухова відповідь зникає (Camprou et al. 2012). Приклади методики можна побачити в блоках сідничного та стегового нервів за посиланням (<https://wsava.org/committees/global-pain-council/>).

Ультразвук-керовані методи

Ультразвукове дослідження можна використовувати для виконання деяких блоkad периферичних нервів. Подібно до використання електричних нейростимуляторів, ультразвук-контрольовані локо-регіонарні методики мають на меті зменшити дозу місцевого анестетика, необхідну для забезпечення ефективної блокади нерва

водночас знижуючи ймовірність токсичності місцевого анестетика та підвищуючи частоту успіху. Ця методика може дозволити візуалізацію нервів, судин і навколишніх структур під час виконання блокад периферичних нервів. Це має мінімізувати ускладнення, зокрема пошкодження нерва, гематому та кровотечу. Однак вона потребує навчання та дорогого/спеціального обладнання. Оглядові статті з цього питання були опубліковані (Portela et al. 2018a,b).

2.7 Ад'ювантні препарати

Ад'ювантні препарати не вважаються «самостійними» анальгетиками, але їх можна включати до протоколу лікування болю разом з опіоїдами, НПЗЗ та місцевими анестетиками або як заміну, коли є протипоказання до одного з вищезазначених класів анальгетиків (Ruel & Steagall 2019) (Табл. 16).

Кетамін

Механізм дії: активація NMDA-рецепторів є одним з основних чинників, що спричиняють виникнення та підтримання центральної сенситизації. Оборотно антагонізуючи NMDA-рецептори, кетамін модулює центральну сенситизацію та чинить антигіпералгетичну

Табл. 16. Ад'ювантні препарати в лікуванні болю: рекомендації щодо дозування у собак і котів†

Drug	Показання	Вид, доза, шлях введення	Частота	Коментарі
Амантадин	Хронічний біль	Собаки та коти: 2 до 5 мг/кг перорально	Кожні 12 до 24 годин	Ефективність у собак з ОА, рефрактерним до лікування. Застосовувати разом з НПЗЗ або іншими анальгетиками. Дози до 14 мг/кг були зареєстровані в комбінації з мелоксикамом у собак з нейропатичним болем (Madden et al. 2014)
Амітриптилін	Хронічний біль	Собаки: 1 до 4 мг/кг Коти: 2,5 до 12,5 мг загалом	Кожні 12 до 24 годин Кожні 12–24 години	Не застосовувати одночасно з іншими серотонінергічними препаратами Неприємний на смак; може не підходити, якщо введення стає стресовим або примусовим. Не застосовувати одночасно з іншими серотонінергічними препаратами
Габапентин	Періопераційний біль	Собаки: 10 мг/кг перорально Коти: 50 мг загалом перорально	За 2 години до операції Через 12 годин та за 1–2 години до операції	Застосовувати в комбінації з опіоїдами Застосовувати в комбінації з опіоїдами
	Хронічний біль	Собаки та коти: 5–10 мг/кг перорально	Кожні 8–12 годин	Починати з 3–5 мг/кг і поступово підвищувати до цільової дози. Підвищувати або знижувати дозу залежно від терапевтичної відповіді. Вищі дози описані в окремих повідомленнях. Знижені дози рекомендовані котам із хронічною хворобою нирок. Може спричинити седацию та атаксію
	Стрес, пов'язаний із транспортуванням і пов'язаний стрес	Коти: дослідження повідомляли діапазони доз від 50 до 200 мг загалом перорально	За 90 хвилин до транспортування кота до ветеринара	У цій ситуації габапентин застосовують для зменшення стресу та тривоги, пов'язаних із транспортуванням і фізичальним обстеженням; однак, якщо операція запланована, це також може сприяти післяопераційному знеболюванню
Прегабалін	Хронічний біль	Собаки: 2 до 5 мг/кг перорально	Кожні 8 до 12 годин	Починати з нижчих доз та/або інтервалу введення та поступово збільшувати до цільової dose Дози 13 до 19 мг/кг кожні 12 годин були повідомлені у собак із сирингомійслю-асоційованим нейропатичним болем (Thoenes et al. 2020) Можна застосовувати одноразово за 1 годину до операції на міжхребцевому диску, після чого вводити кожні 8 годин протягом 5 днів після операції
	Пов'язане з транспортуванням стресу	Коти: 1 до 4 мг/кг перорально Коти: 5 до 10 мг/кг перорально	Кожні 12 годин За 90 хвилин до транспортування кота	Може спричинити седацию та атаксію У цій ситуації прегабалін застосовують для зменшення стресу та тривоги, пов'язаних із транспортуванням
Кетамін	Періопераційний біль	Собаки: 0,2 до 0,5 мг/кг в/в (болюс) потім 2 до 10 µг/кг/хвилину (CRI) Коти: 0,2 до 0,5 мг/кг в/в (болюс) потім 2 до 10 µг/кг/хвилину (CRI)	Болюс (навантажувальна доза перед операцією) потім CRI до 72 годин Болюс (навантажувальна доза перед операцією) потім Постійна інфузія протягом до 72 годин	Вищі швидкості інфузії застосовують під час операції та потім поступово знижують після операції Вищі швидкості інфузії застосовують під час операції та потім поступово знижують після операції; деякі коти можуть виявляти ознаки анестезії при вищих дозах
Трамадол	Періопераційний біль	Коти: 2 до 4 мг/кг перорально, в/в або в/м	Застосовується для премедикації у комбінації з седативні засоби	Не вводити одночасно з іншими серотонінергічними препаратами
	Хронічний біль	Коти: 2–4 мг/кг перорально	Кожні 8–12 годин	Неприємний на смак; може не підходити, якщо введення стає стресовим або примусовим. Не вводити одночасно з іншими серотонінергічними препаратами

iv Внутрішньовенно, SC Підшкірно, im Внутрішньом'язово, PO Перорально

†Див. текст щодо показань та протипоказань до застосування

дію. Кетамін також може мати імуномодулювальні ефекти та безпосередньо пригнічувати продукцію прозапальних цитокінів (Beilin et al. 2003).

Показання: для запобігання та лікування центральної сенситизації як складової мультимодального периопераційного плану знеболювання при великих інвазивних операціях та в пацієнтів із травмою. Також може застосовуватися в пацієнтів із хронічним болем, що супроводжується вираженими ознаками гіпералгезії та алодинії. Післяопераційне знеболювання та покращення апетиту були показані в собак, яким виконували оперативне втручання (Wagner et al. 2002, Sarrau et al. 2007); однак дані щодо його знеболювальної дії в котів недостатні. У пацієнтів із травмою лікування слід розпочинати якнайшвидше після сортування.

Amantadine

Механізм дії: пригнічення активності NMDA-рецепторів, подібно до кетаміну, але без галюциногенних ефектів.

Показання: тривалі больові синдроми з нейропатичним компонентом. Наприклад, у собак із болем, пов'язаним з ОА, який недостатньо контролюється лише за допомогою NSAID (Lascelles et al. 2008). У котів з ОА покращилися оцінки болю за повідомленнями власників, однак вони демонстрували знижену активність при лікуванні лише амантадином (Shipley et al. 2021). Амантадин виводиться нирками; тому слід бути обережними в тварин зі зниженою функцією нирок.

Габапентиноїди (габапентин і прегабалін)

Механізм дії: подібний для обох препаратів і ще не повністю з'ясований; він може модулювати біль шляхом зміни кальцієвих каналів і пригнічення вивільнення глутамату та субстанції Р у дорсальному розі спинного мозку. Прегабалін зв'язується з кальцієвими каналами з більшою спорідненістю, ніж габапентин.

Показання: хронічний біль із відомим або потенційним нейропатичним компонентом (наприклад, ОА, рак, діабетична нейропатія, травма таза, ампутація, захворювання міжхребцевих дисків) як у котів, так і в собак (розділ 3.12). Також застосовують для зменшення тривоги під час транспортування та відвідувань лікарні, а також як ад'ювант при гострому болю. У собак із природно виниклим нейропатичним болем показники Canine Brief Pain Inventory були значно нижчими при застосуванні лише габапентину та комбінації габапентину з мелоксикамом порівняно з вихідним рівнем, але не з плацебо (Ruel & Steagall 2019, Ruel et al. 2020). Обидва препарати можуть спричинити атаксію та седацію, що може ускладнювати ведення та впливати на QoL (Platt et al. 2006, Bleuer-Elsner et al. 2021). Зниження дози габапентину слід розглядати в котів із хронічною хворобою нирок, оскільки виведення препарату може бути порушене (Quimby et al. 2022). У людей габапентин вводять перед хірургічним втручанням для забезпечення післяопераційного знеболювання та зменшення тривоги. Кілька досліджень показують подібні ефекти в собак і котів, які переносять хірургічне втручання, та в котів під час транспортування й відвідувань клініки (Crocioni et al. 2015, van Haaften et al. 2017, Steagall et al. 2018). Одне дослідження також показало зменшення стресу та тривоги, пов'язаних із транспортуванням, при застосуванні прегабаліну (Lamminen et al. 2021). У собак, яким проводять ампутацію передньої кінцівки, додавання преопераційного габапентину до вже надійного протоколу, що включав інтра- та післяопераційну інфузію фентанілу та інші аналгетики, не дало значного покращення протягом перших трьох післяопераційних днів (Wagner et al. 2010).

Амітриптилін

Механізм дії: трициклічні антидепресанти (ТЦА) блокують зворотне захоплення катехоламінів, тим самим посилюючи інгібіторну систему болю. Амітриптилін також має властивості антагоніста NMDA-рецепторів.

Показання: хронічний біль із відомим або потенційним нейропатичним компонентом. ТЦА також можна застосовувати в комбінації зі збагаченням середовища для лікування котів із запальними захворюваннями кишечника та захворюваннями нижніх сечовивідних шляхів у котів (FLUTD) (Chew et al. 1998). Однак існує велика індивідуальна варіабельність відповіді на лікування, і багато котів з ідіопатичним FLUTD не демонструватимуть покращення після лікування протягом 7-денного курсу (10 мг/кіт кожні 24 години) (Kraijer et al. 2003). З іншого боку, довготривале лікування котів із рефрактерним FLUTD протягом 12 місяців усунуло спостережувані доглядачами ознаки захворювання нижніх сечовивідних шляхів зі зменшенням гематурії та протеїнурії. Спостерігалися седація, збільшення маси тіла та погіршення якості шерсті (Chew et al. 1998). Додавання амітриптиліну може виявитися успішним у лікуванні деяких випадків із рефрактерним хронічним болем, але наявні докази обмежені.

Інші антидепресанти

Хоча ТЦА є найуживанішими антидепресантами для лікування нейропатичного болю в людей, інші антидепресанти, такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (наприклад, дулоксетин) і селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (наприклад, флуоксетин), були досліджені: щодо перших отримано переконливі докази ефективності, щодо других — відсутність ефективності. У ветеринарній медицині ці препарати оцінювали в контексті проблемної поведінки, і щодо їхньої ефективності в лікуванні болю доступно мало даних.

Зауважте, що супутнє застосування допоміжних анальгетиків із серотонінергічною дією (наприклад, трамадол, амітриптилін, іміпрамін, дулоксетин) може призвести до стану, який називається «серотоніновий синдром». Тому слід бути обережними при веденні пацієнтів із болем, які отримують лікування з приводу тривожності та приймають такі препарати, як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, ТЦА або інгібітори моноаміноксидази (наприклад, селегілін). Серотоніновий синдром характеризується нервово-м'язовою гіперактивністю, гарячкою, тахікардією, тахіпноєю та агітацією (Mohammad-Zadeh et al. 2008, Indrawirawan & McAlees 2014).

Трамадол

Механізм дії: трамадол є анальгетиком центральної дії з подвійним механізмом дії (слабкий μ опіоїдний агоніст та пригнічення зворотного захоплення серотоніну й норепінефрину), серед інших механізмів.

Показання: для лікування гострого (ін'єкційна форма) або хронічного (пероральна форма) болю в котів у комбінації з іншими анальгетиками (Evangelista et al. 2014, Monteiro et al. 2017, Guedes et al. 2018).

Відмінності між собаками та котами: найважливіший метаболіт трамадолу, О-десметилтрамадол (М1), пов'язаний з μ опіоїдними агоністичними ефектами. Цей метаболіт утворюється значно швидше з повідомленим довшим періодом напіввиведення та повільнішим кліренсом у котів порівняно з собаками (Perez Jimenez et al. 2016). Собаки не здатні утворювати значні концентрації О-десметилтрамадолу, і анальгетичних ефектів не спостерігалось в собак з ОА (Budsberg et al. 2018) або післяопераційним болем (Donati et al. 2021). Існують переконливі докази щодо застосування трамадолу в котів (хоча гіркий смак може унеможливити пероральне введення в деяких випадках). Рівень доказовості щодо застосування трамадолу в собак низький. Таким чином, трамадол слід застосовувати лише як ад'ювантний анальгетик у собак, коли доступність лікарських засобів обмежена (тобто хоча опіоїдних ефектів у собак не очікується, потенційний анальгетичний ефект внаслідок пригнічення зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну може існувати).

2.8 Неанальгетичні препарати в лікуванні пацієнта з болем

Глюкокортикостероїди (ГКС)

Існує мало доказів, які підтверджують застосування цих препаратів у клінічних умовах для знеболювання; однак їх використання може призводити до полегшення болю завдяки їхнім протизапальним властивостям. Ці препарати краще показані для лікування алергічних та аутоімунних розладів (наприклад, імуноопосередкованої анемії) та специфічних запальних станів (наприклад, запальних захворювань кишечника, менінгіту). Саме поєднання впливу ГКС на зменшення продукції простагландинів та їхньої ролі у розв'язанні цих станів забезпечує полегшення болю. Поєднання ГКС з НПЗЗ протипоказане через підвищену частоту побічних ефектів (Boston et al. 2003).

Інгаляційні анестетики

Вони застосовуються для загальної анестезії у тварин. Глибину анестезії можна передбачувати та швидко коригувати, а пригнічення серцево-судинної та дихальної систем є дозозалежним. До препаратів цього класу належать галотан, ізофлуран і севофлуран, але жоден з них не має антиноцицептивних властивостей. Інгаляційні анестетики лише блокують сприйняття болю під час загальної анестезії; пацієнти прокинуться з болем, якщо не були застосовані анальгетичні препарати.

Maropitant

Maropitant є антагоністом рецепторів нейрокініну-1 (NK-1), який застосовується для лікування та профілактики блювання шляхом блокування NK-1-рецепторів у хеморецепторній тригерній зоні ЦНС. Рецептор NK-1 та його ліганд, субстанція Р, присутні в сенсорних аферентах спинного мозку, задіяних у ноцицепції. Дослідження на мишах і кролях продемонстрували, що антагоністи рецепторів NK-1 послідовно індукують анальгезію до висцеральної ноцицептивної стимуляції, але цю інформацію не слід екстраполювати на дрібних тварин, оскільки клінічна анальгезія, ймовірно, не має суттєвого значення. Maropitant може знижувати потребу в інгаляційних анестетиках після внутрішньовенного введення у собак і котів (Boscan et al. 2011, Niyom et al. 2013). На цей момент немає чітких доказів того, що на maropitant слід покладатися як на анальгетик у клінічних умовах (Kinobe & Miyake 2020). Maropitant зменшує блювання, але не усуває нудоту, і може сприяти зниженню шлунково-кишкової моторики (Koh et al. 2014, Mikawa et al. 2015). Загалом, препарат можна використовувати як частину анестезіологічного плану для покращення перебування пацієнта в стаціонарі та зменшення заколисування під час транспортування.

Ондансетрон

Ондансетрон є антагоністом рецепторів серотоніну типу 3 (5-HT₃) і є ефективним противблювотним та протинудотним препаратом (Santos et al. 2011, Foth et al. 2021). Хоча маропітант та ондансетрон не мають доведеної анальгетичної дії, вони все ще залишаються важливими компонентами загального ведення пацієнта для запобігання несприятливим наслідкам блювання і, отже, для сприяння комфорту пацієнта.

Ацепромазин (АСР)

Ацепромазин — один із найпоширеніших транквілізаторів у ветеринарній медицині; він не має анальгетичних властивостей. Введення АСР знижує потребу в ін'єкційних та інгаляційних анестетиках. У високих дозах або у тварин з гіповолемією він може спричинити клінічно значущу гіпотензію. Ацепромазин широко застосовують у періопераційному періоді (нейролептаналгезія), і він може спричинити гіпотермію внаслідок периферичної вазодилатації та центрального впливу на гіпоталамус.

2.9 Фізична реабілітація

Фізична реабілітація охоплює клінічну оцінку та лікування скелетно-м'язових і неврологічних порушень у внутрішньосуглобових, капсулярних, зв'язкових, м'язових, міофасціальних, а також центральних і периферичних нервових тканинах. Оцінюють поставу, ходу, функцію, силу, еластичність м'язів, пасивний обсяг рухів і рухливість суглобів, щоб розробити план лікування (Millis & Levine 2014) (див. приклад міофасціального обстеження https://www.youtube.com/watch?v=69YWX_zUL8). Для лікування болю можуть застосовувати фізичні методи, мануальну терапію та терапевтичні вправи (Рис. 27). Частоту, інтенсивність і тривалість лікування визначають за здатністю цільової тканини до загоєння та хронічністю ушкодження.

Терапевтичні вправи

Фізичні вправи покращують крово- та лімфообіг, посилюють підтримку м'якими тканинами скелетних і спінальних структур, підвищують еластичність сухожилків і зв'язок та покращують здоров'я хряща. Власників пацієнта можна навчити виконувати терапевтичні вправи в домашніх умовах. Прості вправи, як-от статичне навантаження, можна застосовувати в гострій фазі травми, поступово збільшуючи інтенсивність у міру загоєння та зміцнення. У людей зміцнювальні та аеробні вправи забезпечують знеболювальний ефект, порівнянний або більший за той, що спостерігається при застосуванні NSAIDs (Polaski et al. 2019).

Фізичні методи

Фізичні методи можна застосовувати для зменшення болю, сприяння загоєнню м'яких тканин, покращення розтяжності м'язів і полегшення зміцнення м'язів.

Термотерапія (тепло). Застосування тепла до тканин підвищує розтяжність і кровотік, сприяючи загоєнню. На ранніх стадіях захворювання тепло може мати проноцицептивний ефект. У хронічному стані, коли запалення вже вщухло, переважають обмеження м'язів і фасцій, і тепло може чинити знеболювальну дію (McCarberg & O'Connor 2004).

Кріотерапія. Див. розділ 2.10.

Фотобіомодуляція (низькоінтенсивний лазер/світло). Застосування фотонів із використанням червоного/ближнього інфрачервоного світла призводить до зменшення запалення та анальгезії. Існують різні класи, і доза ґрунтується на довжині хвилі, променевої потужності, опроміненості, флюенсі та площі обробки. Фотобіомодуляція продемонструвала анальгетичну ефективність у собак із болем у ліктьовому або кульшовому суглобі (10 до 20 Дж/см²) (Looney et al. 2018, Alves et al. 2022).

Електрична стимуляція. Черезшкірна електрична нервова стимуляція (TENS) забезпечує знеболення приблизно для половини людей із помірним болем (Rushton 2002). Лікування підбирають індивідуально для кожного пацієнта за частотою (імпульси за секунду), інтенсивністю (амплітуда імпульсу) та тривалістю імпульсу (періоди, коли подається електричний струм).



Рис. 27. Приклад собаки, що виконує фізичні вправи з використанням балансувального диска. Ілюстрація люб'язно надана Bonnie Wright

Імпульсна електромагнітна терапія. Застосування нетеплової, неінвазивної електромагнітної терапії зменшувало біль при ОА колінного суглоба в людей та покращувало функціональні результати в собак після геміламінектомії (Nelson et al. 2013, Alvarez et al. 2019).

Ударно-хвильова терапія. Деформація тканин за допомогою високоінтенсивних звукових хвиль призводить до неоваскуляризації, зворотного розвитку хронічного запалення, стимуляції продукції колагену, лікування ушкоджень сухожилків і зв'язок та забезпечення коротко- і довгострокової аналгезії (Chamberlain & Colborne 2016). Дослідження виявили покращення використання кінцівки після операції на колінному суглобі в собак та довгострокові переваги в людей із болем у нижній частині спини (Barnes et al. 2019, Walewicz et al. 2019).

Тиск на тригерні точки. Тригерні точки розташовані в межах напруженого пучка м'язових волокон (болюча, тверда вузлувата структура). Їх можна стимулювати за допомогою терапевтичних лазерів, електротерапії або фізичних чи мануальних методів лікування, таких як ін'єкція місцевих анестетиків або акупунктура (суха голка) (Wall 2014). Хоча даних у ветеринарній медицині обмаль, перевагу надають застосуванню акупунктури.

Масаж. Див. розділ 2.15.

2.10 Холодова терапія

Що це таке

Холодова терапія — це нефармакологічний аналгетичний засіб, медично корисний, науково обґрунтований, доступний у всьому світі та не обмежений регуляторними нормами (Wright et al. 2020). Вона передбачає місцеве застосування льоду або замороженого субстрату через паперові стаканчики, відра та пакети, або використання пристроїв для холодної компресії та циркуляційних рукавів (Рис. 28). Її слід застосовувати належним чином і протягом належного періоду до цільових тканин.

Як це працює

Прикладання холоду до шкіри знижує температуру підлеглих тканин на глибину до 2–4 см. Це призводить до зменшення активації тканинних ноцицепторів і сповільнення швидкості проведення по периферичних аксонах (викликана холодом нейропраксія) (Malanga et al. 2015). Специфічні периферичні холодоочутливі іонні канали сприяють зменшенню ноцицептивної сигналізації та активації гальмівних інтернейронів (Liu et al. 2013). Холодова терапія також зменшує набряк через симпатично опосередковану вазоконстрикцію та знижує м'язовий спазм (Lee et al. 2002). М'язовий спазм може бути присутнім у пацієнтів з гострим і хронічним болем і є основною причиною дискомфорту (Malanga et al. 2015).

Показання та міркування

Холодову терапію рекомендовано застосовувати на будь-якому хірургічному розрізі як складову протоколу аналгезії. Прикладання холоду протягом 15–20 хвилин кожні 6–8 годин можна виконувати одразу після операції та протягом кількох днів після неї; цю методику можна навчити доглядальників і продовжувати після виписки (Wright et al. 2020).

У випадках хронічного болю із запальним компонентом або м'язовим спазмом холодова терапія також може бути цінною. Як і будь-який лікарський засіб чи медична процедура, вона має дозозалежні, часозалежні та захворювання-залежні ефекти, які варіюють в кожного окремого пацієнта. Тому її слід застосовувати після ретельного обдумування її потенційної цінності для кожного конкретного пацієнта.

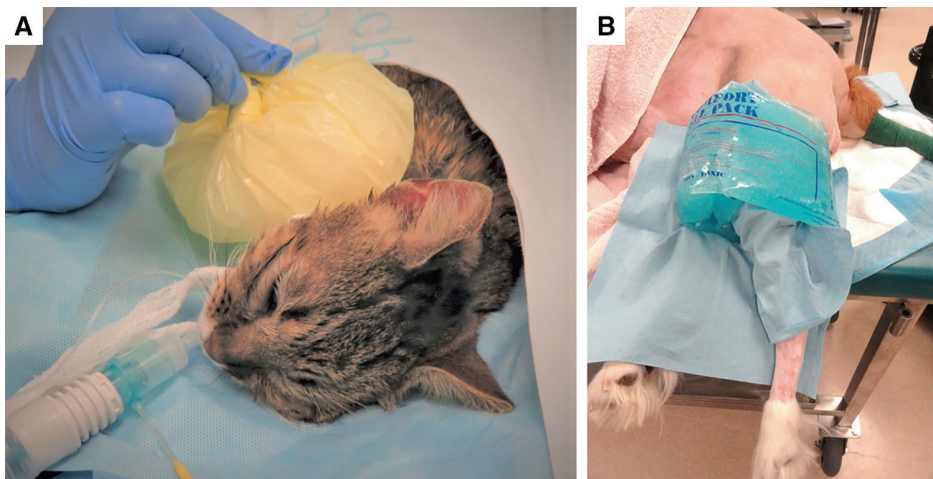


Рис. 28. Приклад холодової терапії. Льодові пакети ніколи не повинні безпосередньо контактувати зі шкірою. Між льодовим пакетом і шкірою має бути прошарок (наприклад, папір або тканина). (А) Кіт одразу після тотальної абляції зовнішнього слухового проходу. Для захисту шкіри використовували стерильні марлеві серветки. (В) Собака одразу після операції на колінному суглобі. Для захисту шкіри використовували хірургічні покривала. Рисунок (А) відтворено з Steagall et al. (2022). Рисунок (В) люб'язно надано Sheilah Robertson

Застереження включають уникнення пошкодження нервів внаслідок тривалого використання або накладання холоду на ділянки без чутливості чи з поганим кровопостачанням (напр., дистальні кінцівки). Між холодним матеріалом і шкірою слід розмістити відповідний бар'єр (напр., рушник). Слід уникати нестерильних поверхонь, що контактують із свіжими хірургічними розрізами. Лід не слід прикладати довше ніж 20 хвилин протягом періоду від 1 до 2 годин. Більшість пацієнтів приймають відчуття холоду після короткого періоду дискомфорту, який не повинен тривати довше ніж 2 хвилини (Francisco et al. 2018). Пацієнти можуть спочатку негативно реагувати на холодову терапію, але зазвичай швидко демонструють прийняття, коли тканина стає десенсибілізованою. Тим не менш, холодова алодинія може виникати при хронічних больових синдромах, і терапію слід припинити в пацієнтів, які здаються непропорційно подразненими холодним стимулом або продовжують намагатися уникати лікування.

2.11 Канабіноїди

Ендоканабіноїдна система

У всіх хребетних ендоканабіноїдна система функціонує поряд з іншими нейромодуляторними системами, такими як серотонінергічна, дофамінергічна, норадренергічна та опіоїдергічна системи. Ці системи взаємодіють, підтримуючи гомеостаз (McPartland et al. 2014). Пізні форми фізичної медицини, такі як фізичні вправи, акупунктура та дієта, також сприяють змінам в ендоканабіноїдній системі (Howlett & Abood 2017, Toczek & Malinowska 2018).

Канабіноїдні рецептори (CB) — це нейромодуляторні рецептори, спряжені з G-білками, що розташовані на клітинних мембранах і пресинаптичних терміналях нервів. Визнано два CB: CB1 (переважно в нервовій системі) та CB2 (широко розподілений і пов'язаний з імунними клітинами). Існує три типи канабіноїдів: ендоканабіноїди (виробляються організмом), фітоканабіноїди (виробляються з рослин) і синтетичні канабіноїди. Ці молекули змінюють ноцицептивні сигнали периферично та центрально. Завдяки своїм гліальним ефектам вони є антигіпералгетичними та можуть зменшувати нейродегенеративні стани (такі як дегенеративна мієлопатія) (Fine & Rosenfeld 2013, Fernandez-Trapero et al. 2017). Визнано, що різноманітні ендогенні та екзогенні ліганди зв'язуються з CB-рецепторами або модифікують їх.

Екзогенні канабіноїди

Фітоканабіноїди походять переважно з *Cannabis sativa* і часто є більш різноманітними, ніж синтетичні сполуки. Каннабінол (CBD) і дельта-9-тетрагідроканнабінол (THC) — дві з найбільш вивчених молекул фітоканабіноїдів; проте існує понад 180 сполук. Фармацевтичні препарати, схвалені регуляторними органами, походять з біологічних джерел і зводяться до однієї або двох молекул. Канабіноїди рослинного походження містять терпени та флавоноїди, які також мають біологічні ефекти. Велика різноманітність сполук зумовлює складність і варіабельність ефектів різних фітоканабіноїдів, а також відсутність стандартизації комерційно доступних продуктів для регулювання та досліджень.

CBD зазвичай використовується у ветеринарній медицині для знеболювальних та імуномодулювальних ефектів на рецепторах CB2. Психотропні та седативні ефекти мінімальні, тоді як лікувальні ефекти відносно передбачувані (Gamble et al. 2018). THC є сильним агоністом рецепторів CB1, хоча також зв'язується з CB2. Він пов'язаний з психоактивними ефектами, тривогою, тахікардією та периферичною вазодилатацією, тому THC важко титрувати для медичного застосування у ветеринарних видів. Однак невеликі кількості THC можуть значно підвищити ефективність при застосуванні в комбінації з CBD (Vaughn et al. 2020).

Марихуана та канабіноїди

Марихуана та коноплі — це рослини виду *Cannabis sativa*. Різниця полягає у кількості наявного THC (у коноплях <0.3% THC за сухою масою) (Deabold et al. 2019). Рослини надзвичайно різноманітні внаслідок гібридизації; таким чином, окремі види не мають значення для медичного розгляду (Solymosi & Kofalvi 2017). Варіабельні ефекти поширених сортів рослин зумовлені співвідношенням активних канабіноїдів, терпенів і флавоноїдів (Piomelli & Russo 2016). Сертифікат аналізу надає цю інформацію для конкретного продукту (Wakshlag et al. 2020).

Клінічний підхід до канабіноїдів

Наразі неможливо рекомендувати ветеринарам універсальний підхід щодо канабіноїдів. Закони значно відрізняються: від регіонів, де існує незначний юридичний ризик, до тих, де призначення або продаж є кримінальним злочином. Ці сполуки широко використовуються, і часто їх отримують без ветеринарного нагляду, але ветеринарні фахівці повинні виконувати захисну, дорадчу роль, принаймні щодо зменшення шкоди. Існує безперервне навчання для підвищення знань з цієї теми.

Отруєння широко реєструються у собак, особливо THC. Клінічні ознаки варіюють за тяжкістю і включають пригнічення ЦНС, тривогу, сенсорну гіперчутливість, мимовільне сечовипускання, тахікардію та смерть. Каннабіноїди також є потужними інгібіторами ферментів цитохрому P450 (особливо CBD). Слід бути обережними при комбінуванні з іншими лікарськими засобами, і слід проводити моніторинг для оцінки змін печінкових ферментів та функції печінки. Дози слід зменшувати, коли канабіноїди застосовуються в комбінації з іншими лікарськими засобами, що діють через кальцієві канали (такими як габапентин), щоб уникнути надмірної седатії. Так само вазодилаторні ефекти THC можуть змінювати перебіг основних захворювань, таких як захворювання нирок та серця (Ho et al. 2019).

Ендоканабіноїдна система є гомеостатичною системою, і в окремих тварин може бути надзвичайно різна «базова» активність, що зумовлює непередбачуваність лікування. Рекомендується починати фітоканабіноїди з низьких доз і титрувати протягом тижнів. У собак з ОА зазвичай застосовують дози 2 мг/кг олії CBD двічі на добу перорально, і повідомлялося про певний ступінь ефективності; у деяких собак спостерігалось підвищення печінкових ферментів (Gamble et al. 2018, Brioschi et al. 2020, Vaughn et al. 2020). Дані щодо ефективності для котів відсутні, але їхня фармакокінетика, схоже, досить відрізняється від собак (Deabold et al. 2019). Ендоканабіноїдна система може бути незрілою у новонароджених, разом із незрілою функцією печінки, тому канабіноїди слід уникати при вагітності, у тварин, що годують, та у тварин віком до 8 тижнів.

2.12 Дієта та харчові добавки

Diet

У лікуванні болю слід розглядати дієти з лікувальною метою (Vandeweerde et al. 2012). Наприклад, підвищений рівень активності спостерігався в котів з ОА після уяг-тижневого годування дієтою з високим вмістом ейкозапентаєнової кислоти (EPA) та докозагексаєнової кислоти (DHA) з додаванням екстракту зеленогубого мідії та глюкозаміну/хондроїтину сульфату (Lascelles et al. 2010a). Подібним чином, у собак з ОА, яких годували дієтою, збагаченою омега-3 жирними кислотами риб'ячого жиру, протягом 90 днів спостерігалось покращення за об'єктивною оцінкою опорної здатності (аналіз ходи) (Roush et al. 2010). Взаємозв'язок між харчуванням і лікуванням болю, а також те, як комерційні дієти можуть сприяти мультимодальній анальгезії в мультидисциплінарному підході в дрібних тварин, ще належить дослідити.

Харчові добавки

Харчові добавки — це продукти, отримані з харчових джерел, які, за заявами виробників, забезпечують додаткові переваги для здоров'я поза межами харчування. Слід зазначити, що дієтичні добавки не потребують доведення безпечності, ефективності чи контролю якості для виходу на ринок. Однак добавки мають тривалу історію застосування, зростає обсяг інформації щодо ефективності конкретних добавок, і вони можуть бути альтернативою, коли доступ до фармацевтичних препаратів обмежений.

У Блоці 5 наведено невичерпний перелік основних сполук. Кілька комерційних дієт містять одну або кілька з цих добавок. Для дослідження ролі добавок у лікуванні болю, особливо при хронічних станах, необхідні рандомізовані проспективні клінічні дослідження.

2.13 Догляд і підтримувальна терапія

Якісний сестринський догляд (TLC, турботливий догляд) слід застосовувати як доповнення до інших методів лікування болю, тривоги та стресу (Рис. 29). Важливо створити середовище, в якому тварина емоційно та фізично почувається комфортно. Цього можна досягти шляхом модифікації середовища та поведінки, а також специфічного лікування болю та забезпечення комфорту.

Модифікації середовища можуть включати управління слуховим, зоровим та нюховим впливом. Негативний слуховий вплив можна обмежити, тримаючи собак і котів окремо, тримаючи тихих тварин подалі від галасливих, розміщуючи пацієнтів подалі від жвавих процедурних кабінетів, забезпечення

Блок 5 Приклади добавок

- Поліненасичені жирні кислоти (PUFA) • Глюкозамін/хондроїтин
- Гіалуринова кислота (HA) • Неомілювані сполуки авокадо та сої • Мідії зеленогубі (GLM) (*Perna canaliculus*) • Нативний колаген типу II (UC-II) • *Boswellia Serrata*
- Ашваганда (*Withania somnifera*)
- Куркумін (куркума)
- *Arnica montana* або *Solidago chilensis* (бразильська арніка) • *Дияволів кізоть* (*Harpagophytum procumbens*) • *Кора білої верби* (*Salix alba*)
- Кверцетин, ресвератрол та інші поліфеноли • Ацетил-L-карнітин • Продукти з молока • Цетилмірістостеат • N-ацетилцистеїн • N-пальмітоїлетаноламін (PEA) • Мембрана заплідненої яєчної шкаралупи (фортетропін)

заспокійливої музики або білого шуму (Hampton et al. 2020, Lindig et al. 2020) та спокійного мовлення. Візуальні модифікації можуть включати нижче освітлення під час відпочинку і особливо вночі, місця для схованки та підвищення в клітці чи боксі. Деякі дані підтверджують, що певні довжини хвиль світла забезпечують розслаблення або знеболювання (Tamarova et al. 2009). Нюхові модифікації включають згадані вище адаптації утримання, а також вплив феромонів або рослинних засобів, які мають розслаблювальні властивості (наприклад, феромони котів і собак, а також лаванда у деяких видів, таких як кролі) (Pageat & Gaultier 2003, Amaya et al. 2020, Van Vertloo et al. 2021). Нарешті, середовище клітки в ідеалі має забезпечувати комфорт, простір і можливість для руху та можливість відступити або сховатися. Наприклад, коти використовують тривимірний простір, і забезпечення їх картонною коробкою пропонує як «безпечне місце» для схованки, так і можливість використовувати вертикальні простори (Рис. 29).

Зміни в підходах до поводження можуть включати виявлення пацієнтів із тривожністю та лікування тривожності перед транспортуванням і/або під час госпіталізації за допомогою препаратів, що зменшують тривожність (напр., габапентин або тразодон) (Gilbert-Gregory et al. 2016) (Табл. 16). Оцінювання болю є обов'язковим поряд із забезпеченням заспокійливого дотику та позитивної взаємодії з пацієнтами, які їх потребують, водночас надаючи простір тим, хто прагне ізоляції. Стрес і тривожність та порушення сну можуть підсилювати біль у різних видів (Lefman & Prittie 2019).

Інші методики сестринського догляду для заспокоєння та знеболювання

Масаж

Легкий тиск, компресія та погойдування можуть заспокоювати деяких пацієнтів як фізично, так і психологічно, якщо вони звикли до тісного людського контакту (Розділ 2.15).

Застосування тепла або холоду. Холодотерапія під час гострої травми може зменшити набряк і забезпечити аналгезію (розділ 2.10). Тепло може заспокоювати за відсутності запального болю.

Поводження з пацієнтом. Під час поводження з твариною та її переміщення уникайте больових ділянок (місць хірургічного втручання/травми, остеоартритних суглобів тощо), навіть коли тварина перебуває під анестезією або седацією, щоб не завдати больового подразнення. Ушкодження довгих кісток слід завжди іммобілізувати гіпсовою пов'язкою або шиною перед переміщенням пацієнта. Фіксацію можна здійснити без застосування сили (наприклад, використовуючи рушники для обгортання пацієнта), спокійним голосом і обережними рухами. Захоплення за шкіру шиї в котів слід уникати за будь-яких обставин. Настанови щодо дружнього до котів поводження доступні в інших джерелах (Rodan et al. 2011).



Рис. 29. Приклади сестринського догляду для забезпечення комфорту госпіталізованих пацієнтів. (А) Кошеня під час моніторингу в період відновлення після анестезії одразу після овариогістеректомії. Сестринський догляд забезпечує нормотермію та комфорт цього пацієнта перед поверненням до його клітки. (В) Картонна коробка в клітці ката створює безпечне місце для переховування та можливості для сидіння на підвищенні. Це сприяє добробуту госпіталізованих котів. (С) Тривожний собака після отримання тразодону для зменшення тривоги в післяопераційний період. (D) Собака, що відновлюється на ковдрі з циркуляцією теплої води після операції. Сестринський догляд забезпечує перебування собаки в чистому та тихому місці, відчуття тепла та комфорту. Рисунок (А), (С) і (D) люб'язно надані Paulo Steagall. Рисунок (В) відтворено з Steagall et al. (2022)

Підстилка та положення тіла. Створення м'якої, з підкладкою поверхні для відпочинку тварини допоможе запобігти додатковому болю. Тривале лежання на твердій або холодній поверхні є вкрай некомфортним і схиляє до тривоги, посилюючи відчуття болю та потенціал для пролежнів. Скручені ковдри або подушки можуть допомогти пацієнтові обрати найзручніше положення тіла. Крім того, пацієнтові можна допомогти з положенням, яке сприяє підняттю травмованих кінцівок для зменшення набряку або забезпечує циркуляцію повітря навколо ран.

Зміна положення. Зміна положення пацієнта кожні 4 години запобігає м'язовій скутості, декубітальним виразкам, легеневому ателектазу, сприяє кровообігу та дає можливість оцінити біль і за потреби скоригувати аналгезію.

Рух і помірні фізичні вправи. За обережного виконання рух і помірні фізичні вправи можуть зменшити біль, злипання тканин і підвищити комфорт пацієнта (Polaski et al. 2019). Засоби для полегшення мобільності, такі як ергономічні шлеї, візки та тренажери, можуть сприяти руху й активності. Прогрулянки з підтримкою можуть покращити настрій, зменшити стрес і дати змогу самостійно спорожнитися привченим до туалету пацієнтам.

Лазерна терапія та TENS. Ці методи можуть бути частиною сестринського догляду для полегшення болю (Розділ 2.13).

2.14 Акупунктура

Що це таке

Акупунктура — це введення та маніпуляція тонкими голками у визначених ділянках тіла, багатих на нейроваскулярні або міофасціальні структури (нейроанатомічні точки), для стимуляції ендогенної відповіді з метою сприяння аналгезії, загоєнню та імуномодуляції. Використання голок передбачає тканинну механотрансдукцію та нейромодуляцію як механізми, що лежать в основі біохімічних ефектів акупунктури (Wright 2019). Термін «акупунктура» визначається використанням голок, але нейроанатомічні точки не є виключно акупунктурними. Ці специфічні точки можна стимулювати за допомогою інших споріднених методів, таких як акупресура, лазер, електротерапія та аквапунктура (ін'єкція рідини, наприклад фізіологічного розчину або вітаміну B12, в акупунктурні точки) (Рис. 30). Хоча ці споріднені методи також можуть мати ефективність, залежність від тканинної механотрансдукції для них не встановлена (Langevin & Wayne 2018).

Як це працює

Нейроанатомічний підхід

Нейроанатомічні точки є анатомічно насиченими та характеризуються мієлінізованими й немієлінізованими нервами, низькопороговими механорецепторами, фібробластами та колагеновим матриксом, оглядними клітинами й мікроциркуляторними комплексами (Zhang et al. 2012). При встановленні голки,



Рис. 30. Приклади собак і котів, які проходять акупунктурне лікування з приводу різних больових станів. (A) і (C) Електроакупунктура. (B) і (D) Акупунктура. Рисунок (A), (B) і (D) люб'язно надані Bonnie Wright. Рисунок (C) люб'язно наданий Sheilah Robertson

відбувається пряма стимуляція нерва, а також вторинна внаслідок механічних сил, прикладених до фасції та клітинного середовища в ділянці навколо точки. Наприклад, фібробласти розтягуються внаслідок тракції голки по колагеновій сітці. Клітинна функція фібробластів змінюється через механотрансдукцію протягом 36 годин, що збільшує потік рідини через лімфатичні канали. Прямий вплив голок на нерв і фібробласти змінює периферичний ноцицептивний вхід, спінальну нейромедіаторну модуляцію, симпатико-парасимпатичний баланс та імунну функцію (Wright 2019).

На відміну від задокументованих фізіологічних процесів, Traditional Chinese Veterinary Medicine підходить до акупунктури на основі описів руху чи (невидимої енергії). Обидва підходи передбачають встановлення та маніпуляцію голками у специфічних точках для досягнення сприятливих клінічних ефектів (Kaptchuk et al. 2010).

Показання

У гуманній медицині акупунктура як метод лікування різних форм гострого та хронічного болю набула більшого визнання. У США Національний центр комплементарного та інтегративного здоров'я Національних інститутів охорони здоров'я (NIH n.d.) підтримує вебсайт з наукових даних щодо акупунктури та фінансує дослідження. Хоча доказова база у ветеринарній медицині обмежена, дослідження загалом вказують на анальгетичні ефекти акупунктури для лікування гострого та хронічного болю у собак і котів (тобто оваріогістеректомія, ОА, геміламінектомія та інші неврологічні й опорно-рухові захворювання) (Teixeira et al. 2016, Ribeiro et al. 2017, Silva et al. 2017, Nascimento et al. 2019, Baker-Meuten et al. 2020, Machin et al. 2020).

Побічні ефекти

Ризики акупунктури вкрай низькі, якщо її виконує належно підготовлений лікар. Повідомлення про побічні випадки рідкісні й охоплюють ненавмисну пункцію життєво важливих структур (особливо легень), інфекцію (пов'язана з використанням нестерильних голок одноразового застосування) та введення чужорідного матеріалу. Стерильні голки одноразового застосування є обов'язковими.

Навмисне імплантування чужорідного матеріалу (наприклад, золотих гранул або шматочків металу) не рекомендується. У собак золоті гранули спричиняють довготривалі запальні зміни, а в людей повідомлялося про небезпечні для життя наслідки міграції голок (Lie et al. 2011).

Обладнання для акупунктури недороге й легкодоступне, але потребує навчання. Доведено, що акупунктура зменшує потребу в опіоїдах, і її дедалі частіше пропонують як альтернативу лікуванню хронічного болю на основі опіоїдів (Tick et al. 2018). Акупунктура є цінним доповненням, за належного застосування, до фармакологічних підходів, і її призначено використовувати в мультимодальній схемі, а не як самотійну терапію.

2.15 Мобілізація м'яких тканин і масаж

Концепція мобілізації м'яких тканин вимагає розуміння наявності фасції та сполучної тканини, що з'єднують соматичні та вісцеральні структури тіла. Завдяки своїм різноманітним компонентам фасціальна система утворює тривимірний континуум м'якої, колагеновмісної, пухкої та щільної волокнистої сполучної тканини, яка пронизує тіло та дозволяє всім системам організму функціонувати інтегровано (Zügel et al. 2018).

Традиційні методи мобілізації фасції включають масаж, розтягування та хіропрактичні техніки. Коли фасціальна тканина піддається маніпуляції, вивільнюються фактори росту та різноманітні білки й нейромедіатори, що призводить до змін у обробці болю, метаболічних процесах, кровотоці та здатності до загоєння, а також зменшує периферичну та центральну сенситизацію й запалення (Weerapong et al. 2005, Langevin 2014, Berrueta et al. 2016).

Фізичні вправи як форма мобілізації тканин пов'язані з покращенням анальгезії та функції при хронічному болю, а також із позитивним впливом на імунну систему та зменшенням імуносенесцентності, пов'язаної зі старінням (Naugle et al. 2012, Sluka et al. 2018) (Розділ 2.9). Дослідження акупунктури за останні 30 років показали, що мобілізація фасції є важливим чинником біохімічних ефектів акупунктури (Langevin 2014) (Розділ 2.14). Новіші апаратні техніки, що працюють через мобілізацію тканин, включають фокусовану та радіальну ударно-хвильову терапію, яку застосовують при ушкодженнях сухожиль, для полегшення болю та загоєння кісток (Dedes et al. 2018).

Мобілізація фасцій охоплює діапазон від простих методик, які може виконувати сестринський персонал, таких як масаж м'яких тканин і дотик, до складних методів, що потребують значної підготовки, таких як ударно-хвильова терапія та акупунктура. Багато з цих методик можна застосовувати як складову контролю болю. Рекомендації щодо мобілізації тканин можуть бути такими простими, як рекомендація регулярних і помірних фізичних вправ як частини плану лікування болю, особливо при хронічному та тривалому болю.

2.16 Резекційні хірургічні втручання

У деяких випадках рекомендується хірургічний підхід до полегшення болю. Ці процедури часто називають рятувальними процедурами, хоча їх можна застосовувати і як першочергове лікування. Наприклад, біль, пов'язаний з остеосаркомою кінцівки, може бути важко контролювати за допомогою анальгетичної терапії, і ампутація забезпечує швидкий спосіб полегшення болю. Рятувальні хірургічні процедури можуть бути складними і повинні виконуватися досвідченими хірургами. Багато пацієнтів, які проходять ці процедури, будуть

перебувати в стані болю протягом тривалого часу, і слід застосовувати комплексні аналгетичні методики, щоб запобігти гострому болю на тлі сенситизованого стану, що призводить до стійкого післяопераційного болю, як це чітко спостерігається у людей.

Ампутація кінцівки

Показання: травма кінцівки/тяжке відривне ушкодження або невдале реконструктивне втручання (наприклад, невдале зіставлення перелому), остеосаркома кінцівки, інші больові новоутворення кінцівки, інші хронічно больові стани кінцівки.

За належного періопераційного знеболювання в більшості випадків тривалість відновлення є короткою, і тварини добре адаптуються до ходи на трьох кінцівках. Функціональність є найкращою в тварин, які не мають захворювань опорно-рухового апарату в інших кінцівках і не мають надлишкової маси тіла або ожиріння.

Повне ендопротезування суглоба

Показання: для полегшення болю в ураженому суглобі (DJD/OA, підвивих, вивих та внутрішньосуглобовий перелом).

Ці процедури (тотальне ендопротезування кульшового суглоба (THR), тотальне ендопротезування ліктьового суглоба, тотальне ендопротезування колінного суглоба, індивідуальне ендопротезування суглоба) є технічно складними та потребують спеціалізованого обладнання. За правильного виконання вони можуть усунути біль у суглобі (Lascelles et al. 2010b).

Ексцизійна артропластика

Показання: для полегшення болю в ураженому суглобі (DJD, підвивих, вивих та внутрішньосуглобовий перелом).

Найчастіше виконується в кульшовому суглобі (ексцизія головки та шийки стегнової кістки); ця процедура є менш технічно вимогливою, ніж тотальне ендопротезування суглоба. Однак дані свідчать, що функціональні результати не є оптимальними (Off & Matis 2010, Montasell et al. 2018). Ексцизійну артропластику не слід розглядати як «легке рішення» – для оптимізації результату потрібні ефективні періопераційні методи аналгезії та агресивна фізична реабілітація.

Артродез

Показання: для полегшення болю в ураженому суглобі. Методики артродезу мають на меті незворотно усунути рух у суглобі та пов'язаний із цим біль; однак процедура зазвичай призводить до механічної (функціональної) кульгавості.

Денервація

Показання: для полегшення болю, коли медикаментозна терапія виявилася неефективною, як альтернатива артродезу.

Сенсорна денервація має на меті забезпечити полегшення болю шляхом порушення нервових шляхів, які передають ноцицептивний сигнал від суглоба до головного мозку. Методики денервації описані для стегнового суглоба у собак (кульшовий суглоб) та ліктя і виконуються, коли інші методи лікування, такі як медикаментозна, хірургічна та допоміжна терапія, виявилися неефективними (Zamprogno et al. 2011). Моторну функцію зазвичай вдається добре зберегти за умови правильного виконання цих процедур. Даних довгострокового спостереження немає, а наявні дані щодо того, чи призводить денервація суглоба до прискореної дегенерації суглоба, суперечливі.

Описані вище процедури є великими хірургічними втручаннями з потенціалом спричинити значний біль (гострий і персистувальний), якщо не забезпечити адекватне періопераційне знеболювання протягом достатнього часу. Рекомендується мультимодальний підхід з акцентом на місцеве знеболювання, особливо з огляду на те, що більшість пацієнтів, яким виконують ці процедури, до операції страждають від хронічного патологічного болю. Їх слід виконувати лише хірургам із належним досвідом виконання таких процедур та післяопераційного догляду за пацієнтом (Lister et al. 2009).

2.17 Моноклональні антитіла для контролю болю

Моноклональні антитіла (mAbs) довели свою надзвичайну ефективність при різних захворюваннях у людей і нині впроваджуються у ветеринарну медицину. Моноклональні антитіла — це моновалентні антитіла, які специфічно зв'язуються з цільовими молекулами, зокрема цитокінами, рецепторами або клітинами (Liu 2014). Зв'язування призводить до блокування активності мішені. Існує кілька механізмів, за допомогою яких mAbs справляють свій ефект. До них належать блокування взаємодії ліганд-рецептор або сигнальних шляхів; зміна клітинних популяцій (шляхом задіяння ефекторних функцій, зокрема комплемент-залежної цитотоксичності, антитілозалежної клітинної цитотоксичності; та антитілозалежного фагоцитозу або апоптозу) (Khan & Sadroddiny 2015). Терапевтичні антитіла мають бути видоспецифічними, щоб зменшити поширеність розвитку імунної реакції проти препарату (антитіла проти препарату).

Таргетування фактора росту нервів (NGF) стало потенційно корисним терапевтичним напрямом для контролю болю при OA, а можливо, й за інших станів. Фактор росту нервів спочатку був ідентифікований як критичний фактор для розвитку та підтримки сенсорних і симпатичних нейронів у нервовій системі, що розвивається. Однак нині зрозуміло, що NGF відіграє важливу роль у проноцицепції (Enomoto et al. 2019). Фактор росту нервів сенсibiliзує нерви, змінюючи спосіб їхнього функціонування, активує імунні/запальні клітини, додатково сенсibiliзуючи нейрони внаслідок продуктів, що виділяються цими клітинами; він також сприяє проростанню нейронів за больових станів.

(Barker et al. 2020). У клінічних дослідженнях на людях було оцінено кілька анти-NGF моноклональних антитіл (mAbs), і було показано, що вони зменшують біль та покращують функцію в пацієнтів з OA (Wise et al. 2021). Однак жодне з анти-NGF mAbs наразі не схвалено для застосування в людей, частково через занепокоєння щодо побічних ефектів, особливо випадків швидше прогресуючого OA (Wise et al. 2021).

За останні кілька років були опубліковані дослідження, які демонструють значний аналгетичний ефект одноразових доз анти-NGF моноклональних антитіл (mAbs) для контролю болю при OA у собак і котів. Було описано ефективність канінізованого анти-NGF mAb (раневетмаб), повністю собачого анти-NGF mAb (бедінветмаб) та фелінізованого анти-NGF mAb (фруневетмаб) (Webster et al. 2014, Lascelles et al. 2015, Gruen et al. 2016, 2021a,b, Corral et al. 2021). Нещодавно перші анти-NGF mAbs (фруневетмаб і бедінветмаб) були схвалені для застосування у ветеринарній медицині для полегшення болю при OA у собак і котів у багатьох країнах. Опубліковані дані вказують на те, що вони ефективні в діапазоні тяжкості болю при OA в обох видів і придатні як першочергове лікування. В обох видів одноразові підшкірні ін'єкції mAb забезпечують щонайменше 1 місяць полегшення болю в пацієнтів з OA. Наразі немає досліджень, які б вивчали інші больові стани. Анти-NGF mAbs, схоже, не пов'язані з органоспецифічними побічними ефектами, але в котів повідомлялося про легкі шкірні реакції (наприклад, алопеція). Повний профіль безпеки стане відомий лише після того, як ці продукти будуть широко використовуватися в практиці.

Незважаючи на потребу в додатковій інформації щодо безпеки, а також на потребу в більших дослідженнях ефективності, розробка моноклональних антитіл проти NGF, які є видоспецифічними і можуть забезпечувати кілька тижнів ефективного контролю болю після одноразової ін'єкції у собак і котів, відповідає незадоволеній потребі в клінічній практиці.

2.18 Допоміжні методи лікування опорно-рухового апарату

Регенеративна медицина

Регенеративна медицина зосереджена на стратегіях вирощування, відновлення або заміщення пошкоджених чи уражених клітин, органів або тканин (Voga et al. 2020). У регенеративній медицині використовують мезенхімальні стовбурові клітини (MSC). Це неспеціалізовані дорослі клітини з імуномодулювальними та протизапальними ефектами, які здатні мігрувати до місць пошкодження тканин, що відомо як «здатність до хомінгу». Ці клітини можна виділяти з різних тканин, таких як кістковий мозок або жирова тканина, отриманих від самого пацієнта (автологічні), або від донора того самого виду (алогенні) чи іншого виду (ксеногенні), і вводити внутрішньовенно, внутрішньосуглобово або іншими шляхами. Грунтовні огляди з цієї теми доступні в інших джерелах (Voga et al. 2020, Brondeel et al. 2021). У собак з OA терапія MSC є перспективною, і поточні дослідження загалом показують зменшення кульгавості, болю в суглобах та обсягу рухів (Harman et al. 2016, Brondeel et al. 2021). У котів з OA терапія MSC призвела до повної ремісії або суттєвого клінічного покращення в деяких котів із тяжким рефрактерним гінгівостоматитом (Arzi et al. 2016). Подальші докази з'ясують справжню роль MSC у лікуванні хронічного болю в тварин, включаючи найкращий терапевтичний підхід (наприклад, внутрішньосуглобове введення проти внутрішньовенного; авто- проти ало- проти ксенотрансплантації тощо).

Терапії, що вводяться внутрішньосуглобовими ін'єкціями

Гіалуронова кислота (ГК) є природним компонентом суглобової рідини та хряща, який можна вводити в уражені остеоартритом суглоби або приймати перорально (Розділ 2.12) і сприяє змащуванню. Збагачена тромбоцитами плазма (ЗТП) містить фактори росту та білки з протизапальними властивостями. Вона передбачає забір та обробку крові пацієнтів із подальшим введенням у уражені суглоби. Як ГК, так і ЗТП покращують біль у суглобах та рухливість у людей. Доказова база у ветеринарній медицині все ще обмежена, але, схоже, вказує на позитивний вплив на біль і функцію, коли внутрішньосуглобові ГК або ЗТП застосовуються окремо або в комбінації з MSC у собак з OA (Nganvongpanit et al. 2013, Carapeba et al. 2016, Venator et al. 2020, Brondeel et al. 2021, Okamoto-Okubo et al. 2021).

Колоїд олова (^{117m}Sn) є ветеринарним терапевтичним пристроєм на основі конверсійних електронів, що використовується для радіосиновіортези. Остання являє собою внутрішньосуглобову ін'єкцію радіоізотопу з метою зменшення синовіального запалення. Цей продукт нещодавно був ліцензований у США для лікування OA ліктя у собак і може забезпечувати аналгезію до 1 року. Потрібна ліцензія на використання радіоактивних медичних терапій. Ранні дослідження показують, що продукт виглядає безпечним і забезпечує довготривалу аналгезію при OA ліктя у собак (Lattimer et al. 2019, Aulakh et al. 2021, Donecker et al. 2021a,b).

Агоністи транзитного рецепторного потенціалу ванілоїдного типу 1 (TRPV1) переважно експресуються в ноцицептивних сенсорних нейронах і є перспективними мішенями для лікування хронічного болю. Резиніфератоксин і капсаїцин — потужні агоністи TRPV1, які наразі досліджуються, але ще не доступні комерційно, та демонструють перспективні результати в собак з OA (Iadarola et al. 2018, Campbell et al. 2021).

Терапії, що вводяться внутрішньом'язово або підшкірно

Полісульфатований глікозаміноглікан пригнічує катаболічні ферменти, які надмірно експресуються в остеоартритних суглобах і сприяють втраті хряща. Він зареєстрований для внутрішньом'язового застосування в собак, але дослідження також повідомляють про підшкірне введення собакам (Vargoe et al. 2021) та застосування в котів (Adrian et al. 2018). Нечисленні наявні дослідження вказують на ефективність у собак з OA (de Naan et al. 1994, Fujiki et al. 2007).

Пентосан полісульфат — це напівсинтетичний глікозаміноглікан, який пригнічує та модулює прозапальні медіатори. Він зареєстрований для підшкірного застосування у собак, а також, за окремими повідомленнями, використовується у котів. Докази клінічної ефективності у собак обмежені (Budsberg et al. 2007).

РОЗДІЛ 3

У цьому розділі наведено приклади протоколів і підходів до лікування болю за різних станів. Рекомендації щодо схем дозування препаратів можна знайти в Табл. 12, 13, 15, 16 і 17. Настанови щодо анестезіологічного менеджменту собак і котів можна знайти в оглядових статтях (Warne et al. 2018, Grubb et al. 2020) або за посиланням:

<https://www.fecava.org/policies-actions/fecava-basic-practices-in-anesthesia-and-analgesia/>

3.1 Кастрація та оваріогістероектомія/оваріоектомія: коти

Кастрація та оваріогістероектомія/оваріоектомія у котів пов'язані з болем різного ступеня вираженості, який залежить від обсягу хірургічної травми. Тому операцію слід виконувати з обережним поводженням із тканинами та дотриманням належних хірургічних принципів. Загальна анестезія та методи превентивної/мульти-modalної аналгезії настійно рекомендовані. Існує багато варіантів періопераційного ведення (Табл. 18 і 19). Післяопераційне лікування аналгетиками може бути потрібним до 3 днів після операції, особливо після оваріогістероектомії/оваріоектомії або якщо для видалення яєчка у самців (наприклад, при крипторхізмі) потрібна лапаротомія. Той самий НПЗП слід застосовувати до та після операції.

У деяких котів внутрішньом'язове введення комбінації опіоїду, агоніста альфа-адренорецепторів і кетаміну забезпечить достатню аналгезію та анестезію для хірургічної процедури (тобто діятиме як премедикація, індукція та підтримання анестезії). Ці суміші часто називають «kitty magic», хоча існує багато різних варіантів. Повинен бути план подовження часу анестезії на випадок, якщо кіт почне реагувати або виникнуть ускладнення. Через короткотривалість процедури багатьох котів не інтубують, однак обладнання для ендотрахеальної інтубації також має бути доступним. Венозний доступ рекомендований для всіх випадків.

Після більшості хірургічних втручань аналгезію можна доповнити застосуванням нефармакологічних методів, таких як холотерапія, лазеротерапія, акупунктура та догляд за пацієнтом.

Табл. 17. Рекомендовані дози седативних та анестезувальних препаратів, які часто застосовують у собак і котів

Drug	Dogs	Cats	Коментарі
Ацепромазин†	0,01 до 0,03 мг/кг в/в	0,01 до 0,03 мг/кг в/м	Вищі дози вибирають для котів, яких важче утримувати
Кетамін‡	3 до 5 мг/кг в/в	5 до 10 мг/кг в/м	
Пропофол‡	3–5 мг/кг в/в	3–10 мг/кг в/в	Вводити до ефекту
Альфаксалон‡	1–2 мг/кг в/в	3–5 мг/кг в/в	До ефекту
Діазепам	0,25 мг/кг в/в	0,25 мг/кг в/в	Найкраще вводити в/в, оскільки в/м введення болюче
Мідазолам	0,25 мг/кг в/в	0,25 мг/кг в/в	
Пентобарбітал§	2 до 5 мг/кг в/в	2 до 5 мг/кг в/в	
Тіопентал‡§	2 до 8 мг/кг в/в	2 до 8 мг/кг в/в	
Тилетамін/золазепам	3 до 10 мг/кг в/в або в/м	3 до 4 мг/кг в/в або в/м	

†Можна застосовувати вищі дози ацепромазину, але це зазвичай подовжує дію без збільшення її вираженості

‡Дози зазвичай підбирають за ефектом відповідно до потреб пацієнта, супутніх захворювань, стану здоров'я та застосування інших седативних і анестезувальних препаратів §При тривалому та збудженому виході з анестезії можна очікувати кумуляції препарату

Табл. 18. Рекомендовані протоколи кастрації котів

	Протокол із контрольованими препаратами	Протокол без контрольованих препаратів	Протокол за обмеженої доступності анальгетичних препаратів
Передопераційно	Опіоїд ± ацепромазин або альфа-адренорецепторний агоніст ± кетамін	НПЗП + альфа-адренорецепторний агоніст	Те саме, що й протокол без контрольованих лікарських засобів
Індукція анестезії	iv† Виберіть одне з наведеного: • Пропофол • Кетамін + діазепам або мідазолам • Алфаксалон im Агоніст альфа-адренорецепторів + кетамін або тилетамін/золазепам Виберіть один із наведених нижче: • Інгаляційна анестезія • Кетамін • Пропофол • Алфаксалон	Виберіть один із наступних: • Пропофол • Алфаксалон Агоніст альфа-адренорецепторів + тилетамін/золазепам Виберіть один із наведених нижче: • Інгаляційна анестезія • Пропофол • Алфаксалон	Будь-який доступний ін'єкційний засіб
Підтримання анестезії‡	Виберіть один із наведених нижче: • Інгаляційна анестезія • Кетамін • Пропофол • Алфаксалон	Виберіть один із наведених нижче: • Інгаляційна анестезія • Пропофол • Алфаксалон	Будь-який доступний ін'єкційний або інгаляційний агент
Місцева анестезія	Внутрішньочервова блокада	Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами	Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами
Методики післяопераційного знеболювання	НПЗП	Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами	Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами

iv — внутрішньовенно, im — внутрішньом'язово, НПЗП — нестероїдний протизапальний препарат

‡Зауважте, що премедикація зменшує потреби у внутрішньовених анестетиках; таким чином, індукційні дози слід титрувати до ефекту

†Ін'єкційні препарати вводять внутрішньовенно до ефекту (1/3 або 1/2 початкової дози)

Табл. 19. Рекомендований протокол оваріогістероєктомії/оварієктомії у котів

		Протокол із контрольованими препаратами	Протокол без контрольованих препаратів	Протокол з обмеженою доступністю анальгетичних препаратів
Передопераційний		Опіоїд $\pm$ ацепромазин або агоніст альфа2-адренорецепторів	НПЗЗ + альфа2-адренорецепторів агоніст	Те саме, що й протокол без контрольованих лікарських засобів
Індукція анестезії	iv†	$\pm$ кетамін Виберіть один із наступних варіантів: • Пропофол • Кетамін + діазепам або мідазолам • Альфаксалон	Виберіть один із наведених нижче: • Пропофол • Альфаксалон	Будь-який доступний ін'єкційний засіб
	im	Опіоїд + альфа2-адренорецептор агоніст + кетамін або тилетамін/золазепам Виберіть одне з наступного: • Інгаляційна анестезія • Кетамін • Пропофол • Альфаксалон	Агоніст альфа2-адренорецепторів + тилетамін/золазепам Виберіть одне з наступного: • Інгаляційна анестезія • Пропофол • Альфаксалон	Будь-який доступний ін'єкційний або інгаляційний агент
Підтримання анестезії†		Інцизійна $\pm$ внутрішньочеревинна блокада	Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами	Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами
Методи місцевої анестезії		НПЗЗ	Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами	Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами
Післяопераційне знеболювання		НПЗЗ	Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами	Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами

iv — внутрішньовенно, im — внутрішньом'язово, НПЗЗ — нестероїдний протизапальний препарат

†Зверніть увагу, що премедикація знижує потреби у внутрішньовених анестетиках; таким чином, індукційні дози слід титрувати до ефекту

†Ін'єкційні препарати вводять внутрішньовенно до ефекту (1/3 або 1/2 початкової дози)

3.2 Кастрація та оваріогістероєктомія/оварієктомія: собаки

Кастрація та оваріогістероєктомія/оварієктомія в собак супроводжуються болем різної інтенсивності, який залежить від ступеня хірургічної травми. З цієї причини хірургічне втручання слід виконувати з обережним поводженням з тканинами та дотриманням належних хірургічних принципів. Загальна анестезія та методи превентивної/мультимодальної аналгезії наполегливо рекомендовані. Існує багато варіантів для періопераційного ведення (Табл. 20 і 21). Післяопераційне лікування анальгетиками може бути потрібним протягом до 3 днів після операції, особливо після оваріогістероєктомії/оварієктомії, або якщо у самців потрібна лапаротомія (наприклад, при крипторхізмі) для видалення яєчка. Один і той самий NSAID слід застосовувати до та після операції.

У деяких собак внутрішньом'язове введення комбінації опіоїду, агоніста альфа-адренорецепторів і кетаміну забезпечує достатню аналгезію та анестезію для хірургічного втручання (тобто діє як премедикація, індукція та підтримання анестезії). Ці суміші часто називають «doggy magic», хоча існує багато різних варіантів. Повинен бути план подовження часу анестезії на випадок, якщо собака почне реагувати або виникнуть ускладнення. Через короткотривалість процедури багатьох собак не інтубують, однак обладнання для ендотрахеальної інтубації також має бути доступним. Венозний доступ рекомендований для всіх випадків.

Після більшості хірургічних втручань аналгезію можна доповнити застосуванням нефармакологічних методів, таких як кріотерапія, лазеротерапія, акупунктура та сестринський догляд.

3.3 Ортопедична хірургія

Ортопедична хірургія може спричиняти помірний або сильний післяопераційний біль. Операцію слід виконувати під загальною анестезією в поєднанні з агресивною періопераційною аналгезією (Табл. 22, Блоки 6 і 7). Для всіх процедур слід застосовувати превентивні та мультимодальні методи аналгезії. Баланс між пре-, інтра- та післяопераційною аналгезією залежатиме від тяжкості передопераційного стану, локалізації та масштабу хірургічної травми, а також стану пацієнта. Слід часто оцінювати біль, і якщо біль не вдається успішно контролювати, необхідно застосувати альтернативні або додаткові анальгетики чи методи аналгезії для покращення комфорту пацієнта. НПЗЗ забезпечують відмінну періопераційну аналгезію і повинні застосовуватися, якщо немає протипоказань (перевагу слід надавати схваленим препаратам). Той самий НПЗЗ слід використовувати до і після операції; перемикання між НПЗЗ у безпосередньому періопераційному періоді слід уникати. Пересічення нерва (наприклад, під час ампутації кінцівки) або маніпуляції на ньому можуть призвести до сильного болю та розвитку нейропатичного болю і стійкого післяопераційного болю. Габапентин можна застосовувати періопераційно через потенційну користь у запобіганні стійкому післяопераційному болю.

Вибір опіоїду, агоніста альфа-адренорецепторів або НПЗЗ залежатиме від доступності, особистих уподобань та протипоказань. Локарегіонарні анестезіологічні методики (наприклад, внутрішньосуглобові, інцизійні та локарегіонарні нервові блокади, катетери для інфузії в рану) (Рис. 31) або їх комбінації до та/або після операції рекомендовані в усіх випадках. Такі методики слід вважати обов'язковими, коли опіоїди та інші контрольовані анальгетичні препарати недоступні. Рекомендовано застосовувати місцеві анестетики тривалішої дії, такі як бупівакаїн або ропівакаїн, завдяки їхній пролонгованій тривалості дії. За наявності рекомендовано використовувати форми місцевих анестетиків тривалої дії (наприклад, ліпосомальна ін'єкційна суспензія бупівакаїну, яка може забезпечувати аналгезію до 72 годин) для інцизійної анестезії при хірургії передньої скрещеної зв'язки у собак. Забезпечення ефективної аналгезії після виписки пацієнта з лікарні є критично важливим.

Табл. 20. Рекомендований протокол кастрації собак

		Протокол із контрольованими препаратами	Протокол без контрольованих препаратів	Протокол за обмеженої доступності анальгетичних препаратів
Передопераційний		Опіоїд ± ацепромазин або бензодіазепіни (мідазолам або діазепам) ± альфа2-адренорецепторні агоніст	НПЗЗ + альфа2-адренорецептор агоніст	Те саме, що й протокол без контрольованих препаратів
Індукція анестезія	iv†	Виберіть один із наступних: • Пропофол • Кетамін + діазепам або мідазолам • Альфасалон	Виберіть один із наступних: • Пропофол • Альфасалон	Будь-який доступний ін'єкційний засіб
	im	Опіоїд + альфа2-адренорецептор агоніст + кетамін або тилетамін/золазепам	Агоніст альфа2-адренорецепторів + тилетамін/золазепам	
Підтримання анестезії‡		Виберіть один із наведених нижче: • Інгаляційна анестезія • Кетамін • Пропофол • Альфасалон	Виберіть один із наведених нижче варіантів: • Інгаляційна анестезія або • Пропофол • Альфасалон	Будь-який доступний ін'єкційний або інгаляційний агент
Місцевий анестетик		Внутрішньочервова зінцізія блокада	Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами	Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами
методики Післяопераційне знеболювання		НПЗП	Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами	Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами

iv — внутрішньовенно, im — внутрішньом'язово, NSAID — нестероїдний протизапальний препарат

†Зверніть увагу, що премедикація знижує потреби в внутрішньовенних анестетиках; таким чином, індукційні дози слід титрувати до ефекту

‡Ін'єкційні препарати вводять внутрішньовенно до ефекту (1/3 або 1/2 початкової дози)

Табл. 21. Рекомендований протокол для овариогістероектомії/оваріоектомії у собак

		Протокол із контрольованими препаратами	Протокол без контрольованих препаратів	Протокол за обмеженої доступності анальгетичних препаратів
Передопераційний		Опіоїд ± ацепромазин ± α2-адренорецепторний агоніст або бензодіазепіни (мідазолам або діазепам)	НПЗЗ + метамізол (дипірон) + альфа2-адренорецепторний агоніст	Те саме, що й протокол без контрольованих препаратів
Індукція анестезії	iv†	Виберіть один із наступних: • Пропофол • Кетамін + діазепам або мідазолам • Альфасалон	Виберіть один із наведених нижче: • Пропофол • Альфасалон	Будь-який доступний ін'єкційний засіб
	im	Опіоїд + альфа2-адренорецептор агоніст + кетамін або тилетамін/золазепам	Агоніст альфа2-адренорецепторів + тилетамін/золазепам	
Підтримка анестезії‡		Виберіть один із наступних варіантів: • Інгаляційна анестезія або • Кетамін • Пропофол • Альфасалон	Виберіть один із наступних варіантів: • Інгаляційна анестезія або • Пропофол • Альфасалон	Будь-який доступний ін'єкційний або інгаляційний агент
Місцевий анестетик		Інсізіонний ± внутрішньочеревинний блок	Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами	Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами
методики Післяопераційне знеболювання		НПЗЗ	НПЗЗ ± метамізол (дипірон)	Так само, як протокол без контрольованих препаратів

iv — внутрішньовенно, im — внутрішньом'язово, NSAID — нестероїдний протизапальний препарат

†Зверніть увагу, що премедикація знижує потреби в внутрішньовенних анестетиках; таким чином, індукційні дози слід титрувати до ефекту

‡Ін'єкційні препарати вводять внутрішньовенно до ефекту (1/3 або 1/2 початкової дози)

3.4 Хірургія м'яких тканин

Хірургія м'яких тканин може спричиняти легкий, помірний або сильний післяопераційний біль. Слід застосовувати превентивні та мультимодальні анальгетичні методики, а також включати методики місцевої анестезії, коли це можливо. Баланс між пре-, інтра- та післяопераційною анальгезією залежатиме від тяжкості передопераційного болю та локалізації й масштабу хірургічної травми (Табл. 23 і 24, Блок 8). Якщо післяопераційний біль не вдається успішно контролювати за допомогою НПЗЗ, слід застосовувати альтернативні або додаткові анальгетики чи анальгетичні методики, такі як регулярне введення опіоїдів. Велика хірургія м'яких тканин може призводити до хронічного болю, який може мати нейропатичний компонент. Вибір опіоїду, агоніста альфа-адренорецепторів або НПЗЗ залежатиме від доступності та протипоказань.

Локо-регіонарні анестезіологічні методики, такі як інфільтраційна анестезія та специфічні нервові блокади, катетери для інфузії в рану (Рис. 31) або їхні комбінації до та/або після операції, настійно рекомендовані в усіх випадках. Такі методики стають обов'язковими, коли опіоїди та інші контрольовані анальгетичні препарати недоступні.

Табл. 22. Рекомендований протокол для ортопедичної хірургії

	Протокол із контрольованими препаратами	Протокол без контрольованих препаратів§	Протокол з обмеженою доступністю анагетичних препаратів§
Передопераційний	Опіоїд + НПЗП ±альфа2-адренорецептор агоніст ±кетамін (лише для котів)	НПЗП ±альфа2-адренорецептор агоніст ±метамізол (дипірон) або парацетамол (ацетамінофен) – не у котів±габапентин¶	Те саме, що й протокол без контрольованих препаратів
Індукція анестезії Підтримання анестезії Методи місцевої анестезії†	Див. Табл. 18–21 Див. Табл. 18–21 Виберіть один із наведених варіантів: • Локорегіонарні блокади (напр., RUMM, сіднично-стегновий нерв, incisionna) • Нейраксіальні нервові блокади (напр. епідуральна)	Див. Табл. 18–21 Див. Табл. 18–21 Так само, як і протокол із контрольованими препаратами	Див. Табл. 18–21 Див. Табл. 18–21 Так само, як і протокол із контрольованими препаратами
Інтраопераційні анагетики	Болюсні введення та/або інфузії нижченаведених препаратів окремо або в комбінації:‡ • Опіоїди • Агоністи альфа2-адренорецепторів • Кетамін • Лідокаїн (застосовувати з обережністю у котів; див. розділ 2.5) Варіанти препаратів: • НПЗЗ (якщо ще не введені передопераційно) • Продовжені інтраопераційні інфузії або болюси з поступовим зниженням доз • Ад'ювантні анагетики • Локорегіонарні анестетичні блокади або катетери для інфузії в рану Нелікарські варіанти: • Холодова терапія • Адекватне накладання биндажів • Ретельне позиціонування, зручне підстилка, підтримка сечовиділення та дефекації • Обережний масаж компенсаторних ділянок (спина, неоперовані кінцівки) • Акупунктура • Ніжний, турботливий догляд	Болюсне введення та/або інфузії наступних препаратів окремо або в комбінації: †¶ • Агоністи альфа2-адренорецепторів • Лідокаїн (застосовувати з обережністю у котів; див. розділ 2.5) Акупунктура також може застосовуватися	Те саме, що й протокол без контрольованих препаратів
Негайний післяопераційний (24 години)	Варіанти препаратів: • НПЗЗ (якщо ще не введені передопераційно) • Продовжені інтраопераційні інфузії або болюси з поступовим зниженням доз • Ад'ювантні анагетики • Локорегіонарні анестетичні блокади або катетери для інфузії в рану Нелікарські варіанти: • Холодова терапія • Адекватне накладання биндажів • Ретельне позиціонування, зручне підстилка, підтримка сечовиділення та дефекації • Обережний масаж компенсаторних ділянок (спина, неоперовані кінцівки) • Акупунктура • Ніжний, турботливий догляд	Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами	Так само, як у протоколі з контрольованими препаратами
Пізнні післяопераційні дні	Варіанти препаратів: • Опіоїд із титруванням до ефекту та поступове припинення • Місцеві анестетики через рановий катетер можна застосовувати до виписки з лікарні • Продовжувати НПЗЗ протягом днів-тижнів за відсутності протипоказань • Метамізол (дипірон) • Парацетамол (ацетамінофен) – не у котів • Ад'ювантні анагетики (наприклад, лідокаїн пластирі, габапентин, амантадин) Нефармакологічні методи: • Перші 3 дні: холодова терапія щонайменше 3 дні • Після 3 днів: чергувати холод і тепло терапію перед розтягуванням та обережним навантаженням на кінцівку (з холодовою терапією після цих процедур) • Фізична реабілітація • Акупунктура	Варіанти препаратів:¶ • Місцеві анестетики через рановий катетер можна застосовувати до виписки з лікарні • Продовжувати НПЗЗ протягом днів до тижнів якщо немає протипоказань • Метамізол (дипірон) • Парацетамол (ацетамінофен) – не у котів • Ад'ювантні анагетики (напр., лідокаїн пластирі, габапентин, амантадин) Немедикаментозні варіанти: • Перші 3 дні: холодова терапія протягом мінімум 3 днів • Після 3 днів: чергування холоду та тепла терапія перед розтягуванням та обережними опороздатність (із холодовою терапією після цих методів лікування) • Фізична реабілітація • Акупунктура	Те саме, що й протокол без контрольованих препаратів

iv — внутрішньовенно, NSAID — нестероїдний протизапальний препарат, RUMM — блокада променевого, ліктьового, м'язово-шкірного та серединного нервів

†Безперервні внутрішньосудові ін'єкції місцевих анестетиків протипоказані, оскільки це може призвести до пошкодження хряща; ризик висхідного забруднення з розвитком інфекції є високим

‡Ці препарати можуть бути не потрібні, якщо виконано ефективну блокаду місцевим анестетиком, але вони можуть забезпечити додаткову аналгезію та подальше зниження потреби в інгалаційному анестетику §Застосування методів місцевої анестезії, NSAIDs, внутрішньовенних болюсів або інфузій та немедикаментозної терапії стає критично важливим, коли опіоїди недоступні

¶Ін'єкційний трамадол (лише для котів) можна застосовувати замість опіоїду

3.5 Локо-регіонарні методики

У цьому розділі описано кілька простих методик. Читачам рекомендується звернутися до оглядових статей, які містять докладний опис різноманітних локо-регіонарних анестезіологічних методик (Grubb & Lobprise 2020a,b), а також до WSAVA Global Dental Guidelines для докладного опису нервових блокувань у стоматології (Niemiec et al. 2020). Крім того, низка навчальних відео доступна на сайті WSAVA

Блок 6 Приклад протоколу для собак, яким виконують ремонт стегового перелому

Передопераційно: НПЗЗ (24-годинна доза; ідеально — препарат, дозволений для собак), метадон 0,3 мг/кг в/м, ацепромазин 0,02 до 0,03 мг/кг в/м. Індукція анестезії: пропофол до ефекту в/в.

Підтримання анестезії: інгаляційна анестезія з попереково-крижовим епідуральним введенням бупівакаїну 0,5% з морфіном (без консервантів) 0,1 до 0,2 мг/кг (1 мл/4 кг до 6 мл перед операцією).

Безпосередньо післяопераційно (протягом 24 годин): метадон 0,3 мг/кг в/м (кожні 4 до 6 годин залежно від оцінки болю та потреби в рятувальній анальгезії), охолодження, пасивні рухи та інші немедикаментозні методи.

Подальші післяопераційні дні: НПЗЗ (той самий препарат, що й у передопераційний період, починаючи через 24 години після передопераційної дози) кожні 24 години та габапентин 5–10 мг/кг перорально кожні 8–12 годин протягом до 14 днів після операції. Продовжуйте немедикаментозні методи та повторно оцінюйте потребу в анальгетиках під час контрольних візитів.

Блок 7 Приклад протоколу для котів, яким виконують ремонт стегового перелому

Передопераційний період: НПЗЗ (24-годинна доза; ідеально — препарат, дозволений для котів), метадон 0,3 мг/кг внутрішньом'язово, медетомідин 0,01 мг/кг внутрішньом'язово. Індукція анестезії: пропофол до ефекту внутрішньовенно.

Підтримання анестезії: інгаляційна анестезія з лумбосакральним епідуральним введенням 0,5% бупівакаїну з морфіном (без консервантів) 0,1–0,2 мг/кг (1 мл/4 кг до 6 мл перед операцією).

Безпосередньо післяопераційний період (протягом 24 годин): метадон 0,2–0,3 мг/кг в/в (кожні 4–6 годин залежно від оцінки болю та потреби в рятувальній анальгезії), холодні аплікації, пасивні рухи та інші немедикаментозні методи лікування.

Пізніші післяопераційні дні: Буторфанол 0,02 мг/кг трансмукозально (або в/в за наявності катетера), кожні 6–8 годин протягом до 3 днів після операції (за наявності можна використовувати висококонцентровану форму буторфанолу (1,8 мг/мл) або трансдермальну форму буторфанолу; Табл. 12). НПЗЗ (той самий препарат, що й у передопераційному періоді, починаючи через 24 години після передопераційної дози), кожні 24 години після операції. Див. інструкції щодо дозволених НПЗЗ для застосування у котів. Продовжуйте немедикаментозні методи та повторно оцінюйте потребу в анальгетиках під час контрольних оглядів.



Рис. 31. Катетери для інфузії у рану. (А) Приклад стерильного катетера, який можна встановити собакам після (В і С) ампутації грудної кінцівки та (D) ампутації тазової кінцівки для інфузії місцевих анестетиків. Ілюстрації люб'язно надані Sheilah Robertson

Табл. 23. Рекомендований протокол для малих операцій на м'яких тканинах

	Протокол із контрольованими препаратами	Протокол без контрольованих препаратів ^{iv}	Протокол з обмеженою доступністю анагетичних препаратів ^{iv}
Передопераційно та інтраопераційно	Опіоїд + НПЗЗ ±альфа-адренорецептор агоніст ±кетамін	НПЗЗ ±альфа-адренорецепторний агоніст + метамізол (дипірон) або парацетамол (ацетамінофен) – не у котів ±габапентин ^{iv}	Те саме, що й протокол без контрольованих лікарських засобів
Індукція анестезії Підтримання анестезії Методи місцевої анестезії	Див. Табл. 18–21 Див. Табл. 18–21 Виберіть одне з наступного: • Локо-регіонарні блокади (наприклад, incisionні) • Нейроаксальні нервові блокади (наприклад, епідуральна)	Див. Табл. 18–21 Див. Табл. 18–21 Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами	Див. Табл. 18–21 Див. Табл. 18–21 Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами
Негайний післяопераційний (24 години)	Варіанти препаратів: • НПЗП (якщо не були застосовані передопераційно) • Опіоїди Немедикаментозні варіанти: • Холодова терапія • Адекватне накладання биндажів • Ретельне позиціонування, комфортна підстилка, підтримка сечовипускання та дефекації • Акупунктура • Дбайливий, ласкавий догляд	Варіанти препаратів: • НПЗЗ (якщо ще не вводили передопераційно) + метамізол (дипірон) або парацетамол (ацетамінофен) – не застосовувати котам Нелікарські засоби: • Кріотерапія • Адекватне бинтування • Ретельне позиціонування, зручна підстилка, підтримка сечовиділення та дефекації • Акупунктура • Дбайливий, турботливий догляд	Те саме, що й протокол без контрольованих лікарських засобів
Пізнє післяопераційні дні	Варіанти препаратів: • Продовжувати НПЗП протягом днів до тижнів якщо немає протипоказань • Метамізол (дипірон) • Парацетамол (ацетамінофен) – не у котів Немедикаментозні засоби: • Перші 3 дні: холотерапія протягом мінімум 3 дні • Акупунктура	Як і протокол із контрольованими препаратами	Як і протокол із контрольованими препаратами

iv Внутрішньовенно, NSAID Нестероїдний протизапальний препарат

†Застосування методів місцевої анестезії, НПЗЗ, внутрішньовенних болів або інфузій та немедикаментозної терапії набуває критичного значення, коли опіоїди недоступні

‡Ін'єкційний трамадол (лише для котів) можна застосовувати замість опіоїду

Вебсайт GPC (<https://wsava.org/Committees/global-pain-council/>). Пізнє методи місцевої анестезії вимагають різного рівня підготовки.

Для всіх місцево-регіонарних анестезіологічних методик, за винятком блоkad зубних нервів, обов'язковим є дотримання стерильної техніки ін'єкції (вистригання та стерильна підготовка місця ін'єкції) (Блок 9). Методики слід виконувати пацієнтам, які перебувають під анестезією або у стані глибокої седатції, причому в останньому випадку потрібне вклучення анагетика, оскільки ці процедури болючі при виконанні. Після встановлення голки та перед ін'єкцією місцевого анестетика слід обережно аспірувати шприцом. Якщо можна отримати кров, ін'єкції не виконують, а голку переставляють. Хоча багато орієнтирів і самі нерви можна пропальпувати черезшкірно, використання нейростимулятора або методик під ультразвуковим контролем може зменшити ризик неповних блоkad і пошкодження нервових, судинних та інших структур.

Інцизійна анестезія

Будь-яка рана (пов'язана з травмою; хірургічна) або тканина можуть бути інфільтровані місцевими анестетиками. Наприклад, при целоміотомії перед овариогістероектомією всі шари (м'яз, підшкірна клітковина, підшкірна основа) можуть бути інфільтровані по всій довжині обох боків рани (інцизійна анестезія). У котів і собак можна застосовувати бупівакаїн (2 мг/кг) або лідокаїн (5 мг/кг). Об'єм ін'єкції можна збільшити за допомогою стерильного розчину. Це дозволяє отримати достатній об'єм для ін'єкції розчину місцевого анестетика за потреби (але без збільшення дози). WSAVA-GPC опублікувала короткий огляд з цього питання (Steagall et al. 2020b).

Інфільтрацію виконують за допомогою техніки рухомої голки, при якій голку вводять у тканини, і, після аспірації для переконання, що голка не знаходиться в кровоносній судині, голку поступово витягують, вводючи місцевий анестетик (<https://www.youtube.com/watch?v=43Km46WJ2zI>).

Внутрішньочасна

Внутрішньочасковий блок виконують у собак і котів під загальною анестезією; він може забезпечити післяопераційне знеболювання, зменшити потребу в інгаляційних анестетиках і послабити симпатичні реакції на хірургічне втручання. Лідокаїн або бупівакаїн (0,2–0,3 мл з кожного боку у котів; 0,5–1 мл з кожного боку).

Табл. 24. Рекомендований протокол для великої операції на м'яких тканинах

	Протокол із контрольованими препаратами	Протокол без контрольованих препаратів†	Протокол з обмеженою доступністю анагетичних препаратів‡
Передопераційний	Опіоїд + НПЗП ±альфа-адренорецепторний агоніст ±кетамін ²	НПЗП ±альфа-адренорецепторний агоніст + метамізол (дипірон) або парацетамол (ацетамінофен) – не застосовувати котам та габапентин‡	Те саме, що й протокол без контрольованих лікарських засобів
Індукція анестезії Підтримання анестезії Методи місцевої анестезії	Див. Табл. 18–21 Див. Табл. 18–21 Виберіть один із наведених нижче варіантів: • Локорегіонарні блокади (наприклад, міжреберна) • Нейроаксіальні нервові блокади (наприклад, епідуральна)	Див. Табл. 18–21 Див. Табл. 18–21 Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами	Див. Табл. 18–21 Див. Табл. 18–21 Те саме, що й протокол із контрольованих лікарських засобів
Інтраопераційно	Болюсні введення та/або інфузії наступних окремо або в комбінації:§ • Опіоїди • Агоністи α2-адренорецепторів • Кетамін • Лідокаїн (застосовувати з обережністю у котів; див. Розділ 2.5)	Болюсні введення та/або інфузії наступних препаратів окремо або в комбінації:‡§ • Агоністи α2-адренорецепторів • Лідокаїн (застосовувати з обережністю у котів; див. Розділ 2.5)	Те саме, що й протокол без контрольованих лікарських засобів
Негайний післяопераційний (24 години)	Розділ 2.5) Варіанти препаратів: • НПЗП (якщо ще не вводили передопераційно) • Продовження інтраопераційних інфузій або болюсних введення із поступовим зниженням доз • Ад'ювантні анагетичні (напр. лідокаїн пластирі, габапентин, амантадин) • Локорегіонарні анестетичні блокади або катетери для інфузії в рану Нелікарські засоби: • Холодова терапія • Належне бинтування • Ретельне позиціонування, зручна підстилка, підтримка елімінації • Акупунктура • Турботливий, лагідний догляд	Варіанти препаратів:‡ • НПЗП (якщо ще не застосовували передопераційно) + метамізол (дипірон) або парацетамол (ацетамінофен) – не котам • Продовжені інтраопераційні інфузії або болюси з поступовим зниженням доз • Ад'ювантні анагетичні (напр. лідокаїнові пластирі, габапентин, амантадин) • Локорегіонарні анестетичні блокади або ранові інфузійні катетери Немедикаментозні варіанти: • Холодова терапія • Відповідне накладання бинтів • Ретельне позиціонування, зручна підстилка, підтримка сечовиділення • Акупунктура • Турбота, любов, увага Варіанти препаратів:‡ • Місцеві анестетичні через катетер у рані можуть застосовуватися до виписки зі стаціонару • Продовжувати НПЗП протягом днів або тижнів, якщо протипоказано • Метамізол (дипірон) • Парацетамол (ацетамінофен) – не застосовувати котам • Ад'ювантні анагетичні (напр. лідокаїнові пластирі, габапентин, амантадин) Нефармакологічні заходи: • Перші 3 дні: холодова терапія щонайменше протягом 3 днів • Після 3 днів: чергувати холодо- та теплотерапію	Те саме, що й протокол без контрольованих лікарських засобів
Пізнє післяопераційні дні	Варіанти препаратів: • Опіоїд із титруванням до ефекту та поступовим припиненням • Місцеві анестетичні через рановий катетер можуть застосовуватися до виписки з лікарні • Виділення • Продовжувати НПЗП протягом днів–тижнів якщо немає протипоказань • Метамізол (дипірон) • Парацетамол (ацетамінофен) – не застосовувати в cats • Ад'ювантні анагетичні (напр. лідокаїн пластирі, габапентин, амантадин) Нефармакологічні варіанти: • Перші 3 доби: холодова терапія мінімум протягом 3 днів • Після 3 днів: чергувати холод і тепло терапія • Фізична реабілітація • Акупунктура	Варіанти препаратів:‡ • Місцеві анестетичні через катетер у рані можуть застосовуватися до виписки зі стаціонару • Продовжувати НПЗП протягом днів або тижнів, якщо протипоказано • Метамізол (дипірон) • Парацетамол (ацетамінофен) – не застосовувати котам • Ад'ювантні анагетичні (напр. лідокаїнові пластирі, габапентин, амантадин) Нефармакологічні заходи: • Перші 3 дні: холодова терапія щонайменше протягом 3 днів • Після 3 днів: чергувати холодо- та теплотерапію	Те саме, що й протокол без контрольованих лікарських засобів

iv внутрішньовенно, NSAID нестероїдний протизапальний препарат

‡Застосування методів місцевої анестезії, NSAIDs, внутрішньовенних болюсів або інфузій та немедикаментозних методів лікування стає критично важливим, коли опіоїди недоступні

§Ін'єкційний трамадол (лише для котів) можна застосовувати замість опіоїду §Ці препарати можуть не знадобитися, якщо було виконано ефективну блокаду місцевим анестетиком, але можуть забезпечити додаткову анагезію та подальше зменшення потреби в інгаляційному анестетику

у собак) вводять у паренхіму яєчка, звідки він всмоктується лімфатичними судинами та знечуює сім'яний канатик (Рис. 32). Можна виконати інфільтраційний блок для знечування шкіри (<https://www.youtube.com/watch?v=VHfqoUPse-c>).

Блок за типом
кільця

«Кільцеву блокаду» можна виконувати на дистальних ділянках кінцівки або хвоста, наприклад, використовуючи лідокаїн або бупівакаїн. Розчини місцевих анестетиків з адреналіном (епінефрином) ніколи не слід застосовувати для цих блоkad. Техніка полягає у підшкірній інфільтрації навколо кінцівки для десенсибілізації поверхневих сенсорних нервів та гілок дистальніше місця виконання блокади (Рис. 33 та 34).

Блок 8 Приклад протоколу для kota, якому виконують хірургічне видалення саркоми в місці ін'єкції (велике втручання на м'яких тканинах)

Передопераційно: НПЗЗ (доза на 24 години; один схвалений для котів), метадон 0,3 мг/кг в/м, кетамін 5 мг/кг і мідазолам 0,25 мг/кг в/м.

Індукція анестезії: пропофол до ефекту в/в.

Підтримання анестезії: інгаляційна анестезія з постійною швидкістю інфузії фентанілу 5 до 10 μ г/кг/годину після навантажувальної дози 5 μ г/кг в/в, та кетаміну 2 до 10 μ г/кг/хвилину після навантажувальної дози 0,5 мг/кг в/в.

Інфільтраційна анестезія місцевими анестетиками, розгляньте встановлення катетера для інфузії в рану.

Безпосередньо післяопераційно (24 години): постійні інфузії фентанілу 1 до 3 μ г/кг/годину та кетаміну 2 до 10 μ г/кг/хвилину. Холодова терапія ± акупунктура. Катетер для терапії рани з введенням бупівакаїну 0,5% (до 2 мг/кг кожні 8 годин).

Пізніші післяопераційні дні: бупренорфін 0,02 мг/кг ОТМ (або в/в, якщо доступний катетер), кожні 6–8 годин протягом до 3 днів після операції (за наявності можна використовувати висококонцентровану форму бупренорфіну (1,8 мг/мл) або трансдермальну форму бупренорфіну; Табл. 12). НПЗЗ (той самий препарат, що й у передопераційному періоді, починаючи через 24 години після передопераційної дози), кожні 24 години після операції. Див. інструкції щодо дозволених НПЗЗ для застосування в котів. Продовжуйте немедикаментозні методи та повторно оцінюйте потребу в анальгетиках під час контрольних візитів.

Блок 9 Ключові кроки для безпечного та ефективного застосування місцевоанестезуючих блоків

- Обов'язковим є використання стерильної техніки. За винятком дентальних блоків, ділянку ін'єкції слід вистригти та підготувати.
- Розрахуйте безпечну максимальну дозу та не перевищуйте цю дозу. Якщо для ширшого розподілу препарату потрібен більший об'єм, розведіть місцевий анестетик натрію хлоридом.
- Використовуйте голки та шприци відповідного розміру. Це мінімізує травмування тканин під час ін'єкції, а застосування шприца відповідного розміру дозволить точно дозувати препарат.
- Уникайте випадкового внутрішньосудинного введення, потягнувши поршень шприца назад і переконавшись, що кров не аспірується перед ін'єкцією.

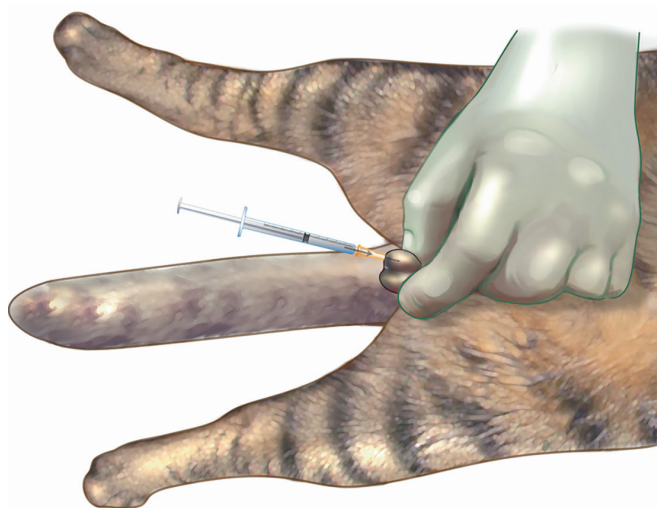


Рис. 32. Внутрішньояєчкова блокада. Голку вводять у центр яєчка та ін'єктують лідокаїн. Приблизно 0,1 до 0,25 мл місцевого анестетика вводять на кожне яєчко залежно від розміру kota (тобто кошенята проти дорослих). Після ін'єкції яєчко стає щільним. Ілюстрація Alice MacGregor Harvey

Внутрішньочеревний блок

Внутрішньоочеревинна аналгезія є корисною допоміжною методикою до інших анальгетиків після абдомінальної хірургії та при болю, пов'язаному з абдомінальними станами, особливо коли опіоїди недоступні (Steagall et al. 2020b). Техніку слід виконувати під загальною анестезією, щоб уникнути розриву або перфорації органів черевної порожнини та перитоніту, використовуючи бупівакаїн (2 мг/кг у котів або собак). Методика внутрішньоочеревинної аналгезії забезпечує раннє післяопераційне знеболювання, але не пригнічує симпатичні реакції та не знеболює вісцеральні органи під час операції.

Препарат можна розвести рівними частинами з фізіологічним розчином, щоб збільшити об'єм внутрішньоочеревинної ін'єкції. Його можна вводити безпосередньо у внутрішньоочеревинний простір собак або котів перед овариогістеректомією чи перед закриттям черевної порожнини після діагностичної лапаротомії. Потрібне дотримання асептики (<https://www.youtube.com/watch?v=eLa1UxWboh0>).

3.6 Офтальмологічні процедури

Процедури на очі, повіці та навколишніх тканинах можуть супроводжуватися болем від легкого до сильного. На жаль, про очний біль у дрібних тварин відомо мало. Необхідні дослідження поведінки, зумовленої болем, та потреби в анальгетиках у цих пацієнтів із медичним або хірургічним очним болем.

Кон'юнктиву та рогівку можна знечелити шляхом місцевого застосування крапель місцевого анестетика (проксиметакаїн, тетракаїн, пропаракаїн). Кількість аплікацій слід обмежувати, оскільки повторне застосування, особливо тетракаїну, може спричинити епітеліальний або стромальний кератит (Giuliano 2008). Місцеві анестетики мають тривалість дії приблизно 15 хвилин і можуть бути корисними для офтальмологічного обстеження або швидкого видалення сторонніх тіл. Застосування штучної сльози є обов'язковим.

Ретро- або перибульбарну анестезію можна виконувати для створення місцевої анестезії ока (nervus opticus, oculomotorius, trochlearis, ophthalmicus і maxillaris, а також nervus abducens) у поєднанні з опіоїдами та НПЗП (Shilo-Benjamini 2019, Grubb & Lobprise 2020b). Кілька методик детально описано в інших джерелах (Shilo-Benjamini 2019). Інфратемпоральний ретробульбарний

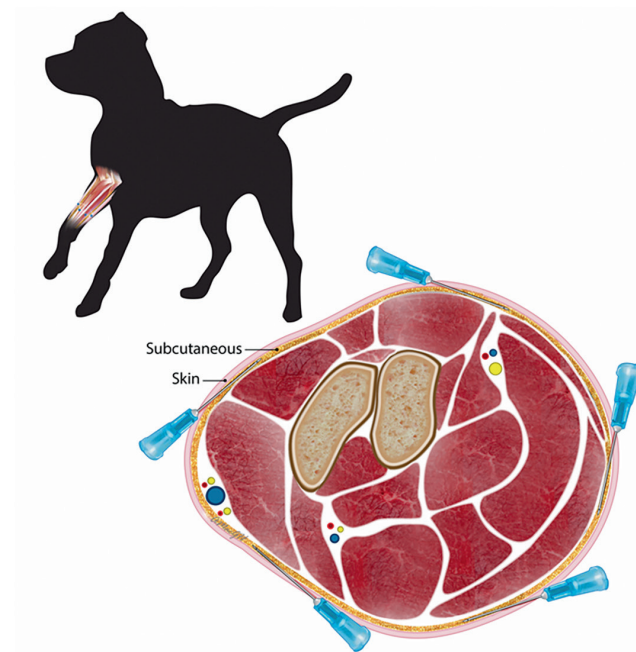


Рис. 33. Ілюстрація кільцевого блоку на грудній кінцівці собаки. Підшкірні тканини навколо кінцівки інфільтрують місцевим анестетиком. Голку вводять паралельно шкірі в підшкірні тканини. Після негативної аспірації крові місцевий анестетик вводять одночасно з повільним витягуванням голки. Цю процедуру повторюють, доки місцевий анестетик не буде введено по всьому колу кінцівки. Техніка подібна до виконання лінійного інфільтраційного блоку. Ілюстрація Alice MacGregor Harvey

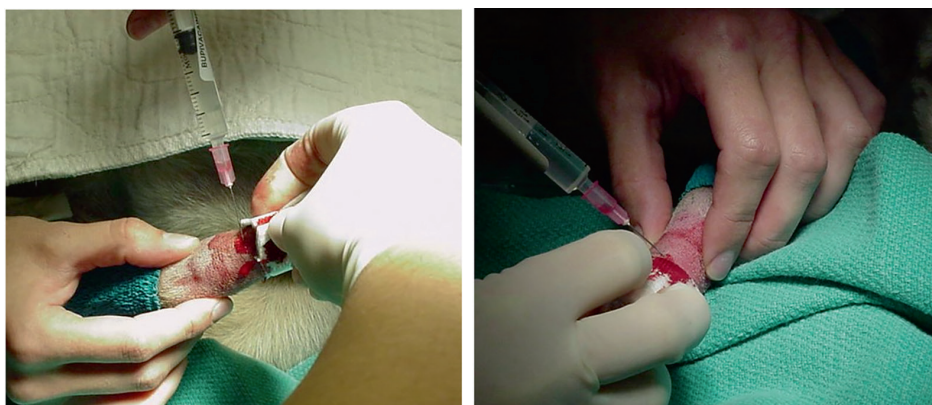


Рис. 34. Приклад виконання кільцевого блоку для ампутації хвоста в собаки. Ілюстрації люб'язно надані Sheilah Robertson

блок із бупівакаїном 0,5% (у дозі 2 мл для собак масою до 15 кг і 3 мл для собак масою >15 кг; або приблизно 1 мл/10 кг) продемонстрував забезпечення раннього післяопераційного знеболювання після енуклеації у собак (Mugna et al. 2010). У ретроспективному (аналіз уже наявних даних) дослідженні собаки, яким виконували енуклеацію, мали значно вищий ризик ускладнень у післяопераційному періоді, коли блок не проводили. Ризик кровотечі під час операції, схоже, не змінювався залежно від того, чи виконували ретробульбарний блок, чи ні (Bartholomew et al. 2020). Отже, ця методика не підвищує ризик ускладнень у собак, яким виконують енуклеацію.

Лідокаїн (2 мг/кг болюсно, далі CRI зі швидкістю 25 до 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{хвилину}$) може забезпечувати інтраопераційну аналгезію, подібну до тієї, яку забезпечує морфін у собак, яким виконують офтальмологічні операції. Однак слід бути обережними при поєднанні CRI лідокаїну з блоком місцевого анестетика, щоб уникнути токсичності. Інфузії лідокаїну слід застосовувати з обережністю в котів через ризик гемодинамічної нестабільності (див. розділ 2.5).

Застосування системних НПЗЗ (починаючи за 24 години до операції) при офтальмологічних процедурах показане, оскільки вони забезпечують аналгезію та знижують ризик увеїту й продукції простагландинів у водянистій волозі, що призводить до флери задньої камери.

Інтра- та післяопераційне введення опіоїдів та/або агоністів α -адренорецепторів може покращувати аналгетичний ефект місцевих анестетиків і НПЗЗ. Морфін спричинює міоз у собак і мідріаз у котів. Перевагу надають опіоїдам (наприклад, метадону та бупренорфіну), які не спричиняють блювання та пов'язаного з ним підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ).

Застосування кетаміну (0,5 до 1 мг/кг) пов'язували з підвищенням внутрішньоочного тиску внаслідок зростання тонуусу екстраокулярних м'язів. Хоча існують виразні міжвидові відмінності та суперечливі результати, його слід застосовувати з обережністю в пацієнтів, у яких підвищення ВОТ може призвести до випадіння вмісту ока (наприклад, травма рогівки або глаукома) або будь-якого іншого заходу, що потенційно може підвищити ВОТ (наприклад, нашійники для вигулу). Якщо кетамін застосовують, одночасно можна вводити інші препарати (наприклад, бензодіазепіни, агоністи α -адренорецепторів) для пом'якшення потенційного спричиненого кетаміном підвищення ВОТ. Малоімовірно, що субанестетичні дози кетаміну (2 до 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{хвилину}$), які використовують для аналгезії, спричиняють зміни ВОТ.

Холодові пакети можна застосовувати для зменшення набряку після операції. Для післяопераційної аналгезії можна призначати НПЗЗ (системні та/або місцеві). Габапентин (собаки та коти) і парацетамол (ацетамінофен) (лише собаки) можна розглянути для післяопераційної аналгезії в домашніх умовах. Однак доказів на підтримку цих методів лікування мало. Трамадол не забезпечував аналгезії в собак після енуклеації, і його не слід застосовувати в цих пацієнтів (Delgado et al. 2014). Пацієнти повинні отримувати штучні сльози протягом 1 до 3 днів після операції, оскільки загальна анестезія та опіоїди зменшують продукцію слізної рідини.

3.7 Стоматологічні протоколи

Захворювання порожнини рота часто супроводжуються болем і запаленням. План знеболювання має бути складений на періопераційний період і на кілька днів після виписки зі стаціонару (Табл. 25). Конкретні дози препаратів для кожного виду див. у таблицях у розділах 2.2, 2.3, 2.4 і 2.5. Вибір періопераційного опіоїду (наприклад, гідроморфону, метадону, морфіну, буторфанолу або бупренорфіну) ґрунтується на вираженості болю. Коли потрібне видалення зубів, слід застосовувати методи місцевої анестезії (див. розділ 2.5 і Глобальні стоматологічні настанови WSAVA), зокрема блокади інфраорбітального, нижнього альвеолярного, мандибулярного, верхньощелепного, піднебінного та ментального нервів, залежно від ураженої ділянки (ділянок).

3.8 Невідкладна допомога та інтенсивна терапія

Травмовані або хворі тварини потребують знеболювання як при больових станах, так і при діагностичних та невідкладних процедурах. Завдяки своїй безпечності опіоїди є основою негайного знеболювання у відділенні інтенсивної терапії (ІІТ), а більшість із них також забезпечує певний ступінь седатії, що може полегшити фіксацію для процедур і діагностики (розділ 2.2). Якнайшвидше слід забезпечити внутрішньовенний доступ, щоб можна було скоригувати дефіцит об'єму та титрувати додаткові анальгетики й седативні засоби до ефекту (Dyson 2008, Hansen 2008, Tainter 2012).

Загалом перевагу надають опіоїдам короткої дії, які титрують до ефективної дози, починаючи з 10–20% рекомендованої дози та поступово збільшуючи її до встановлення позитивної відповіді (тобто полегшення болю), водночас уникаючи побічних ефектів. Згодом можна розпочати CRI та коригувати його в міру стабілізації пацієнта й частого оцінювання.

Антагоністи NMDA, такі як кетамін, можуть запобігати центральній сенситизації або лікувати її, особливо у випадках інвазивного та сильного болю з нейропатичним компонентом. Інфузії кетаміну (5–10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{хвилину}$ після болюсу 0,2–0,3 мг/кг в/в) можна розпочинати одночасно з опіоїдною терапією або після неї. Препарат потрібно вводити у вигляді інфузії, оскільки болюси діють короткочасно й частіше спричиняють зміни поведінки. У собак і котів лідокаїн також можна вводити в/в (навантажувальна доза та інфузія), але інфузії лідокаїну слід застосовувати з обережністю в котів через ризик гемодинамічної недостатності (див. розділ 2.5). Швидкості CRI слід коригувати на основі оцінювання болю, переносимості пацієнтом і відповіді; наприклад, швидкості можна збільшити при проривному болю та зменшити, якщо пацієнт стає глибоко седатованим і його важко розбудити.

Нестероїдні протизапальні препарати можуть бути цінними в ситуаціях невідкладної та критичної допомоги, але їх слід утримувати до стабілізації об'ємного, серцево-судинного та ниркового статусу, а також при захворюваннях, які не залучають шлунково-кишковий тракт. Коли немає протипоказань, протизапальні ефекти НПЗП можуть бути цінними для зменшення вторинних запальних каскадів (Monteiro-Steagall et al. 2013). Так само низькодозові агоністи α -адренорецепторів (дексмедетомідин, медетомідин) можуть бути частиною мультимодальної аналгезії та забезпечувати седатію і м'язову релаксацію (Розділ 2.4).

Контроль стресу, страху та тривоги також є важливим аспектом у критично хворих госпіталізованих пацієнтів і може забезпечуватися за допомогою медикаментів (наприклад, тразодону, ацепромазину або габапентину), догляду та методів поводження з мінімальним стресом (Lefman & Prittie 2019).

Табл. 25. Рекомендований протокол для стоматологічних хірургічних втручань (наприклад, екстракції)

	Протокол із контрольованими лікарськими засобами	Протокол без контрольованих лікарських засобів†	Протокол з обмеженою доступністю анагетичних лікарських засобів†
Передопераційний	Опіоїд ±ацепромазин або альфа2-адренорецепторний агоніст або бензодіазепіни (мідазолам або діазепам) ±НПЗЗ	Ацепромазин або альфа2-адренорецепторний агоніст або бензодіазепіни (мідазолам або діазепам) ±НПЗЗ‡	Те саме, що й протокол без контрольованих анагетичних лікарських засобів†
Індукція анестезії	Див. Табл. 18–21	Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами	Так само, як протокол із контрольованими препаратами
Підтримання анестезії	Інгаляційна анестезія ізофлураном або севофлураном	Так само, як протокол із контрольованими препаратами	в/в до ефекту: пентобарбітал, тіопентал, пропофол або алфаксалон в/в або в/м: тилетамін/золазепам
Методи місцевої анестезії	Стоматологічні блокади за показаннями (Розділ 2.5)	Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами	Те саме, що й протокол із контрольованими препаратами
Негайний післяопераційний (24 години) і пізніше післяопераційні дні	Варіанти препаратів: • НПЗП (якщо немає протипоказань і з інтервалом 24 години, якщо передопераційна доза вводять) і продовжують протягом кількох днів • Опіоїди Нелікарські засоби: • М'яка їжа • Ніжний, турботливий догляд	Варіанти препаратів:‡ • НПЗП (якщо немає протипоказань і з інтервалом 24 години, якщо передопераційну дозу було введено) та продовжувати протягом кількох днів • Метамізол (дипірон) • Парацетамол (ацетамінофен) – не у котів Нелікарські заходи: • М'яка їжа Турботливий, ласкавий догляд	Те саме, що й протокол без контрольованих препаратів

iv — внутрішньовено, NSAID — нестероїдний протизапальний препарат, RUMM — блокада променевого, ліктьового, шкірно-м'язового та середнього нерва

‡Застосування методів місцевої анестезії, NSAIDs, внутрішньовених болюсів або інфузій та немедикаментозної терапії стає критично важливим, коли опіоїди недоступні

†Не'екційний трамадол (лише для котів) можна застосовувати замість опіоїду

Ресурси

Калькулятор CRI доступний на вебсайті Міжнародної ветеринарної академії з лікування болю: <https://ivapm.org/professionals/cri-calculator/>

3.9 Медикаментозний біль

Термін «медичний біль» охоплює стани, не пов'язані переважно з хірургічним втручанням або травмою. Абдомінальний, тазовий та торакальний вісцеральний біль виникає при станах, пов'язаних з розтягненням та/або запаленням порожнистих органів, ішемією, тромбозом легеневих судин, гострим збільшенням паренхіматозних органів, що призводить до розтягнення капсули, та запаленням будь-якого органа (наприклад, панкреатит, гостре ушкодження нирок, пневмонія/плеврит). Вісцеральний біль, як правило, має дифузний характер і його важко локалізувати. Мета терапії — лікування основної медичної проблеми, але анагетика часто потрібні до встановлення остаточного діагнозу та під час лікування (Табл. 26).

Допоміжні методи терапії можна застосовувати за будь-якого рівня болю, якщо це показано:

- Протиблювотні та протинудотні препарати показані за наявності блювання та нудоти.
- Акупунктура може бути корисною, зокрема при болю, шлунково-кишкових та урологічних випадках. Акупунктуру також можна застосовувати за наявності блювання (Wright 2019).
- Медичний масаж, холотерапія та теплові компреси рекомендовані, якщо це показано.
- Збагачення середовища для зменшення стресу та тривожності. У котів може бути корисним застосування феромонів (Kronen et al. 2006)

3.10 Біль у педіатричних пацієнтів

Дослідження на новонароджених людях показують, що коли анестезію або анагезію не застосовують (наприклад, під час обрізання), змінена больова чутливість посилюється з наступними больовими досвідами (наприклад, вакцинацією) порівняно з тими, хто отримував анагезію (Taddio et al. 1997). Також спостерігається підвищена схильність до стресових розладів і тривожності в дорослому віці. Це свідчить про те, що немовлята зберігають "пам'ять" про больовий досвід із подальшою зміненою відповіддю на больовий подразник. Ці явища також трапляються у тварин (Anand et al. 1999). Те, що було вивчено про біль та його лікування у новонароджених людях, можна застосувати до тварин (Lee 2002).

Нещодавно Американська асоціація фахівців з кошачих (American Association of Feline Practitioners) та Американська асоціація лікарень для тварин (American Animal Hospital Association) у настановах щодо життєвих етапів спростили термінологію для різних етапів життя. Підрозділи за віком тепер описуються так: кошеня (від народження до 1 року), молодий дорослий (1–6 років), зрілий дорослий (6–10 років) і літній (10 років і старше) (Quimby et al. 2021). Породи собак можуть відрізнятися за тривалістю життя, але подібні життєві етапи можна застосувати. Однак досі прийнятно вважати кошенят або цуценят віком до 12 тижнів педіатричними пацієнтами.

Табл. 26. Варіанти лікування сильного, помірного та легкого болю, пов'язаного з медичними станами

Інтенсивність болю	Варіанти лікування
Сильний біль	• μ опіоїди-агоністи можна титрувати до ефекту (розділ 2.2); опіоїди, що спричиняють блювання (напр., морфін або гідроморфон) краще уникати. Рекомендовано інфузії опіоїдів • НПЗЗ (Розділ 2.3), коли пацієнти гемодинамічно стабільні та не мають протипоказань; їх можна комбінувати з опіоїдною терапією • Локорегіонарні анестезіологічні методики (Розділ 3.5) • Кетамін (Розділ 2.7) та/або лідокаїн у вигляді ПІ (Розділ 2.5). Інфузії лідокаїну слід застосовувати з обережністю в котів через ризик гемодинамічних порушень • Внутрішньоплевральні та внутрішньочеревні (Steagall et al. 2020b) блокади для соматичного та вісцерального болю відповідно
Помірний біль	• μ агоніст опіоїдів, як описано для сильного болю. Часті в/м або п/ш ін'єкції є болючими та стресовими і їх слід уникати, коли це можливо, тому для в/в ін'єкцій рекомендується катетер • НПЗЗ, коли пацієнти гемодинамічно стабільні та не мають протипоказань; їх можна комбінувати з опіоїдною терапією • Кетамін (Розділ 2.7) та/або лідокаїн CRI (Розділ 2.5). Інфузії лідокаїну слід застосовувати з обережністю у котів через ризик гемодинамічної недостатності • Бупренорфін можна застосовувати, особливо як складову мультимодальної аналгезії та коли біль контролюється (розділ 2.2)
Біль від легкого до помірного (госпіталізовані або (госпіталізованих пацієнтів))	• НПЗЗ вибору (за відсутності протипоказань) $\pm$ бупренорфін (OTM підходить для домашніх умов) • Габапентин 10 мг/кг перорально кожні 8 годин для собак або кожні 12 годин для котів може бути корисним, хоча існує мало опублікованих доказів на підтримку його застосування при гострому болю. Габапентиніди краще призначати при природно виникаючому медичному, хронічному болю з нейропатичним компонентом. Може спостерігатися седація. Дози слід коригувати у пацієнтів із захворюваннями нирок • Розчини для полоскання рота для полегшення болю при оральному мукозиті (Розділ 3.14). Обережно полоскати або промивати ротову порожнину за допомогою шприца що містить один із наступних засобів: • 2% в'язкий розчин лідокаїну, змішаний у співвідношенні 1:1:1 з магнію/алюмінію гідроксидом і дифенгідраміном: максимальна доза 0,4 мл/кг кожні 8 годин (De Lorimier & Fan 2005, Shanan et al. 2017) • Промивання зеленого чаю можна застосовувати в ротовій порожнині або на ранах (Liao et al. 2021)

Існує схильність до побоювань щодо призначення аналгетичних препаратів молодим тваринам через часто цитовану «знижену здатність до метаболізму ліків і підвищений ризик передозування». Хоча це може бути потенційним занепокоєнням, опубліковано мало досліджень на цуценятах або кошенятах, які могли б допомогти клініцисту, і дозування залишається складним завданням (Ku & Smith 2015). Знижений кліренс багатьох препаратів спостерігається у молодих тварин порівняно зі старшими особинами переважно через:

- Їхній більший вміст води в організмі, що зумовлює вищий об'єм розподілу
- Більша частка маси тіла, яка складається з тканин із високою перфузією
- Неповне дозрівання систем печінкових ферментів
- Зниження швидкості клубочкової фільтрації та ниркової екскреції

Гепаторенальна система продовжує розвиватися на ранніх етапах життя; це може призводити до зниження метаболізму та екскреції, що може вимагати зміни дозування та інтервалів між введеннями. Лікарські засоби, що діють у ЦНС (наприклад, опіоїди, седативні засоби, транквілізатори, анестетики), можуть досягати вищої концентрації в мозку новонароджених через відмінності гематоенцефалічного бар'єра та незрілість систем ефлюксного транспорту (Ku & Smith 2015).

Опіоїди

Для аналгезії у новонароджених цуценят (0–2 тижні) потрібні нижчі дози фентанілу та морфіну порівняно з 5-тижневими цуценятами (Luks et al. 1998). Цуценята та кошенята також чутливіші до седативних і респіраторних депресивних ефектів морфіну, ніж дорослі тварини. Фентаніл може бути більш придатним опіоїдом у педіатрії; однак, оскільки він короткодіючий, потрібні постійний внутрішньовенний доступ і титрування (Luks et al. 1998). Бупренорфін (бупренорфін) може бути альтернативою і пов'язаний із мінімальною респіраторною депресією. Тривалість і величина термічної антиноцицепції після введення гідроморфону в котів були відповідно коротшими та нижчими у котів віком 6 місяців порівняно з 9 та 12 місяцями відповідно (Simon et al. 2019). У кожному випадку клінічна відповідь на лікування має визначати дозування. Опіоїди можна реверсувати титруванням налоксону, якщо є клінічні ознаки передозування (наприклад, респіраторна депресія та виражена сонливість).

Нестероїдні протизапальні препарати

НПЗЗ рідко мають ринковий дозвіл для дрібних тварин віком менше 12–16 тижнів, однак мелоксикам у деяких країнах схвалений для застосування у собак і котів віком від ≥ 6 тижнів. Це не означає, що їх не можна застосовувати в молодих популяціях; скоріше це відображає брак доклінічних досліджень у всіх вікових групах. Нестероїдні протизапальні засоби застосовують у собак і котів, яких каструють у молодому віці. Препубертатні кошенята ($n=380$, віком 8–12 тижнів), яким проводили овариогістеректомію або кастрацію, отримували карпрофен або мелоксикам перед операцією без повідомлень про побічні ефекти (Porters et al. 2015). Клініцист має переконатися, що пацієнт є належним кандидатом для застосування НПЗЗ, наприклад, що він не є гіповолемічним або гіпотензивним (розділ 2.3).

Місцеві анестетики

Місцеві анестетики для аплікаційного застосування

Місцеві анестетики включають евтектичну суміш 2,5% лідокаїну та 2,5% прилокаїну, а також ліпосомальні форми 4% лідокаїну, які можна застосовувати для десенситизації шкіри. Ця методика придатна для венепункції, встановлення внутрішньовенного катетера та інших малих поверхневих процедур. Шкіру над ділянкою вистригають, очищують, а анестезувальний крем наносять для покриття ділянки, після чого накладають оклюзійну пов'язку (наприклад, тонку пластикову плівку) і фіксують за допомогою багатоцільового кохезивного бинта. Початок дії варіабельний, але настає протягом 15–20 хвилин. У котів не повідомлялося про побічні ефекти від жодного з цих засобів, а трансдермальне всмоктування 4% ліпосомального крему з лідокаїном (у дозі 15 мг/кг) спричиняло концентрації в плазмі, що були значно нижчими за токсичні рівні для цього виду (Fransson et al. 2002, Gibbon et al. 2003).

Ін'єкційний місцевий анестетик. Методи місцевої анестезії слід застосовувати за будь-якої можливості. При виборі відповідних доз слід враховувати дозрівання органів у новонароджених та склад тіла. Повторні ін'єкції або безперервні інфузії (напр., лідокаїн в/в) можуть призводити до кумуляції, тому їх слід уникати або застосовувати з обережністю. У разі повторного введення послідовні дози або швидкості CRI слід зменшувати порівняно з дорослими, а за пацієнтом слід уважно спостерігати щодо ознак токсичності (розділи 2.5 і 3.5).

У притомного пацієнта біль, пов'язаний з ін'єкцією, можна зменшити, використовуючи голки малого діаметра (27–30 G), повільне введення, буферизацію натрію бікарбонатом та підігрівання розчину до температури тіла (розділи 2.5 і 3.5).

Агоністи альфа-адренорецепторів

У новонароджених серцевий викид залежить від частоти серцевих скорочень, і через брадикардію, пов'язану з агоністами альфа-адренорецепторів, ці препарати не рекомендовані. Однак багато анестезіологічних протоколів для педіатричної стерилізації успішно включають комбінацію агоніста альфа-адренорецепторів (наприклад, мететомідину або дексмететомідину), кетаміну та опію, що використовується як методика тотальної ін'єкційної анестезії. Є кілька опублікованих повідомлень про застосування цих методик у кошенят віком до 12 тижнів (Joyce & Yates 2011, Porters et al. 2015).

Нефармакологічні методи

Якісний сестринський догляд і поведінка з мінімальним стресом важливі для всіх пацієнтів. У новонароджених розлучення з однопослідними та матір'ю може бути стресовим і його слід уникати за будь-якої можливості. У новонароджених людей нефармакологічні методи застосовують поряд з анагетичними препаратами для полегшення болю, незважаючи на різний ступінь доказовості на їхню підтримку (Riddell et al. 2015), і інтегративний підхід заохочується для цуценят і кошенят. Методи, які слід розглянути, включають смоктання, сповивання, тілесний контакт з матір'ю (або людиною) та тепло (Gray et al. 2012, Riddell et al. 2015).

3.11 Дерматологічні захворювання

Дерматологічні захворювання спричиняють запалення, що призводить до болю від легкого до сильного ступеня (наприклад, некротизуючий фасциїт). Свербіж (прурит) є поширеним відчуттям у собак і котів та має багато спільного з болем. Прурит визначають як неприємне сенсорне сприйняття, яке викликає інтенсивне бажання чухатися, завдаючи негативного впливу на якість життя (QoL) (Grundmann & Stander 2011). Відчуття болю та свербежу передаються немієлінізованими повільно провідними С-волоконками, однак у фізіологічних механізмах болю та свербежу є багато відмінностей. Свербіж — це відчуття, яке виникає у відповідь на подразнення шкірних хемоноцицепторів та вільних нервових закінчень полімодальних ноцицепторів, розташованих у дермо-епідермальному з'єднанні, і ці вільні нервові закінчення вважаються первинною причиною пруриту (Institute of Medicine Committee on Advancing Pain Research, Care, & Education 2011). Шлях С-волокон, важливий для відчуття свербежу, включає механічно нечутливі С-волокна, які реагують на гістамін. Активація цих волокон призводить до вивільнення нейромедіаторів і нейропептидів, таких як ацетилхолін, катехоламіни, субстанція Р, соматостатин і нейротензин, які всі сприяють виникненню пруриту (Burkhart & Burkhart 2003). Основною проблемою хронічного пруриту є той факт, що чухання ураженої ділянки приносить негайне психологічне та фізичне полегшення відчуття, але подальше чухання спричинює додаткове запалення та можливу периферичну і центральну сенситизацію до свербежу, що ще більше загострює прурит; інфекція є ще одним можливим ускладненням.

Було розроблено опитувальники якості життя (QoL), які заповнюють власники тварин, для собак і котів із сверблячими захворюваннями шкіри, і в клінічних дослідженнях було показано, що свербіж знижує якість життя тварин та їхніх власників (Noli et al. 2011a,b, 2019). Це ілюструє важливість ефективного лікування свербежу в котів і собак, хоча для ефективності лікування важливо встановити основну причину.

Конкретні препарати, що застосовуються для лікування свербежу в котів і собак

Для лікування свербежу в котів і собак використовують чотири різні класи препаратів: стероїди, інгібітори Janus-кінази (наприклад, оклацитиніб); циклоспорини (наприклад, циклоспорин); моноклональні антитіла (mAbs) (наприклад, локіветмаб). Показання для цих різних препаратів залежать від основної причини свербежу, виду тварини (міркування щодо реєстрації) та побічних ефектів (Olivry et al. 2015, Saridomichelakis & Olivry 2016).

Специфічні анальгетики для лікування свербіж

Анальгетики можуть бути корисними для лікування свербіж поряд із специфічними препаратами для запобігання відчуттю свербіж. Це пояснюється тим, що свербіж зазвичай пов'язаний із запаленням шкіри і, отже, є больовим. Опіоїди не є препаратами першої лінії для лікування болю, пов'язаного зі свербіжем, оскільки, хоч це й рідко, системні опіоїди можуть спричинити свербіж внаслідок вивільнення гістаміну. Нестероїдні протизапальні препарати можуть бути високоефективними в лікуванні болю, пов'язаного із запаленням, але їх не можна застосовувати разом зі стероїдами. Нейропатичні больові синдроми, пов'язані зі свербіжем, були описані в собак (наприклад, свербіж, пов'язаний із сириномієлією або синдромом акральної мутиляції) (розділи 1.9 і 3.12) і можуть відповідати на лікування такими препаратами, як габапентин або прегабалін, хоча ґрунтовних досліджень щодо лікування цих станів бракує.

Захворювання вуха

Захворювання вуха (зовнішній отит) є поширеним дерматологічним захворюванням, особливо в собак, і може лікуватися медикаментозно або хірургічно залежно від основної причини та відповіді на медикаментозну терапію. Собаки з вираженим захворюванням вуха можуть відчувати нестерпний біль, тому призначення анальгетиків поряд із специфічним лікуванням захворювання вуха є виправданим. НПЗЗ є препаратами першої лінії для лікування болю, пов'язаного із захворюванням вуха, у собак і котів, але лише за умови, що стероїди не були призначені. Якщо стероїди були призначені, то знеболювальне лікування стає складнішим, хоча парацетамол (ацетамінофен) можна безпечно застосовувати в комбінації зі стероїдами у собак, але не в котів. У післяопераційний період після хірургічного втручання (наприклад, тотальна абляція слухового проходу або вентральна остеотомія були) біль можна контролювати повним μ агоністом опіоїдів (болос або інфузією) (Розділ 2.2) у комбінації, наприклад, з інфузіями кетаміну.

У домашніх умовах немає переконливих доказів, які б допомогли клініцисту у виборі перорального анальгетика, якщо НПЗЗ протипоказані. Габапентин показаний, якщо ймовірний нейропатичний компонент болю, як це буває при хронічному зовнішньому отиті. У собак, але не в котів, парацетамол (ацетамінофен) (з кодеїном або без нього) можна призначати разом із НПЗЗ або кортикостероїдами для знеболювання в домашніх умовах.

3.12 Протоколи лікування нейропатичного болю

Нейропатичний біль класично важко піддається лікуванню, і рекомендації базуються на даних досліджень на людях та дедалі більшій кількості доказів із ветеринарної медицини (Rusbridge et al. 2010). Габапентиноїди (габапентин або прегабалін) застосовувалися як перша лінія лікування зі значним покращенням якості життя (QoL) (Plessas et al. 2015, Batle et al. 2019). Ці методи лікування використовувалися як при медичному, так і при хірургічному лікуванні нейропатичного болю (Sanchis-Mora et al. 2019, Schmierer et al. 2020, Thoenes et al. 2020). Нестероїдні протизапальні препарати застосовувалися в комбінації з габапентиноїдами, коли також підозрювався запальний процес. Антагоністи NMDA-рецепторів (тобто амантадин) також використовувалися для лікування ОА в собак, які були рефрактерними до лікування лише НПЗЗ, що свідчить про потенційний компонент нейропатичного болю в цих випадках (Lascelles et al. 2008). Роль анти-NGF моноклональних антитіл при нейропатичному болю не досліджувалася, але користь може існувати. Опіоїди можуть загострювати хронічний нейропатичний біль через нейрозапалення та гліальну ампліфікацію. Кілька фізичних методів спрямовані на усунення нейропатичного болю міофасціального походження. Це включає застосування теплової та холодової терапії, акупунктуру та голковколювання тригерних точок, розтягування, масаж і фізичні вправи. Усі ці методи потребують подальших досліджень у ветеринарній медицині (Shah et al. 2015). Необхідні подальші дослідження, включаючи різні варіанти лікування при широкому спектрі больових нейропатичних станів та дослідження потенційного ефекту плацебо.

Пацієнти з хронічним нейропатичним болем

У пацієнтів із нейропатичними больовими станами, такими як захворювання міжхребцевих дисків, хронічний післяопераційний біль після ампутації або торакотомії, мальформація типу Кіарі, сириномієлія, діабетична нейропатія, синдром орофасціального болю, FHS, серед інших, мультимодальна анальгезія, ймовірно, забезпечить найбільшу користь. Для визначення найкращого лікування пацієнта може знадобитися підхід, заснований на методі проб і помилок. Немедикаментозні методи слід включати в лікування нейропатичних больових станів. Фармакологічне лікування собак і котів можна розпочати з комбінації NSAID з одним або кількома з наступних ад'ювантних анальгетиків (див. Табл. 13 і 16 щодо доз): габапентин, прегабалін, амантадин і амітриптилін. Остаточна комбінація лікування та тривалість його продовження визначатимуться відповіддю пацієнта та побічними ефектами. Схеми дозування анальгетиків іноді можна повільно знижувати під час моніторингу, щоб переконатися, що ознаки болю не з'являються знову.

Пацієнти з гострим болем на тлі хронічного нейропатичного болю

У собак і котів із тяжкими клінічними ознаками гіпералгезії та алодинії може знадобитися госпіталізація для застосування нейромодулювальних методик (наприклад, місцевих анестетичних блокад) та/або введення внутрішньовенних анальгетиків, таких як лідокаїн (болос 1 мг/кг з 30 μ г/кг/хвилину CRI) (інфузія лідокаїну слід застосовувати з обережністю у котів через ризик гемодинамічної компро-

мети; Розділ 2.5) або кетамін (болюс 0,5 до 1 мг/кг з подальшою CRI 2 до 10 μ г/кг/хвилину) у комбінації із системними опіоїдами до покращення клінічних ознак.

Пацієнти, яким виконують інвазивне хірургічне втручання з потенційним ризиком розвитку нейропатичного болю

Див. розділ 3.3.

3.13 Біль опорно-рухового апарату

Лікування болю, пов'язаного з OA та DJD, за останні два десятиліття значно просунулося вперед і стало складнішим. Існує багато рекомендацій щодо лікування болю та дисфункції, пов'язаних із цим захворюванням, хоча не всі варіанти є однаково ефективними (Aragon et al. 2007, Sanderson et al. 2009, Vandeweerde et al. 2012, Monteiro 2020). Варіанти включають хірургічне втручання, системну анальгетичну терапію (NSAIDs, анти-NGF mAbs, paracetamol (acetaminophen) [не для котів], кортикостероїди, допоміжні препарати), місцеву фармакологічну терапію (транскутанну; внутрішньосуглобову), домашні вправи, терапевтичні вправи в клініці, оптимізацію ваги, нутритивну підтримку, масаж, акупунктуру, лазерну терапію, термотерапію/холодотерапію, нейром'язову електричну стимуляцію, черезшкірну електричну стимуляцію та мобілізацію суглобів. Однак слід пам'ятати, що DJD/OA у будь-якого пацієнта не є єдиним «типом» проблеми – справді, нині дедалі більше визнається, що DJD проявляється по-різному в кота чи собаки, які ростуть, порівняно з середнього віку та порівняно зі старшими (Блок 2). DJD, що проявляється на різних «етапах життя», потребує різних підходів для оптимізації допомоги.

Незалежно від стадії захворювання або обраних методів лікування, ветеринарний лікар повинен прагнути максимізувати користь і мінімізувати ризики, пов'язані з лікуванням цього захворювання. Основою лікування є методи полегшення болю, і наразі затвердженими (а отже, доведеними) анальгетичними варіантами є NSAIDs, що інгібують COX, та NSAIDs, що не інгібують COX (glaciprant), а також анти-NGF моноклональні антитіла.

У котів і собак широкі категорії методів лікування болю при OA можна узагальнити так:

Нехірургічне, немедикаментозне лікування

Фізичні вправи; оптимізація ваги; модуляція дієти (тип; кількість); терапевтичні вправи та фізичні методи; модифікація навколишнього середовища; харчові добавки; акупунктура.

Системне та місцеве застосування лікарських засобів

Лікарські засоби, дозволені для лікування OA (NSAIDs, що інгібують COX, та NSAIDs, що не інгібують COX; анти-NGF моноклональні антитіла); інші анальгетичні варіанти включають парацетамол (ацетамінофен) (не для котів), кортикостероїди (лікування основного імуніопосередкованого захворювання, що спричинює поліартрит, або місцеве внутрішньосуглобове лікування); допоміжні анальгетики (наприклад, трамадол у котів, амантадин, габапентин, трициклічні антидепресанти); потенційні препарати, що модифікують захворювання (наприклад, полісульфатований глікозаміноглікан).

Хірургія

Заміщення суглоба; резекційна артропластика; артродез; денервація суглоба.

Ефективність цих варіантів лікування надзвичайно різниться, і, на жаль, доступно мало інформації, яка могла б допомогти клініцистам щодо порівняльної ефективності або відносної ефективності цих варіантів лікування. Однак огляди в гуманній медицині надають інформацію про відносну ефективність (Zhang et al. 2010, Katz et al. 2021).

Доказова медицина в лікуванні OA

Загалом, найбільша вага доказів ефективності стосується NSAIDs, що інгібують COX, та тих, що не інгібують COX (піпранти), анти-NGF моноклональних антитіл, контролю ваги, оптимізації дієти (вміст омега-3 жирних кислот) та фізичних вправ (Aragon et al. 2007, Sanderson et al. 2009, Enomoto et al. 2019, Monteiro 2020). Це не означає, що інші варіанти лікування не є ефективними або не повинні застосовуватися, але клініцисти повинні віддавати пріоритет методам лікування, які пов'язані з найбільшою ефективністю.

3.14 Біль, пов'язаний з раком

Біль у пацієнтів з раком може бути пов'язаний із самим раком, діагностичними процедурами або лікуванням, або він може бути не пов'язаним із раком. Біль від самого раку має різний ступінь вираженості, що залежить від тривалості, локалізації та типу раку. Він може бути пов'язаний із запаленням, інфільтрацією тканин, механічними чинниками (наприклад, розтягненням органа), інфільтрацією або здавленням нервів і потенційно факторами, що вивільняються пухлиною. Більшість пацієнтів з раком страждають від болю на певному етапі перебігу захворювання. У людей деякі види раку, такі як лімфоми та лейкемія, асоційовані з низькою поширеністю болю. Поширеність і вираженість болю, пов'язаного з різними типами раку в тварин, недостатньо документовані.

Одним із найкраще документованих типів болю при раку є біль, пов'язаний з первинними або метастатичними пухлинами кісток. Біль виникає внаслідок прямої інвазії кістки, мікропереломів, підвищення тиску ендосту, деформації періосту або перилезійного запалення.

лення. Іншим важливим механізмом є вивільнення хімічних медіаторів, таких як аміни, пептиди, жирні кислоти, калій і простагландини (Mantyh 2014). Біль при раку, зокрема біль у кістках, часто супроводжується клінічними ознаками, подібними до нейропатичних. У собак із пухлинами кісток може спостерігатися поширена соматосенсорна чутливість, а клінічний біль зазвичай резистентний до паліативного лікування перорально застосовуваними анальгетиками (Monteiro et al. 2018).

Лікування раку, включаючи специфічні хіміотерапевтичні агенти (нейропатія, спричинена хіміотерапією (CIPN)) (Argyriou et al. 2014), та терапевтичне опромінення [біль, пов'язаний з опроміненням (RAP)] (Trotti et al. 2003), можуть супроводжуватися значним болем під час лікування, але також і протягом тривалих періодів після нього (Табл. 26). Механізми CIPN та RAP недостатньо вивчені та перебувають на стадії дослідження (Nolan et al. 2017, 2020b, Ma et al. 2018).

Нааявність самого болю (не пов'язаного з раком) може сприяти прогресуванню раку (Page et al. 2001), і нові дані свідчать про те, що рівні болю, пов'язаного з раком, до початку лікування можуть бути негативно пов'язані з виживаністю (Nolan et al. 2020a). Крім того, дані вказують на те, що деякі види раку можуть коаптувати (тобто об'єднувати) сенсорні нерви та механізми передачі болю для полегшення свого прогресування (Gasparini et al. 2019, Venkatesh et al. 2019).

Хоча детальне розуміння механізмів ракового болю з часом приведе до конкретних рекомендацій, наразі рекомендується мультимодальний підхід до фармакологічного контролю хронічного ракового болю, а також належне лікування будь-якого неракового болю, наприклад, процедурного, періопераційного болю або інших хронічних больових станів, таких як ОА. Загалом, при хронічному раковому болю рекомендується застосування NSAIDs з додаванням опіоїдів та ад'ювантних препаратів (таких як габапентин) за потреби. Іншими методами, які можуть виявитися корисними, є бісфосфонати, хіміотерапія та променева терапія. Нефармакологічні методи лікування слід застосовувати одночасно. Інші форми ад'ювантної терапії зазвичай покращують QoL у пацієнтів з раком, хоча невідомо, чи безпосередньо вони спричиняють аналгезію.

ЗАКЛЮЧНІ ЗАУВАЖЕННЯ

Тварини відчувають як позитивні, так і негативні емоції, зокрема страждання від болю. Гострий (адаптивний) і хронічний (деадаптивний) біль є різними явищами, і обидва можуть негативно впливати на здоров'я та добробут тварин, спричиняючи стрес, страх, тривогу та фрустрацію. Соціальне та фізичне середовище тварини може впливати на її сприйняття болю.

Як ветеринарні фахівці з охорони здоров'я, ми маємо медичний та етичний обов'язок полегшувати страждання від болю в міру наших можливостей. Це включає належне розпізнавання та оцінювання болю в усіх тварин на основі оцінювання поведінки та використання валідованих шкал болю. Це також включає використання фармакологічних і нефармакологічних стратегій для управління болем. Що стосується анальгетичних препаратів, превентивну та мультимодальну терапію слід вважати найкращою практикою. Щодо нелікарських методів терапії, численні стратегії можна легко впровадити для зменшення болю та покращення досвіду госпіталізованих пацієнтів із гострим болем, а також для покращення QoL та зв'язку між людиною і твариною в тих, хто має хронічний біль. Слід також визнати, що в деяких ситуаціях евтаназія може бути єдиним життєздатним варіантом для припинення страждань від болю.

Враховуючи, що біль є четвертою життєво важливою ознакою і що він негативно впливає на всі сфери добробуту тварин, команда ветеринарної охорони здоров'я повинна об'єднати зусилля для оптимізації управління болем у всіх пацієнтів, щоб сприяти їхньому здоров'ю та добробуту.

ПОДЯКИ

WSAVA GPC наразі отримує фінансову підтримку від Zoetis через спонсорство WSAVA. Спонсор не брав участі та не надавав жодних вхідних даних щодо написання, змісту та публікації цих настанов. Автори бажають подякувати Stephen Niño Cital за його внесок у рецензування розділу 2.11 (Cannabinoids). [Виправлення додано 03 квітня 2023 року після першої онлайн-публікації: Попереднє речення було додано в цій версії].

Конфлікт інтересів

Усі автори надавали/надають консультативні послуги кільком фармацевтичним компаніям.

Скорочення

AP Аспіраційна пневмонія СВ

Каннабіноїдні рецептори CBD Каннабінол

CBPI Canine Brief Pain Inventory CIPN Хіміотерапія-індукована
периферична нейропатія CMI Клінічні метрولوгічні інструменти
CMPS-SF Glasgow Composite Measure Pain Scale та її коротка форма
CNS Центральна нервова система

COX Циклооксигеназа CRI
 Безперервна інфузія
 CSOM Клієнт-специфічний показник результатів DJD
 Дегенеративне захворювання суглобів (DJD) FHS Синдром гіперестезії котів FLUTD Захворювання нижніх сечовивідних шляхів у котів FMPI: Індекс скелетно-м'язового болю в котів FOPS Синдром орофасіального болю в котів FPFF Формула фізичної функції котів GCs Глюкокортикостероїди HA Гіалуронова кислота HRQoL Якість життя, пов'язана зі здоров'ям IASP Міжнародна асоціація з вивчення болю IOP Внутрішньоочний тиск IRIS Міжнародне товариство ниркових інтересів iv Внутрішньовенно LOAD: Ліверпульський остеоартроз у собак mAbs Моноклональні антитіла MAC Мінімальна альвеолярна концентрація MI-CAT Монреальський інструмент оцінювання котів MiPSC Скринінговий контрольний список скелетно-м'язового болю в котів MSC Мезенхімальні стовбурові клітини NGF Фактор росту нервів NK-1 Рецептор нейрокініну-1 NMDA N-метил-D-аспартат NSAIDs Нестероїдні протизапальні препарати OA Остеоартрит PRP Плазма, збагачена тромбоцитами QoL Якість життя QST Кількісне сенсорне тестування RAP Біль, пов'язаний з опроміненням TCAs Трициклічні антидепресанти TD Трансдермальні пластирі TENS Черезшкірна електрична стимуляція THC Дельта-9-тетрагідроканабінол TRPV1 Транзиторний рецепторний потенціал ванілоїд 1 WSAVA-GPC Всесвітня асоціація ветеринарії дрібних тварин — Глобальна рада з болю

Література

- Abelson, A. L., McCobb, E. C., Shaw, S., et al. (2009) Use of wound soaker catheters for the administration of local anesthetic for post-operative analgesia: 56 cases. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 36, 597-602
- Adrian, D., Papich, M., Baynes, R., et al. (2017) Chronic maladaptive pain in cats: a review of current and future drug treatment options. *The Veterinary Journal* 230, 52-61
- Adrian, D. E., Rishniw, M., Scherk, M., et al. (2018) Prescribing practices of veterinarians in the treatment of chronic musculoskeletal pain in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 21, 495-506
- Adrian, D., King, J. N., Parrish, R. S., et al. (2021) Robenacoxib shows efficacy for the treatment of chronic degenerative joint disease-associated pain in cats: a randomized and blinded pilot clinical trial. *Scientific Reports* 11, 7721
- Almgren, C. M. & Lee, J. A. (2013) Serotonin syndrome. *Clinician's Brief*, 11-16
- Alvarez, L. X., McCue, J., Lam, N. K., et al. (2019) Effect of targeted pulsed electromagnetic field therapy on canine postoperative hemilaminectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of the American Animal Hospital Association* 55, 83-91
- Alves, J. C., Santos, A., Jorge, P., et al. (2022) A randomized double-blinded controlled trial on the effects of photobiomodulation therapy in dogs with osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research* 83, ajvr.22.03.0036
- Amaya, V., Paterson, M. B. A., Descovich, K., et al. (2020) Effects of olfactory and auditory enrichment on heart rate variability in shelter dogs. *Animals (Basel)* 10, 1385
- American Society of Anesthesiologists. (2015) Herbal and dietary supplements and anesthesia. ASA Amore, J. & Adamson, L. (2003) Infusion devices: characteristics, limitations and risk management. *Nursing Standard* 17, 45-52; quiz 54-45
- Anand, K. J. S. (2001) Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 155, 173-180
- Anand, K. J., Coskun, V., Thrivikraman, K. V., et al. (1999) Long-term behavioral effects of repetitive pain in neonatal rat pups. *Physiology & Behavior* 66, 627-637
- Ancot, F., Lemay, P., Knowler, S. P., et al. (2018) A genome-wide association study identifies candidate loci associated to syringomyelia secondary to chiari-like malformation in cavalier king charles spaniels. *BMC Genetics* 19, 16
- Aragon, C. L., Hofmeister, E. H. & Budsberg, S. C. (2007) Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 230, 514-521
- Argyriou, A. A., Kyritsis, A. P., Makatsoris, T., et al. (2014) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature. *Cancer Management and Research* 6, 135-147
- Armitage, E. A., Wetmore, L. A., Chan, D. L., et al. (2005) Evaluation of compliance among nursing staff in administration of prescribed analgesic drugs to critically ill dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 227, 425-429

- Arzi, B., Mills-Ko, E., Verstraete, F. J. M., et al. (2016) Therapeutic efficacy of fresh, autologous mesenchymal stem cells for severe refractory gingivostomatitis in cats. *Stem Cells Translational Medicine* 5, 75-86 Aulakh, K. S., Lopez, M. J., Hudson, C., et al. (2021) Prospective clinical evaluation of intra-articular injection of tin-117m (117msn) radiosynoviorthesis agent for management of naturally occurring elbow osteoarthritis in dogs: a pilot study. *Veterinary Medicine: Research and Reports* 12, 117-128 AVMA (2019) Principles of veterinary medical ethics of the AVMAjhs. AVMA Baker-Meuten, A., Wendland, T., Shamir, S. K., et al. (2020) Evaluation of acupuncture for the treatment of pain associated with naturally-occurring osteoarthritis in dogs: a prospective, randomized, placebo-controlled, blinded clinical trial. *BMC Veterinary Research* 16, 357 Barić Rafaj, R., Kuleš, J., Marinculić, A., et al. (2017) Plasma markers of inflammation and hemostatic and endothelial activity in naturally overweight and obese dogs. *BMC Veterinary Research* 13, 13 Barletta, M., Young, C. N., Quandt, J. E., et al. (2016) Agreement between veterinary students and anesthesiologists regarding postoperative pain assessment in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 43, 91-98 Barker, P. A., Mantyh, P., Arendt-Nielsen, L., et al. (2020) Nerve growth factor signaling and its contribution to pain. *Journal of Pain Research* 13, 1223-1241 Barnes, K., Faludi, A., Takawira, C., et al. (2019) Extracorporeal shock wave therapy improves short-term limb use after canine tibial plateau leveling osteotomy. *Veterinary Surgery* 48, 1382-1390 Bartholomew, K. J., Smith, L. J., Bentley, E., et al. (2020) Retrospective analysis of complications associated with retrobulbar bupivacaine in dogs undergoing enucleation surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 47, 588-594 Batle, P. A., Rusbridge, C., Nuttall, T., et al. (2019) Feline hyperaesthesia syndrome with self-trauma to the tail: retrospective study of seven cases and proposal for an integrated multidisciplinary diagnostic approach. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 21, 178-185 Beauchamp, T. L. (2016) Principlism in bioethics. In: *Bioethical Decision Making and Argumentation*. Eds P. Serna and J. A. Seoane. Springer, Cham, Germany. pp 1-16 Becker, W. M., Mama, K. R., Rao, S., et al. (2013) Prevalence of dysphoria after fentanyl in dogs undergoing stifle surgery. *Veterinary Surgery* 42, 302-307 Beilin, B., Bessler, H., Mayburd, E., et al. (2003) Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period. *Anesthesiology* 98, 151-155 Bell, A., Helm, J. & Reid, J. (2014) Veterinarians' attitudes to chronic pain in dogs. *Veterinary Record* 175, 428 Belli, M., de Oliveira, A. R., de Lima, M. T., et al. (2021) Clinical validation of the short and long UNESP-Botucatu scales for feline pain assessment. *PeerJ* 9, e11225
- Bellows, J., Berg, M. L., Dennis, S., et al. (2019) 2019 AAHA dental care guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 55, 49-69 Belshaw, Z. & Yeates, J. (2018) Assessment of quality of life and chronic pain in dogs. *The Veterinary Journal* 239, 59-64 Belshaw, Z., Asher, L., Harvey, N. D., et al. (2015) Quality of life assessment in domestic dogs: an evidence-based rapid review. *The Veterinary Journal* 206, 203-212 Benito, J., Depuy, V., Hardie, E., et al. (2013a) Reliability and discriminatory testing of a client-based metrology instrument, feline musculoskeletal pain index (FMPI) for the evaluation of degenerative joint disease-associated pain in cats. *Veterinary Journal* 196, 368-373 Benito, J., Hansen, B., Depuy, V., et al. (2013b) Feline musculoskeletal pain index: responsiveness and testing of criterion validity. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 474-482 Bennett, M. I., Rayment, C., Hjermstad, M., et al. (2012) Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain* 153, 359-365 Berrueta, L., Muskaj, I., Olenich, S., et al. (2016) Stretching impacts inflammation resolution in connective tissue. *Journal of Cellular Physiology* 231, 1621-1627 Berterame, S., Erthal, J., Thomas, J., et al. (2016) Use of and barriers to access to opioid analgesics: a worldwide, regional, and national study. *Lancet* 387, 1644-1656 Bienhoff, S. E., Smith, E. S., Roycroft, L. M., et al. (2012) Efficacy and safety of deracoxib for control of postoperative pain and inflammation associated with soft tissue surgery in dogs. *Veterinary Surgery* 41, 336-344 Bleuer-Elsner, S., Medam, T. & Masson, S. (2021) Effects of a single oral dose of gabapentin on storm phobia in dogs: a double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Veterinary Record* 189, e453 Bortolami, E. & Love, E. J. (2015) Practical use of opioids in cats: a state-of-the-art, evidence-based review. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 17, 283-311 Boscan, P., Monnet, E., Mama, K., et al. (2011) Effect of maropitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, on anesthetic requirements during noxious visceral stimulation of the ovary in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 72, 1576-1579 Boston, S. E., Moens, N. M., Kruth, S. A., et al. (2003) Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa to determine the safety of short-term concurrent administration of meloxicam and dexamethasone in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* 64, 1369-1375 Brain, K., Burrows, T. L., Bruggink, L., et al. (2021) Diet and chronic non-cancer pain: the state of the art and future directions. *Journal of Clinical Medicine* 10, 5203 Brioschi, F. A., Di Cesare, F., Gioeni, D., et al. (2020) Oral transmucosal cannabidiol oil formulation as part of a multimodal analgesic regimen: effects on pain relief and quality of life improvement in dogs affected by spontaneous osteoarthritis. *Animals (Basel)* 10, 1505 Brondani, J. T., Mama, K. R., Luna, S. P., et al. (2013) Validation of the English version of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale for assessing postoperative pain in cats. *BMC Veterinary Research* 9, 143 Brondeel, C., Pauwelyn, G., de Bakker, E., et al. (2021) Review: mesenchymal stem cell therapy in canine osteoarthritis research: "Experientia docet" (experience will teach us). *Frontiers in Veterinary Science* 8, 668881 Brown, D. C., Boston, R. C., Coyne, J. C., et al. (2008) Ability of the canine brief pain inventory to detect response to treatment in dogs with osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 233, 1278-1283 Brown, D. C., Boston, R., Coyne, J. C., et al. (2009) A novel approach to the use of animals in studies of pain: validation of the canine brief pain inventory in canine bone cancer. *Pain Medicine* 10, 133-142 Budsberg, S. C., Bergh, M. S., Reynolds, L. R., et al. (2007) Evaluation of pentosan polysulfate sodium in the postoperative recovery from cranial cruciate injury in dogs: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Veterinary Surgery* 36, 234-244 Budsberg, S. C., Torres, B. T., Kleine, S. A., et al. (2018) Lack of effectiveness of tramadol hydrochloride for the treatment of pain and joint dysfunction in dogs with chronic osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 252, 427-432 Budsberg, S. C., Kleine, S. A., Norton, M. M., et al. (2020) Comparison of the effects on lameness of orally administered acetaminophen-codeine and carprofen in dogs with experimentally induced synovitis. *American Journal of Veterinary Research* 81, 627-634 Buisman, M., Wagner, M. C., Hasiuk, M. M., et al. (2016) Effects of ketamine and alfaxalone on application of a feline pain assessment scale. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 18, 643-651 Buisman, M., Hasiuk, M. M., Gunn, M., et al. (2017) The influence of demeanor on scores from two validated feline pain assessment scales during the perioperative period. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 44, 646-655 Burkhart, C. G. & Burkhart, H. R. (2003) Contact irritant dermatitis and anti-pruritic agents: the need to address the itch. *Journal of Drugs in Dermatology* 2, 143-146 Cachon, T., Frykman, O., Innes, J. F., et al. (2018) Face validity of a proposed tool for staging canine osteoarthritis: Canine OsteoArthritis Staging Tool (COAST). *Veterinary Journal* 235, 1-8 Cambridge, A. J., Tobias, K. M., Newberry, R. C., et al. (2000) Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 217, 685-690 Campbell, J. N., Stevens, R., Hanson, P., et al. (2021) Injectable capsaicin for the management of pain due to osteoarthritis. *Molecules* 26, 778 Campoy, L., Martin-Flores, M., Ludders, J. W., et al. (2012) Comparison of bupivacaine femoral and sciatic nerve block versus bupivacaine and morphine epidural for stifle surgery in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 39, 91-98 Carapeba, G. O. L., Cavaleti, P., Nicácio, G. M., et al. (2016) Intra-articular hyaluronic acid compared to traditional conservative treatment in dogs with osteoarthritis associated with hip dysplasia. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2016, 2076921-2076910 Carter, D., Sendziuk, P., Elliott, J. A., et al. (2016) Why is pain still under-treated in the emergency department? Two new hypotheses. *Bioethics* 30, 195-202 Chamberlain, G. A. & Colborne, G. R. (2016) A review of the cellular and molecular effects of extracorporeal shockwave therapy. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 29, 99-107 Chew, D. J., Buffington, C. A., Kendall, M. S., et al. (1998) Amitriptyline treatment for severe recurrent idiopathic cystitis in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213, 1282-1286 Clutton, R. E. (2017) Recognising the boundary between heroism and futility in veterinary intensive care. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 44, 199-202 Colvin, L. A., Bull, F. & Hales, T. G. (2019 393, 15581568) Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet - Corral, M. J., Moyaert, H., Fernandes, T., et al. (2021) A prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multisite clinical study of bedinvetmab, a canine monoclonal antibody targeting nerve growth factor, in dogs with osteoarthritis. Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 48, 943-955

Crocioli, G. C., Cassu, R. N., Barbero, R. C., et al. (2015) Gabapentin as an adjuvant for postoperative pain management in dogs undergoing mastectomy. *Journal of Veterinary Medical Science* 77, 1011-1015 Culp, W. T., Mayhew, P. D. & Brown, D. C. (2009 38, 811817) The effect of laparoscopic versus open ovariectomy on postsurgical activity in small dogs. *Veterinary Surgery - Dahl, J. B. & Kehlet, H. (2011) Preventive analgesia. Current Opinion in Anaesthesiology* 24, 331-338 Darcy, H. P., Humm, K. & Ter Haar, G. (2018) Retrospective analysis of incidence, clinical features, potential risk factors, and prognostic indicators for aspiration pneumonia in three brachycephalic dog breeds. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 253, 869-876 Davis, K. N., Hellyer, P. W., Carr, E. C. J., et al. (2019) Qualitative study of owner perceptions of chronic pain in their dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 254, 88-92 de Haan, J. J., Goring, R. L. & Beale, B. S. (1994) Evaluation of polysulfated glycosaminoglycan for the treatment of hip dysplasia in dogs. *Veterinary Surgery* 23, 177-181 De Lorimier, L. P. & Fan, T. M. (2005) Treating cancer pain in dogs and cats. *dvm360*. <https://www.dvm360.com/view/treating-cancer-pain-dogs-and-cats>. Accessed April 15, 2006 Deabold, K. A., Schwark, W. S., Wolf, L., et al. (2019) Single-dose pharmacokinetics and preliminary safety assessment with use of cbd-rich hemp nutraceutical in healthy dogs and cats. *Animals (Basel)* 9, 832 Dedes, V., Stergioulas, A., Kipreos, G., et al. (2018) Effectiveness and safety of shockwave therapy in tendinopathies. *Materia Socio-medica* 30, 131-146 Delgado, C., Bentley, E., Hetzel, S., et al. (2014) Comparison of carprofen and tramadol for postoperative analgesia in dogs undergoing enucleation. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 245, 1375-1381 Della Rocca, G., Di Salvo, A., Marenzoni, M. L., et al. (2019) Development, preliminary validation, and refinement of the composite oral and maxillofacial pain scale- canine/feline (cops-c/f). *Frontiers in Veterinary Science* 6, 274 Diep, T. N., Monteiro, B. P., Evangelista, M. C., et al. (2020) Anesthetic and analgesic effects of an opioid-free, injectable protocol in cats undergoing ovariohysterectomy: a prospective, blinded, randomized clinical trial. *Canadian Veterinary Journal* 61, 621-628 Dohoo, S. E. & Dohoo, I. R. (1996a) Factors influencing the postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. *Canadian Veterinary Journal* 37, 552-556 Dohoo, S. E. & Dohoo, I. R. (1996b) Postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. *Canadian Veterinary Journal* 37, 546-551 Doit, H., Dean, R. S., Duz, M., et al. (2021) A systematic review of the quality of life assessment tools for cats in the published literature. *The Veterinary Journal* 272, 105658 Donati, P. A., Tarragona, L., Franco, J. V. A., et al. (2021) Efficacy of tramadol for postoperative pain management in dogs: systematic review and meta-analysis. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 48, 283-296 Donecker, J., Fabiani, M., Gaschen, L., et al. (2021a) Treatment response in dogs with naturally occurring grade 3 elbow osteoarthritis following intra-articular injection of 117msn (tin) colloid. *PLoS One* 16, e0254613 Donecker, J., Lattimer, J. C., Gaschen, L., et al. (2021b) Safety and clinical response following a repeat intraarticular injection of tin-117m (117msn) colloid in dogs with elbow osteoarthritis. *Veterinary Medicine: Research and Reports* 12, 325-335 Doodnaught, G. M., Benito, J., Monteiro, B. P., et al. (2017) Agreement among undergraduate and graduate veterinary students and veterinary anesthesiologists on pain assessment in cats and dogs: a preliminary study. *Canadian Veterinary Journal* 58, 805-808 Dyson, D. H. (2008) Analgesia and chemical restraint for the emergent veterinary patient. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 38, 1329-1352, vii Egger, C. M., Glerum, L. E., Allen, S. W., et al. (2003) Plasma fentanyl concentrations in awake cats and cats undergoing anesthesia and ovariohysterectomy using transdermal administration. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 30, 229-236 Elma, Ö., Yilmaz, S. T., Deliens, T., et al. (2020) Do nutritional factors interact with chronic musculoskeletal pain? A systematic review. *Journal of Clinical Medicine* 9, 7 Enomoto, M., Mantyh, P. W., Murrell, J., et al. (2019) Anti-nerve growth factor monoclonal antibodies for the control of pain in dogs and cats. *Veterinary Record* 184, 23 Enomoto, M., Lascelles, B. D. X. & Gruen, M. E. (2020) Development of a checklist for the detection of degenerative joint disease-associated pain in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 22, 1137-1147 Enomoto, M., Lascelles, B. D. X., Robertson, J. B., et al. (2022) Refinement of the feline musculoskeletal pain index (FMPI) and development of the short-form FMPI. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 24, 142-151 Epstein, M. E. (2020) Feline neuropathic pain. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 50, 789-809 Estrella, J. S., Nelson, R. N., Sturges, B. K., et al. (2008) Endoneurial microvascular pathology in feline diabetic neuropathy. *Microvascular Research* 75, 403-410 Evangelista, M. C. & Steagall, P. V. (2021) Agreement and reliability of the Feline Grimace Scale among cat caretakers, veterinarians, veterinary students and nurses. *Scientific Reports* 11, 5262 Evangelista, M. C., Silva, R. A., Cardozo, L. B., et al. (2014) Comparison of preoperative tramadol and pethidine on postoperative pain in cats undergoing ovariohysterectomy. *BMC Veterinary Research* 10, 252 Evangelista, M. C., Watanabe, R., Leung, V. S. Y., et al. (2019) Facial expressions of pain in cats: the development and validation of a feline grimace scale. *Scientific Reports* 9, 19128 Evangelista, M. C., Benito, J., Monteiro, B. P., et al. (2020) Clinical applicability of the feline grimace scale: real-time versus image scoring and the influence of sedation and surgery. *PeerJ* 8, e8967 Evangelista, M. C., Monteiro, B. P. & Steagall, P. V. (2021) Measurement properties of grimace scales for pain assessment in nonhuman mammals: a systematic review. *Pain* 163, e697-e714 Farnworth, M., Adams, N., Keown, A., et al. (2014) Veterinary provision of analgesia for domestic cats (*Felis catus*) undergoing gonadectomy: a comparison of samples from New Zealand, Australia and the United Kingdom. *New Zealand Veterinary Journal* 62, 117-122 Fernandez-Traperro, M., Espejo-Porras, F., Rodriguez-Cueto, C., et al. (2017) Upregulation of cb2 receptors in reactive astrocytes in canine degenerative myelopathy, a disease model of amyotrophic lateral sclerosis. *Disease Models & Mechanisms* 10, 551-558 Ferreira, M. C., Dias-Pereira, A. C., Branco-de-Almeida, L. S., et al. (2017) Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review. *Journal of Periodontal Research* 52, 651-665 Field, R., Field, T., Pourkazemi, F., et al. (2021) Ketogenic diets and the nervous system: a scoping review of neurological outcomes from nutritional ketosis in animal studies. *Nutrition Research Reviews*, 1-14. [published online ahead of print] Finan, P. H. & Garland, E. L. (2015) The role of positive affect in pain and its treatment. *Clinical Journal of Pain* 31, 177-187 Fine, P. G. & Rosenfeld, M. J. (2013) The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. *Rambam Maimonides Medical Journal* 4, e0022 Firth, A. M. & Haldane, S. L. (1999 214, 651659) Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association - Foth, S., Meller, S., Kenward, H., et al. (2021) The use of ondansetron for the treatment of nausea in dogs with vestibular syndrome. BMC Veterinary Research* 17, 222 Francisco, A. A., De Oliveira, S., Steen, M., et al. (2018) Ice pack induced perineal analgesia after spontaneous vaginal birth: randomized controlled trial. *Women and Birth* 31, e334-e340 Fransson, B. A., Peck, K. E., Smith, J. K., et al. (2002) Transdermal absorption of a liposome-encapsulated formulation of lidocaine following topical administration in cats. *American Journal of Veterinary Research* 63, 1309-1312 Freeman, L. M., Rodenberg, C., Narayanan, A., et al. (2016) Development and initial validation of the Cat HHealth and Wellbeing (CHEW) Questionnaire: a generic health-related quality of life instrument for cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 18, 689-701 Frye, C. W., Shmalberg, J. W. & Wakshlag, J. J. (2016) Obesity, exercise and orthopedic disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 46, 831-841

Fujiki, M., Shineha, J., Yamanokuchi, K., et al. (2007) Effects of treatment with polysulfated glycosaminoglycan on serum cartilage oligomeric matrix protein and c-reactive protein concentrations, serum matrix metalloproteinase-2 and -9 activities, and lameness in dogs with osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research* 68, 827-833 Gamble, L. J., Boesch, J. M., Frye, C. W., et al. (2018) Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs. *Frontiers in Veterinary Science* 5, 165 Gasparini, G., Pellegatta, M., Crippa, S., et al. (2019) Nerves and pancreatic cancer: new insights into a dangerous relationship. *Cancers (Basel)* 11, 893 German, A. J., Holden, S. L., Wiseman-Orr, M. L., et al. (2012) Quality of life is reduced in obese dogs but improves after successful weight loss. *The Veterinary Journal* 192, 428-434 Gibbon, K. J., Cyborski, J. M., Guzinski, M. V., et al. (2003) Evaluation of adverse effects of emla (lidocaine/prilocaine) cream for the placement of jugular catheters in healthy cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 26, 439-441

Gilbert-Gregory, S. E., Stull, J. W., Rice, M. R., et al. (2016) Effects of trazodone on behavioral signs of stress in hospitalized dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 249, 1281-1291

Gilron, I., Baron, R. & Jensen, T. (2015) Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings* 90, 532-545

Giuliano, E. A. (2008) Regional anesthesia as an adjunct for eyelid surgery in dogs. *Topics in Companion Animal Medicine* 23, 51-56

Gordon-Evans, W. J., Suh, H. Y. & Guedes, A. G. (2020) Controlled, non-inferiority trial of bupivacaine liposome injectable suspension. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 22, 916-921

Gorney, A. M., Blau, S. R., Dohse, C. S., et al. (2016) Mechanical and thermal sensory testing in normal chondrodystrophoid dogs and dogs with spinal cord injury caused by thoracolumbar intervertebral disc herniations. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 627-635

Granhölm, M., McKusick, B. C., Westerholm, F. C., et al. (2006) Evaluation of the clinical efficacy and safety of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their reversal with atipamezole. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 33, 214-223

Granhölm, M., McKusick, B. C., Westerholm, F. C., et al. (2007) Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole. *Veterinary Record* 160, 891-897

Gray, L., Lang, C. W. & Porges, S. W. (2012) Warmth is analgesic in healthy newborns. *Pain* 153, 960-966

Grimm, H., Bergadano, A., Musk, G. C., et al. (2018) Drawing the line in clinical treatment of companion animals: recommendations from an ethics working party. *Veterinary Record* 182, 664

Grubb, T. (2010) Chronic neuropathic pain in veterinary patients. *Topics in Companion Animal Medicine* 25, 45-52

Grubb, T. & Lobprise, H. (2020a) Local and regional anaesthesia in dogs and cats: descriptions of specific local and regional techniques (part 2). *Veterinary Medicine and Science* 6, 218-234

Grubb, T. & Lobprise, H. (2020b) Local and regional anaesthesia in dogs and cats: overview of concepts and drugs (part 1). *Veterinary Medicine and Science* 6, 209-217

Grubb, T., Sager, J., Gaynor, J. S., et al. (2020) 2020 aaha anesthesia and monitoring guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 56, 59-82

Gruen, M. E., Roe, S. C., Griffith, E., et al. (2014) Use of trazodone to facilitate postsurgical confinement in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 245, 296-301

Gruen, M. E., Thomson, A. E., Griffith, E. H., et al. (2016) A feline-specific anti-nerve growth factor antibody improves mobility in cats with degenerative joint disease-associated pain: a pilot proof of concept study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 1138-1148

Gruen, M. E., Alfaro-Cordoba, M., Thomson, A. E., et al. (2017) The use of functional data analysis to evaluate activity in a spontaneous model of degenerative joint disease associated pain in cats. *PLoS One* 12, e0169576

Gruen, M. E., Samson, D. R. & Lascelles, B. D. X. (2019) Functional linear modeling of activity data shows analgesic-mediated improved sleep in dogs with spontaneous osteoarthritis pain. *Scientific Reports* 9, 14192

Gruen, M. E., Myers, J. A. E. & Lascelles, B. D. X. (2021a) Efficacy and safety of an anti-nerve growth factor antibody (frunvetmab) for the treatment of degenerative joint disease-associated chronic pain in cats: a multisite pilot field study. *Frontiers in Veterinary Science* 8, 610028

Gruen, M. E., Myers, J. A. E., Tena, J. S., et al. (2021b) Frunvetmab, a felineized anti-nerve growth factor monoclonal antibody, for the treatment of pain from osteoarthritis in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35, 2752-2762

Grundmann, S. & Stander, S. (2011) Chronic pruritus: clinics and treatment. *Annals of Dermatology* 23, 1-11

Grzeskowiak, L., Endo, A., Beasley, S., et al. (2015) Microbiota and probiotics in canine and feline welfare. *Anaerobe* 34, 14-23

Guedes, A. G. P., Meadows, J. M., Pypendop, B. H., et al. (2018) Evaluation of tramadol for treatment of osteoarthritis in geriatric cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 252, 565-571

Guillot, M., Moreau, M., Heit, M., et al. (2013) Characterization of osteoarthritis in cats and meloxicam efficacy using objective chronic pain evaluation tools. *The Veterinary Journal* 196, 360-367

Guo, R., Chen, L. H., Xing, C., et al. (2019) Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential. *British Journal of Anaesthesia* - Gutierrez-Blanco, E., Victoria-Mora, J. M., Ibancovich-Camarillo, J. A., et al. (2015) Postoperative analgesic effects of either a constant rate infusion of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 42, 309-318

Hampton, A., Ford, A., Cox, R. E. 3rd, et al. (2020) Effects of music on behavior and physiological stress response of domestic cats in a veterinary clinic. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 22, 122-128

Hansen, B. (2008) Analgesia for the critically ill dog or cat: an update. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 38, 1353-1363

Hansen, B. & Hardie, E. (1993) Prescription and use of analgesics in dogs and cats in a veterinary teaching hospital: 258 cases (1983-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 202, 1485-1494

Hansen, B. D., Hardie, E. M. & Carroll, G. S. (1997) Physiological measurements after ovariohysterectomy in dogs: What's normal? *Applied Animal Behaviour Science* 51, 101-109

Hansen, B., Lascelles, B. D., Thomson, A., et al. (2013) Variability of performance of wound infusion catheters. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 40, 308-315

Hanssen, M. M., Peters, M. L., Boselie, J. J., et al. (2017) Can positive affect attenuate (persistent) pain? State of the art and clinical implications. *Current Rheumatology Reports* 19, 80

Harman, R., Carlson, K., Gaynor, J., et al. (2016) A prospective, randomized, masked, and placebo-controlled efficacy study of intraarticular allogeneic adipose stem cells for the treatment of osteoarthritis in dogs. *Frontiers in Veterinary Science* 3, 81

Hernández-Avalos, I., Valverde, A., Ibancovich-Camarillo, J. A., et al. (2020) Clinical evaluation of postoperative analgesia, cardiorespiratory parameters and changes in liver and renal function tests of paracetamol compared to meloxicam and carprofen in dogs undergoing ovariohysterectomy. *PLoS One* 15, e0223697

Hewson, C. J., Dohoo, I. R. & Lemke, K. A. (2006a) Factors affecting the use of postincisional analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians in 2001. *Canadian Veterinary Journal* 47, 453-459

Hewson, C. J., Dohoo, I. R. & Lemke, K. A. (2006b) Perioperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians in 2001. *Canadian Veterinary Journal* 47, 352-359

Hjelm-Bjorkman, A. K., Rita, H. & Tulamo, R. M. (2009) Psychometric testing of the Helsinki chronic pain index by completion of a questionnaire in Finnish by caretakers of dogs with chronic signs of pain caused by osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research* 70, 727-734

Higginson, I. J., Murtagh, F. E. M. & Osborne, T. R. (2013) Epidemiology of pain in cancer. In: *Cancer Pain*. Eds M. Hanna and Z. Zlicz. Springer, London, UK, pp 5-24

Ho, C., Martinussen, D. & Lo, C. (2019) A review of cannabis in chronic kidney disease symptom management. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease* 6, 2054358119828391

Hofmeister, E. H. & Egger, C. M. (2004) Transdermal fentanyl patches in small animals. *Journal of the American Animal Hospital Association* 40, 468-478

Holden, E., Calvo, G., Collins, M., et al. (2014) Evaluation of facial expression in acute pain in cats. *The Journal of Small Animal Practice* 55, 615-621

Holton, L., Reid, J., Scott, E. M., et al. (2001) Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Veterinary Record* 148, 525-531

Honkavaara, J. M., Restitutti, F., Raekallio, M. R., et al. (2011) The effects of increasing doses of mk-467, a peripheral alpha(2)-adrenergic receptor antagonist, on the cardiopulmonary effects of intravenous dexmedetomidine in conscious dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 34, 332-337

Hopfensperger, M., Messenger, K. M., Papich, M. G., et al. (2013) The use of oral transmucosal detomidine hydrochloride gel to facilitate handling in dogs. *Journal of Veterinary Behavior* 8, 114-123

Howlett, A. C. & Abood, M. E. (2017) Cb1 and cb2 receptor pharmacology. *Advances in Pharmacology* 80, 169-206

Hughes, B. O. (1976) Behaviour as an index of welfare. In: *Fifth European Poultry Conference*, Malta, pp 1005-1018

Hunt, J. R., Knowles, T. G., Lascelles, B. D., et al. (2015) Prescription of perioperative analgesics by UK small animal veterinary surgeons in 2013. *Veterinary Record* 176, 493

Hunt, J., Knazovicky, D., Lascelles, B. D. X., et al. (2019) Quantitative sensory testing in dogs with painful disease: a window to pain mechanisms? *The Veterinary Journal* 243, 33-41

Iadarola, M. J., Sapio, M. R., Raithel, S. J., et al. (2018) Long-term pain relief in canine osteoarthritis by a single intra-articular injection of resiniferatoxin, a potent trpv1 agonist. *Pain* 159, 2105-2114

IASP. (n.d.-a) Terminology. IASP. (n.d.-b) Orofacial pain. IASP. (n.d.-c) Orofacial and head pain. IASP

Imagawa, V. H., Fantoni, D. T., Tatarunas, A. C., et al. (2011) The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 38, 385-393 Impellizzeri, J. A., Tetrick, M. A. & Muir, P. (2000) Effect of weight reduction on clinical signs of lameness in dogs with hip osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 216, 1089-1091 Indrawirawan, Y. & McAlees, T. (2014 16, 572578) Tramadol toxicity in a cat: Case report and literature review of serotonin syndrome. *Journal of Feline Medicine and Surgery - Institute of Medicine Committee on Advancing Pain Research, Care, & Education* (2011) The national academies collection: Reports funded by national institutes of health. In: *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*. National Academies Press (US) Copyright © 2011, National Academy of Sciences, Washington, DC, USA Jensen, T. S., Baron, R., Haanpaa, M., et al. (2011) A new definition of neuropathic pain. *Pain* 152, 2204-2205 Johansen, A., Romundstad, L., Nielsen, C. S., et al. (2012) Persistent postsurgical pain in a general population: prevalence and predictors in the tromsø study. *Pain* 153, 1390-1396 Joyce, A. & Yates, D. (2011) Help stop teenage pregnancy! Early-age neutering in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13, 3-10 Kallio-Kujala, I. J., Turunen, H. A., Raekallio, M. R., et al. (2018) Peripherally acting alpha-adrenoceptor antagonist mk-467 with intramuscular medetomidine and butor- phanol in dogs: a prospective, randomised, clinical trial. *The Veterinary Journal* 240, 22-26 Kalso, E., Mennander, S., Tasmuth, T., et al. (2001) Chronic post-sternotomy pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 45, 935-939 Kaptschuk, T. J., Chen, K. J. & Song, J. (2010) Recent clinical trials of acupuncture in the west: responses from the practitioners. *Chinese Journal of Integrative Medicine* 16, 197-203 Kasten, J. I., Messenger, K. M. & Campbell, N. B. (2018) Sedative and cardiopulmonary effects of buccally administered detomidine gel and reversal with atipamezole in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 79, 1253-1260 Katz, J. N., Arant, K. R. & Loeser, R. F. (2021) Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: a review. *Journal of the American Medical Association* 325, 568-578 Kehlet, H., Jensen, T. S. & Woolf, C. J. (2006) Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 367, 1618-1625 Khan, A. H. & Sadroddiny, E. (2015) Licensed monoclonal antibodies and associated challenges. *Human Antibodies* 23, 63-72 Kinobe, R. T. & Miyake, Y. (2020) Evaluating the anti-inflammatory and analgesic properties of maropitant: a systematic review and meta-analysis. *The Veterinary Journal* 259-260, 105471 Klinck, M. P., Rialland, P., Guillot, M., et al. (2015) Preliminary validation and reliability testing of the Montreal instrument for cat arthritis testing, for use by veterinarians, in a colony of laboratory cats. *Animals (Basel)* 5, 1252-1267 Klinck, M. P., Monteiro, B. P., Lussier, B., et al. (2018) Responses from the practitioners of the Montreal instrument for cat arthritis testing, for use by veterinarians: detection of naturally occurring osteoarthritis in laboratory cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 20, 728-740 Knazovicky, D., Tomas, A., Motsinger-REIF, A., et al. (2015) Initial evaluation of nighttime restlessness in a naturally occurring canine model of osteoarthritis pain. *PeerJ* 3, e772 Knazovicky, D., Helgeson, E. S., Case, B., et al. (2016) Widespread somatosensory sensitivity in naturally occurring canine model of osteoarthritis. *Pain* 157, 1325-1332 Knowler, S. P., Galea, G. L. & Rusbridge, C. (2018) Morphogenesis of canine chiari malformation and secondary syringomyelia: disorders of cerebrospinal fluid circula- tion. *Frontiers in Veterinary Science* 5, 171 Koh, R. B., Isaza, N., Xie, H., et al. (2014) Effects of maropitant, acepromazine, and electroacupuncture on vomiting associated with administration of morphine in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 244, 820-829 Kongara, K. (2018) Pharmacogenetics of opioid analgesics in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 41, 195-204 Korpivaara, M., Laapas, K., Huhtinen, M., et al. (2017) Dexmedetomidine oromucosal gel for noise-associated acute anxiety and fear in dogs-a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Veterinary Record* 180, 356 Kraijer, M., Fink-Gremmels, J. & Nickel, R. F. (2003) The short-term clinical efficacy of amitriptyline in the management of idiopathic feline lower urinary tract disease: a controlled clinical study. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 5, 191-196 Kronen, P. W., Ludders, J. W., Erb, H. N., et al. (2006) A synthetic fraction of feline facial pheromones calms but does not reduce struggling in cats before venous cath- eterization. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 33, 258-265 Krugner-Higby, L., Smith, L., Schmidt, B., et al. (2011) Experimental pharmacodynamics and analgesic efficacy of liposome-encapsulated hydromorphone in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 47, 185-195 Ku, L. C. & Smith, P. B. (2015) Dosing in neonates: special considerations in physiology and trial design. *Pediatric Research* 77, 2-9 Lamminen, T., Korpivaara, M., Suokko, M., et al. (2021) Efficacy of a single dose of pregabalin on signs of anxiety in cats during transportation-a pilot study. *Frontiers in Veterinary Science* 8, 711816 Lamont, L. A., Bulmer, B. J., Sisson, D. D., et al. (2002) Doppler echocardiographic effects of medetomidine on dynamic left ventricular outflow tract obstruction in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 221, 1276-1281 Langevin, H. M. (2014) Acupuncture, connective tissue, and peripheral sensory modulation. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression* 24, 249-253 Langevin, H. M. & Wayne, P. M. (2018) What is the point? The problem with acupuncture research that no one wants to talk about. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 24, 200-207 Langevin, H. M., Bishop, J., Maple, R., et al. (2018) Effect of stretching on thoracolumbar fascia injury and movement restriction in a porcine model. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 97, 187-191 Lascelles, B. D. X. (2013) Management of chronic cancer pain. In: *Small animal clinical oncology*. 5th edn. Eds S. J. Withrow, D. M. Vail and R. L. Page. Elsevier, St. Louis, MO, USA. pp 245-259 Lascelles, B. D., Cripps, P. J., Jones, A., et al. (1998) Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Surgery* 27, 568-582 Lascelles, B. D., Blikslager, A. T., Fox, S. M., et al. (2005) Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002- 2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 227, 1112-1117 Lascelles, B. D., Hansen, B. D., Roe, S., et al. (2007) Evaluation of client-specific outcome measures and activity monitoring to measure pain relief in cats with osteo- arthritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 410-416 Lascelles, B. D., Gaynor, J. S., Smith, E. S., et al. (2008) Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 53-59 Lascelles, B. D., DePuy, V., Thomson, A., et al. (2010a) Evaluation of a therapeutic diet for feline degenerative joint disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 487- 495

Lascelles, B. D., Freire, M., Roe, S. C., et al. (2010b) Evaluation of functional outcome after bfx total hip replacement using a pressure sensitive walkway. *Veterinary Surgery* 39, 71-77 Lascelles, B. D., Knazovicky, D., Case, B., et al. (2015) A canine-specific anti-nerve growth factor antibody alleviates pain and improves mobility and function in dogs with degenerative joint disease-associated pain. *BMC Veterinary Research* 11, 101 Lascelles, B. D., Rausch-Derra, L. C., Wofford, J. A., et al. (2016) Pilot, randomized, placebo-controlled clinical field study to evaluate the effectiveness of bupivacaine liposome injectable suspension for the provision of post-surgical analgesia in dogs undergoing stifle surgery. *BMC Veterinary Research* 12, 168 Lascelles, B. D. X., Brown, D. C., Conzemius, M. G., et al. (2019) Measurement of chronic pain in companion animals: discussions from the pain in animals workshop (paw) 2017. *The Veterinary Journal* 250, 71-78 Lattimer, J. C., Selting, K. A., Lunceford, J. M., et al. (2019) Intraarticular injection of a tin-117 m radiosynoviorthesis agent in normal canine elbows causes no adverse effects. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 60, 567-574 Lawrence, A. B., Vigors, B. & Sandøe, P. (2019) What is so positive about positive animal welfare?-a critical review of the literature. *Animals (Basel)* 9, 783 Lee, B. H. (2002) Managing pain in human neonates-applications for animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 221, 233-237 Lee, S. U., Bang, M. S. & Han, T. R. (2002) Effect of cold air therapy in relieving spasticity: applied to spinalized rabbits. *Spinal Cord* 40, 167-173 Lefman, S. H. & Prittie, J. E. (2019) Psychogenic stress in hospitalized veterinary patients: causation, implications, and therapies. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.)* 29, 107-120 Lemke, K. A., Runyon, C. L. & Horney, B. S. (2002) Effects of preoperative administration of ketoprofen on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and hematologic indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 220, 1818-1822

Leung, J., Beths, T., Carter, J. E., et al. (2021) Intravenous acetaminophen does not provide adequate postoperative analgesia in dogs following ovariohysterectomy. *Animals (Basel)* 11, 3609 Levy, N., Ballegeer, E. & Koenigshof, A. (2019) Clinical and radiographic findings in cats with aspiration pneumonia: retrospective evaluation of 28 cases. *Journal of Small Animal Practice* 60, 356-360 Liao, Y. C., HSU, L. F., Hsieh, L. Y., et al. (2021) Effectiveness of green tea mouthwash for improving oral health status in oral cancer patients: a single-blind randomized controlled trial. *International Journal of Nursing Studies* 121, 103985 Lie, K. I., Jaeger, G., Nordstoga, K., et al. (2011) Inflammatory response to therapeutic gold bead implantation in canine hip joint osteoarthritis. *Veterinary Pathology* 48, 1118-1124 Lim, M. Y., Chen, H. C. & Omar, M. A. (2014) Assessment of post-operative pain in cats: a case study on veterinary students of universiti putra Malaysia. *Journal of Veterinary Medical Education* 41, 197-203 Lin, G. Y., Robben, J. H., Murrell, J. C., et al. (2008) Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 35, 141-153 Lindig, A. M., McGreevy, P. D. & Crean, A. J. (2020) Muscular dogs: a review of the influence of auditory enrichment on canine health and behavior. *Animals (Basel)* 10, 127 Lister, S. A., Roush, J. K., Renberg, W. C., et al. (2009) Ground reaction force analysis of unilateral coxofemoral denervation for the treatment of canine hip dysplasia. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 22, 137-141 Liu, J. K. (2014) The history of monoclonal antibody development – progress, remaining challenges and future innovations. *Annals of Medicine and Surgery* 3, 113-116 Liu, B., Fan, L., Balakrishna, S., et al. (2013) Trpm8 is the principal mediator of menthol-induced analgesia of acute and inflammatory pain. *Pain* 154, 2169-2177 Looney, A. L., Huntingford, J. L., Blaaser, L. L., et al. (2018) A randomized blind placebo-controlled trial investigating the effects of photobiomodulation therapy (pbmt) on canine elbow osteoarthritis. *Canadian Veterinary Journal* 59, 959-966 Lorena, S. E., Luna, S. P., Lascelles, B. D., et al. (2014) Current attitudes regarding the use of perioperative analgesics in dogs and cats by Brazilian veterinarians. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 41, 82-89 Luks, A. M., Zwass, M. S., Brown, R. C., et al. (1998) Opioid-induced analgesia in neonatal dogs: Pharmacodynamic differences between morphine and fentanyl. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 284, 136-141 Luna, S. P. L., Trindade, P. H. E., Monteiro, B. P., et al. (2022) Multilingual validation of the short form of the UNESP-Botucatu feline pain scale (ufeps-sf). *PeerJ* 10, e13134 Ma, J., Kavelaars, A., Dougherty, P. M., et al. (2018) 124, 22892298) Beyond symptomatic relief for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: targeting the source. *Cancer - Machin, H., Taylor-Brown, F. & Adami, C.* (2020) Use of acupuncture as adjuvant analgesic technique in dogs undergoing thoracolumbar hemilaminectomy. *The Veterinary Journal* 264, 105536 MacPhail, C. M., Lappin, M. R., Meyer, D. J., et al. (1998) Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 212, 1895-1901 Madden, M., Gurney, M. & Bright, S. (2014) Amantadine, an N-methyl-D-aspartate antagonist, for treatment of chronic neuropathic pain in a dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 41, 440-441 Malanga, G. A., Yan, N. & Stark, J. (2015) Mechanisms and efficacy of heat and cold therapies for musculoskeletal injury. *Postgraduate Medicine* 127, 57-65 Malo, A., Ruel, H. L. M., Monteiro, B. P., et al. (2022) A Comparison of an Opioid-Free Injectable Anesthesia Protocol with or without Multimodal Analgesia in Kittens Undergoing Ovariohysterectomy. Association of Veterinary Anaesthetists Spring Meeting 2022. Nafplio, Greece. p94 Maniaki, E., Murrell, J., Langley-Hobbs, S. J., et al. (2021) Associations between early neutering, obesity, outdoor access, trauma and feline degenerative joint disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 23, 965-975 Mantyh, P. W. (2014) Bone cancer pain: from mechanism to therapy. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 8, 83-90 McCarberg, W. & O' Connor, A. (2004) A new look at heat treatment for pain disorders part 1. *American Pain Society Bulletin* 14, 34-41 McFadzean, W. J. M., Macfarlane, P., Granger, N., et al. (2021) Influence of peri-incisional epaxial muscle infiltration with bupivacaine pre- or post-surgery on opioid administration in dogs undergoing thoraco-lumbar hemilaminectomy. *The Veterinary Journal* 270, 105622 McGuire, D. B. (1992) Comprehensive and multidimensional assessment and measurement of pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 7, 312-319 McPartland, J. M., Guy, G. W. & Di Marzo, V. (2014) Care and feeding of the endocannabinoid system: a systematic review of potential clinical interventions that upregulate the endocannabinoid system. *PLoS One* 9, e89566 Mellor, D. J., Beausoleil, N. J., Littlewood, K. E., et al. (2020) The 2020 five domains model: including human-animal interactions in assessments of animal welfare. *Animals (Basel)* 10, 1870 Messenger, K. M., Hopfensperger, M., Knych, H. K., et al. (2016) Pharmacokinetics of detomidine following intravenous or oral-transmucosal administration and sedative effects of the oral-transmucosal treatment in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 77, 413-420 Mich, P. M., Hellyer, P. W., Kogan, L., et al. (2010) Effects of a pilot training program on veterinary students' pain knowledge, attitude, and assessment skills. *Journal of Veterinary Medical Education* 37, 358-368 Mikawa, S., Yamamoto, S., Islam, M. S., et al. (2015) Anti-emetic drug maropitant induces intestinal motility disorder but not anti-inflammatory action in mice. *Journal of Veterinary Medical Science* 77, 1195-1199 Millis, D. L. & Levine, D. (2014) Assessing and measuring outcomes. In: *Canine Rehabilitation & Physical Therapy*. Eds D. L. Millis and D. Levine. Saunders, St. Louis, MO, USA. pp 220-240 Mizisin, A. P., Shelton, G. D., Wagner, S., et al. (1998) 95, 171174) Myelin splitting, schwann cell injury and demyelination in feline diabetic neuropathy. *Acta Neuropathologica - Mohammad-Zadeh, L. F., Moses, L. & Gwaltney-Brant, S. M.* (2008) Serotonin: a review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 31, 187-199 Montasell, X., Dupuis, J., Huneault, L., et al. (2018) Short- and long-term outcomes after shoulder excision arthroplasty in 7 small breed dogs. *Canadian Veterinary Journal* 59, 277-283 Monteiro, B. (2019) Assessment of chronic pain in companion animals: development and concurrent validation of neurophysiological methods. In: *Faculté de médecine vétérinaire. Université de Montréal, Montreal, Canada*. p 270 Monteiro, B. P. (2020) Feline chronic pain and osteoarthritis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 50, 769-788 Monteiro, B. & Simon, B. (2022) Pain management. In: *Clinical Medicine of the Dog and Cat*. 4th edn. Eds M. Schaer, F. Gaschen and S. Walton. CRC Press, Boca Raton, FL, USA. pp 997-1018 Monteiro, B. & Steagall, P. V. (2019a) Antiinflammatory drugs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 49, 993-1011 Monteiro, B. P. & Steagall, P. V. (2019b) Chronic pain in cats: recent advances in clinical assessment. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 21, 601-614 Monteiro, B. P., Klinck, M. P., Moreau, M., et al. (2017) Analgesic efficacy of tramadol in cats with naturally occurring osteoarthritis. *PLoS One* 12, e0175565 Monteiro, B. P., de Lorimier, L. P., Moreau, M., et al. (2018) Pain characterization and response to palliative care in dogs with naturally-occurring appendicular osteosarcoma: an open label clinical trial. *PLoS One* 13, e0207200 Monteiro, B., Steagall, P. V. M., Lascelles, B. D. X., et al. (2019) Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in cats with chronic kidney disease: from controversy to optimism. *Journal of Small Animal Practice* 60, 459-462 Monteiro, B. P., Otis, C., Del Castillo, J. R. E., et al. (2020) Quantitative sensory testing in feline osteoarthritic pain – a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage* 28, 885-896 Monteiro-Steagall, B. P., Steagall, P. V. & Lascelles, B. D. (2013) Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 1011-1019 Moore, S. A. (2016) Managing neuropathic pain in dogs. *Frontiers in Veterinary Science* 3, 12 Moran, C. E. & Hofmeister, E. H. (2013) Prevalence of pain in a university veterinary intensive care unit. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.)* 23, 29-36 Moran-Muñoz, R., Ibancovich, J. A., Gutierrez-Blanco, E., et al. (2014) Effects of lidocaine, dexmedetomidine or their combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science* 76, 847-853 Muller, S. H., Diaz, J. H. & Kaye, A. D. (2015) Clinical applications of intravenous lipid emulsion therapy. *Journal of Anesthesia* 29, 920-926 Murrell, J. C. & Hellebrekers, L. J. (2005) Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 32, 117-127 Murrell, J. C., Robertson, S. A., Taylor, P. M., et al. (2007) Use of a transdermal matrix patch of buprenorphine in cats: preliminary pharmacokinetic and pharmacodynamic data. *Veterinary Record* 160, 578-583

Murrell, J. C., Psatha, E. P., Scott, E. M., et al. (2008) Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. *The Veterinary Record* 162, 403-408 Myrna, K. E., Bentley, E. & Smith, L. J. (2010) Effectiveness of injection of local anesthetic into the retrobulbar space for postoperative analgesia following eye enucleation in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 237, 174-177 Nascimento, F. F., Marques, V. I., Crociolli, G. C., et al. (2019) Analgesic efficacy of laser acupuncture and electroacupuncture in cats undergoing ovariohysterectomy. *Journal of Veterinary Medical Science* 81, 764-770 National Center for Complementary and Integrative Health. (n.d.) Acupuncture: in depth. NIH Naugle, K. M., Fillingim, R. B. & Riley, J. L. 3rd (2012) A meta-analytic review of the hypoalgesic effects of exercise. *Journal of Pain* 13, 1139-1150 Nelson, F. R., Zvirbulis, R. & Pilla, A. A. (2013) Non-invasive electromagnetic field therapy produces rapid and substantial pain reduction in early knee osteoarthritis: a randomized double-blind pilot study. *Rheumatology International* 33, 2169-2173 Nganvongpanit, K., Boonsri, B., Sripratak, T., et al. (2013) Effects of one-time and two-time intra-articular injection of hyaluronic acid sodium salt after joint surgery in dogs. *Journal of Veterinary Science* 14, 215-222 Niemiec, B., Gawor, J., Nemec, A., et al. (2020) World small animal veterinary association global dental guidelines. *Journal of Small Animal Practice* 61, E36-E161 Nijs, J., Tumkaya Yilmaz, S., Elma, O., et al. (2020) Nutritional intervention in chronic pain: an innovative way of targeting central nervous system sensitization? *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 24, 793-803 Niyom, S., Boscan, P., Twedt, D. C., et al. (2013) Effect of maropitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, on the minimum alveolar concentration of sevoflurane during stimulation of the ovarian ligament in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 40, 425-431 Nolan, M. W., Long, C. T., Marcus, K. L., et al. (2017) Nocifensive behaviors in mice with radiation-induced oral mucositis. *Radiation Research* 187, 397-403 Nolan, M. W., Green, N. A., DiVito, E. M., et al. (2020a) Impact of radiation dose and pre-treatment pain levels on survival in dogs undergoing radiotherapy with or without chemotherapy for presumed extremity osteosarcoma. *Veterinary and Comparative Oncology* 18, 538-547 Nolan, M. W., Kelsey, K. L., Enomoto, M., et al. (2020b) Pet dogs with subclinical acute radiodermatitis experience widespread somatosensory sensitization. *Radiation Research* 193, 241-248 Noli, C., Colombo, S., Cornegiani, L., et al. (2011a) Quality of life of dogs with skin disease and of their owners. Part 2: administration of a questionnaire in various skin diseases and correlation to efficacy of therapy. *Veterinary Dermatology* 22, 344-351 Noli, C., Minafo, G. & Galzerano, M. (2011b) Quality of life of dogs with skin diseases and their owners. Part 1: development and validation of a questionnaire. *Veterinary Dermatology* 22, 335-343 Noli, C., Matricoti, I. & Schievano, C. (2019) A double-blinded, randomized, methylprednisolone-controlled study on the efficacy of oclacitinib in the management of pruritus in cats with nonflea nonfood-induced hypersensitivity dermatitis. *Veterinary Dermatology* 30, 110-e130 O'Brien, T. Q., Clark-Price, S. C., Evans, E. E., et al. (2010) Infusion of a lipid emulsion to treat lidocaine intoxication in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 237, 1455-1458 Off, W. & Matis, U. (2010) Excision arthroplasty of the hip joint in dogs and cats. Clinical, radiographic, and gait analysis findings from the department of surgery, veterinary faculty of the Ludwig-Maximilians-University of Munich, Germany. 1997. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 23, 297-305 Okamoto-Okubo, C. E., Cassu, R. N., Joaquim, J. G. F., et al. (2021) Chronic pain and gait analysis in dogs with degenerative hip joint disease treated with repeated intra-articular injections of platelet-rich plasma or allogeneic adipose-derived stem cells. *The Journal of Veterinary Medical Science* 83, 881-888 Olivry, T., DeBoer, D. J., Favrot, C., et al. (2015) Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Veterinary Research* 11, 210 Ovbey, D. H., Wilson, D. V., Bednarski, R. M., et al. (2014) Prevalence and risk factors for canine post-anesthetic aspiration pneumonia (1999-2009): a multicenter study. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 41, 127-136 Pacheco, M., Knowles, T. G., Hunt, J., et al. (2020) Comparing paracetamol/codeine and meloxicam for postoperative analgesia in dogs: a non-inferiority trial. *Veterinary Record* 187, e61 Page, G. G., Blakely, W. P., Ben-Eliyahu, S., et al. (2001) Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain* 90, 191-199 Pageat, P. & Gaultier, E. (2003) Current research in canine and feline pheromones. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 33, 187-211 Pascoe, P. J., Raekallio, M., Kuusela, E., et al. (2006) Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 33, 97-103 Pereira, M. A., Campos, K. D., Gonçalves, L. A., et al. (2021) Cyclooxygenases 1 and 2 inhibition and analgesic efficacy of dipyrone at different doses or meloxicam in cats after ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 48, 7-16 Perez Jimenez, T. E., Mealey, K. L., Grubb, T. L., et al. (2016) Tramadol metabolism to o-desmethyl tramadol (m1) and n-desmethyl tramadol (m2) by dog liver microsomes: species comparison and identification of responsible canine cytochrome p-450s (cyps). *Drug Metabolism and Disposition* 44, 1963-1972 Perret-Gentil, F., Doherr, M. G., Spadavecchia, C., et al. (2014) Attitudes of swiss veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 156, 111-117 Pieper, K., Schuster, T., Levionnois, O., et al. (2011) Antinociceptive efficacy and plasma concentrations of transdermal buprenorphine in dogs. *The Veterinary Journal* 187, 335-341 Piomelli, D. & Russo, E. B. (2016) The cannabis sativa versus cannabis indica debate: an interview with Ethan Russo, MD. *Cannabis and Cannabinoid Research* 1, 44-46 Platt, S. R., Adams, V., Garosi, L. S., et al. (2006) Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy. *Veterinary Record* 159, 881-884 Plessas, I. N., Volk, H. A., Rusbridge, C., et al. (2015) Comparison of gabapentin versus topiramate on clinically affected dogs with chiari-like malformation and syringomyelia. *Veterinary Record* 177, 288 Polaski, A. M., Phelps, A. L., Kostek, M. C., et al. (2019) Exercise-induced hypoalgesia: a meta-analysis of exercise dosing for the treatment of chronic pain. *PLoS One* 14, e0210418 Portela, D. A., Verdier, N. & Otero, P. E. (2018a) Regional anesthetic techniques for the pelvic limb and abdominal wall in small animals: a review of the literature and technique description. *The Veterinary Journal* 238, 27-40 Portela, D. A., Verdier, N. & Otero, P. E. (2018b) Regional anesthetic techniques for the thoracic limb and thorax in small animals: a review of the literature and technique description. *The Veterinary Journal* 241, 8-19 Porters, N., de Rooster, H., Moons, C. P., et al. (2015) Prepubertal gonadectomy in cats: different injectable anaesthetic combinations and comparison with gonadectomy at traditional age. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 17, 458-467 Pypendop, B. H. & Ilkiw, J. E. (2005) Assessment of the hemodynamic effects of lidocaine administered iv in isoflurane-anesthetized cats. *American Journal of Veterinary Research* 66, 661-668 Pypendop, B. H. & Verstegen, J. P. (1998) Hemodynamic effects of dexmedetomidine in the dog: a dose titration study. *Veterinary Surgery* 27, 612-622 Quimby, J. M., Smith, M. L. & Lunn, K. F. (2011) Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic parameters in the cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13, 733-737 Quimby, J. M., Gowland, S., Carney, H. C., et al. (2021) 2021 aaha/aafp feline life stage guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 23, 211-233 Quimby, J. M., Lorbach, S. K., Saffire, A., et al. (2022) Serum concentrations of gabapentin in cats with chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 1098612x221077017

Rae, L., MacNab, N., Bidner, S., et al. (2021) Attitudes and practices of veterinarians in Australia to acute pain management in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 24, 715-725 Ranger, M. & Brunau, R. E. (2015) How do babies feel pain? *eLife* 4, e07552 Rausch-Derra, L., Huebner, M., Wofford, J., et al. (2016) A prospective, randomized, masked, placebo-controlled multisite clinical study of grapiprant, an ep4 prostaglandin receptor antagonist (pra), in dogs with osteoarthritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 756-763 Ray, M., Carney, H. C., Boynton, B., et al. (2021) 2021 aafp feline senior care guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 23, 613-638 Reader, R. C., McCarthy, R. J., Schultz, K. L., et al. (2020) Comparison of liposomal bupivacaine and 0.5% bupivacaine hydrochloride for control of postoperative pain in dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 256, 1011-1019 Reid, J., Nolan, A. M., Hughes, J. M. L., et al. (2007) Development of the short-form Glasgow composite measure pain scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. *Animal Welfare* 16, 97-104 Reid, J., Wiseman-ORR, M. L., Scott, E. M., et al. (2013) Development, validation and reliability of a web-based questionnaire to measure health-related quality of life in dogs. *The Journal of Small Animal Practice* 54, 227-233

Reid, J., Scott, E. M., Calvo, G., et al. (2017) Definitive Glasgow acute pain scale for cats: validation and intervention level. *Veterinary Record* 180, 449 Reid, J., Nolan, A. M. & Scott, E. M. (2018a) Measuring pain in dogs and cats using structured behavioural observation. *The Veterinary Journal* 236, 72-79 Reid, J., Wiseman-Orr, L. & Scott, M. (2018b) Shortening of an existing generic online health-related quality of life instrument for dogs. *The Journal of Small Animal Practice* 59, 334-342 Rialland, P., Authier, S., Guillot, M., et al. (2012) Validation of orthopedic postoperative pain assessment methods for dogs: a prospective, blinded, randomized, placebo-controlled study. *PLoS One* 7, e49480 Ribeiro, M. R., de Carvalho, C. B., Pereira, R. H. Z., et al. (2017) Yamamoto new scalp acupuncture for postoperative pain management in cats undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 44, 1236-1244 Riddell, R. R. P., Racine, N. M., Gennis, H. G., et al. (2015) Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 10, CD006275 Roberts, C., Armson, B., Bartram, D., et al. (2021) Construction of a conceptual framework for assessment of health-related quality of life in dogs with osteoarthritis. *Frontiers in Veterinary Science* 8, 741864 Rodan, I., Sundahl, E., Carney, H., et al. (2011) Aafp and isfm feline-friendly handling guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13, 364-375 Rose, L., Haslam, L., Dale, C., et al. (2013) Behavioral pain assessment tool for critically ill adults unable to self-report pain. *American Journal of Critical Care* 22, 246-255 Roush, J. K., Cross, A. R., Renberg, W. C., et al. (2010) Evaluation of the effects of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on weight bearing in dogs with osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 236, 67-73 Ruel, H. L. M. & Steagall, P. V. (2019) Adjuvant analgesics in acute pain management. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 49, 1127-1141 Ruel, H. L. M., Watanabe, R., Evangelista, M. C., et al. (2020) Pain burden, sensory profile and inflammatory cytokines of dogs with naturally-occurring neuropathic pain treated with gabapentin alone or with meloxicam. *PLoS One* 15, e0237121 Rufiange M., Monteiro, B., Watanabe, R., et al. (2022) Does opioid-free anesthesia provide adequate analgesia within a multimodal protocol in cats undergoing ovariohysterectomy? Association of Veterinary Anaesthetists Spring Meeting 2022. Nafplio, Greece. p93 Rusbridge, C., Heath, S., Gunn-Moore, D. A., et al. (2010) Feline orofacial pain syndrome (fops): a retrospective study of 113 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 12, 498-508 Rushton, D. N. (2002) Electrical stimulation in the treatment of pain. *Disability and Rehabilitation* 24, 407-415 Ruskin, D. N., Sturdevant, I. C., Wyss, L. S., et al. (2021) Ketogenic diet effects on inflammatory allodynia and ongoing pain in rodents. *Scientific Reports* 11, 725 Rutherford, L., Wessmann, A., Rusbridge, C., et al. (2012) Questionnaire-based behaviour analysis of cavalier king charles spaniels with neuropathic pain due to chiari-like malformation and syringomyelia. *The Veterinary Journal* 194, 294-298 Ryan, S., Bacon, H., Enderburg, N., et al. (2019) WSAVA animal welfare guidelines. *Journal of Small Animal Practice* 60, E1-e46 Sanchis-Mora, S., Chang, Y. M., Abeyesinghe, S. M., et al. (2019) Pregabalin for the treatment of syringomyelia-associated neuropathic pain in dogs: a randomised, placebo-controlled, double-masked clinical trial. *The Veterinary Journal* 250, 55-62 Sanderson, R. O., Beata, C., Flipo, R. M., et al. (2009) Systematic review of the management of canine osteoarthritis. *Veterinary Record* 164, 418-424 Santos, R. D. S. & Galdino, G. (2018) Endogenous systems involved in exercise-induced analgesia. *Journal of Physiology and Pharmacology* 69, 3-13 Santos, L. C., Ludders, J. W., Erb, H. N., et al. (2011) A randomized, blinded, controlled trial of the antiemetic effect of ondansetron on dexmedetomidine-induced emesis in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 38, 320-327 Saridomichelakis, M. N. & Olivry, T. (2016) An update on the treatment of canine atopic dermatitis. *The Veterinary Journal* 207, 29-37 Sarrau, S., Jourdan, J., Dupuis-Soyris, F., et al. (2007) Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behaviour in bitches undergoing mastectomy. *Journal of Small Animal Practice* 48, 670-676 Schmierer, P. A., Tunsmeier, J., Tipold, A., et al. (2020) Randomized controlled trial of pregabalin for analgesia after surgical treatment of intervertebral disc disease in dogs. *Veterinary Surgery* 49, 905-913 Schott, E. M., Farnsworth, C. W., Grier, A., et al. (2018) Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity. *JCI Insight* 3, e95997 Scott, E. M., Davies, V., Nolan, A. M., et al. (2021) Validity and responsiveness of the generic health-related quality of life instrument (VetMetrica™) in cats with osteoarthritis. Comparison of vet and owner impressions of quality of life impact. *Frontiers in Veterinary Science* 8, 733812 Shah, J. P., Thaker, N., Heimur, J., et al. (2015) Myofascial trigger points then and now: a historical and scientific perspective. *PM & R: The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation* 7, 746-761 Shanan, A., Pierce, J. & Shearer, T. (2017) Hospice and Palliative Care for Companion Animals: Principles and Practice. John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, USA Shilo-Benjamini, Y. (2019) A review of ophthalmic local and regional anesthesia in dogs and cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 46, 14-27 Shipley, H., Flynn, K., Tucker, L., et al. (2021) Owner evaluation of quality of life and mobility in osteoarthritic cats treated with amantadine or placebo. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 23, 568-574 Silva, N., Luna, S. P. L., Joaquim, J. G. F., et al. (2017) Effect of acupuncture on pain and quality of life in canine neurological and musculoskeletal diseases. *Canadian Veterinary Journal* 58, 941-951 Simon, B. T. & Steagall, P. V. (2017) The present and future of opioid analgesics in small animal practice. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 40, 315-326

Simon, B. T., Scallan, E. M., Carroll, G., et al. (2017) The lack of analgesic use (oligoanalgesia) in small animal practice. *Journal of Small Animal Practice* 58, 543-554 Simon, B. T., Scallan, E. M., Monteiro, B. P., et al. (2019) The effects of aging on hydromorphone-induced thermal antinociception in healthy female cats. *Pain Reports* 4, e722 Simpson, S., Dunning, M. D., de Brot, S., et al. (2017) Comparative review of human and canine osteosarcoma: morphology, epidemiology, prognosis, treatment and genetics. *Acta Veterinaria Scandinavica* 59, 71 Sluka, K. A., Frey-Law, L. & Hoeger Bement, M. (2018) Exercise-induced pain and analgesia? Underlying mechanisms and clinical translation. *Pain* 159(Suppl 1), S91- S97

Smith, G. K., Paster, E. R., Powers, M. Y., et al. (2006) Lifelong diet restriction and radiographic evidence of osteoarthritis of the hip joint in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 229, 690-693 Smith, P., Tolbert, M. K., Gould, E., et al. (2020) Pharmacokinetics, sedation and hemodynamic changes following the administration of oral transmucosal detomidine gel in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 22, 1184-1190 Solymosi, K. & Kofalvi, A. (2017) Cannabis: a treasure trove or pandora's box? Mini-Reviews in Medicinal Chemistry 17, 1223-1291 Stadig, S., Lascelles, B. D. X., Nyman, G., et al. (2019) Evaluation and comparison of pain questionnaires for clinical screening of osteoarthritis in cats. *Veterinary Record* 185, 757 Stathopoulou, T. R., Kouki, M., Pypendop, B. H., et al. (2018) Evaluation of analgesic effect and absorption of buprenorphine after buccal administration in cats with oral disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 20, 704-710 Steagall, P. V. (2020) Analgesia: what makes cats different/challenging and what is critical for cats? *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 50, 749- 767

Steagall, P. V. & Monteiro, B. P. (2019) Гострий біль у котів: останні досягнення в клінічній оцінці. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 21, 25-34. Steagall, P. V., Carnicelli, P., Taylor, P. M., et al. (2006) Вплив підшкірного введення метадону, морфіну, бупренорфіну або фізіологічного розчину на теплові та больові порогові у котів. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 29, 531-537. Steagall, P. V., Taylor, P. M., Rodrigues, L. C., et al. (2009) Аналгезія у котів після овариогістеректомії із застосуванням бупренорфіну або карпрофену окремо чи в комбінації. *Veterinary Record* 164, 359-363. Steagall, P. V., Monteiro-Steagall, B. P. & Taylor, P. M. (2014) Огляд досліджень із застосуванням бупренорфіну у котів. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 762-770. Steagall, P. V., Benito, J., Monteiro, B. P., et al. (2018) Аналгетичні ефекти габапентину та бупренорфіну у котів, яким виконують овариогістеректомію, із використанням двох систем оцінювання болю: рандомізоване дослідження (розподіл між групами випадковий). *Journal of Feline Medicine and Surgery* 20, 741-748. Steagall, P. V., Pelligand, L., Page, S. W., et al. (2020a) Всесвітня асоціація ветеринарії дрібних тварин (wsava): перелік основних лікарських засобів для котів і собак. *Journal of Small Animal Practice* 61, E162-e176. Steagall, P. V. M., Benito, J., Monteiro, B., et al. (2020b) Внутрішньочеревна та інцизійна аналгезія у дрібних тварин: прості, економічно ефективні методи. *Journal of Small Animal Practice* 61, 19-23. Steagall, P. V., Bustamante, H., Johnson, C. B., et al. (2021) Знеболювання у сільськогосподарських тварин: фокус на великій рогатій худобі, вівцях і свинях. *Animals (Basel)* 11, 1483. Steagall, P. V., Robertson, S., Simon, B., et al. (2022) Консенсусні настанови isfm 2022 щодо лікування гострого болю у котів. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 24, 4-30.

- Summers, J. F., O'Neill, D. G., Church, D., et al. (2019) Health-related welfare prioritisation of canine disorders using electronic health records in primary care practice in the UK. *BMC Veterinary Research* 15, 163 Sun, Y., Li, T., Wang, N., et al. (2012) Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diseases of the Colon & Rectum* 55, 1183-1194 Taddio, A., Katz, J., Ilersich, A. L., et al. (1997) Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 349, 599-603 Tainter, C. R. (2012) An evidence-based approach to traumatic pain management in the emergency department. *Emergency Medicine Practice* 14, 1-26 Tamarova, Z. A., Limansky, Y. & Gulyar, S. A. (2009) Antinociceptive effects of color polarized light in animal with formalin test. *Fiziologicheskii Zhurnal* 55, 81-93 Tatlock, S., Gober, M., Williamson, N., et al. (2017) Development and preliminary psychometric evaluation of an owner-completed measure of feline quality of life. *Vet-erinary Journal* 228, 22-32 Taylor, S., Caney, S., Bessant, C., et al. (2022) Online survey of owners' experiences of medicating their cats at home. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 1098612x221083752
- Teixeira, L. R., Luna, S. P., Matsubara, L. M., et al. (2016) Owner assessment of chronic pain intensity and results of gait analysis of dogs with hip dysplasia treated with acupuncture. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 249, 1031-1039 Teixeira, L. G., Martins, L. R., Schimite, P. I., et al. (2020) Evaluation of postoperative pain and toxicological aspects of the use of dipyrone and tramadol in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 22, 467-475 Thoenes, M. S., Skovgaard, L. T., McEvoy, F. J., et al. (2020) Pregabalin alleviates clinical signs of syringomyelia-related central neuropathic pain in Cavalier King Charles spaniel dogs: a randomized controlled trial. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 47, 238-248 Tick, H., Nielsen, A., Pelletier, K. R., et al. (2018) Evidence-based nonpharmacologic strategies for comprehensive pain care: the consortium pain task force white paper. *Explore (New York, N.Y.)* 14, 177-211 Toczek, M. & Malinowska, B. (2018) Enhanced endocannabinoid tone as a potential target of pharmacotherapy. *Life Sciences* 204, 20-45 Todd, K. H., Ducharme, J., Choiniere, M., et al. (2007) Pain in the emergency department: results of the pain and emergency medicine initiative (pemi) multicenter study. *Journal of Pain* 8, 460-466 Trotti, A., Bellm, L. A., Epstein, J. B., et al. (2003) Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiotherapy and Oncology* 66, 253-262 Tsai, T. Y., Chang, S. K., Chou, P. Y., et al. (2013) Comparison of postoperative effects between lidocaine infusion, meloxicam, and their combination in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 40, 615-622 Tvarijonavičiute, A., Ceron, J. J., Holden, S. L., et al. (2012) Effects of weight loss in obese cats on biochemical analytes related to inflammation and glucose homeostasis. *Domestic Animal Endocrinology* 42, 129-141 Usunoff, K. G., Popratiloff, A., Schmitt, O., et al. (2006) Functional neuroanatomy of pain. *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology* 184, 1-115 Valtolina, C., Robben, J. H., Uilenreef, J., et al. (2009) Clinical evaluation of the efficacy and safety of a constant rate infusion of dexmedetomidine for postoperative pain management in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 36, 369-383 Valverde, A. (2008) Epidural analgesia and anesthesia in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 38, 1205-1230, v Van de Velde, H., Janssens, G. P., de Rooster, H., et al. (2013) The cat as a model for human obesity: insights into depot-specific inflammation associated with feline obesity. *British Journal of Nutrition* 110, 1326-1335 van den Beuken-van Everdingen, M. H., de Rijke, J. M., Kessels, A. G., et al. (2007) Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Annals of Oncology* 18, 1437-1449 van Haaften, K. A., Forsythe, L. R. E., Stelow, E. A., et al. (2017) Effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 251, 1175-1181 Van Vertloo, L. R., Carnevale, J. M., Parsons, R. L., et al. (2021) Effects of waiting room and feline facial pheromone experience on blood pressure in cats. *Frontiers in Veterinary Science* 8, 640751 Vandeweerd, J. M., Coisson, C., Clegg, P., et al. (2012) Systematic review of efficacy of nutraceuticals to alleviate clinical signs of osteoarthritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 448-456 Varcoe, G., Tomlinson, J. & Manfredi, J. (2021) Owner perceptions of long-term systemic use of subcutaneous administration of polysulfated glycosaminoglycan. *Journal of the American Animal Hospital Association* 57, 205-211 Vaughn, D., Kulpa, J. & Paulionis, L. (2020) Preliminary investigation of the safety of escalating cannabinoid doses in healthy dogs. *Frontiers in Veterinary Science* 7, 51 Venator, K. P., Frye, C. W., Gamble, L.-J., et al. (2020) Assessment of a single intra-articular stifle injection of pure platelet rich plasma on symmetry indices in dogs with unilateral or bilateral stifle osteoarthritis from long-term medically managed cranial cruciate ligament disease. *Veterinary medicine (Auckland, N.Z.)* 11, 31-38 Venkatesh, H. S., Morishita, W., Geraghty, A. C., et al. (2019) Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits. *Nature* 573, 539-545 Voga, M., Adamic, N., Vengust, M., et al. (2020) Stem cells in veterinary medicine-current state and treatment options. *Frontiers in Veterinary Science* 7, 278 Wagner, A. E., Walton, J. A., Hellyer, P. W., et al. (2002) Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 221, 72-75 Wagner, A. E., Wright, B. D. & Hellyer, P. W. (2003 223, 14261432) Myths and misconceptions in small animal anesthesia. *Journal of the American Veterinary Medical Association - Wagner, A. E., Mich, P. M., Uhrig, S. R., et al. (2010) Clinical evaluation of perioperative administration of gabapentin as an adjunct for postoperative analgesia in dogs undergoing amputation of a forelimb. Journal of the American Veterinary Medical Association* 236, 751-756 Wakshlag, J. J., Cital, S., Eaton, S. J., et al. (2020) Cannabinoid, terpene, and heavy metal analysis of 29 over-the-counter commercial veterinary hemp supplements. *Veterinary medicine (Auckland, N.Z.)* 11, 45-55 Walewicz, K., Taradaj, J., Rajfur, K., et al. (2019) The effectiveness of radial extracorporeal shock wave therapy in patients with chronic low back pain: a prospective, randomized, single-blinded pilot study. *Clinical Interventions in Aging* 14, 1859-1869 Wall, R. (2014) Introduction to myofascial trigger points in dogs. *Topics in Companion Animal Medicine* 29, 43-48 Walton, M. B., Cowderoy, E., Lascelles, D., et al. (2013) Evaluation of construct and criterion validity for the 'Liverpool Osteoarthritis in Dogs' (LOAD) clinical metrology instrument and comparison to two other instruments. *PLoS One* 8, e58125 Warne, L. N., Bauquier, S. H., Pengelly, J., et al. (2018) Standards of care anaesthesia guidelines for dogs and cats. *Australian Veterinary Journal* 96, 413-427 Watanabe, R., Doodnaught, G., Proulx, C., et al. (2019) A multidisciplinary study of pain in cats undergoing dental extractions: a prospective, blinded, clinical trial. *PLoS One* 14, e0213195 Watanabe, R., Doodnaught, G. M., Evangelista, M. C., et al. (2020a) Inter-rater reliability of the Feline Grimace Scale in cats undergoing dental extractions. *Frontiers in Veterinary Science* 7, 302 Watanabe, R., Frank, D. & Steagall, P. V. (2020b) Pain behaviors before and after treatment of oral disease in cats using video assessment: a prospective, blinded, randomized clinical trial. *BMC Veterinary Research* 16, 100 Webster, R. P., Anderson, G. I. & Gearing, D. P. (2014) Canine brief pain inventory scores for dogs with osteoarthritis before and after administration of a monoclonal antibody against nerve growth factor. *American Journal of Veterinary Research* 75, 532-535 Weerapong, P., Hume, P. A. & Kolt, G. S. (2005) The mechanisms of massage and effects on performance, muscle recovery and injury prevention. *Sports Medicine* 35, 235-256 Weil, A. B., Ko, J. & Inoue, T. (2007) The use of lidocaine patches. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 29, 208-210, 212, 214-206 Weinberg, G., Ripper, R., Feinstein, D. L., et al. (2003) Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Regional Anesthesia & Pain Medicine* 28, 198-202 Wernham, B. G., Trumpatori, B., Hash, J., et al. (2011) Dose reduction of meloxicam in dogs with osteoarthritis-associated pain and impaired mobility. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25, 1298-1305 Wiese, A. J., Muir, W. W. 3rd & Wittum, T. E. (2005) Characteristics of pain and response to analgesic treatment in dogs and cats examined at a veterinary teaching hospital emergency service. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 226, 2004-2009 Wilson, J. E. & Pendleton, J. M. (1989) Oligoanalgesia in the emergency department. *American Journal of Emergency Medicine* 7, 620-623 Wilson, J., Doherty, T. J., Egger, C. M., et al. (2008) Effects of intravenous lidocaine, ketamine, and the combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 35, 289-296 Winer, J. N., Arzi, B. & Verstraete, F. J. (2016) Therapeutic management of feline chronic gingivostomatitis: a systematic review of the literature. *Frontiers in Veterinary Science* 3, 54

Wise, B. L., Seidel, M. F. & Lane, N. E. (2021) The evolution of nerve growth factor inhibition in clinical medicine. *Nature Reviews Rheumatology* 17, 34-46

Woolf, C. J. (2010) What is this thing called pain? *The Journal of Clinical Investigation* 120, 3742-3744

Wordliczek, J. & Zajackowska, R. (2013) Mechanisms in cancer pain. In: *Cancer Pain*. Eds M. Hanna and Z. B. Zylicz. Springer-Verlag, London, UK. pp 47-70

Wright, B. D. (2019) Acupuncture for the treatment of animal pain. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 49, 1029-1039

Wright, B., Kronen, P. W., Lascelles, D., et al. (2020) Ice therapy: cool, current and complicated. *Journal of Small Animal Practice* 61, 267-271

Xu, J. & Brennan, T. J. (2010) Guarding pain and spontaneous activity of nociceptors after skin versus skin plus deep tissue incision. *Anesthesiology* 112, 153-164

Yamazaki, A., Edamura, K., Tanegashima, K., et al. (2020) Utility of a novel activity monitor assessing physical activities and sleep quality in cats. *PLoS One* 15, e0236795

Zamprognio, H., Hash, J., Hulse, D. A., et al. (2011) Elbow denervation in dogs: development of an in vivo surgical procedure and pilot testing. *The Veterinary Journal* 190, 220-224

Zanuzzo, F. S., Teixeira-Neto, F. J., Teixeira, L. R., et al. (2015) Analgesic and antihyperalgesic effects of dipyrone, meloxicam or a dipyrone-meloxicam combination in bitches undergoing ovariohysterectomy. *The Veterinary Journal* 205, 33-37

Zhang, W., Nuki, G., Moskowitz, R. W., et al. (2010) Oarsi recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part iii: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through january 2009. *Osteoarthritis and Cartilage* 18, 476-499

Zhang, Z. J., Wang, X. M. & McAlonan, G. M. (2012) Neural acupuncture unit: a new concept for interpreting effects and mechanisms of acupuncture. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2012, 429412

Zügel, M., Maganaris, C. N., Wilke, J., et al. (2018) Fascial tissue research in sports medicine: from molecules to tissue adaptation, injury and diagnostics: consensus statement. *British Journal of Sports Medicine* 52, 1497

Додаткова інформація

Для цієї статті доступна така додаткова

інформація: Додаток А: Додаткова інформація.