

Препарат Анальгивет

Результаты открытого проспективного рандомизированного контролируемого клинического исследования

П. А. Кузнецов, к.б.н., Н. А. Капай, к.б.н.

Послеоперационный период часто связан с болевой реакцией значительной или умеренной степени. Несмотря на сложность диагностики боли у животных, современные принципы ветеринарной медицины требуют применения анальгетических препаратов в послеоперационный период. Расширение спектра ветеринарных препаратов, обладающих анальгетической активностью, позволяет ветеринарному специалисту выбрать оптимальное решение проблемы боли у пациента в каждом конкретном случае.

Препарат Анальгивет (ООО «АлексАнн») содержит активное соединение (аконитин), оказывающее прямое блокирующее действие на проведение ноцицептивных импульсов (блокирует потенциал-зависимые натриевые каналы). Кроме того, в состав препарата входит комплекс природных соединений с противовоспалительной активностью. Это позволяет устранять гипералгезию, вызванную присутствием медиаторов воспаления. Таким образом, можно сказать, что Анальгивет действует по принципу периферических анальгетиков.

Совместно с ветеринарными специалистами клиники «Медвет» был разработан дизайн открытого* проспективного рандомизированного контролируемого клинического исследования, которое позволило провести оценку действия препарата Анальгивет при назначении его в послеоперационный период собакам для купирования болевого синдрома.

Основанием для организации данного клинического исследования были положительные результаты доклинических исследований препарата Анальгивет на стандартных фармакологических моделях для оценки свойств потенциальных анальгетиков (см. рисунок 1) и данные первичной клинической апробации препарата на базе МГАВМиБ им. К. И. Скрябина.

Материалы и методы

Объектом исследования служили собаки различных пород в возрасте от 1 до 8 лет, обоего пола, вне зависимости от веса, после проведения оперативного вмешательства (ортопедические операции) с признаками болевой реакции. Все животные после операции переводились в стационар клиники, в котором находились не менее 24 часов.

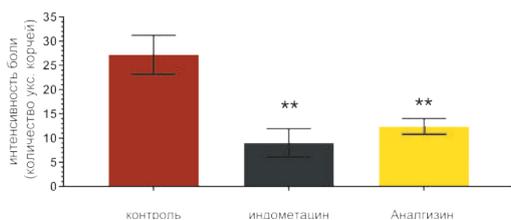


Рисунок 1. Анальгетический эффект препарата Анальгивет (рабочее название Анальгизин) на модели «уксусные корчи»

* организовать слепое исследование было технически невозможно — см. раздел материалы и методы

** $p < 0,01$ по сравнению с контролем

Критерии включения животных в исследование:

- уровень анестезиологического риска не больше 2 по классификации ASA;
- отсутствие значимых отклонений в клиническом и биохимическом анализах крови;
- за 48 часов до операции животные не получали никаких анальгетиков, за исключением НПВС.

Критерии исключения из исследования:

При значительном ухудшении общего состояния, не связанного с анестезией, животных исключали из исследования.

Порядок проведения работы. Для всех животных использовали стандартный протокол анестезии, принятый в клинике «Медвет». В премедикации использовали препарат анальгин в дозе 50–100 мг/кг. Учитывая сведения о том, что период полувыведения анальгина составляет 1–4 часов, возможный анальгетический эффект данного препарата в послеоперационный период (через 4 часа после премедикации) будет несущественным.

Для обеспечения общей анестезии использован изофлюран. Для индукции при операциях на тазовых конечностях применяли пропован, на грудных конечностях — золетил. Дополнительная анальгезия: при операции на тазовых конечностях — эпидуральная (лидокаин 2–3 мг/кг); на грудных конечностях — золетил (в начале операции 3–4 мг/кг). Продолжительность анальгезии после эпидуральной анестезии лидокаином 60–90 минут.

После операции животных по принципу аналогов распределяли на 2 группы — опытную и контрольную, по 10 собак в каждой. Через 4 часа после премедикации проводили первичную оценку уровня боли у пациента (см. ниже) и, в соответствии с распределением животных по группам, вводили Анальгивет или Флекспрофен:

- Опытная группа — Анальгивет 0,1 мл/кг, в/м.
- Контрольная группа — Флекспрофен 2 мг/кг, в/м.***

Уровень боли оценивали по шкале Глазго. По данной балльной шкале оценка 0–6 соответствует отсутствию боли, 7–12 — умеренной боли, 13–18 — боли средней тяжести, 19–23 — сильной боли. Первую оценку боли производили через 4 часа после введения анальгина в премедикацию (перед введением Флекспрофена или Анальгивета). Последующие оценки проводили через 1–3–7–12 часов. Всегда во время оценки боли проводили видеозапись.

Для получения более достоверных результатов уровень боли определял ветеринарный специалист, который не был осведомлен о том, какой препарат вводился животному. Оценка боли у одного пациента в течение всего периода наблюдения проводил один и тот же сотрудник.

*** Поскольку дозировки препарата Анальгивет и препарата сравнения Флекспрофен и, соответственно, объем вводимого раствора, различаются, то организовать слепое исследование было невозможно.

Если при последующих наблюдениях уровень боли находился в диапазоне 13–18 баллов, то следовало сделать дополнительную инъекцию Анальгивета или Флекспрофена (в зависимости от того, в какой группе находилось животное).

При уровне боли от 19 и выше, наблюдаемой в течение 20–30 минут, было предусмотрено проведение «спасительной анальгезии»: обязательное введение Флекспрофена, в/м, 2 мг/кг (вне зависимости от того, в какой группе находится животное).

На каждое животное, включённое в исследование, заполняли карточку пациента, в которой обязательно отмечали вид проведённого оперативного вмешательства, время введения анальгина в премедикацию, время окончания операции, количество и время инъекций анальгетика в послеоперационный период, уровень боли в указанные сроки наблюдения.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием общепринятых статистических критериев (парный и непарный t-критерий Стьюдента). Данные представлены в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего.

Для оценки вариации использовали квадратический коэффициент вариации. Для данного коэффициента граничным значением является 0,333, то есть если коэффициент $\leq 0,333$ — вариация считается слабой, а если $> 0,333$ — сильной.

Результаты

Выборка. Было отобрано 20 собак после следующих оперативных вмешательств: стабилизация ПКС (5 животных), резекционная артропластика ТБС (4 животных), остеосинтез костей предплечья (5 животных), остеосинтез костей плеча (1 животное), остеосинтез костей голени (2 животных), остеосинтез костей стопы (1 животное), корригирующая остеостомия предплечья (1 животное), транспозиция бугристости большеберцовой кости (1 животное). Распределение животных по группам в зависимости от типа проведённого оперативного вмешательства проводилось в соответствии с принципом аналогов.

При первоначальной оценке (до введения препаратов), а также через 1 час после этого у исследуемых животных боль в среднем оценивалась как «умеренная» (таблица 1). Так, до введения препаратов (анальгетика) интенсивность боли оценивалась в 9,1 \pm 1,14 балла в опытной группе и 8,7 \pm 1,25 балла в контрольной группе. Статистический анализ показал, что выборки имеют нормальное распределение, значимых (доверенных) различий между группами в этот период нет.

Согласно полученным данным, оба препарата (Анальгивет и Флекспрофен) достоверно снижали выраженность боли по шкале Глазго через 3, 7 и 12 часов после введения. Различий по оценке боли между группами не выявлено (таблица 1).

Таблица 1. Оценка боли по шкале Глазго в опытной и контрольной группе (в баллах)

Группа	Период после введения препарата				
	До	1 час	3 часа	7 часов	12 часов
Опытная	9,1 \pm 1,14	8,0 \pm 0,98	6,0 \pm 0,86*	5,0 \pm 0,91*	4,5 \pm 0,87*
Контрольная	8,7 \pm 1,25	8,1 \pm 1,16	6,1 \pm 1,09*	4,6 \pm 0,75*	4,2 \pm 0,84*

* $p < 0,05$ по сравнению с первоначальным уровнем боли

Начиная с оценки через 3 часа после первоначальной, состояние животных оценивается в среднем как «отсутствие боли». На момент последней оценки (через 12 часов после введения Анальгизина либо Флекспрофена) в опытной группе оставалась 1 собака с умеренной болью, а в контрольной группе было 2 животных с умеренной болью.

Ни одному животному в опытной и контрольной группе не потребовалось повторное введение Анальгивета или Флекспрофена. «Спасительная анальгезия» также не была проведена ни одному животному.

Для первоначальной выборки животных (оценки боли до введения исследуемых препаратов) квадратический коэффициент вариации равен 0,391, то есть вариация сильная.

При исключении из анализа животных с уровнем боли до введения исследуемых препаратов 6 баллов и менее, квадратический коэффициент вариации равен 0,288, то есть вариация слабая:

Результаты анализа в полученной выборке представлены в таблице 2.

Таблица 2. Оценка боли по шкале Глазго в опытной и контрольной группе при исключении из анализа животных с первоначальным уровнем боли ниже 6 баллов

Группа	Период после введения препарата				
	До	1 час	3 часа	7 часов	12 часов
Опытная (n=7)	10,8 \pm 1,14	8,7 \pm 0,97*	6,4 \pm 0,92*	5,0 \pm 0,87*	4,1 \pm 0,55*
Контрольная (n=8)	10,1 \pm 1,01	9,1 \pm 1,19	7,4 \pm 0,86*	5,5 \pm 0,57*	5,0 \pm 0,82*

* $p < 0,05$ по сравнению с первоначальным уровнем боли

Проведение данного анализа не привело к принципиальному изменению значимости полученных результатов: оба препарата достоверно уменьшают выраженность болевого синдрома у собак в послеоперационный период. Значимых различий в действии препаратов не отмечено.

Выводы

Полученные результаты демонстрируют, что препарат Анальгивет снижает выраженность боли в послеоперационном периоде у собак после ортопедических операций. Нежелательных эффектов при применении препарата Анальгивет не отмечено.

Целесообразно дальнейшее проведение широкомасштабных клинических исследований препарата Анальгивет. 

Шкала Глазго для оценки боли у собак (в баллах):

А. Поведение в клетке

1. Общее состояние: ведёт себя тихо 0; скулит 1; стонет 2; кричит/воет 3.

2. Внимание на рану: не обращает внимания 0; смотрит на место повреждения 1; лижет 2; чешет 3; кусает или грызёт 4.

Б. Если вывести из клетки: нормально идёт 0; хромает 1; идёт медленно и неохотно 2; идёт скованно, напряженно 3; отказывается идти 4.

В. Ответ на пальпацию: не реагирует 0; смотрит вокруг, озирается 1; вздрагивает 2; рычит или защищается 3; пытается укусь 4.

Г. В целом

1. Поза: в комфортной позе 0; не может устроиться 1; беспокоится 2; скованна, напряжена 3; неподвижна в одной позе, ригидна 4.

2. Отношение к жизни: счастлива, жизнерадостна или спокойна 0; притихшая, спокойная 1; не реагирует, индифферентна 2; нервничает, боится 3; в депрессии, не отвечает на стимулы 4.

ИТОГО БАЛЛОВ