

#### 4. Leki przeciwbólowe (*analgetica*)

Nauka zajmująca się badaniem bólu nazywa się *dolorologią*. *Analghezja* (grec. *algos* — ból) oznacza zniesienie bólu przez zahamowanie czynności ośrodków jego czucia lub przez porażenie przewodzenia podniet bólowych do tych ośrodków. Nadmierna wrażliwość na podniety bólowe nazywa się *hiperalghezją*.

Ból jest wrażeniem zmysłowym powstającym w świadomości w chwili pobudzenia receptorów bólowych lub nerwów przewodzących ten rodzaj czucia. W związku z tym wyróżnia się dwie podstawowe kategorie bólu — receptorowy i pozareceptorowy. Z uwagi na umiejscowienie bólu receptorowego można wyodrębnić ból receptorowy powierzchniowy (powłoki zewnętrzne) i głęboki (okostna, mięśnie, stawy, naczynia, narządy wewnętrzne). Ból pozareceptorowy — związany z patologicznym podrażnieniem samego pnia nerwowego — nazywany jest nerwobólem (neuralgia, newralgia, rwa), jak np. *ischias*, zapalenie korzonków nerwowych, zapalenie nerwu trójdzielnego itp. Mając z kolei na uwadze charakter bólu, rozróżnia się: ostre i tępe bóle kurczowe (kolki), bóle przenikające (w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy), bóle dławiące (w chorobie wieńcowej serca).

Ból jest odczynem alarmującym. Występuje podczas działania uszkadzającego tkankę i jest wskaźnikiem diagnostycznym, pomocnym w rozpoznawaniu umiejscowienia tego działania. Gdy reakcja bólowa jest zbyt silna lub trwałą przewlekle, ból staje się przyczyną fizycznego i psychicznego cierpienia — przestaje być pożytecznym sygnałem, a przekształca się w chorobę (neuralgię).

Ból sprawiają dotkliwe urazy powodujące zranienia lub w inny sposób uszkadzające tkanki, jak temperatura powyżej 52°C, związki chemiczne działające drażniąco i żrąco, prąd elektryczny lub czynniki mechaniczne. Źródłem bólu są też procesy patologiczne toczące się w tkankach.

Receptory bólowe (nocyceptory) reagujące na podniety o dużym natężeniu (bodźce uszkadzające, czyli nocyceptywne) występują najliczniej w skórze, mięśniach, ścięgnach, okostnej i błonach surowiczych. Brak im wybiórczej wrażliwości i dlatego reagują na wszelkie bodźce o natężeniu zdolnym do uwalniania substancji bólowych (str. 264). Ilościowo przeważają one nad receptorami dotykowymi i temperatury. Czucie bólu nie jest związane z czuciem dotyku. Słaby ucisk może wprawdzie wywołać pobudzenie receptorów bólowych, ale wybiórcze, nawet silne pobudzenie receptorów dotyku nie powoduje bólu. W rogówce i błonie bębenkowej nie ma ani receptorów dotyku, ani ciepła, lecz są tylko receptory bólu. W niektórych stanach patologicznych przy zachowaniu czucia dotyku zniesione jest czucie bólu. Przewodzenie czucia odbywa się przez dwa rodzaje włókien A i C. Włókna A zmielizowane (grube) przewodzą szybciej niż włókna pozbawione osłonki rdzennej (cienkie). Czucie bólu jest przewodzone przez włókna C, włókna A przewodzą czucie dotyku.

Odruchy i odczyny powstające pod wpływem bólu mają charakter obronny i swą siłą tłumią inne odruchy i odczyny. Odgrywają one ważną rolę w fizjologii całego organizmu, a m. in. w prawidłowych czynnościach skóry. Po zaniku czucia skórno, a tym samym odruchów ochronnych skóry (zwłaszcza odruchów naczyniowych), w czasie długotrwałego leżenia tworzą się rozległe zmiany wsteczne (odleżyny), do których nie dochodzi, gdy sprawne są receptory skórne.

Rodzaj czynnika porażającego receptory czuciowe determinuje kolejność zanikania czucia skórno. Niedokrwienie powoduje najpierw zanik czucia dotyku (np. ściernięcie kończyny), potem czucia zimna, ciepła, a na końcu bólu. Kokaina działa odwrotnie — najpierw znosi ból, a na końcu czucie dotyku. Niska temperatura eliminuje najpierw czucie zimna (np. nacieranie skóry śniegiem w czasie mrozów), potem dotyku, bólu, a w końcu czucie ciepła. Naczynia skórne są unerwione tylko adrenergicznie i ich reaktywność na noradrenalinę zmniejsza się w miarę oziębiania skóry. Dlatego pod wpływem zimna naczynia są tylko początkowo zwężone (skóra biała), później ulegają porażeniu — rozszerzeniu (skóra różowa).

Drażnienie struktur nerwowych czucia dotyku i temperatury, przewodzonego przez grube włókna czuciowe A, wpływa hamująco na przewodzenie podmiot bólowych. Tak tłumaczy się przeciwbólowe działanie gorących lub zimnych okładów, masażu (str. 273), wkłuwania igieł (igłoterapia, akupunktura). W zwalczaniu bólu wykorzystuje się w tych i innych metodach mechanizmy fizjologiczne przeciwbólowe. Metody elektroterapii prowadzą do bloku przedsynaptycznego w synapsach drogi dośrodkowej w substancji szarej rogów tylnych rdzenia. Akupunktura (pobudzenie obwodowych struktur nerwowych) wywołuje hamowanie projekcji bólowej najprawdopodobniej w strukturach ośrodkowego układu nerwowego. Stwierdzono np., że akupunktura podnosi poziom enkefalin (str. 217) w prządkowiu i podwzgórzu. Ilość tych endogennych związków peptydowych, prawdopodobnie o morfinowym działaniu, wzrasta przy zastosowaniu akupunktury po uprzednim zablokowaniu peptydazy przez bacytracynę. Z kolei zastosowanie naloksonu (antagonista morfiny) znosi efekty przeciwbólowe akupunktury. Dane te wskazują, że analgezyja akupunkturowa ma związek z pobudzeniem neuronów enkefalinowych.

Ból może być przyczyną długotrwałego skurczu naczyń — niedokrwienia tkanek i całych narządów — lub przeciwnie — skurcz naczyń, np. odruchowy skurcz naczyń wskutek oziębiania, może spowodować ból. Niedokrwienie zakończeń bólowych wyzwała w nich stan pobudzenia. Tak dochodzi do bólów migrenowych lub gośćcowych.

Szczególnym i złożonym rodzajem czucia jest ból trzewny (wisceralny). Bóle wisceralne charakteryzuje to, że cięcie i klucie narządu nie może ich wyzwolić, natomiast skuteczną podmiotą bólową jest mechaniczne rozciąganie lub spastyczne kurczenie się mięśni gładkich po-

wodujące ich anemizację (bóle kolkowe). Ten rodzaj bólów często odczuwa się jako bóle rozlane i wtedy są one dość trudne do ścisłego zlokalizowania. W odróżnieniu od somatycznego, ból trzewny nie ma ośrodków w płatach ciemieniowych kory mózgowej, gdzie znajduje się strefa sensoryczna i ośrodki świadomego czucia bólu. Ból trzewny uświadamiany jest często jako ból rzutowany na pola czucia somatycznego — ból żołądka objawia się bólem między łopatkami, ból serca z powodu niedotlenienia odczuwany jest jako ból lewego barku i ręki. Zjawisko to tłumaczy się w ten sposób, że impulsy bólowe pochodzące z narządów trzewnych biegną do tych samych odcinków (segmentów) rdzenia, do których dochodzą włókna sensoryczne z obszarów czucia somatycznego, na które rzutowany jest ból trzewny. Stan pobudzenia powstały w neuronach czucia trzewnego przenosi się na neurony czucia somatycznego i za pomocą antydromowego (odśrodkowego) przewodzenia w nerwach czuciowych dochodzi do skórnych i mięśniowych zakończeń bólowych. Dopiero takie wtórne pobudzenie czucia somatycznego jest rejestrowane w korze mózgowej jako umiejscowiony ból skórny lub mięśniowy. Dzięki opisanemu mechanizmowi ból trzewny jest często przyczyną nadwrażliwości czuciowej (hiperestezji) określonych obszarów skórnych lub mięśniowych, znajdujących się niekiedy nawet w odległych miejscach od źródła bólu, tj. od chorego narządu wewnętrznego.

Silne podniety bólowe wywołują w ośrodkowym układzie nerwowym rozległe pobudzenie, które może przenieść się na ośrodki współczulne i przyspieszyć oddech lub też pobudzić pracę serca. Kiedy stan zbyt silnego pobudzenia obejmie jądra nerwu błędnego, wówczas może nastąpić gwałtowne zwolnienie czynności serca i zapaść. W ten sposób przewlekły ból staje się przyczyną zaburzeń czynnościowych organizmu, powoduje nie tylko ciężkie zaburzenia fizyczne, ale i psychiczne. Nerwoból (neuralgia) może do tego stopnia utrwalić się (zakodować) w reakcjach ośrodków sensorycznych, że nawet po chirurgicznym usunięciu jego bezpośredniej przyczyny (np. po amputacji kończyny) chorzy twierdzą, że ból pozostał (bóle fantomowe). Toteż bóle zbyt silne i przewlekłe należy zwalczać farmakologicznie.

Leki przeciwbólowe (analgetyki) różnią się między sobą przede wszystkim aktywnością działania. Można rozróżnić wśród nich związki o silnym działaniu, tzw. narkotyczne leki przeciwbólowe, oraz środki o słabszym działaniu przeciwbólowym — nienarkotyczne analgetyki, które mają ponadto właściwości przeciwgorączkowe, przeciwzapalne i przeciwgościowe (str. 307).

#### a. Narkotyczne leki przeciwbólowe

Odkrycie właściwości przeciwbólowych sproszkowanego stężałego soku z niedojrzałych makówek, który otrzymał nazwę opium, otworzyło drogę do syntezy związków o silnym działaniu przeciwbólowym.

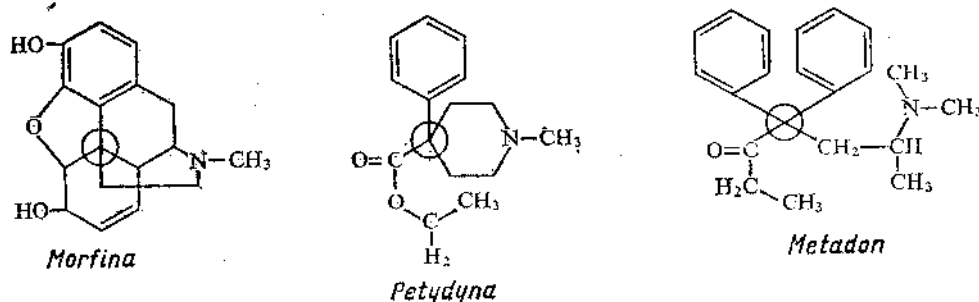
**Opium** zawiera ponad 20 alkaloidów o budowie fenantrenowej (morfina, kodeina, tebaina) i izochinolinowej (papaweryna, narceina). Alkaloidy fenantrenowe działają przeciwbólowo i kurczą mięśnie gładkie, natomiast alkaloidy izochinolinowe powodują zwiotczenie mięśni gładkich, wykazując słabe działanie przeciwbólowe. Spośród alkaloidów zawartych w opium znalazły zastosowanie trzy: morfina jako lek przeciwbólowy, kodeina jako środek przeciwkaszlowy i papaweryna jako lek rozkurczający mięśnie gładkie. Zawartość morfiny w opium wynosi 10% i głównie dzięki niej opium wywiera działanie przeciwbólowe. Obecnie opium nie ma już szerszego zastosowania leczniczego.

W skład ważniejszych narkotyków przeciwbólowych wchodzi: morfina, oksykodon, etorfina, petydyna, metadon, temalon, pentazocyna, fentanyl, fenocyklidyna i ketamina. Złożony mechanizm ich wpływu przeciwbólowego można ogólnie określić jako podwyższenie progu pobudliwości ośrodków percepcji bólowej w korze mózgowej i wzgórzu (str. 303).

We wszystkich naturalnych i syntetycznych narkotykach przeciwbólowych występują elementy strukturalne morfiny. Są nimi: 1) obecność w drobinie trzeciorzędowego atomu azotu połączonego mostkiem metylenowym z centralnym atomem węgla, 2) pierścień aromatyczny, 3) ośrodek elektrofilny — grupa karboksylowa lub wiązanie estrowe.

Zależność działania przeciwbólowego od wymienionych uwarunkowań struktury chemicznej pozwala na wyobrażenie budowy receptora bólowego. Prawdopodobnie ma on dwa ugrupowania — kationowe i anionowe, przy czym z pierwszym z nich łączy się węgiel elektrofilny, z drugim zaś azot trzeciorzędowy. Częsteczkę leku przeciwbólowego łączą z receptorem wiązania typu van der Waalsa. Ponieważ o sile tego wiązania decyduje ugrupowanie elektrofilne, przeto można przypuszczać, że właśnie od tego ugrupowania zależy ośrodkowe działanie analgetyczne związku.

Narkotyczne leki przeciwbólowe, zwane opiatami, łączą się w mózgu ze strukturami neuronów, tzw. receptorami opiatowymi. Są to receptory enkefalin i endorfin — naturalnych mediatorów o budowie peptydowej, które powstają w mózgu (str. 217). Przypuszcza się, że w mózgu morfinisty zanika wytwarzanie tych naturalnych przekazywaczy



*Wspólne cechy strukturalne narkotycznych związków przeciwbólowych*

hamujących percepcję bólową, co po zaprzestaniu używania morfiny staje się powodem tzw. zespołu abstynencji.

**Morfina** (Morphine hydrochloride, *Morphinum hydrochloricum*<sup>o</sup>) — alkaloid otrzymany z opium — hamuje aktywność szeregu enzymów, w tym także oddechowych, co prowadzi do zmniejszenia tempa przemian i zużycia tlenu. Zmiany biochemiczne zachodzące w mózgu pod wpływem morfiny powodują stłumienie dopływu podniet bólowych do kory mózgowej oraz jednocześnie obniżenie reaktywności ośrodków świadomego czucia bólu. Doświadczalne dane wskazują, że mechanizm takiego działania morfiny prawdopodobnie łączy się z antagonizmem morfiny do prostaglandyny PGE<sub>2</sub>, która aktywuje cyklazę adenylową neuronów związanych z projekcją bólu, w wyniku czego morfina powoduje obniżenie poziomu cAMP i osłabienie tempa metabolizmu w tych neuronach. Lek ten łagodzi lub znosi całkowicie nie tylko ból fizyczny, ale i psychiczny. Sprowadza ogólne uspokojenie całego ośrodkowego układu nerwowego. U ludzi można to określić jako stan całkowitej beztroski i błogiego samopoczucia (*euphoria*), ale u ludzi zdrowych najczęściej występuje złe samopoczucie (*dysphoria*), lęk i wymioty. Działanie morfiny na układ autonomiczny polega na podwyższeniu poziomu acetylocholinę w mózgu w następstwie hamowania aktywności acetylocholinoesterazy oraz na pobudzeniu jąder nerwu błędnego (wymioty) i ośrodków układu współczulnego, co z kolei prowadzi do uwolnienia nadnerczowych katecholamin. Rezultatem tego działania jest wzrost napięcia całego układu autonomicznego z przewagą wpływu układu przywspółczulnego.

Obwodowe działanie morfiny nie jest regularne. Czasem pobudzana jest perystaltyka, z reguły jednak morfina kurczy mięśnie gładkie — oskrzela, macicę oraz zwieracze: przewodu pokarmowego, pęcherzyka żółciowego i pęcherza moczowego. Powoduje to trudności w oddychaniu, zaparcie, hamowanie wydzielania żółci i wydalania moczu. Po podaniu morfiny uwalnia się histamina, wskutek czego ulegają rozszerzeniu włókniczki i obniża się ciśnienie krwi.

Morfina długo utrzymuje się w organizmie krążąc: krew—przewód pokarmowy—krew. Z krwi wydziela się w żołądku, wchłania na powrót do krwi w jelitach, aby znowu wydzielić się w żołądku. Toteż w zatruciu morfiną niezbędne jest płukanie żołądka. Około 20% morfiny rozpada się w ustroju przez odmetylowanie pierścienia heterocyklicznego — reszta wydalana jest z moczem.

Morfina różnie działa u poszczególnych gatunków zwierząt. Zależy to przede wszystkim od filogenetycznego rozwoju kory mózgowej. Najmniej wrażliwe na morfinę są żaby. Tolerują one 1000-krotnie wyższą dawkę niż człowiek. Podobnie mało wrażliwe są ptaki. Niektóre gatunki zwierząt reagują na morfinę silnym podnieceniem. U kota nawet 2-krotnie mniejsza dawka narkotyczna niż u psa wywołuje silne podniecenie. Również przeżuwacze ulegają silnemu podnieceniu po morfinie.

W anestezjologii weterynaryjnej stosuje się morfinę niekiedy u psów (rzadziej u koni) zazwyczaj łącznie z lekami neuroleptycznymi (neuroleptoanalgezyja — str. 318) i atropiną. Działanie uspokajające neuroleptyków i wagoliza po atropinie hamują nadpobudliwość i odruch wymiotny wyzwalany działaniem morfiny i umożliwiają zmniejszenie jej dawki. Przy uśmierzaniu ostrych bólów trzewnych można użyć morfinę, ale nigdy samą (kurczy mięśnie gładkie), lecz tylko łącznie z papaweryną i atropiną. Dawkowanie: pies 0,1—2 mg/kg, koń ciężki pociągowy — nie mniej niż 120 mg na zwierzę.

Zatrucie morfiną wywołuje zawsze głęboką bezodruchową narkozę. Stwierdza się silnie zwężone źrenice, płytki i rzadki oddech typu Cheyne-Stokesa, który jest następstwem utraty wrażliwości ośrodka oddechowego na fizjologiczne stężenie CO<sub>2</sub> we krwi. Dwutlenek węgla źle wydalanany wtedy z ustroju pozostaje w tkankach i wywołuje kwasicę.

Jako *antidotum* w zatruciu morfiną lub syntetycznymi analgetykami narkotycznymi stosuje się nalorfinę (Nalorphine hydrobromide), a ostatnio silniejszy od niej nalokson (Naloxone\* hydrochloride). Dawkowanie nalorfiny (*i.v.* lub *i.m.*) u psa ustala się zależnie od głębokości zatrucia 0,2—0,5 mg/kg (1 mg nalorfiny antagonizuje 10 mg morfiny). Nalokson jest 10—30-krotnie silniejszym *antidotum* od nalorfiny (ritalina, p. str. 306).

**Kodeina** (Codeine phosphate, *Codeinum phosphoricum*<sup>o</sup>) jest metylową pochodną morfiny, od której działa słabiej zarówno przeciwbólowo, jak i narkotyzująco. Stosuje się ją jako lek przeciwkaszlowy (str. 382). W większych dawkach poraża oddychanie.

**Oksykodon** (Oxycodone\* hydrochloride, *Eucodalum*) — chlorowodorek dihydrohydroksykodeidonu — działa przeciwbólowo podobnie do morfiny. Jest używany w premedykacji u psów. Większe dawki wywołują kilkugodzinny sen, u ludzi euforie. Działa też silnie przeciwkaszlowo.

**Etorfina** (Etorphine\* hydrochloride, *Oripavine*) jest 1000-krotnie albo bardziej jeszcze aktywniejszym analgetykiem od morfiny. Służy do obezwładniania (immobilizacji) zwierząt egzotycznych.

Dawkowanie domięśniowo dla większości dużych zwierząt egzotycznych: 1—2 mg na duże zwierzę (zebra 1,5, nosorożec 1—1,5), małe małpy — 0,5—1 µg/kg.

Dawka 1 mg obezwładnia nosorożca 2000 kg, a 4 mg słonia 5000 kg. Dla zwierząt szczególnie nerwowych zaleca się mieszanek złożoną z etorfiny 1—1,5 mg/zwierzę, fenocyklidyny 100 mg/250 kg i skopolaminy 20 mg/250 kg.

Etorfina nadaje się też do obezwładniania zwierząt zmiennocieplnych, jak krokodyle, ale dawka musi być dużo większa. W tym przypadku najczęściej stosuje się mieszanek złożoną z etorfiny 2,25 mg i acetylopropromazyny 10 mg. Taka mieszanka nie nadaje się dla zwierząt domowych (zaburzenia krążenia i oddychania).

Jako *antidotum* stosowana jest dożylnie nalorfina; 10—20 mg nalorfiny antagonizuje działanie 1 mg etorfiny.

Z innych narkotycznych leków przeciwbólowych na uwagę zasługują opisane poniżej.

**Petydyna** (Pethidine\* hydrochloride, Dolantin) jest pochodną kwasu piperydynokarboksyłowego. Działa słabiej przeciwbólowo niż morfina, ale jest mniej od niej toksyczna. Ponadto w przeciwieństwie do morfiny wywiera wpływ atropinopodobny — obniża napięcie mięśni gładkich. Nie upośledza przeto w tym stopniu co morfina perystaltyki jelit. Zwalnia oddychanie i działa lekko hipotensyjnie. Najczęściej służy do premedykacji u psów i kotów (5 mg/kg *i.m.*). Znosi okres podniecenia i umożliwia zmniejszenie dawki narkotyku chirurgicznego. U owiec petydyna zwiększa napięcie mięśni gładkich zwacza i pogarsza ukrwienie tego przedżołądka.

**Metadon** (Methadone\* hydrochloride, L-Polamidon) — chlorowodorek DL-6-dimetyloamino-4,4-difenylo-3-heptanonu — jest w działaniu bardziej podobny do morfiny niż petydyna. W porównaniu z morfiną działa przeciwbólowo 2-krotnie silniej, przy czym słabiej wpływa na oddychanie i ośrodki nerwu błędnego. Zaparcia, nudności i wymioty występują rzadziej. W przeciwieństwie do morfiny, która obniża ciśnienie krwi, metadon działa nieznacznie hipertensyjnie. Stany podniecenia po metadonie zdarzają się u psów rzadziej niż po morfinie, natomiast u kotów występują prawie zawsze. Środek ten należy podawać łącznie z atropiną, gdyż wywołuje parasympatykotonię. Metadon stosuje się do premedykacji u psów (1 mg/kg *m.c.*), zwłaszcza przed narkozą barbiturową, która niedostatecznie hamuje reakcje bólowe. Lek ten łącznie z kombelenem może być również użyty do neuroleptoanalgezji u koni.

**Temalon** (dietylotiambuten) jest dobrym środkiem przeciwbólowym o działaniu uspokajającym.

**Pentazocyna** (Pentazocine\* hydrochloride, Fortal — amp., Fortral — draż.) — chlorowodorek 1,2,3,4,5,6-heksahydro-6,11-dimetylo-3-(metylo-2-butenylo)-2,6-metano-3-benzazocyn-8-olu oraz mleczan pentazocyny (Dolapent) — wywiera silne działanie przeciwbólowe równe morfinie. Rozpoczyna się ono po upływie 1 godz. po doustnym podaniu, a w 20 min. po wstrzyknięciu domięśniowym. Nie hamuje skurczów macicy i nie wpływa na przebieg porodu. Znajduje zastosowanie w zwalczaniu bólów różnego pochodzenia (nowotwory, kolka nerkowa, premedykacja przed narkozą) w dawce parenteralnej 0,5 mg/kg.

**Fentanyl** (Fentanyl\* citrate, Leptanal, Sublimaze) — cytrynian N-(1-fenetylo-4-piperydylo)-propionanilidu — jest związkiem, w którym rolę centralnego atomu węgla zajął trzeciorzędowy azot. Fentanyl odznacza się dużą aktywnością przeciwbólową (znacznie większą od morfiny) i jednocześnie szybkim działaniem. Podany w stosunku 1:50 łącznie z droperidolem (Droperidol\*) — neuroleptykiem z grupy butyrofenonów — sta-

nowi dobre *neuroleptoanalgeticum* u psów. Mieszanina tych leków (20 mg droperidolu i 0,4 mg cytrynianu fentanylu w 1 ml) jest stosowana u psów do neuroleptoanalgezji w ilości 1 ml/15—25 kg dożylnie; gdy następnie poda się dożylnie pentobarbital w ilości 6 mg/kg, uzyskuje się narkozę. Fentanyl wywołuje u psów drgawki, dlatego można najpierw podać pentobarbital, a potem mieszanę fentanylu z droperidolem. Bydło, owce i koty reagują na fentanyl pobudzeniem. Podobnie neuroleptoanalgezję wywołuje się za pomocą haloperidolu (str. 287) i dekstromoramidu (Dextromoramide\* acid tartrate) — który też działa silniej przeciwbólowo od morfiny.

**Fenocyklidyna** (Phenocyclidine\* hydrochloride) pochodna piperydiny, służy w chirurgii małych zwierząt jako lek wprowadzający do narkozy lub wywołujący sen i bezbolesność. Działa różnie na poszczególne gatunki zwierząt. U myszy i szczurów wywołuje najpierw pobudzenie, a następnie depresję, natomiast u innych gatunków ma tylko wpływ depresyjny. Miejscowo działa znieczulająco silniej niż prokaina. Przy przedawkowaniu wywołuje drgawki, które porażają oddychanie. Dawkowanie: *i.v.* 0,2 mg/kg w roztworze 0,25%. W dawce 0,7—1,5 mg/kg nadaje się do obezwładniania niedźwiedzi i dużych kotów w ZOO.

**Ketamina** (Ketamine\* hydrochloride, Ketalar) jest pochodną fenocyklidyny, działa przeciwbólowo i narkotycznie szybko i krótkotrwale bez zwióczenia mięśni. Stosuje się ją w anestezjologii małych zwierząt, zwłaszcza kotów, 10—30 mg/kg domięśniowo. Po wstrzyknięciu uspokojenie zwierzęcia następuje po 2—5 min., narkoza po 6—11 min. i trwa 20 min. Ketamina służy też do obezwładniania i znieczulania dzikiego ptactwa — iniekcje do mięśni piersiowych w dawce 15—20 mg/kg *m.c.*

Fenocyklidyna i ketamina należą do grupy tzw. analgetyków wywołujących dysocjację świadomości. Mechanizm tego zjawiska polega na hamowaniu percepcji bólu i przewodzenia selektywnego w jednych ośrodkach, a pobudzeniu innych ośrodków. W ten sposób dochodzi do desynchronizacji (dysocjacji) czynności mózgu. Takie znieczulenie nazywa się *dysocjacyjnym*, co jest powodem występowania po narkozie u ludzi objawów odwracalnego rozkojarzenia psychicznego (zespół psychotyczny).

Skutecznym lekiem przeciwbólowym dla zwierząt jest **rompun** — lek z grupy środków nasennych o właściwościach analgetycznych (str. 292). Dla psów i kotów dawka wynosi 1 mg/kg dożylnie lub dwukrotnie więcej domięśniowo albo podskórnie. Zniesienie bólu jest słabsze w kończynach niż w obrębie głowy i tułowia. Lek może wywołać wymioty. Dawkowanie dla bydła i koni — str. 294.

W zatruciu analgetykami chirurgicznymi podaje się *psychotonicum* rytalinę (Methylphenidate\*, Ritalin), która jest antagonistą środków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (0,5—0,8 mg/kg).



## **b. Środki przeciwbólowe o działaniu przeciwgorączkowym, przeciwzapalnym i przeciwgoścowym**

Początek tym lekom dała chinina — alkaloid kory chinowej. Mimo znacznej toksyczności związek ten był powszechnie stosowany przez długie lata u ludzi jako środek przeciwgorączkowy oraz w zwalczaniu malarii (*Plazmodium malariae*). W weterynarii roztwory chininy były używane do leczenia owrzodzeń rogówki i spojówki oraz także jako *antipyreticum*. Obecnie związek ten wchodzi w skład niektórych preparatów przeciwgorączkowych, np. Camphochin<sup>o</sup>.

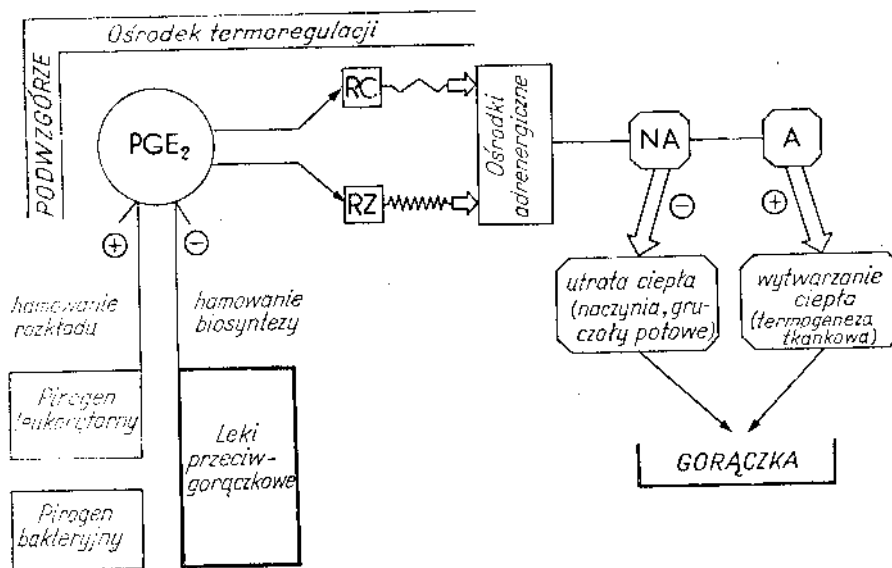
Współcześnie spośród klasycznych nienarkotycznych leków przeciwbólowych wykorzystywane są głównie pochodne kwasu salicylowego, pirazolonu i pirazolidynodionu, rzadziej pochodne paraaminofenolu i aniliny. Pochodne paraaminofenolu — fenacetyna (Acetphenetidin) i paracetamol (Acenol<sup>c</sup>) nie przyjęły się w weterynarii, a pochodna aniliny acetanilid, dawniej stosowany u zwierząt, okazał się toksyczny.

Godną uwagi grupą nowoczesnych nienarkotycznych leków przeciwbólowych są pochodne kwasu antranylowego — kwas mefenamowy i kwas flufenamowy (str. 238). Działają one silniej przeciwbólowo niż salicylany. W medycynie kwas mefenamowy jest stosowany w bólach po urazach, zabiegach chirurgicznych, po porodzie i w bólach goścowych, gdyż równocześnie wywiera wpływ przeciwzapalny i przeciwgoścowy.

Wymienione leki zwane są aspirynopodobnymi z uwagi na wspólny mechanizm działania polegający na hamowaniu biosyntezy prostaglandyn (str. 222). Wszystkie one działają przeciwbólowo słabiej niż morfina, nie uśmierzają bólów trzewnych i ostrych bólów somatycznych, ale za to mają dodatkowe właściwości, dzięki którym są również często wykorzystywane jako leki przeciwgorączkowe (*antipyretica*), przeciwzapalne (*antiphlogistica* — str. 227) i przeciwgoścowe (*antirheumatica*).

Działanie przeciwbólowe leków aspirynopodobnych w przeciwieństwie do analgetyków narkotycznych nie zmienia pobudliwości ośrodków percepcji bólowej w korze mózgowej, lecz polega wyłącznie na hamowaniu przewodzenia informacji bólowej w obszarze podkorowym, zwłaszcza w obrębie bocznego szlaku rdzeniowo-wzgórzowego. W związku z tym leki te działając przeciwbólowo nie wywołują znieczulenia ogólnego (narkozy) nawet w dawkach toksycznych. Z tych powodów nadają się do uśmierzania jedynie łagodnych bólów, a co najwyżej bólów o średnim nasileniu.

Działanie przeciwgorączkowe leków polega na normalizacji podwyższonego podczas gorączki poziomu nastawczego termoregulacji w podwzgórzu, czyli na depresyjnym działaniu na pobudzony ośrodek termoregulacji, który działa na zasadzie termostatu. Za pobudzenie ośrodka termoregulacji w gorączce są odpowiedzialne pirogeny leukocytarne, które powstają w wyniku kontaktu leukocytów z bakteriami (pirogenem bakteryjnym) podczas fagocytozy. Stwierdzono, że pirogen wywołuje



Ryc. V.4. Mechanizm powstawania gorączki — punkt uchwytu działania ośrodkowego leków przeciwgorączkowych; RC — receptory ciepła, RZ — receptory zimna, NA — noradrenalina, A — adrenalina

wzrost poziomu prostaglandyny PGE<sub>2</sub> w podwzgórzu przez zahamowanie jej rozkładu. Zwiększony poziom PGE<sub>2</sub> utrzymuje się przez cały czas trwania gorączki. O zależności pomiędzy tymi dwoma zjawiskami świadczy to, że wprowadzenie PGE<sub>2</sub> do mózgu w okolicę podwzgórza wywołuje wzrost temperatury ciała. Stwierdza się wtedy w podwzgórzu wzmożenie czynności bioelektrycznej (częstotliwości impulsów) w termoreceptorach zimna, a obniżenie w termoreceptorach ciepła — są to czujniki termiczne podwzgórza (ryc. V.4). Efektem tych zmian jest uruchomienie adrenergicznych mechanizmów dodatkowego wytwarzania ciepła z jednoczesnym zahamowaniem jego utraty do otoczenia. Stan taki utrzymuje się aż do chwili zaistnienia nowego poziomu równowagi termoregulacyjnej, który wyraża się względnie małą aktywnością obu rodzajów receptorów. Leki aspirynopodobne hamując biosyntezę prostaglandyn obniżają poziom PGE<sub>2</sub> w podwzgórzu i w ten sposób sprowadzają poziom nastawczy termoregulacji do normy.

Zmiana poziomu nastawczego w ośrodku termoregulacji pociąga za sobą: a) w chwili podwyższenia tego poziomu w gorączce — uczucie chłodu, niezależnie od temperatury otoczenia i stąd dreszcze (termogeneza drżeniowa), skurcz naczyń skórnych i naczyń błon śluzowych, co zmierza do wzmożenia wytwarzania ciepła i ograniczenia jego straty; b) w chwili obniżenia poziomu nastawczego pod wpływem leków przeciwgorączkowych — uczucie gorąca, rozszerzenie naczyń, obfite wydzielanie potu zmierzające do szybkiego wyzbycia się nadmiaru ciepła nagromadzonego podczas gorączki.

Gorączka (hiperpyreksja) a przegrzanie (hipertermia). Gorączki nie można identyfikować ze skutkami przegrzania. Leki przeciwgorączkowe nie przeciwdziałają przegrzaniu, a jedynie w tym przypadku skutecznym środkiem jest chłód, który w gorączce nie prowadzi do obniżenia temperatury ciała, lecz przeciwnie — pobudza mechanizmy termoregulacji w sposób taki sam jak w stanie bezgorączkowym, wywołując skurcz naczyń skórnych i pobudzenie metabolizmu. Mechanizm wydalenia ciepła podczas gorączki jest sprawny, ale organizm z niego nie korzysta, nie broni się więc przed gromadzeniem ciepła. Można zatem przyjąć, że mechanizmy termoregulacyjne są podczas gorączki czynne jak w stanie bezgorączkowym, z tą różnicą, że regulacja ciepłoty odbywa się w zakresie wyższego poziomu temperatury, a to z powodu podwyższenia poziomu nastawczego termoregulacji w podwzgórzu w wyniku pobudzenia ośrodka regulującego temperaturę ciała. Podczas gorączki poziom ten pozostaje co najmniej o 2°C niższy od poziomu temperatury letalnej (śmiertelnej). Dlatego w zasadzie gorączka nie zagraża życiu, w przeciwieństwie do przegrzania, które może osiągnąć poziom temperatury letalnej.

Poglądy na biologiczne znaczenie gorączki w przebiegu np. chorób infekcyjnych nie są jednolite. Nie wszyscy badacze uważają ją za korzystną reakcję o charakterze adaptacyjnym, lecz raczej upatrują w niej objaw reakcji patologicznych. Nie wydaje się jednakże, by gorączka jako jeden z odczynów znamienych dla organizmów stałocieplnych była pozbawiona dodatniego biologicznego znaczenia. Argumentem przekonującym jest chociażby użyteczność piroterapii (str. 244) oraz dane o pogarszaniu przebiegu chorób przy zwalczaniu gorączki.

Gorączka jest reakcją sprawnych mechanizmów termoregulacji tak ośrodkowych, jak i obwodowych, którą wywołuje obecność w ustroju czynników gorączkotwórczych zakłócających homeostazę. W ostatnich latach wykazano na zwierzętach doświadczalnych, że odczyn gorączkowy jest ściśle związany z reakcjami obronnymi organizmu w czasie infekcji. Zwierzęta zakażone doświadczalnie drobnoustrojami chorobotwórczymi ginęły, gdy otrzymały jednocześnie środki przeciwgorączkowe, natomiast te, które były zdolne do odczynu gorączkowego przechorowały, ale i przewyciężyły infekcję. W temperaturze 38—39°C wiele drobnoustrojów nie może się rozmnażać, a prócz tego wzmożona jest ich eliminacja drogą fagocytozy. Tymi zjawiskami można tłumaczyć mechanizm piroterapii (str. 244). Należy przeto przyjąć, że gorączka jest reakcją pozytywną. Odczyn ten jest widocznym wskaźnikiem mobilizacji sił odpornościowych i wyrazem uruchomienia procesu przystosowania. Brak odczynu gorączkowego podczas infekcji może świadczyć o słabym stanie mechanizmów odporności i adaptacji wyrażającym się brakiem reakcji z ich strony.

Wysoka gorączka jednakże obciąża układy krążenia i oddychania. Te-

tno wzrasta o 10—20 uderzeń na minutę na każdy stopień ponad temperaturę normalną. Przyspieszenie przemiany materii wymaga zwiększonego dopływu tlenu i powoduje wzrost stężenia CO<sub>2</sub> we krwi, co pobudza oddychanie z zaangażowaniem dodatkowych mięśni oddechowych. Oddech jest częsty i uciążliwy, gorący i suchy wskutek zaburzeń w gospodarce wodno-solnej, zatrzymania wody w tkankach i ograniczenia parowania płucnego. Długotrwała wysoka gorączka prowadzi do niewydolności krążenia i oddychania. Dlatego w takich okolicznościach konieczne jest farmakologiczne jej przeciwdziałanie.

Ludzie przyjmują w gorączce oprócz syntetycznych leków przeciwgorączkowych także roślinne środki napotne (*diaphoretica s. hydrotica*), co ma na celu wzmoczenie wytwarzania potu i tym samym zwiększenie utraty ciepła przez parowanie. Mogą to być: napary z kwiatu lipowego (*Inflorescentia Tiliae*), z suszonych owoców maliny (*Fructus Rubi idaei*), z kwiatu bzu czarnego (*Flos Sambuci*), z korzenia łopianu (*Radix Bardanae*). Silne wydzielanie potu wywołują też takie środki parasympatykotoniczne, jak pilokarpina, ale nie są one stosowane jako leki napotne.

Z kolei hamują wydzielanie potu (*antihydrotica*): atropina, barbiturany, bromki, sole wapnia, napar z liści szalwii (*Folium Salviae*) zawierającej garbniki; zewnętrznie stosowane są roztwory taniny, kwasu salicylowego, formaliny oraz sole glinu.

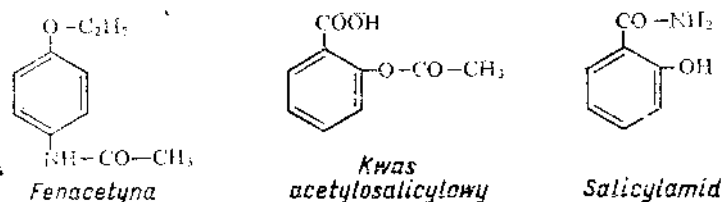
Właściwości przeciwgośćcowe (przeciwreumatyczne) omawianych związków łączą się z ich przeciwbólowym wpływem ośrodkowym i obwodowym wpływem przeciwzapalnym polegającym na działaniu przeciwwysiękowym, antyproteolitycznym, przeciwhistaminowym, przeciwprostaglandynowym, przeciwbradykininowym i na hamowaniu aktywności bakteryjnej lizy hialuronianowej rozluźniającej kolagen jako międzykomórkową substancję kitową. Reumatyzm jest chorobą tkanki łącznej o niewyjaśnionej etiologii i słabo jeszcze poznanej patogenezie. Wspólną cechą wszystkich odmian choroby reumatycznej są zmiany zapalne tkanki łącznej z objawami bólu i pogorszenia ukrwienia. Dlatego leki o działaniu przeciwzapalnym znajdują tu zastosowanie. Istotnym efektem tego przeciwzapalnego wpływu jest hamowanie prostaglandynowej fazy odczynu zapalnego (str. 224) oraz stabilizowanie membran m. in. lizosomów (str. 234, 237), zapobiegające uwalnianiu hydrolaz i proteaz w ognisku zapalnym. Nie wyklucza się też przeciwwysiękowego działania polegającego na zmniejszeniu przepuszczalności naczyń włosowatych. Działanie przeciwgośćcowe może też częściowo wynikać z hamowania procesów immunologicznych w tkankach mezenchymalnej i łącznej. Leki przeciwgośćcowe hamują reakcję antygen-przeciwciała. Z badań wynika ponadto, że w obwodowym działaniu salicylanów istotną rolę odgrywa zdolność chelatowania miedzi w komórce. Powstanie ta-

kiego kompleksowego połączenia może przeciwdziałać obniżeniu poziomu miedzi w komórkach, co np. obserwuje się w czasie trwania infekcji. Miedź jest mikroelementem bardzo aktywnym biologicznie (str. 442).

W leczeniu schorzeń reumatycznych bardziej istotne znaczenie mają inne niesterydowe związki przeciwzapalne (str. 238), a zwłaszcza indometacyna oraz ibuprofen. Leki te wywierają również silny wpływ przeciwbólowy i przeciwgorączkowy. Ich właściwości przeciwzapalne znacznie przewyższają działanie przeciwzapalne kwasu acetylosalicylowego i fenylobutazonu. Kwas acetylosalicylowy wywołuje wyraźnie efekty przeciwzapalne dopiero w dużych dawkach. Przyjmuje się, że działa on bardziej aktywnie przeciwbólowo niż przeciwzapalnie. W skrajnych przypadkach gośćca korzysta się również ze związków o działaniu cytotatycznym (cyklofosamid) i immunosupresyjnym (azatioprina — str. 157).

### b.1. Salicylany

Kwas salicylowy silnie drażni tkanki, toteż nie może być stosowany wewnętrznie (stosowanie zewnętrzne str. 150). Z jego pochodnych wykazujących słabsze działanie drażniące są obecnie używane w lecznictwie: kwas acetylosalicylowy, salicylamid i sporadycznie salicylan sodu (*Natrium salicylicum*). W organizmie ulegają one enzymatycznemu uniecznieniu bądź hydrolizie z uwolnieniem aktywnego kwasu salicylowego. Jednakże również nie rozłożone cząsteczki są aktywne farmakologicznie.



Salicylany wchłaniają się szybko z przewodu pokarmowego, częściowo już w żołądku, głównie jednak w górnych odcinkach jelit. Wydalane są przez nerki. Okres półtrwania niskich dawek terapeutycznych u człowieka wynosi 2—4 godz., większych — 15—30 godz. Szczególnie szybko wchłania się z błon śluzowych salicylan cholinowy (Choline\* salicylate, Sachel<sup>o</sup>). W doświadczeniach na krowach obserwowano wchłanianie i eliminację kwasu acetylosalicylowego. Stwierdzono, że po podaniu *per os* 100 mg/kg okres wchłaniania tego leku wynosi 2,9 godz., a stężenie w surowicy krwi osiąga 3,0 µg/ml, co może być niewystarczającym stężeniem dla efektywnego działania terapeutycznego (str. 18). Po dożylnym podaniu salicylanu sodu następuje szybka jego eliminacja — biologiczny okres półtrwania — 32 min.

Salicylany nie mają w weterynarii większego znaczenia leczniczego,

ale są godne bliższego poznania ze względu na liczne właściwości farmakodynamiczne. Od dziesiątków lat z pożytkiem wykorzystuje je medycyna, nie tylko jako leki przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i w leczeniu chorób gośćcowych, lecz również w zapobieganiu nadmiernym odczynom, jak np. po przechłodzeniu ciała (str. 242), będącym przyczyną tzw. chorób z przeziębienia.

Działanie przeciwgorączkowe jest wynikiem głównie wpływu depresyjnego na ośrodek termoregulacji w podwzgórzu (p. opis str. 308 i ryc. V.4). Pod wpływem tych leków zostaje uruchomiony mechanizm utraty ciepła przez rozszerzenie naczyń obwodowych i wzmożenie wytwarzania potu.

Działanie salicylanów obniżające temperaturę ciała występuje tylko podczas gorączki. Nie obniżają one normalnej ciepłoty ciała ani nie hamują produkcji ciepła, wręcz przeciwnie, zależnie od dawki pobudzają metabolizm, wzmagają zużycie tlenu i produkcję dwutlenku węgla. Zmniejsza się nasycenie hemoglobiny tlenem.

Salicylany wykazują właściwość rozkojarzania tlenowej fosforylacji i hamowania wytwarzania ATP. Po większych dawkach stwierdza się uwalnianie adrenaliny, wzrost poziomu cukru we krwi, rozpad białek i aminokwasów (ujemny bilans azotowy) oraz wzmożenie procesu utleniania kwasów tłuszczowych przy osłabieniu lipogenezy.

Dawki lecznicze nie wywierają wpływu szkodliwego na mięsień sercowy, nie wywołują agranulocytozy ani methemoglobinemii. Duże dawki działają rozkurczająco na mięśnie gładkie. Dawki toksyczne działają depresyjnie na układ krążenia, głównie w następstwie działania porażającego na ośrodek naczynioruchowy.

Z biegiem lat wykrywa się coraz to nowe właściwości kwasu acetylosalicylowego. Wyjaśniono ostatecznie mechanizm wpływu przeciwzapalnego (str. 224) i stwierdzono, że związek ten w dużych dawkach wykazuje działanie immunosupresyjne, przeciwdziała zlepianiu płytek krwi i obniża poziom fibrynogenu w osoczu — chroni przed zakrzepami (str. 373). W większych dawkach obniża poziom protrombiny w osoczu i przedłuża czas krwawienia, działa hemolitycznie.

Salicylany wypierają inne leki z połączenia z białkami krwi. W ich obecności wzrasta we krwi poziom wolnej frakcji antybiotyków, sulfonamidów i leków przeciwzakrzepowych.

**Kwas acetylosalicylowy** (*Acidum acetylosalicylicum*, Aspirin, Polopiryna<sup>o</sup>) stosuje się pod postacią tabletek i proszków; trudno rozpuszczalny w wodzie. Można go podawać zwierzętom w celu uśmierzania łagodnych bólów. Koty są nadwrażliwe na salicylany z powodu braku metabolicznej możliwości ich rozkładania. Występuje u nich hipoplazja szpiku kostnego z objawami anemii. Są jednak doniesienia, że po dawkach 5—25 mg/kg m.c. kwasu acetylosalicylowego stosowanych przez 15 dni, nie obserwowano u kotów objawów klinicznych toksyczności. U psów,

podobnie jak u ludzi, występuje po dłuższym stosowaniu salicylanów uszkodzenie błony śluzowej żołądka (choroba wrzodowa). Także u tych zwierząt nie powinno się zalecać długotrwałej terapii salicylanowej.

Dawkowanie p.o.: psy 0,3—1,0; koty 0,1—0,3.

Właściwość wywoływania lub zaostrzania choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy jest cechą wszystkich leków przeciwzapalnych o działaniu układowym. Wiąże się to w dużej mierze z zaburzeniem regulacji wydzielania soku żołądkowego. Na przykładzie kwasu acetylosalicylowego wykazano, że lek ten będący słabym kwasem akumuluje się głównie w kwaśnych środowiskach tkankowych, m. in. w części gruczołowej żołądka i w tkankach objętych procesem zapalnym. Wzrost stężenia leku blokuje powstawanie prostaglandyn, a wiadomo, że  $PGE_1$  hamuje, a histamina pobudza wydzielanie kwaśnego soku żołądkowego. W obecności zatem kwasu acetylosalicylowego dochodzi do zachwiania równowagi na korzyść działania histaminy (str. 209) i przez to do nadmiernego obniżenia pH soku żołądkowego. Do zaburzenia regulacji procesu wydzielniczego w żołądku dołączają się inne jeszcze uboczne działania. Kwas acetylosalicylowy jest trudno rozpuszczalny w wodzie i drobne fragmenty wklejają się w śluzówkę drażniąc ją, co przy przewlekłym stosowaniu prowadzi do nadżerek błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. Wobec zbyt dużej zawartości kwasu solnego w żołądku prowadzi to do rozwoju choroby wrzodowej, której objawami są zaburzenia trawienia, bóle brzeczne i krwawienia. Uważa się, że w toku takiego drażniącego miejscowo działania salicylanów dochodzi do uszkodzenia międzykomórkowej substancji uszczelniającej w błonie śluzowej, co wzmacnia przepuszczalność naczyń. Wyrażany jest również pogląd, że w takich okolicznościach, nawet gdy nie ma krwawych wybroczyn, może mieć miejsce przenikanie osocza krwi do żołądka. Ubocznemu działaniu salicylanów u mięsożernych sprzyja silnie kwaśny odczyn soku żołądkowego.

U ludzi spotykane są uczulenia na salicylany. Występuje wtedy wysypka skórna, gorączka, stan zapalny stawów. Przypuszcza się, że to kwas salicylowy jako hapten łączy się z białkami i staje się alergenem.

Celem zmniejszenia drażniącego wpływu na błonę śluzową przewodu pokarmowego sporządzono tabletki kwasu acetylosalicylowego ulegające przyspieszonemu rozpadowi w wodzie (Calcipiryna<sup>o</sup>) tabletki musujące — Polopiryna S<sup>o</sup> (kwas acetylosalicylowy z kwasem cytrynowym i węglanem wapnia), Polopiryna C z kwasem askorbowym oraz Alka-Prim<sup>o</sup>.

Uzyskano ostatnio pochodne trójglicerydowe kwasu acetylosalicylowego, które zależnie od długości łańcucha kwasu tłuszczowego są ciekłe lub półstałe w temperaturze pokojowej. Wykazano doświadczalnie, że związki te nie uszkadzają śluzówki żołądka.

Polopiryna łącznie z fenacytyną i kofeiną tworzą komplet aktywnych składników w powszechnie znanych tabletkach od bólu głowy. Salicylamid jest z kolei głównym składnikiem leku przeciwbólowego Analgan<sup>o</sup>.

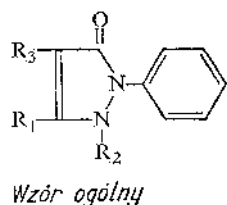
## b.2. Pirazolony i pirazolidynodiony

Do tej grupy należą pochodne pirazonu (fenazon, aminofenazon, noramidopiryryna) oraz pirazolidynodionu (fenylobutazon). Fenazon (*Antipyrium*, Phenazone) jest najbardziej toksyczny z grupy pirazonów. W celach przeciwgorączkowych i przeciwbólowych stosuje się najczęściej aminofenazon (Aminophenazone) znany w kraju pod nazwą piramidon (*Pyramidonum*<sup>o</sup>) i noramidopiryrynę (Noramidopyrine\* methanesulfonate sodium) pod nazwami nowalgina, pyralgina (*Pyralginum*<sup>o</sup>) lub do użytku weterynaryjnego biowetalgina (Biovetalgin W). Natomiast fenylobutazon (Phenylbutazone\*, Butapirazol<sup>o</sup>) znajduje zastosowanie jako lek przeciwzapalny i przeciwgośćcowy. Wszystkie te związki wykazują działanie przeciwgorączkowe, przeciwbólowe, przeciwzapalne i przeciwgośćcове silniejsze od salicylanów. Fenylobutazon wywiera również wpływ hamujący na ogólną przemianę materii.

Spośród wymienionych leków najczęściej stosowana jest u wszystkich gatunków zwierząt bardzo dobrze rozpuszczalna w wodzie noramidopiryryna (Biovetalgin W). Lek ten wstrzykuje się domięśniowo lub dożylnie w bólach różnego pochodzenia: pooperacyjnych, stawowych, mięśniowych, nerwobólach, kolce wątrobowej, męrkowej i jelitowej. Działanie rozpoczyna się w kilkanaście minut po podaniu i trwa 2—3 godz.

Biotransformacja pirazonów i pirazolidynodionów w organizmie zwierząt, zwłaszcza u psa i konia, jest szybsza niż u człowieka. Związki

TABELA V.4. Pirazolony i pirazolidynodiony



Nazwa	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Fenazon	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
Aminofenazon	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Noramidopiryryna	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )SO <sub>3</sub> Na
Fenylobutazon	=O		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>



te są toksyczne dla układu krwiotwórczego. Szczególnie fenylobutazon, wykazujący zdolność kumulacji w organizmie, jest lekiem bardzo niebezpiecznym. Przy stosowaniu ponad 4 dni może wywołać agranulocytozę, trombocytopenię i hipoprotrombinemię z powodu uszkodzenia mięszu wątrobowego. Obniża też krzepliwość krwi i prowadzi do wewnętrznych krwawień. Najbardziej wrażliwe na ten lek są psy, u których wywołuje on krwotoczne zapalenie żołądka oraz hematurię. Zwierzęta te wymiotują po podaniu fenylobutazonu.

Dawkowanie fenylobutazonu: dożylnie dla psa 20 mg/kg przez 2 dni, potem w tabletkach w dawce dziennej 40 mg/kg podzielonej na 3 części nie więcej jednak niż 800 mg na zwierzę na 1 dzień. Koniom dożylnie 1—2 g na 500 kg c.c. — najdłużej przez 5 dni, dawka per os dwukrotnie większa, lecz nie przekraczająca 4g/zwierzę/dzień.

Ogólnym przeciwwskazaniem do stosowania pirazonów i pirazolidynodionów jest niezbyt przewodu pokarmowego, niewydolność krążenia, choroby wątroby i nerek.

Apteki dysponują szeregiem gotowych mieszanek recepturowych, w których składzie występuje aminofenazon, np. łącznie z dialem (Pabialgin<sup>o</sup>), z weronalem (Veramid<sup>o</sup>), z noramidopiryną (Gardan<sup>o</sup>).







