Zinātniskiem mērķiem izmantojamo dzīvnieku aizsardzības
Nacionālās Komitejas vadlīnijas

Efektīvas sāpju novēršanas stratēģijas izmēģinājuma dzīvniekiem

Rīga, 2020. gada 6. martā

Pamats:

– *Turner, P. V., Pang, D. S., & Lofgren, J. L. (2019). A Review of Pain Assessment Methods in Laboratory Rodents. Comparative Medicine, 69(6), 451–467. https://doi.org/10.30802/aalas-cm-19-000042.*
– *Pain management for laboratory animals (Committee on Anaesthesia of GV-SOLAS supported by Working Group 4 of TVT, the German Veterinary Association for Animal Welfare), May 2015.*
– *Flecknell, P. (2018). Rodent analgesia: Assessment and therapeutics. The Veterinary Journal, 232, 70–77. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.12.017.*

1. Ievads

Par dzīvnieku stresu, distresu un sāpēm vēl joprojām pastāv plašas diskusijas, kā arī nav saskaņota viedokļa par objektīviem parametriem, kurus varētu izmantot, lai droši identificētu dzīvnieku sāpes un novērtētu to smagumu. Atšķirīgu veidu sāpes ir īpaši grūti salīdzināt un izvērtēt, tomēr ir vispārpieņemts, ka sāpes nelabvēlīgi ietekmē dzīvnieku labturību un, ja netiek kontrolētas, rada papildu variabilitāti, kas var traucēt eksperimenta rezultātu interpretācijā.

Saskaņā ar Amerikas Laboratorijas dzīvnieku medicīnas koledžas (ACLAM) paziņojumu, jebkurā procedūrā, kas izraisa vairāk nekā niecīgas vai īslaicīgas sāpes (sāpes, kas pārsniedz tās, ko izraisa adatas ievadīšana), ir jāpielieto piemērota sāpju novēršanas stratēģija, ja vien tas nav pretrunā ar pētījuma zinātnisko mērķi. Šīs vadlīnijas apraksta aktuālās sāpju novēršanas un novērošanas stratēģijas un sniedz ieteikumus par to pielietošanu.

2. Definīcijas

Sāpes
Nepatīkama sajūtu un emociju pieredze, kas ir saistīta ar faktisku vai potenciālu audu bojājumu, vai ir pielīdzināma šādiem bojājumiem. Ir sagaidāms, ka sāpes jūt jebkurš dzīvnieks, kurš ir iesaistīts procedūrā vai slimības modelēšanā, kas izraisītu sāpes cilvēkos.

Alodīnija
Sāpes, kuras izraisa tāds kairinājums, kas normālos apstākļos tās neizraisa.

Analgēzija
Sāpju reakcijas mazināšana vai novēršana uz tādu kairinājumu, kas normālos apstākļos izraisa sāpes.

Hiperalgēzija
Pastiprināta sāpju reakcija uz tādu kairinājumu, kas normālos apstākļos izraisa sāpes.

Kaitīgi stimuli
Stimuli, kuri izraisa audu bojājumus.

Neirogēnas sāpes
Sāpes, kuras ierosina vai izraisa primārs ievainojums, disfunkcija vai pārejoši perifērālās vai centrālās nervu sistēmas traucējumi.

Neiropātiskas sāpes
Sāpes, kuras ierosina vai izraisa primārs nervu sistēmas bojājums vai disfunkcija.

Nociceptors
Receptors, kurš atbild uz kaitīgiem stimuliem vai tādiem stimuliem, kas ilgstošas iedarbības rezultātā var kļūt kaitīgi.

Periferālas neirogēnas sāpes
Sāpes, kuras ierosina vai izraisa primārs ievainojums, disfunkcija vai pārejoši periferālās nervu sistēmas traucējumi

Periferālas neiropātiskas sāpes
Sāpes, kuras ierosina vai izraisa primārs periferālās nervu sistēmas bojājums vai disfunkcija.

Sāpju slieksnis
Mazākā sāpju pieredze, kuru indivīds var atpazīt.

Sāpju tolerances līmenis
Augstākais sāpju līmenis, kuru indivīds spēj tolerēt. Sāpju tolerance var būt atšķirīga gan vienas sugas ietvaros, gan starp dažādām sugām, kā arī ir atkarīga no dzīvnieka vispārējā stāvokļa, motivācijas, iepriekšējās sāpju pieredzes, trauksmes un baiļu līmeņa.

3. Sāpju fizioloģija

Lai novērstu vai atvieglotu sāpes, ir svarīgi saprast to fizioloģiju. Rodoties audu bojājumam, tiek izraisītas izmaiņas šūnu līmenī un lokālajā vidē tiek atbrīvotas bioķīmiskas vielas, kuras aktivē nociceptorus. Pēc pietiekamas stimulācijas šie nervi rada darbības potenciālus, kas pa aferentajām nervu šķiedrām tiek pārraidīti uz muguras un galvas smadzenēm, izraisot sāpju sajūtu.

Pastāv divu galveno veidu nervu šķiedras, kas ir saistītas ar nocicepcijas signālu pārraidi: 1) tievās, mielinizētās Aδ šķiedras, kuras uztver kaitīgus stimulus un ļauj dzīvniekam apzināties, ka šie stimuli var izraisīt vai izraisa audu bojājumus; 2) nemielinizētās C šķiedras, kuras nodrošina atbildes reakciju uz plašu stimulu un ķīmisko signālu klāstu. Trešais šķiedru veids – mielinizētās Aβ nervu šķiedras parasti ir saistītas ar nekaitīgu stimulu uztveri un pārraida informāciju par dzīvnieka ķermeņa stāvokli un tā tuvāko vidi.

3.1. Sensitizācija un hiperalgēzija

Audu bojājumam seko periferālā sensitizācija, samazinot stimula slieksni un palielinot jutību pret sāpju stimuliem. Šīs sensitizācijas rezultātā rodas hiperalgēzija. Pēc atkārtotas kaitīgā stimula iedarbības sāpju sajūta var rasties spontāni pat bez stimula klātbūtnes. Primārā hiperalgēzija ir sastopama vietā, kur radies sākotnējais bojājums. Sekundārā hiperalgēzija ietver palielinātas sāpes un alodīniju apkārt esošajos, nebojātajos audos.

3.2. Iekaisuma un sāpju mediatori

Audu bojājuma rašanās laikā lokāli tiek atbrīvota virkne vielu, kas veicina iekaisuma procesu un palielinātu nociceptoru jutību. Audu bojājums atbrīvo bradikinīnus, prostaglandīnus un serotonīnu, kuri aktivizē un sensitizē nociceptorus. Sensitizācija izraisa dažādu peptīdu atbrīvošanos, sekojošu lokālo mastocītu degranulāciju un histamīna atbrīvošanu, kas tālāk ierosina nociceptorus.

Dorsālajā ragā muguras smadzeņu neironu aktivitāti mediē neirotransmiteri un neiropeptīdi. Normāli antinocicepcijas mehānismi noris caur inhibitorajiem muguras smadzeņu neironiem, kuri samazina aferento nocicepcijas neironu ierosināšanas līmeni. Pēc nocicepcijas stimulācijas no smadzeņu stumbra lejupejošajām šķiedrām tiek atbrīvoti divi endogēnie opioīdie peptīdi – enkefalīns un dinorfīns. Opioīdus saturošajiem neironiem var būt ierosinošs vai inhibējošs efekts, tomēr primāri tie inhibē nocicepcijas aktivitāti. Morfīna ievadīšana dorsālajā ragā (epidurāli vai intratekāli) samazina kaitīgo stimulu uztveršanas intensitāti.

Sāpju vārtu kontrole ir mehānisms, kad periferālo nervu Aβ nervu šķiedru stimulācija samazina dorsālā raga postsinaptisko šūnu sensitizāciju pret signāliem, kas ienāk caur C un Aδ šķiedrām. Šis mehānisms palīdz izskaidrot to, kā mehāniski stimuli, piemēram, glaudīšana vai ādas berzēšana var atvieglot sāpes.

3.3. Iespējamās iejaukšanās līmeņi

Sāpju atbildes reakciju ir iespējams izmainīt gan periferālā līmenī, gan muguras smadzeņu vai galvas smadzeņu līmenī. Pretiekaisuma līdzekļi var ievērojami samazināt audu bojājumus un tādējādi samazināt nocicepcijas šķiedru sensitizāciju. Tādas metodes kā masāža var darboties caur sāpju vārtu mehānismu. Dažādu vielu, piemēram, opioīdu agonistu un lokālās anestēzijas līdzekļu ievadīšana intratekāli vai epidurāli darbojas dorsālo ragu līmenī, samazinot nocicepcijas neironu ierosināšanu un veicinot inhibitoros ceļus. Centrālās iedarbības līdzekļi iedarbojas uz receptoriem dažādos sāpju centros smadzeņu stumbrā un garozā, lai stimulētu lejupejošos antinocicepcijas ceļus.

3.4. Pēcoperācijas sāpes

Ķirurģijas radītās traumas un sāpes izraisa endokrīnu stresa atbildi, atbrīvojot kortizolu, kateholamīnus un citus stresa hormonus. Šie hormoni var izraisīt fizioloģiskas un metabolisma izmaiņas saimniekorganismā, iekļaujot tahikardiju, hipertensiju, imūnsistēmas izmaiņas, hiperglikēmiju un lipolīzi. Sāpes pašas par sevi ir stresa avots un var veicināt homeostāzes zudumu un distresa rašanos. Turklāt papildus labākai dzīvnieku atlabšanai, analgēzija samazina stresa atbildes reakciju ietekmi uz eksperimentālajiem datiem.

4. Sāpju novēršana

4.1. Sāpju novēršanas stratēģijas

Sāpju novēršanas stratēģijās tiek pieņemts, ka sāpes var tik paredzētas un novērstas (preemptīvi) vai atpazītas un atvieglotas (pēc to izraisīšanas).

Preemptīvās analgēzijas stratēģijā tiek pieņemts, ka procedūras laikā tiks radītas sāpes, un pirms to izraisīšanas tiks pielietoti nefarmakoloģiski un farmakoloģiski pasākumi, lai šīs sāpes novērstu.

Pēc sāpju izraisīšanas analgēzijas stratēģija ietver pretsāpju līdzekļa ievadīšanu pēc tam, kad sāpes jau ir izraisītas un ir novērojamas. Šāda stratēģija ir pielietojama tad, ja iepriekš nav zināms, vai procedūra izraisīs sāpes, taču, pamatojoties uz dzīvnieku uzvedību, tās tiek novērotas.

Neatkarīgi no pielietotās sāpju novēršanas stratēģijas, pēc ķirurģisku procedūru veikšanas dzīvnieki obligāti ir jānovēro, lai pārliecinātos par sāpju atvieglošanu. Novērtēt dzīvnieku sāpes ir sarežģīti, jo atbildes reakcija uz kaitīgiem stimuliem var būt atšķirīga gan vienas sugas ietvaros, gan starp dažādām sugām. Daudzi uzvedības modeļi atbilst sāpēm, taču var būt arī maldinoši, ja netiek analizēti kontekstā ar dzīvnieka iepriekš piedzīvotajām procedūrām. Jāņem vērā arī tas, ka normāla uzvedība ne vienmēr liecina par no sāpēm brīvu stāvokli, jo dzīvnieks var neizrādīt sāpes instinktīvās bailēs no plēsējiem. Bieži par dzīvnieka sāpēm liecina tādas normālas uzvedības kā, piemēram, modrības, kustīguma, apkopta kažoka, labas apetītes trūkums.

4.2. Nefarmakoloģiskie risinājumi sāpju novēršanai

Sāpju novēršana var tikt pastiprināta, nodrošinot piemērotus izmitināšanas apstākļus, apkopi, satveršanu un atbilstošu eksperimentālo procedūru veikšanu. Īpaši nozīmīgi tas ir tad, ja procedūras ietver ķirurģiju. Prasmīgs ķirurgs, kurš pielieto atbilstošas ķirurģiskās metodes, var samazināt ķirurģijas komplikāciju un audu bojājumu rašanos, palielinot pēcoperācijas komfortu. Tādas ķirurģijas komplikācijas kā infekcija, seromas, hemorāģija un iekaisums izraisa sāpju un stresa sajūtas.

Sugai piemēroti izmitināšanas apstākļi samazina diskomfortu, kas rodas pēc procedūrām, piemēram, lai ātri atgūtos no anestēzijas, visbiežāk dzīvniekiem ir nepieciešams nodrošināt paaugstinātu vides temperatūru. Slapji pakaiši var veicināt hipotermiju un infekciju risku. Ja nepieciešams, izmitināšanas apstākļus var pielāgot tā, lai dzīvniekam atvieglotu pieeju barībai un ūdenim, kā arī veikt citus pielāgojumus, piemēram, nodrošināt speciālu barību, migas veidošanas materiālus.

4.3. Farmakoloģiskie risinājumi sāpju novēršanai

Lai izvēlētos konkrētai procedūrai piemērotu analgēzijas protokolu, ir jānovērtē pielietojamo līdzekļu fizioloģiskā ietekme, kā arī to potenciālā ietekme uz pētījuma mērķu sasniegšanu, turklāt ir jāņem vērā arī sugu specifiskas atbildes reakcijas. Protokoli, kuros tiek izmantotas līdzekļu kombinācijas var radīt atšķirīgu fizioloģisku ietekmi nekā to pašu līdzekļu lietošana atsevišķi.

Parasti preemptīvā analgēzija nodrošina efektīvāku sāpju novēršanu un saīsinātu atlabšanas periodu nekā analgēzijas ievadīšana pēc sāpīgas procedūras. Preemptīvās metodes ietver parenterālu sistēmisku analgēzijas līdzekļu ievadīšanu, šuves infiltrāciju ar lokālas anestēzijas līdzekļiem un analgēzijas līdzekļu ievadīšanu epidurāli. Parenterāla analgēzija, izmantojot opioīdus vai nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, ir jānodrošina pirms ķirurģiska iegriezuma izdarīšanas. Iegriezuma līnijas pirms griešanas var apstrādāt ar lokālu anestēzijas līdzekli, vai arī šāds līdzeklis var tikt izmantots, lai veiktu dorsālo nervu blokādi, piemēram, laterālas torakotomijas gadījumā. Epidurāla analgēzijas līdzekļu ievadīšana var būt noderīga vēdera dobuma procedūru gadījumā.

Lai pastiprinātu analgēziju, reizēm ir ieteicams kombinēt dažādu klašu analgēzijas līdzekļus – opioīdus un nestreoīdos pretiekaisuma līdzekļus. Piemēram, opioīds var tikt ievadīts injekcijas veidā kā preemptīva analgēzija un nesteroīdais pretiekaisuma līdzeklis nodrošināts orāli kā pēc sāpju izraisīšanas analgēzija. Kopumā lokālās anestēzijas līdzekļi un nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi vislabāk bloķē periferālo nocicepciju, savukārt, opioīdi ir efektīvāki *dorsal lamina* neironu bloķēšanā.

5. Sāpju novēršana ķirurģiskas procedūras laikā un pēc tās

5.1. Vispārēja anestēzija

5.1.1. Ievadnarkoze, preemptīvā analgēzija

Ievadnarkoze ir sedatīvu un/vai analgēzijas un/vai antiholīnerģisku līdzekļu ievadīšana pirms anestēzijas nodrošināšanas.

Preemptīvā analgēzija ir tādu analgēzijas līdzekļu kā opioīdu (fentanils, levometadons, buprenorfīns, butarfanols) vai fenciklidīnu (ketamīns) ievadīšana, lai novērstu sekundāru hiperalgēziju pirms parādās sāpes. Šādā gadījumā ir nepieciešams lietot mazāku pēcoperācijas analgēzijas devu. Minimāla ketamīna deva īpaši labi spēj inhibēt sensitizāciju, kā arī tam piemīt īpaši labvēlīga ietekme uz išēmiskām un somatiskām sāpēm. Ketamīns un opioīdi darbojas sinerģiski.

Buprenorfīna ievadīšanas efektivitāti pirms operācijas mazajos grauzējos bieži ir grūti novērtēt, kas rada nepareizas anestēzijas dziļuma interpretācijas risku, kā arī palielina elpošanas depresijas risku anestēzijas laikā, tādēļ buprenorfīna lietošana preemptīvā nolūkā ir ieteicama tikai pieredzējušiem anesteziologiem. Pārējiem to ir ieteicams pielietot ķirurģiskās procedūras laikā un pēc tās.

Preemptīvo analgēziju var nodrošināt arī, pielietojot neiroleptisko analgēziju. Ievadnarkoze ar neiroleptiskiem un analgēzijas līdzekļiem izraisa neiroleptiskas analgēzijas stāvokli, kurā ir apvienota dziļa sedācija un analgēzija.

5.1.2. Anestēzija ķirurģiskās procedūras laikā

Ir jāņem vērā tas, ka daļa no medikamentiem, kas tiek izmantoti anesteziloģijā, nenodrošina analgēziju. Visplašāk izmantotie medikamenti bez analgēzijas efekta ir: benzodiazepīni (diazepāms, midazolāms), neiroleptiskie līdzekļi (acepromazīns, azaperons), propofols, barbiturāti (tiobarbiturāti, pentobarbitāls), izoflurāns un sevoflurāns. Šie medikamenti ir pielietojami sāpīgu ķirurģisku procedūru laikā tikai tad, ja tā ietver tikai īslaicīgu sāpju stimulu vai arī ir ierosināta pietiekami dziļa hipnoze (tomēr tādā gadījumā ir sagaidāmi izteiktāki blakusefekti).

5.1.3. Metodes, kuras ir piemērotas izmantošanai sāpīgu ķirurģisku procedūru laikā

Hipnoanalgēzija, kas ietver hipnotiska līdzekļa (piemēram, propofola) un analgēzijas līdzekļa (piemēram, fentanila, ketamīna) kombināciju. Metode ir piemērota visām dzīvnieku sugām un ir kardioprotektīva, anestēzijas dziļumu ir iespējams mainīt jebkurā brīdī, rekomendējams ievadīt nepārtrauktas infūzijas veidā.

Sedatīva līdzekļa (piemēram, ksilazīna, medetomidīna) un ***analgēzijas līdzekļa*** (piemēram, ketamīna) ***kombinācija***. Šāda kombinācija bieži tiek izmantota, lai nodrošinātu laboratorijas dzīvnieku anestēziju, un var tikt papildus stabilizēta, aizvietojot ar acepromazīnu.

Inhalācijas anestēzija var tikt pielietota grauzēju monoanestēzijā. Kā atbildes reakciju uz kardiotoksicitāti, kas radusies lielu inhalācijas anestēzijas devu rezultātā, monoanestēzijas izraisītā ķiruģijas tolerance pazemina asinsspiedienu. Tā kā šī anestēzijas metode ir labi kontrolējama, tā bieži tiek pielietota mazajiem laboratorijas dzīvniekiem, turklāt tā var tikt pielietota kombinācijā ar injicējamu anestēzijas līdzekli, nodrošinot līdzsvarotu anestēziju, īpaši dzīvnieku sugām, kuras pieļauj anestēzijas līdzekļa ievadīšanu intravenozi.

5.2. Lokāla analgēzija

Lokālas analgēzijas veidi – *virsmas analgēzija*: uz ādas, radzenes, gļotādām (visām sugām); *infiltrācijas analgēzija*: vadītspējas anestēzija, pinumu blokāde (žurkām un lielākiem dzīvniekiem); *epidurālā analgēzija*.

Kā lokālas anestēzijas līdzekļi var tikt lietotas sekojošas vielas: prokaīns, tetrakaīns, lidokaīns, mepivakaīns, bupivakaīns, ropivakaīns, etidokaīns, oksibuprokaīns, proksimetakaīns.

Lokālas analgēzijas ievadīšana kā arī procedūru veikšana, nodrošinot tikai lokālu analgēziju, dzīvniekiem rada ievērojamu stresu, tādēļ lokālu analgēziju nav ieteicams pielietot bez bazālas anestēzijas.

5.3. Sistēmiska analgēzija pēcoperācijas aprūpei

Pēcoperācijas aprūpei ir piemēroti sekojoši līdzekļi:

- *opioīdi* (buprenorfīns, piritramīds, petidīns, butorfanols, tramadols, fentanils);
- *neopioīdi* – nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (karprofēns, etodolaks, fluniksīna meglumīns, ketoprofēns, meklofenamīnskābe, meloksikāms, niflumīnskābe, fenilbutazons, piroksikāms, tepoksalīns, tolfenamīnskābe, vedaprofēns); antipirētiskie līdzekļi (metamizols, acetilsalicilskābe);
- fenciklidīns (ketamīns injekcijas formā pirms ķirurģiskās procedūras vai tās laikā kopā ar pēcoperācijas nepārtrauktu infūziju).

5.4. Analgēzijas līdzekļu ievadīšanas veidi

Intravenozi
Intravenozas injekcijas ir drošs ievadīšanas veids, kas nodrošina ātru iedarbību (izņemot novēlotu iedarbību buprenorfīna lietošanas gadījumā), un ir vispiemērotākais opioīdu ievadīšanai. Nepārtrauktas infūzijas nodrošināšanai var izmantot periferāli ievadāmu centrālo vēnu katetru, kas ir piemērots arī īslaicīgas iedarbības analgēzijas līdzekļu ievadīšanai, tomēr šī metode parasti netiek pielietota mazajiem laboratorijas dzīvniekiem.

Intramuskulāri
Intramuskulāras injekcijas ir sāpīgas, un no to pielietošanas būtu ieteicams izvairīties, īpaši mazajiem laboratorijas dzīvniekiem. Cūkām intramuskulāras injekcijas ir vieglāk veicamas, tādēļ tas ir ieteicamāks vielu ievadīšanas veids nekā subkutānas injekcijas.

Subkutāni
Subkutānas injekcijas ir izplatītākais vielu ievadīšanas veids, lai nodrošinātu tūlītēju pēcoperācijas aprūpi. Šādas injekcijas ir piemērotas nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu ievadīšanai, jo šādā ceļā tiem ir lielāka biopieejamība. Saistībā ar to samazinātu resorbciju, opioīdus ir nepieciešams ievadīt lielākā devā nekā tā

būtu citu ievadīšanas veidu gadījumā. Laba metode pēcoperācijas sāpju novēršanai, nodrošinot nepārtrauktu analgēziju, ir subkutāni implantētu mini-osmotisko sūkņu izmantošana.

Transdermāli

Tiek pielietoti transdermālie plāksteri, kas satur fentanilu vai buprenorfīnu. Šī metode ir pielietojama tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas, jo: šie plāksteri ir paredzēti cilvēkiem un nav atbilstoši pielāgojami dzīvnieku, īpaši mazo sugu, ķermeņa masai, tādēļ nav viegli piemeklēt piemērotu devu; sāpju simptomi ietekmē ādas cirkulāciju, kas var izmainīt ādas resorbciju un samazināt analgēzijas efektivitātes līmeni; analgēzijas iedarbības laiks un efektivitāte dažādos indivīdos var būt ievērojami atšķirīga; pielietojot preemptīvi, šie plāksteri var veicināt vispārējās anestēzijas līdzekļu izraisītu elpošanas depresiju.

Orāli

Orālās metodes nav piemērotas tūlītējai pēcoperācijas aprūpei, ja vien analgēzijas līdzeklis netiek ievadīts tieši mutes dobumā pilienu veidā. Tā kā sāpju dēļ pēc ķirurģiskas procedūras samazinās barības un ūdens uzņemšana, nav iespējams garantēt pietiekamu analgēzijas līdzekļa līmeni, ja tas tiek nodrošināts ar barību vai dzeramo ūdeni. Tā kā orāla ievadīšana dzīvniekiem parasti nav saistīta ar stresu, to var pielietot kā turpinājumu pēc sākotnējas parenterālo metožu pielietošanas.

Lokāli

Lokāla anestēzija var tikt pielietota kombinācijā ar parenterālām metodēm. Piemēram, lokāla infiltrācija (starpribu nervu blokāde pēc torakotomijas); epidurāla injekcija; intraartikulāra injekcija (opioīdu ievadīšana).

6. Sāpju novērtēšana

6.1. Aktuālās sāpju novērtēšanas metodes

Dzīvnieku sāpju atpazīšana lielā mērā ir atkarīga no zinātniskā un veterinārā personāla prasmēm, pieredzes un profesionālās spriestspējas. Neeksistē tādas metodes, kas spētu nekļūdīgi identificēt jebkura dzīvnieka sāpes, apstākļus, kas tās izraisa, un to, cik efektīvi sāpes tiek novērstas vai atvieglotas, pielietojot sāpju novēršanas stratēģijas. Papildus tādām sāpju novērtēšanas metodēm, kas pamatojas uz sāpju fiziskās sajušanas komponentes analīzi (piemēram, kaitīgu stimulu sajušanas testi), pastāv arī jaunākas metodes, kas mēģina analizēt arī sāpju emocionālo komponenti – uzvedības mērījumi, vietas izvēles tests, migas pārkārtošanas tests, rakšanas tests, ultraskaņas vokalizācijas mērījumi, grimašu skalas pielietošana, turklāt daļa no šīm metodēm ļauj novērtēt, vai dzīvnieks izjūt sāpes, tam nepieskaroties un to neiztraucējot, tādējādi uzlabojot dzīvnieku labturību.

6.2. Sāpju atpazīšanas un atvieglošanas stratēģijas

6.2.1. Indviduāla pieeja

Sāpju noteikšanas pamatā ir subjektīva uzvedības un attieksmes izmaiņu novērtēšana, kā arī objektīva fizioloģisku parametru analīze. Starp uzvedības izmaiņām, kas liecina par sāpju uztveri, ir nevēlēšanās kustēties, neparasta poza, zobu griešana, samazināta apetīte un vokalizācija. Attieksmes izmaiņas, kas liecina par sāpēm, iekļauj trauksmainību, bažas, hipersensitivitāti, depresiju un retos gadījumos pastiprinātu agresiju. Pazīmes, kas liecina par sāpju izraisītu distresu un ir īpaši raksturīgas grauzējiem, ietver pakaišu polifāgiju, kas var progresēt pašsakropļošanā. Attieksmes izmaiņu novērošanas pamatā ir jābūt priekšzināšanām par katra individuālā dzīvnieka temperamentu un raksturīgo uzvedību. Fizioloģiskās pazīmes, kas liecina par sāpju uztveri, ir asinsspiediena, sirdsdarbības ātruma, elpošanas ātruma un ķermeņa temperatūras svārstības. Šie parametri ir kritiski tad, ja izmēģinājumā ir plānots izmantot neiromuskulāros blokatorus. Papildu objektīvi parametri, kurus var pielietot sāpju noteikšanai, ir izmaiņas barības un ūdens patēriņā, kā arī ķermeņa masā, salīdzinot ar izmēģinājuma sākuma mērījumiem.

6.2.2. Grupas pieeja

Pētnieki var prospektīvi izstrādāt analgēzijas protokolu, kas padarīs pēcoperācijas analgēziju vienādi pieejamu katram izmēģinājuma dalībniekam. Šajos gadījumos pētnieki novērtē procedūras radīto sāpju intensitāti, bieži pamatojoties uz šādas procedūras radīto diskomfortu lolojumdzīvniekiem vai cilvēkiem. Šī paredzēšana bieži ir atkarīga no procedūras veida un kaitīgo stimulu izraisošā bojājuma vietas. Ņemot vērā sāpju veidu un lokāciju, analgēzija var tikt nodrošināta centrāli vai periferāli. Procedūrām, kuras vēsturiski (saskaņā ar literatūru vai pilotpētījuma rezultātiem) ir novērtētas ar lielu sāpju novērtēšanas sistēmas rādītāju, ir jābūt prospektīvi izveidotam pēcoperācijas analgēzijas nodrošināšanas plānam individuāli katram no procedūrā iekļautajiem dzīvniekiem.

6.3. Sāpju novērtēšanas sistēma

Sāpju novērtēšanas sistēma ir metode, ar kuras palīdzību subjektīvi sāpju novērojumi tiek pārvērsti objektīvā salīdzināšanas sistēmā. Katrai uzvedībai vai kritērijam, kas ir izvēlēts kā norādošs uz sāpju uztveri, tiek piešķirta svērtā vērtība (visbiežāk sākot no 1 līdz 5), un šīs vērtības tiek saskaitītas kopā, lai iegūtu kopējo sāpju rādītāju. Turpmākai rādītāju salīdzināšanai, tiek izveidota sāpju novērtēšanas skala, kur lielāki kopējie rādītāji norāda uz lielākām sāpēm. Iegūtā rādītāja pozīcija šajā skalā bieži tiek izmantota, lai pieņemtu lēmumu par analgēzijas nodrošināšanas nepieciešamību, kā arī humānu beigu punktu vai eitanāzijas pielietošanu.

Efektīvai sāpju novērtēšanas sistēmai ir jānodrošina tas, ka rādītāji ir jutīgi, specifiski un atkārtojami starp dažādiem novērotājiem. Grauzēju novērtēšanas sistēmām ir jāņem vērā šo dzīvnieku normālā uzvedība saskaņā ar diennakts ciklu. Sāpju novērtēšanas sistēmas izveide ideālā gadījumā ir komandas darbs, piedaloties gan veterinārārstam, kurš ir apmācīts izmēģinājuma dzīvnieku sāpju atpazīšanā, gan pētniekiem, kuriem ir pieredze darbā ar specifisko dzīvnieku modeli, gan dzīvnieku aprūpes personālam, kas ir pieradis novērot dzīvniekus to aklimatizācijas periodā, pārzinot dzīvnieku normālo sugai specifisko uzvedību. Ja ir nepieciešams izveidot sāpju novērtēšanas sistēmu izmēģinājumam, kas ietver visiem komandas dalībniekiem nepazīstamu, jaunu dzīvnieku modeli, ir jācenšas pielietot atvērtas domāšanas pieeju, kā arī apsvērt pilotpētījuma nepieciešamību, kas ļautu uzlabot izveidoto sistēmu.

Sāpju novērtēšanas sistēmu ir nepieciešams veidot pārdomāti, pielāgojot to specifiskajam projektam/ dzīvnieku modelim, lai pārliecinātos, ka tā nav pārāk smagnēja un sarežģīta un ka personāls būs spējīgs to pienācīgi lietot. Bieži sastopama prakse ir, ka uzreiz pēc procedūras veikšanas (piemēram, pēcoperācijas periodā) sāpju novērtēšanas rādītāji tiek reģistrēti ar mazāku intervālu un pamazām šis intervāls tiek palielināts, jo tiek sagaidīts, ka procedūras radītais diskomforts samazinās.

7. Kritēriji, kas jāņem vērā, plānojot vai izvērtējot izmēģinājuma projektu

1) Kas būs sāpju cēlonis? Dažādu veidu sāpju stimuli var radīt atšķirīgas klīniskās pazīmes, piemēram, viscerālas sāpes grauzējiem bieži izraisa raustīšanās tipa kustības, taču periferālo nervu bojājuma izraisītas neiropātiskas sāpes var izraisīt ietekmētās vietas pašsakropļošanu.
2) Kāda būs sagaidāmo sāpju intensitāte un ilgums? Vai eksperimentālās procedūras izraisīs akūtas, augstas intensitātes sāpes vai vieglas, taču hroniskas sāpes? Šīm divām situācijām ir raksturīgas atšķirīgas sāpju uzvedības un fizioloģiskās izpausmes. Vai procedūrām izvēlētie analgēzijas līdzekļi ir atbilstoši sagaidāmajai sāpju intensitātei un ilgumam? Hronisku sāpju gadījumā ir jāņem vērā, ka var būt nepieciešams pielietot analgēzijas līdzekļu kombināciju, kā arī iekļaut izmitināšanas apstākļu un citus pielāgojumus.
3) Vai izmēģinājuma ietvaros tiks veikta vairāk nekā viena procedūra, kas var izraisīt atšķirīgas klīniskās izpausmes?
4) Vai veiktā procedūra apgrūtinās dzīvnieka sāpju izrādīšanu?
5) Kā tiks pielietoti sāpju uztveres kritēriji, lai noteiktu brīdi, kad ir jāuzsāk analgēzijas ievadīšana?

6) Vai pētnieks spēj atpazīt sāpes dzīvnieku modelī? Komandai ir jābūt izpratnei par dažādu sugu dzīvnieku, līniju un dzimumu atšķirībām sāpju uztverē un izpausmēs. Ja nepieciešams, var tikt organizēts pilotpētījums, lai ar veterinārārsta palīdzību identificētu no normālām atšķirīgas pazīmes un uzvedības modeļus, kas varētu liecināt par dzīvnieku sāpēm vai distresu.
7) Vai piedāvātie sāpju novērošanas kritēriji konkrētajā modelī ir nepārprotami tā, lai jebkurš komandas dalībnieks varētu atpazīt sāpes?
8) Kad dzīvnieki tiks novēroti, lai noteiktu sāpju pazīmes? Vai šis plāns atvēl pietiekami daudz laika, lai būtu iespējams novērtēt sāpju pazīmes? Vai uz sāpēm norādošās pazīmes būs iespējams novērot dienas laikā? Vai sāpju novērošanas plāns ir saskaņā ar sagaidāmo analgēzijas līdzekļu iedarbības ilgumu?
9) Kurš novēros dzīvniekus, lai pieņemtu lēmumu, vai tie izjūt sāpes? Vai ir pieejami šo personu kontakti, lai nepieciešamības gadījumā nodrošinātu dzīvnieku sāpju novēršanu?
10) Vai visi zinātniskās komandas locekļi, kas atbild par izmēģinājuma dzīvniekiem, ir apmācīti nepieciešamo metožu pielietošanā un ir pilnvaroti rīkoties, ja tiek novērots, ka dzīvnieki izjūt sāpes?

8. Kopsavilkums

Sāpju novēršanai ir jāizmanto holistiska pieeja, kurā ietverti gan efektīvi nefarmakoloģiskie, gan farmakoloģiskie risinājumi, atbilstoši izmitināšanas apstākļi un labas ķirurģiskās prasmes.

Ja ir pamats uzskatīt, ka dzīvnieks izjūt sāpes, vai tās ir acīmredzamas, kā arī sāpīgu ķirurģisku procedūru laikā un pēc tām dzīvniekam obligāti ir jānodrošina analgēzija. Tad, ja tā kādu iemeslu dēļ nav kontraindicēta, priekšroka dodama preemptīvās analgēzijas stratēģijas pielietošanai. Šī stratēģija var ietvert opioīdu, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu vai lokālās anestēzijas līdzekļu izmantošanu. Preemptīvos nolūkos grauzējiem un trušiem visbiežāk pielietotie analgēzijas līdzekļi ir buprenorfīns un karprofēns, tie ir piemēroti vairumā gadījumu, ja vien to lietošana nav pretrunā ar izmēģinājuma zinātniskajiem mērķiem. Ja nav iespējams nodrošināt analgēziju preemptīvi, ir ieteicams apsvērt tādu anestēzijas līdzekļu izmantošanu, kuri nodrošina vismaz īslaicīgu pēcoperācijas analgēziju.

Ir iespējami atsevišķi gadījumi, kad sāpju samazināšana ar medikamentu palīdzību nav iespējama, jo tā var būt pretrunā ar izmēģinājuma mērķi, tomēr šādos gadījumos tas ir skaidri jāpamato izmēģinājuma projekta atļaujas pieteikumā. Ja pieteicējs nevar pārbaudīt analgēzijas ietekmi, ir ieteicams izmēģinājumā iekļaut papildu grupu, kurai tiek nodrošināta analgēzija. Ja starp šo divu grupu parametriem netiek novērotas būtiskas atšķirības, turpmākos līdzīgos izmēģinājumos dzīvniekiem ir jānodrošina analgēzija. Turklāt šī salīdzinājuma rezultāti būtu jāziņo izmēģinājuma projekta atļauju izsniegušajai iestādei un, ja iespējams, jāpublicē zinātniskā žurnālā, kas tematiski ir orientēts uz laboratorijas dzīvnieku zinātni, tādējādi nodrošinot informāciju nākotnes izmēģinājumu projektu plānošanai un izvērtēšanai.

Neparedzētas pēcoperācijas komplikācijas pētniekiem un veterinārārstam jārisina un jācenšas novērst ciešā sadarbībā. Kamēr nav apstiprināta analgēzijas, kas tiek nodrošināta, to uzņemot ar barību vai dzeramo ūdeni, efektivitāte un atkārtojamība, sāpju novēršanai ir ieteicams paļauties tikai uz parenterāli ievadāmiem analgēzijas līdzekļiem. Liela nozīme ir profesionālās spriestspējas attīstīšanai, arvien sekojot līdzi aktuālajai informācijai par dzīvnieku sāpju novērtēšanu un novēršanu.

Vadlīnijas sagatavoja:

Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centra

Zinātniskiem mērķiem izmantojamo dzīvnieku labturības struktūras kolektīvs