

MW MAGAZYN WETERYNARYJNY

PISMO LEKARZY WETERYNARII
Czerwiec 2023 ISSN 1230-4425

PRZEDRUK



**Pregabalina łagodzi lęk i strach u kotów
podczas transportu i wizyt weterynaryjnych**

KLINICZNE BADANIE TERENOWE

Bonqat®

koniec z ukrywaniem się

ORION
PHARMA
ANIMAL HEALTH



**Pierwsza pomoc dla kotów
cierpiących na lęk i strach
wywołany transportem
i wizytami weterynaryjnymi**



Pregabalina łagodzi lęk i strach u kotów podczas transportu i wizyt weterynaryjnych – kliniczne badanie terenowe

Terttu Lamminen¹*

Mira Korpivaara¹

John Aspegren¹

Clara Palestini²

Karen L. Overall³

¹ Research & Development, Orion Corporation Orion Pharma, 02100 Espoo, Finlandia

² Department of Veterinary Medicine, University of Milan, 20060 Lodi, Włochy

³ Department of Health Management, Atlantic Veterinary College, University of Prince Edward Island, Charlottetown, PE C1A 4P3, Kanada

* Autor korespondencyjny: terttu.lamminen@orionpharma.com

Streszczenie

Koty często odczuwają lęk związany z podróżami i wizytami weterynaryjnymi. Jednym z następstw jest unikanie wizyt i brak odpowiedniej opieki weterynaryjnej. Celem tego badania była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa nowego preparatu pregabaliny 50 mg/ml – doustnego roztworu do łagodzenia lęku i strachu u kotów podczas transportu i wizyt weterynaryjnych. Smakowy roztwór doustny pregabaliny w dawce 5 mg/kg (n = 108) lub identyczne placebo (n = 101) podano łącznie 209 kotom należącym do osób prywatnych na około 90 minut przed umieszczeniem zwierząt w transporterze i podróżą samochodem przez co najmniej 20 minut do lecznicy weterynaryjnej. Efekt leczenia za pomocą 5-punktowej skali numerycznej oceniano podczas transportu (przez opiekuna kota) oraz podczas badania ogólnego (przez lekarza weterynarii). W obydwu sytuacjach oceniający nie znali zastosowanej substancji. Ponadto, aby zweryfikować ocenę opiekuna kota, zewnętrzna ekspertka, która nie знаła zastosowanej substancji ani oceny zachowania wykonanej przez właściciela, oceniła nagrania wideo z transportu przy użyciu tej samej skali co opiekun zwierzęcia. Pregabalina w dawce 5 mg/kg statystycznie istotnie zmniejszyła lęk związany zarówno z podróżą (p < 0,01), jak i wizytą weterynaryjną (p < 0,01) w porównaniu z placebo. Ocena zewnętrznej ekspertki była zgodna z oceną opiekunów kotów potwierdzającą efekt leczenia w czasie transportu (p < 0,01). Lek był dobrze tolerowany, tylko kilka kotów wykazywało przejściową nieznaczną niezdolność ruchową i zmęczenie. Smakowy preparat doustny o małej objętości dozowania – 0,1 ml/kg, został uznany przez opiekunów za przyjazny dla użytkownika i dobrze akceptowany przez koty. Badanie to wykazało, że pojedyncza doustna dawka nowego preparatu doustnego pregabaliny łagodzi u kotów lęk i strach związany z transportem i wizytami weterynaryjnymi, stanowiąc tym samym praktyczną pomoc zarówno dla opiekunów, jak i lekarzy weterynarii, umożliwiając delikatne traktowanie i poprawiając dobrostan kotów w sytuacjach, które zwierzęta te często postrzegają jako bardzo stresujące.

Słowa kluczowe: koty, pregabalina, lęk, strach, wizyta weterynaryjna, badanie kliniczne weterynaryjne, transport

WSTĘP

Lęk i strach związane z transportem i wizytami weterynaryjnymi to dobrze znane wyzwanie wśród opiekunów kotów (1-4). Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród właścicieli kotów przez Mariti i wsp. (2016) (5) wykazały, że większość kotów przejawia zaburzenia dobrostanu na wszystkich etapach wizyty w lecznicy – przed wejściem do poczekalni, przejściem do gabinetu, na stole zabiegowym oraz po powrocie do domu. Stres nasila się z każdym kolejnym doświadczeniem i ma złożony negatywny wpływ na podróżowanie i radzenie sobie w innych sytuacjach (5). Ponieważ wiele kotów agresywnie opiera się umieszczeniu ich w transporterze i wykazuje oznaki dystresu podczas podróży i wizyt weterynaryjnych, wielu opiekunów odkłada zabranie kota do lekarza weterynarii.

Według badania dotyczącego opieki weterynaryjnej, przeprowadzonego przez Volka i wsp. (2011) (2), 40% kotów nie odwiedziło lekarza weterynarii w ciągu roku poprzedzającego to badanie, w porównaniu z zaledwie 15% psów. Podobne wyniki wykazało inne badanie, w którym 44,9% opiekunów kotów nie zabrało swoich zwierząt do lekarza weterynarii, pomimo zalecenia corocznej wizyty profilaktycznej (6). Prawdopodobne jest więc, że koty będą poważniej chore, kiedy ich opiekunowie zwrócą się o pomoc.

Pregabalina jest strukturalnym analogiem neuroprzekaznika kwasu gamma-aminomastowego (GABA) i wiąże się z podjednostką alfa-2-delta zależnego od napięcia kanału wapniowego w ośrodkowym układzie nerwowym (7). Zmniejsza uwalnianie neuroprzekazników – glutaminianu i monoamin zaangażowanych w patofizjologię lęku (8, 9). Do anksjolitycznego działania pregabaliny przyczynia się na poziomie mózgowym tłumienie związanej ze strachem aktywacji ciała migdałowatego i przedniej części kory wyspowej (10, 11). U gryzoni pregabalina wykazywała zależne od dawki działanie podobne do anksjolitycznego (11-13). W badaniu pilotażowym przeprowadzonym na kotach należących do osób prywatnych stwierdzono duże bezpieczeństwo kliniczne oraz znaczne zmniejszenie objawów lęku i strachu związanych z transportem samochodem (14).

Opublikowano dwa badania dotyczące farmakokinetyki pregabaliny zastosowanej u kotów laboratoryjnych (15, 16). Prace te wykazały dobre wchłanianie i biodostępność badanej substancji, jak również profil farmakokinetyczny o charakterze liniowym.

Lamminen i wsp. (2022) (16) wykazały biodostępność na poziomie 94%, średnie maksymalne stężenie w osoczu 10,1 µg/ml osiągnięte między 0,5 a 1 godz., pole pod krzywą 129 h × µg/ml i średni okres półtrwania 14,7 godz. po podaniu preparatu roztworu doustnego stosowanego

w tym badaniu klinicznym w dawce 5 mg/kg. Nie zgłoszono żadnych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa podawania leku u zdrowych kotów laboratoryjnych.

Celem niniejszego badania było potwierdzenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania nowo opracowanego preparatu – smakowego roztworu doustnego pregabaliny – u kotów wykazujących oznaki dystresu, lęku i/lub strachu podczas transportu i wizyt weterynaryjnych.

MATERIAŁ I METODY

Badanie było randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo, prowadzonym w równoległych grupach, wielośrodkowym klinicznym badaniem terenowym, przeprowadzonym w 22 klinikach weterynaryjnych w pięciu krajach europejskich (Finlandia, Niemcy, Węgry, Irlandia i Portugalia) w okresie od września 2018 r. do maja 2019 r. Randomizacja badanego leku została przeprowadzona przed rozpoczęciem badania przez niezależnego eksperta ds. randomizacji przy użyciu programu komputerowego. Badacze, opiekunowie kotów, zewnętrzna ekspertka i przedstawiciele sponsorów nie wiedzieli, u którego zwierzęcia zastosowano lek, a u którego placebo.

Badacze są lekarzami weterynarii, którzy chcieli wziąć udział w badaniu naukowym i mogli rekrutować odpowiednio koty ze swojej grupy pacjentów. Lekarze weterynarii zostali przeszkoleni w zakresie procedur badawczych, a ich czas pracy wykorzystany na zadania badawcze był rekompensowany finansowo.

Badanie przeprowadzono zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP) określonymi przez Weterynaryjną Międzynarodową Konferencję Harmonizacyjną (VICH), wytyczne (GL) nr 9. GCP jest uznanym międzynarodowym standardem jakości etycznej i naukowej, który daje pewność co do rzetelności danych i dobrostanu zwierząt. Podczas badania w pełni przestrzegano Ogólnego Rozporządzenia o Ochronie Danych Osobowych (General Data Protection Regulation).

Wniosek o badanie kliniczne został zatwierdzony przez właściwy organ regulacyjny każdego kraju, a protokół badania sporządzono zgodnie ze standardami i wymogami dotyczącymi dobrostanu zwierząt. Zanim zakwalifikowano kota do badania, w każdym przypadku uzyskano świadomą zgodę jego opiekuna. Właścicieli poinformowano, że koty zostaną losowo przydzielone do grup otrzymujących placebo i otrzymujących lek, że każdy kot zostanie poddany badaniu ogólnemu i laboratoryjnemu w ramach udziału w badaniu oraz wyjaśniono możliwe zagrożenia związane ze stosowaniem środków uspokajających, jeśli ich podanie byłoby wymagane. Opiekunowie mogli w dowolnym momencie wycofać swojego kota z badania

z dowolnego powodu. Właściciele występowali jako sprawozdawcy i oceniający zachowanie kotów w części badania (jak opisano poniżej), ale nie zebrano żadnych danych na ich temat poza tymi, które dotyczyły opieki nad kotami. Zdrowie, dobrostan, leczenie i opieka nad badanymi zwierzętami były zapewnione przez nadzór weterynaryjny w każdej lecznicy uczestniczącej w badaniu, a także monitorowane przez personel sponsora niepowiązany z ośrodkiem badawczym, ale przeszkolony jako monitorujący badania kliniczne, aby zapewnić humanitarną opiekę nad badanymi zwierzętami zgodnie ze standardami GCP.

Zwierzęta

Koty będące pod opieką prywatnych osób zostały zrekrutowane przez badaczy spośród klientów lecznic weterynaryjnych oraz poprzez reklamy w mediach społecznościowych. W badaniu mogły wziąć udział koty w każdym wieku, o ile w przeszłości wykazywały objawy stresu, lęku i/lub strachu podczas transportu samochodem i wizyt

weterynaryjnych. Zwierzęta mogły zostać zakwalifikowane do badania po ocenie przez lekarza weterynarii jako zdrowe lub z łagodną chorobą ogólnoustrojową (grupa I lub II w skali ASA – Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologów, American Society of Anesthesiologists). Ponadto zakwalifikowany kot musiał uzyskać w badaniu przesiewowym 3-5 punktów w ocenie zachowania wykonanej przez jego opiekuna podczas transportu (tab. I) oraz 3-5 punktów w ocenie możliwości przeprowadzania badania klinicznego przez badacza (tab. II). Koty były wykluczane z udziału w badaniu, jeśli otrzymywały inne leki psychotropowe, leki homeopatyczne, produkty feromonowe, suplementy diety lub specjalną dietę zmniejszającą lęk. Innymi przyczynami wykluczenia były: ciąża, laktacja, równoczesny udział w jakimkolwiek innym naukowym badaniu klinicznym oraz wszelkie inne warunki lub sytuacje, które mogłyby zakłócić przebieg badania, na przykład niezdolność opiekuna do podania badanego leku, nagrania wideo albo transportu kota samochodem.

Tabela I. Liczbowa skala oceny opiekuna kota efektu leczenia na podstawie objawów stresu, lęku i/lub strachu kota podczas transportu samochodem. Zmodyfikowano z Lamminen i wsp. (2021) (14)

OCENA	OPIS OCENY
1	Doskonała: Kot był spokojny i cichy przez cały czas transportu, nie zdradzał oznak stresu, lęku i/lub strachu.
2	Dobra: Kot był spokojny i cichy przez większość czasu transportu. Przejściowe łagodne objawy stresu, lęku i/lub strachu (np. okresowa wokalizacja, ślinienie się lub poruszanie się) do 25% czasu transportu.
3	Dostateczna: Kot wykazywał umiarkowane objawy stresu, lęku i/lub strachu (np. wokalizacja, ślinienie się, poruszanie się lub inna aktywność podczas okresowych ataków) do 50% czasu transportu.
4	Zła: Kot wykazywał silne objawy stresu, lęku i/lub strachu (np. wokalizacja, ślinienie się, poruszanie się lub inne czynności prawie bez przerwy lub w dłuższych, silniejszych atakach) do 75% czasu transportu.
5	Bardzo zła: Kot wykazywał skrajne objawy stresu, lęku i/lub strachu (np. wokalizacja, ślinienie się, poruszanie się lub inne objawy bez przerwy) przez 75-100% czasu transportu.

Tabela II. Skala liczbowa oceny efektu leczenia przez badacza na podstawie objawów stresu, lęku i/lub strachu kota podczas badania ogólnego w lecznicy weterynaryjnej. Zmodyfikowano z Mills i wsp. (2006) (17) oraz van Haften i wsp. (2017) (18)

OCENA	OPIS OCENY
1	Doskonała: Badanie kliniczne można z łatwością przeprowadzić bez oporu lub z nieznacznym oporem zwierzęcia (bez konieczności stosowania unieruchomienia). Kot współpracował, nie zamierał w bezruchu i nie wykazywał oznak stresu, lęku i/lub strachu.
2	Dobra: Niewielki opór; badanie ogólne można było przeprowadzić, gdy technik minimalnie przytrzymywał kota, kładąc rękę na głowie lub grzbiecie. Kot współpracował, nie zamierał w bezruchu i nie wykazywał oznak stresu, lęku i/lub strachu.
3	Dostateczna: Umiarkowany opór kota lub zamieranie w bezruchu. Kot wyrażał umiarkowane objawy stresu, lęku i/lub strachu. Badanie ogólne można było przeprowadzić przy pomocy technika weterynarii, stosując unieruchamianie fizyczne polegające na ustabilizowaniu kota i przytrzymaniu go w miejscu. Zamieranie w bezruchu przy tej ocenie definiuje się jako umiarkowane napięcie ciała.
4	Zła: Silny opór lub zamieranie w bezruchu. Kot wyrażał silne objawy stresu, lęku i/lub strachu. Badanie ogólne można było przeprowadzić bez sedacji, przy mocniejszym unieruchomieniu kota przez technika weterynarii (owijanie kota w ręcznik lub chwytywanie za kark). Zamieranie w bezruchu przy tej ocenie definiuje się jako bardzo napięte ciało, np. brak ruchu z wyjątkiem oddychania.
5	Bardzo zła: Wyjątkowo silny opór. Kot wykazywał skrajne oznaki stresu, lęku i/lub strachu i reagował na badanie ogólne zachowaniem unikowym i/lub obronnym w takim stopniu, że ukończenie badania wymagało sedacji.

Ponieważ wizyty te były albo corocznymi wizytami kontrolnymi, albo je naśladowały, wszystkie koty przeszły badanie ogólne i laboratoryjne w ramach udziału w badaniu. Wszystkie zwierzęta były monitorowane pod kątem bezpieczeństwa klinicznego badanej substancji (aktywnego leku lub placebo), którą otrzymały, ponieważ pregabalina nie została jeszcze zatwierdzona dla tego gatunku docelowego.

Zastosowane substancje

Podczas badań przesiewowych kotom podawano doustnie wodę z kranu za pomocą strzykawki, aby naśladować procedury badawcze, a także przeprowadzono wyjściową ocenę zachowania. Zakwalifikowane koty zostały losowo przydzielone w stosunku 1 : 1 do grupy otrzymującej pojedynczą dawkę 5 mg/kg smakowego roztworu doustnego pregabaliny (Bonqat® 50 mg/ml, Orion Corporation, Espoo, Finlandia) lub grupy otrzymującej placebo. Aby zapewnić zaślepienie badania, podawane substancje miały identyczny kolor i zapach przy tej samej małej objętości dozowania wynoszącej 0,1 ml/kg. Opiekun przeszkolony w zakresie podawania badanego produktu podawał kotu wylosowany roztwór w domu.

Ocena zachowania

Oceny dokonywano zarówno podczas wizyt przesiewowych, jak i kontrolnych, które odbywały się w odstępie 5-10 dni (ryc. 1). Badany roztwór (lub wodę w przypadku wizyty przesiewowej) podawano 90 ± 15 min przed umieszczeniem kotów w transporterze i przetransportowaniem ich samochodem przez co najmniej 20 minut do lecznicy weterynaryjnej. Podczas podróży samochodem

nagrywano film. W lecznicy badacz, którym był uczestniczący w badaniu lekarz weterynarii, przeprowadzał wystandardyzowane badanie kliniczne (tab. III). Badanie zostało zaprojektowane tak, aby odpowiadało i pokrywało się z rutynową coroczną kontrolą stanu zdrowia kota. Aby zapewnić odpowiednią populację pacjentów i wiarygodne wyniki, wszystkie procedury i oceny przeprowadzano w podobny sposób zarówno podczas wizyt przesiewowych, jak i kontrolnych.

Pierwszorzędowe zmienne skuteczności

Dwie główne zmienne skuteczności to ocena efektu leczenia dokonana przez opiekuna podczas transportu kota oraz ocena efektu leczenia dokonana przez badacza podczas badania ogólnego. Dla obu zmiennych zastosowano 5-punktową skalę (tab. I i II).

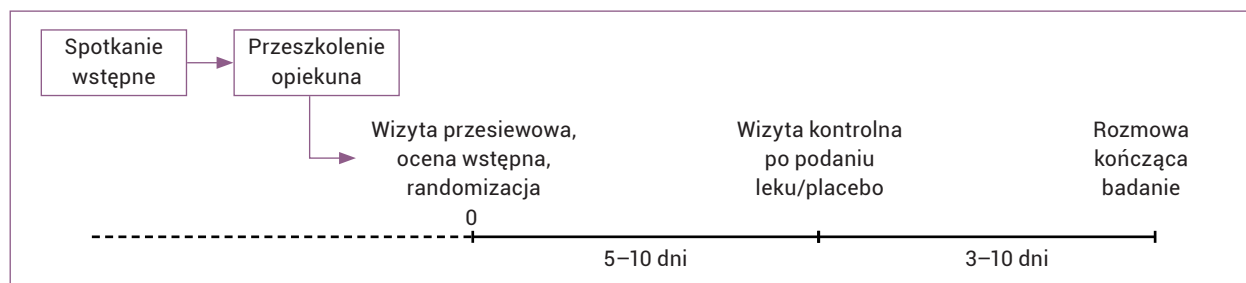
Drugorzędowe zmienne skuteczności

Drugorzędową zmienną skuteczności była ocena możliwości umieszczenia kota w transporterze wykonana przez opiekuna przy użyciu podobnej 5-punktowej skali. Ponadto opiekunowie oceniali objawy stresu, lęku i/lub strachu (wokalizacja, nieprawidłowa aktywność, opór, zachowanie destrukcyjne, ucieczka/ukrywanie się, wycofanie/kulenie się, zamieranie w bezruchu/zmniejszona aktywność ruchowa, mikcja, defekacja, wymioty, ziajanie, ciągłe oblizywanie się, łuszczenie się naskórka, ślinienie, pocenie się łap).

Każdy objaw został oceniony pod względem stopnia jego nasilenia zgodnie z tab. IV. Oceny dokonywano w kilku punktach czasowych – podczas transportu, badania

Tabela III. Standaryzowane weterynaryjne badanie kliniczne przeprowadzone przez badacza w lecznicy weterynaryjnej z określoną kolejnością wykonywania procedur w narastającej inwazyjności

KOLEJNOŚĆ PROCEDUR
1. Umieszczenie transportera na stole zabiegowym.
2. Otworzenie transportera. Kot mógł opuścić samodzielnie transporter w ciągu minuty.
3. Wyjęcie kota z transportera, jeśli nie chciał sam wyjść, oraz położenie kota na macie na stole.
4. Pogłaskanie kota po grzbiecie.
5. Osłuchanie serca i płuc. Zarejestrowanie tętna i częstości oddechów.
6. Przytrzymanie głowy i ocena wzrokowa stanu oczu kota (bez użycia dodatkowego sprzętu).
7. Przytrzymanie głowy i ocena wzrokowa stanu uszu kota (bez użycia dodatkowego sprzętu).
8. Przytrzymanie głowy i zbadanie szyi, ślinianek i węzłów chłonnych.
9. Przytrzymanie głowy, uniesienie górnej wargi i ocena stanu dziąseł. Sprawdzenie czasu kapilarnego.
10. Przytrzymanie głowy, rozwarcie szczęk i zbadanie jamy ustnej.
11. Trzymanie za szyję kota, zbadanie węzłów chłonnych przedłopatkowych, przesunięcie dłonią po skórze w celu oceny jej stanu, zbadanie węzłów chłonnych podkolanowych.
12. Omacanie jamy brzusznej u stojącego kota.
13. Ocena propriocepcji w kończynach piersiowych i miednicznych.
14. Uniesienie ogona i wzrokowa ocena odbytu.
15. Pomiar temperatury ciała w odbycie.
16. Pobranie krwi.



Ryc. 1. Projekt klinicznego badania terenowego.

Tabela IV. Skala liczbowa do oceny przez opiekuna nasilenia objawów dystresu, lęku i/lub strachu u kota. Zmodyfikowano z Lamminen i wsp. (2021) (14)

OCENA	OPIS OCENY
0	brak
1	tylko kilka razy
2	przez połowę czasu
3	przez większość czasu
4	stale

ogólnego, w domu tuż po otwarciu transportera oraz po 1 i 3 godzinach od powrotu do domu. Sumę punktów dla objawów stresu, lęku i/lub strachu obliczono dla każdego osobnika i punktu czasowego, a średnie dla grup badawczej i kontrolnej porównano ze sobą. Opiekunowie kotów zaznaczali również początek i koniec wszelkich zmian zachowania lub zmian efektu działania badanego roztworu. Dodatkowo oceniali użycie produktu za pomocą skali „bardzo łatwe”, „łatwe”, „nieco trudne” i „bardzo trudne”.

Ocena zewnętrznej eksperty

Zewnętrzna ekspertka, która nie wiedziała, jaki roztwór podano kotu (lek czy placebo), jak również nie znała wyników oceny zachowania kota wykonanej przez opiekuna, oceniła efekt podania roztworu w czasie transportu na podstawie nagrań wideo z wykorzystaniem tej samej 5-stopniowej skali co opiekun. Ponadto zewnętrzna obserwatorka oceniała częstotliwość i/lub czas trwania objawów stresu, lęku i/lub strachu podczas transportu w zależności od rodzaju zachowania (tab. V).

Ocena bezpieczeństwa

Jako zmienne bezpieczeństwa badacz ocenił na początku badania ogólnego czujność (aktywność fizyczną i umysłową) kota oraz potencjalne objawy sedacji. Dodatkowo opiekun ocenił aktywność kota w domu oraz zdolność wstawania i chodzenia po otwarciu transportera oraz po 1 i 3 godzinach od powrotu do domu (tab. VI). Podczas badań przesiewowych i wizyt kontrolnych pobierano próbki krwi do analizy hematologicznej (np. liczba krwinek, parametry anemii i procentowy skład krwinek

Tabela V. Objawy oceniane przez zewnętrzną obserwatorkę w nagraniu wideo kotów. Zmodyfikowano z Lamminen i wsp. (2021) (14)

OBJAWY OCENIANE NA PODSTAWIE CZĘSTOTLIWOŚCI	OBJAWY OCENIANE NA PODSTAWIE CZASU TRWANIA
wydalenie	pozycja skulona
zamknięcie oczu	przyłgnięcie uszu
oblizywanie warg	eksploracja
mruczenie (występowanie)	pielęgnacja
otrząsanie się	ukrywanie się
przełykanie	poruszanie się
wymioty	rozszerzenie źrenic
ziewanie	mruczenie (czas trwania)
	złajanie
	drapanie
	ślinienie się
	przyłgnięcie ogona do ciała
	wokalizacja
	wycofanie się
	inne

białych) oraz biochemicznej (np. parametry nerek i wątroby oraz elektrolity), a objawy niepożądane rejestrowano przez cały okres badania.

Statystyka

Liczebność próby oszacowano na podstawie przeprowadzonego wcześniej badania pilotażowego (14). Szacunkowa wielkość próby w każdej grupie wynosiła 81, przy 5% poziomie testu Chi-kwadrat mającego 90% mocy rozróżnienia między grupą leczoną a grupą placebo. Założono, że zmienność w niniejszym badaniu będzie większa niż w badaniu pilotażowym ze względu na kilka ośrodków badawczych, krajów i możliwe odstępstwa. Do końca trwania badania miało więc zostać zwербowanych co najmniej 90 kotów zarówno do grupy z zastosowaniem pregabalin, jak i grupy placebo.

Obie pierwszorzędowe zmienne analizowano za pomocą uogólnionego liniowego modelu mieszanego odpowiednio dla wielomianowej zmiennej odpowiedzi, ze

skumulowaną funkcją łączenia logitowego. Podawanie leku modelowano jako efekt stały, a interakcję środkowej ze środkową po leczeniu jako efekty losowe. Punktacja wyjściowa została włączona jako zmienna towarzysząca. Jako analizę pomocniczą obie pierwszorzędowe zmienne podzielono również na zmienne sukcesu/porażki zgodnie z wcześniej zdefiniowanym planem, gdzie „sukces” zdefiniowano jako ocenę „doskonałą” lub „dobrą” w 5-punktowej skali ocen. Wszystkie pozostałe oceny („dostateczna”, „zła”, „bardzo zła”) uznano za „porażkę”.

Zmienne dychotomiczne analizowano za pomocą modelu regresji logistycznej. Ocenę porównywalności między ocenami opiekunów kotów i oceną obserwatora zewnętrznego, dotyczącymi efektu leczenia podczas transportu, wykonano za pomocą ważonego współczynnika kappa Cohena (κ).

Wielomianowe zmienne drugorzędowe analizowano za pomocą podobnego modelu jak zmienne pierwszorzędowe. Zmiana sumy punktów dla objawów stresu, lęku i/lub strachu w stosunku do wartości wyjściowych w ocenie zachowania kota wykonanej przez opiekuna została przeanalizowana za pomocą modelu liniowej analizy kowariancji z mieszanymi powtarzanymi pomiarami (RM-ANCOVA). Interakcje podawania leku, czasu i leku po czasie były efektami stałymi, a interakcje podmiotu, środkowej i środkowej po leczeniu były efektami losowymi. Szacunków dla poszczególnych punktów czasowych dokonano za pomocą kontrastów. Ocenę objawów stresu, lęku i/lub strachu dokonaną przez zewnętrzną obserwatorkę przeanalizowano opisowo.

Wszystkie zmienne dotyczące bezpieczeństwa w grupie leczonej pregabaliną zostały zgłoszone w formie opisowej. Różnice uznano za statystycznie istotne przy $p < 0,05$. Wszystkie losowo wybrane koty [populacja z zamiarem leczenia (ITT)] zostały włączone do analizy bezpieczeństwa. Ponieważ celem było zbadanie anksjolitycznego działania pregabalin, wybrano konserwatywne podejście, w którym – jeśli zaobserwowano u kotów oznaki sedacji – wykluczono je z populacji ITT w analizach skuteczności. Wstępnie zdefiniowane kryteria w protokole badania stwierdzały, że koty wykazujące objawy sedacji w lecznicy podczas oceny na początku badania ogólnego lub koty, które były bardzo spokojne/spały i wykazywały umiarkowaną albo ciężką niezdolność w dwóch punktach czasowych po powrocie do domu, zostały wykluczone z analizy skuteczności.

WYNIKI

Zwierzęta

Do badania włączono w sumie 214 kotów należących do osób prywatnych. Pięciu opiekunów przerwało badanie

przed rozpoczęciem leczenia, więc 209 kotów (jeden z Niemiec, 18 z Irlandii, 23 z Finlandii, 57 z Węgier i 110 z Portugalii) zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pregabalinę w dawce 5 mg/kg ($n = 108$) lub placebo ($n = 101$). Średnia (SD) rzeczywista dawka pregabalin wynosiła 5,6 (5,3) mg/kg, objętość dawki wynosiła 0,5 (0,3) ml na kota, a mediana (zakres) czasu trwania transportu samochodowego wynosiła 22 (20-45) minuty i 22 (20-50) minuty odpowiednio dla 5 mg/kg leku i placebo. Charakterystyka demograficzna i wyjściowa były porównywalne w obydwu grupach (tab. VII).

Pierwszorzędowe zmienne skuteczności

Statystycznie istotną różnicę na korzyść pregabalin 5 mg/kg w stosunku do placebo zaobserwowano w obu pierwszorzędowych zmiennych dotyczących skuteczności, zarówno w ocenie opiekuna kota efektu leczenia podczas transportu [OR 3,8 (95% CI 1,8-8,1), $p < 0,01$], jak i w ocenie badacza efektu leczenia podczas badania klinicznego [OR 3,4 (95% CI 1,8-6,4), $p < 0,01$] (ryc. 2).

Opiekunowie kotów, które dostawały pregabalinę częściej, oceniali jej efekt jako „doskonały” lub „dobry” podczas transportu – w 51% (54/105) przypadków w porównaniu z 27% (27/101) przypadków w grupie placebo ($p < 0,01$). Ocena badaczy częściej wskazywała na „doskonały” lub „dobry” efekt leczenia podczas badania ogólnego u kotów leczonych pregabaliną 55% (58/105), w porównaniu z kotami otrzymującymi placebo – 30% (30/101) ($p < 0,01$).

Drugorzędowe zmienne skuteczności

Ocena efektu leczenia wykonana przez opiekunów kotów, dotycząca możliwości umieszczenia kota w transporterze, była statystycznie istotna na korzyść pregabalin [OR 6,0 (95% CI 2,0-17,9), $p < 0,01$]. Średnia suma punktów dla objawów lęku i/lub strachu zmniejszyła się od wizyty przesiewowej w przypadku obu stosowanych roztworów. Różnica średniej sumy punktów dla objawów lęku i/lub strachu między pregabaliną a placebo podczas wizyty kontrolnej była istotna statystycznie zarówno podczas transportu [-2,9 (95% CI -4,3 do -1,5), $p < 0,01$], badania ogólnego [-2,8 (95% CI -4,2 do -1,5), $p < 0,01$], jak i podczas otwierania transportera w domu [-1,8 (95% CI -3,3 do -0,4), $p = 0,02$] na korzyść pregabalin (ryc. 3). Według oceny opiekunów kotów wokalizacja, ziażanie/intensywne oddychanie, stawianie oporu i nieprawidłowa aktywność były objawami o największym liczbowym spadku w przypadku leczenia pregabaliną w porównaniu z placebo. Opiekunowie byli w stanie określić początek i koniec każdej zmiany zachowania lub oznak działania leku u 45% (49/108) kotów otrzymujących pregabalinę, przy czym mediana czasu trwania zmian wynosiła 7 godzin (zakres 1,3-28,5). Zgłaszany zakres jest szeroki, głównie dlatego, że niektórzy opiekunowie w przypadku wizyt w lecznicach weterynaryjnych odbywających się w godzinach wieczornych oceniali koniec ewentualnych zmian następnego dnia rano.

Tabela VI. Skala liczbowa do oceny przez opiekuna aktywności kota, zdolności wstawania i chodzenia. Zmodyfikowano z Korpivaara i wsp. (2017) (19) oraz Korpivaara i wsp. (2022) (20)

OCENA	OCENA ZDOLNOŚCI KOTA DO WSTAWANIA I CHODZENIA	OPIS AKTYWNOŚCI KOTA
1	Normalny: Kot jest w stanie normalnie wstać i chodzić.	Aktywny: np. poruszanie się, dreptanie, próba ucieczki lub ukrycia się, gdy ktoś się zbliża, syczenie, zawodzenie, warczenie.
2	Spokojny: np. kot jest w stanie wstać, może chodzić prawie normalnie, chociaż może poruszać się wolniej. Chód może być sporadycznie zakłócony przez nieznaczny stopień zataczanie się/zaburzenie koordynacji ruchów.	Neutralny: np. kot jest uważny, chodzi, stoi, siedzi lub leży w fizjologicznej pozycji, zachowuje się jak zwykle.
3	Łagodna niezborność ruchowa: np. kot może stać, gdy jest zachęcany lub podnoszony, nieznacznie się zatacza/zaburzenia koordynacji podczas chodzenia.	Spokojny: np. kot siedzi lub leży, drzemie, może patrzeć na obserwatora lub nie, reaguje na dotyk.
4	Umiarkowana niezborność ruchowa: np. kot może stać, gdy jest zachęcany lub podnoszony, waha się przed ruchem, chodzenie wiąże się z wyraźnym zataczaniem się/brakiem koordynacji, może upaść podczas chodzenia.	Bardzo spokojny/śpiący: np. leżący lub zwinięty w kłębek, ignorujący obserwatora, ma zamknięte oczy, nie reaguje na dotyk ani stymulację (np. podniesienie).
5	Poważny brak koordynacji ruchów: Kot nie jest w stanie wstać i chodzić.	

Tabela VII. Charakterystyka demograficzna i wyjściowa

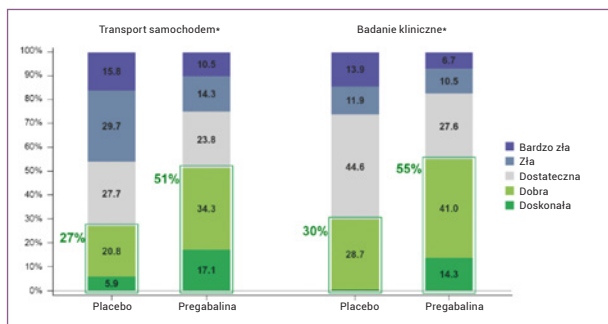
ZMIENNA	PREGABALINA (N = 108)	PLACEBO (N = 101)	SUMA (N = 209)
Płeć, n (%)			
Samiec	51 (47)	36 (36)	87 (42)
Samica	57 (53)	65 (64)	122 (58)
Wiek (lata)			
Średnia (SD)	5,3 (3,8)	5,7 (3,4)	5,5 (3,6)
Mediana (zakres)	4,7 (0,4-14,9)	5,5 (0,6-15,6)	4,9 (0,4-15,6)
Masa ciała (kg)			
Średnia (SD)	4,1 (1,2)	4,3 (1,2)	4,4 (1,2)
Mediana (zakres)	4,1 (2,3-7,6)	4,3 (2,1-10,3)	4,2 (2,1-10,3)
Kastrowany, n (%)			
Tak	87 (81)	87 (86)	174 (83)
Nie	21 (19)	14 (14)	35 (17)
Oznaki silnego lęku w okresie przesiewowym badania (co najmniej trzy objawy przez co najmniej połowę czasu), n (%)			
Podczas transportu	76 (72)	74 (73)	150 (73)
W lecznicy weterynaryjnej	76 (72)	68 (67)	144 (70)

Przestrzeganie procedur leczenia było dobre, ponieważ w 95% (103/108) przypadków udało się podać pregabalinę. Około 79% (81/103) opiekunów kotów oceniło, że podawanie smakowego roztworu doustnego pregabaliny było „bardzo łatwe” lub „łatwe”.

Ocena zewnętrznej ekspertki

Ocena efektu leczenia podczas transportu przez zewnętrzną ekspertkę potwierdziła ocenę opiekunów kotów, ponieważ pregabalina była statystycznie istotnie lepsza w porównaniu z placebo [OR 3,4 (95% CI 1,8-6,4), $p < 0,01$].

Efekt leczenia oceniono jako „doskonały” lub „dobry” u 54% (54/101) kotów, którym podawano pregabalinę, i u 43% (42/97) w grupie placebo ($p < 0,01$). Zgodność ocen opiekunów i zewnętrznej obserwarki była umiarkowana ($k = 0,47$, $p < 0,01$). Zewnętrzna obserwarka stwierdziła największy liczbowy spadek objawów w leczeniu pregabalina w porównaniu z placebo w przypadkach wokalizacji, rozszerzenia źrenic, tulenienia uszu, oblizywania warg i przelykania. W wypadku ośmiu kotów brak materiału wideo umożliwiającego analizę objawów spowodował brak oceny tych kotów przez zewnętrzną obserwarkę.



Ryc. 2. Rozkład odpowiedzi (w procentach kotów) dla oceny efektu leczenia podczas transportu przez opiekuna kota oraz oceny efektu leczenia przez badacza podczas badania klinicznego.

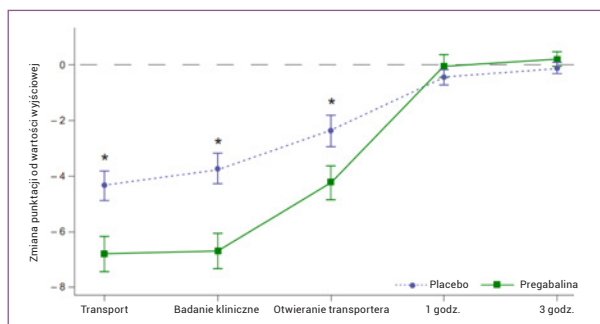
* Wskazuje statystycznie istotną różnicę między pregabaliną w dawce 5 mg/kg a placebo.

Wyzwania związane z oceną materiału wideo obejmowały zbyt ciemne otoczenie podczas wieczornych podróży samochodem oraz problemy techniczne z kamerą wideo (np. wyczerpanie baterii, brak dźwięku, nieprawidłowe ustawienie ostrości kamery w transporterze). Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia tych problemów zaobserwowanych w początkowym okresie badania, opiekunom kotów zalecono używanie jasnego pościelania w transporterze, zaplanowanie wizyty w lecznicy w miarę możliwości w ciągu dnia oraz zwrócenie większej uwagi na funkcjonowanie i ostrość kamery wideo, aby poprawić jakość nagrania.

Bezpieczeństwo

Badacze uznali, że większość kotów w obu grupach wykazywała normalną czujność. Tylko w przypadku jednego kota otrzymującego pregabalinę lekarz weterynarii uznał, że zwierzę wykazywało oznaki łagodnej sedacji, i dlatego zostało wykluczone z analizy skuteczności. Z tej analizy wykluczono również dwa dodatkowe koty na podstawie oceny opiekunów. Nastąpiło to zgodnie z wcześniej określonymi kryteriami w protokole badania, ponieważ opiekunowie kotów ocenili, że zwierzęta były bardzo spokojne lub śpiące oraz wykazywały umiarkowaną niezdolność ruchową w przynajmniej dwóch punktach czasowych po powrocie do domu. W analizie wrażliwości, gdy włączono te trzy koty z łagodnymi objawami sedacji, wyniki skuteczności były podobne do wyników w analizie głównej.

O kilka więcej kotów w grupie otrzymującej pregabalinę (3%, 3/101) zostało ocenionych przez opiekunów jako bardziej spokojne lub śpiące w porównaniu z grupą placebo (1%, 1/87) po powrocie do domu z wizyty kontrolnej w lecznicy weterynaryjnej. Zdolność wstawiania i chodzenia oceniono jako prawidłową u 56% (57/101), 58% (59/101) i 73% (74/101) kotów w grupie otrzymującej pregabalinę oraz u 90% (78/87), 91% (79/87) i 95% (83/87)



Ryc. 3. Średnia (± SEM) zmiana sumy punktów dla objawów lęku i/lub strachu w czasie transportu, badania klinicznego, w domu przy otwieraniu transportera oraz po 1 i 3 godzinach od powrotu do domu w stosunku do wartości wyjściowej.

* Wskazuje statystycznie istotną różnicę między pregabaliną w dawce 5 mg/kg a placebo.

kotów z grupy placebo odpowiednio po otwarciu transportera w domu oraz 1 i 3 godziny po powrocie z wizyty kontrolnej.

W badaniu zgłoszono niewiele objawów niepożądanych, z których najczęstsze to łagodna przejściowa niezdolność ruchowa (w pięciu przypadkach u czterech kotów) i zmęczenie (w trzech przypadkach u trzech kotów). Wymienione objawy niepożądane ustąpiły następnego dnia.

Siedem kotów w grupie otrzymującej pregabalinę i 14 kotów w grupie placebo wymagało sedacji podczas wizyty kontrolnej około 2 godzin po podaniu badanego leku, aby umożliwić zakończenie standardowego weterynaryjnego badania klinicznego, w tym pobranie krwi. Stosowane środki uspokajające (np. alfa-2-agoniści – medetomidyna, deksmedetomidyna lub ksylazyna, oraz opioidy – butorfanol lub metadon) i ich dawki były podobne do stosowanych podczas wizyty przesiewowej u kotów, których to dotyczyło. Nie zgłoszono żadnych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa. Nie było zauważalnych zmian w wartościach badanych parametrów laboratoryjnych między wizytami przesiewowymi a wizytami kontrolnymi ani w grupie otrzymującej pregabalinę, ani w grupie placebo, z wyjątkiem wyników u jednego kota z każdej z badanych grup. Klinicznie istotne wyniki – leukopenia u jednego kota z grupy otrzymującej pregabalinę oraz małopłytkowość u jednego kota z grupy placebo, zgłoszono jako objawy niepożądane.

DYSKUSJA

Wyniki niniejszego badania potwierdzają, że nowy roztwór doustny pregabaliny podawany w dawce 5 mg/kg jest skuteczny w łagodzeniu ostrych objawów lęku i strachu

związanych z transportem i wizytami weterynaryjnymi u kotów, ponieważ pierwszorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności – efekty leczenia oceniane przez opiekuna podczas transportu oraz przez badacza podczas badania ogólnego – zostały spełnione. W porównaniu z kotami otrzymującymi placebo łękliwe koty 3,8 razy częściej ($p < 0,01$) zachowywały spokój i nie wokalizowały podczas transportu po podaniu pregabaliny na około 1,5 godziny przed rozpoczęciem jazdy samochodem. Lekarze weterynarii 3,4 razy częściej ($p < 0,01$) wykonali badanie kliniczne bez dodatkowych utrudnień po wcześniejszym podaniu pregabaliny w porównaniu z grupą placebo.

Według danych wyjściowych większość kotów biorących udział w badaniu była bardzo zestresowana podczas transportu i badania ogólnego, ponieważ w okresie przesiewowym ponad 67% kotów wykazywało co najmniej trzy poważne objawy lęku (tj. obecne przez co najmniej połowę czasu) w tych sytuacjach. Na podstawie ocen opiekunów kotów i zewnętrznej ekspertki wyraźny i istotny klinicznie efekt leczenia został potwierdzony zmniejszeniem objawów niepokoju i strachu podczas transportu i wizyty weterynaryjnej po podaniu pregabaliny. Objawy z liczbowo największą zmianą po zastosowaniu pregabaliny – wokalizacja, ziajanie, stawianie oporu, nieprawidłowa aktywność, rozszerzenie źrenic, tulenienie uszu, oblizywanie warg i połykanie – są opisywane w literaturze jako typowe objawy stresu i lęku u kotów (3, 4, 21-23).

Odnotowano zmniejszenie sumy punktów dla objawów stresu, lęku i/lub strachu w stosunku do stanu wyjściowego, zwłaszcza podczas transportu i badania ogólnego, a w mniejszym stopniu także podczas otwierania transportera po powrocie do domu. Na podstawie wyników wcześniejszych badań wiadomo, że te sytuacje są bardzo stresujące dla kotów (1-5). Częstotliwość i nasilenie objawów stresu, lęku i/lub strachu były niewielkie po 1 i 3 godzinach po powrocie do domu zarówno w badaniu przesiewowym, jak i po wizytach kontrolnych, najprawdopodobniej dlatego, że koty czuły się bezpiecznie w domu i mogły się uspokoić w wygodnym i znajomym miejscu po stresującym doświadczeniu. Jest to sprzeczne z wynikami wcześniejszego badania (5). Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w zmianie średniej sumy punktów dla objawów lęku i/lub strachu w porównaniu z wartością wyjściową między leczeniem a wizytami przesiewowymi w punktach czasowych po 1 godzinie i 3 godzinach. Zaobserwowano efekt placebo w średniej sumie punktów dla objawów podczas transportu, badania klinicznego i podczas otwierania transportera po powrocie do domu, a także w pierwszorzędowych zmiennych dotyczących skuteczności w tych samych punktach czasowych. Efekt placebo jest częstym zjawiskiem obserwowanym w podwójnie ślepych badaniach kontrolowanych placebo u psów i kotów (19, 24-26).

Opiekunowie kotów i zewnętrzna ekspertka zastosowali tę samą 5-stopniową skalę do oceny efektu leczenia w czasie transportu. Obliczona zgodność między ich ocenami była bardzo istotna. Opiekunowie na ogół mogą nie rozpoznawać wszystkich objawów stresu u swoich kotów w takim samym stopniu jak wyszkolony ekspert behawioralny (4). Ponadto opiekunowie i ekspertka obserwowali koty z różnych punktów widzenia, ponieważ właściciele znali swoje zwierzęta i mogli patrzeć na nie subiektywnie, podczas gdy zewnętrzna obserwatorka oceniała koty bardziej obiektywnie, analizując wyłącznie ich zachowanie.

Pregabalina była dobrze tolerowana przez koty, a najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi były łagodna i przejściowa niezdolność ruchowa oraz zmęczenie. Oceny opiekunów dotyczące aktywności kotów oraz ich zdolności do wstawania i chodzenia po powrocie do domu są zasadniczo zgodne z ustaleniami dotyczącymi bezpieczeństwa. Chociaż opiekunowie zauważyli, że niektóre koty z grupy otrzymującej pregabalinę były bardzo spokojne lub spały po powrocie do domu, podobną tendencję można było zaobserwować również u kotów otrzymujących placebo. Może to być związane z tym, że objawy zmęczenia są normalną reakcją kotów po stresujących wydarzeniach i zakłóceniu ich normalnych codziennych zajęć (27).

U siedmiu kotów podczas wizyty w lecznicy weterynaryjnej zastosowano środki uspokajające po podaniu pregabaliny przed transportem. Decyzję o wykonaniu corocznego badania kotów podjął lekarz weterynarii, za świadomą zgodą i bez obaw o bezpieczeństwo u kotów poddawanych sedacji. Wynik ten sugeruje, że zdrowe koty, którym podano wcześniej ustaloną dawkę pregabaliny, mogą zostać uspokojone podczas kolejnej wizyty u lekarza weterynarii powszechnie stosowanymi lekami uspokajającymi, mimo że w niniejszym badaniu liczba poddanych sedacji kotów po pojedynczej dawce pregabaliny była niewielka. Dawki leków uspokajających stosowane podczas wizyty kontrolnej były zbliżone do dawek stosowanych podczas wizyty przesiewowej. Ponieważ jednak każdy lek działający depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy może nasilać działanie pregabaliny, należy zawsze rozważyć odpowiednie dostosowanie dawki na podstawie oceny klinicznej. U ludzi leki anksjolityczne są stosowane jako premedykacja w chirurgii jednego dnia (28), a pregabalina była bezpiecznie stosowana do zmniejszania lęku zarówno przedoperacyjnego, jak i śródoperacyjnego u pacjentów poddawanych znieczuleniu i zabiegom chirurgicznym (29). Wykazano, że u kotów zmniejszenie stresu poprzez zastosowanie protokołu niskiego stresu podczas transportu do lecznicy weterynaryjnej skraca czas do osiągnięcia sedacji i zmniejsza wymaganą dawkę środka indukującego (30).

Pregabalina jest obecnie zarejestrowana w Unii Europejskiej do stosowania u ludzi w leczeniu lęku uogólnionego,

Proste podsumowanie

Koty często odczuwają lęk podczas podróży i wizyt w lecznicy, co może prowadzić do zaniedbania opieki weterynaryjnej. W niniejszym badaniu nowy roztwór doustny pregabaliny 50 mg/ml przetestowano na 209 kotach cierpiących na stany lękowe. Kotom podawano smakowy roztwór pregabaliny lub identyczny roztwór placebo niezawierający pregabaliny 90 minut przed podróżą samochodem do lecznicy weterynaryjnej, trwającą co najmniej 20 minut. Efekt leczenia podczas transportu był oceniany przez opiekuna kota, a podczas badania ogólnego przez lekarza weterynarii. Ani opiekun kota, ani lekarz nie wiedzieli, jaką substancję otrzymał kot. Zarówno lęk związany z podróżą, jak i wizytą weterynaryjną był istotnie mniejszy u kotów, które otrzymywały pregabalinę. Lek był dobrze tolerowany przez zwierzęta. Tylko nieliczne koty wykazywały lekką niezdolność ruchową i zmęczenie przez krótki czas. Opiekunowie ocenili formę leku – małą objętość smakowego roztworu doustnego – jako przyjazną dla użytkownika. Lek był również dobrze akceptowany przez koty. Badanie wykazało, że pojedyncza doustna dawka nowego roztworu pregabaliny łagodzi lęk i strach związany z transportem i wizytami weterynaryjnymi u kotów, pomagając w ten sposób zarówno ich opiekunom, jak i lekarzom weterynarii, umożliwiając delikatne traktowanie i poprawiając dobrostan kotów w stresujących sytuacjach.

bólu neuropatycznego i padaczki (31). Ostatnio pregabalina została zatwierdzona również u kotów do łagodzenia ostrego lęku i strachu związanego z transportem i wizytami weterynaryjnymi (32) na podstawie wyników tego i innych badań (14, 16). Obecnie żadne inne leki przeciwlękowe nie są zarejestrowane w leczeniu lęku związanego z podróżą i wizytą weterynaryjną u kotów. W praktyce klinicznej do pewnego stopnia badano i stosowano gabapentynę (18, 33-35) oraz istnieje jedno doniesienie o zastosowaniu klinicznym trazodonu (36). W porównaniu z gabapentyną pregabalina jest silniejszą cząsteczką, umożliwiającą podobną skuteczność przy znacznie mniejszej dawce. Stwierdzono, że pregabalina ma korzystniejsze właściwości farmakokinetyczne z szybszym wchłanianiem i liniowym profilem kinetycznym u ludzi (37). Podobne wyniki odnotowano również u kotów (15, 16, 38, 39). Ponieważ sposób działania obu gabapentynoidów jest podobny, ich skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa wydają się zbliżone do siebie. Jednak zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo zależą od zastosowanej dawki, która u kotów jest dokładniej badana i wybierana w przypadku pregabaliny (40) w porównaniu z gabapentyną.

Ze względu na zastosowane kryteria włączające ograniczenia niniejszego badania obejmują brak danych dotyczących stosowania pregabaliny u kotów

z umiarkowanymi lub ciężkimi chorobami ogólnoustrojowymi. Deficyt ten prowadzi do skąpych informacji dotyczących interakcji z innymi lekami. Ponadto w przypadku ośmiu kotów brakowało bezcennego materiału wideo z powodu przeszkód związanych z nagrywaniem wideo podczas transportu, co mogło skomplikować ocenę zewnętrznej ekspertki. Dalsze ograniczenia polegają na tym, że badanie nie dostarcza solidnych danych dotyczących czasu działania pregabaliny u lękliwych kotów ani danych farmakokinetycznych u kotów domowych. Dane te są konieczne do oceny stężenia anksjolitycznego leku w osoczu. W tym badaniu opiekunowie kotów zostali poproszeni o odnotowanie początku i końca każdej zmiany zachowania lub oznaki efektu działania leku, co nie daje wiarygodnych informacji na temat czasu rzeczywistego działania przeciwlękowego. Ogólnie rzecz biorąc, opiekunowie byli w stanie zauważyć początek i koniec zmian tylko u mniej niż połowy kotów otrzymujących pregabalinę.

Na podstawie ograniczonych danych z niniejszego badania wydaje się, że czas działania nowego preparatu pregabaliny przeznaczonego dla kotów może wynosić około 7 godzin. To oszacowanie jest poparte parametrami farmakokinetycznymi pregabaliny odnotowanymi u kotów (15, 41), co sugeruje, że koty mają wyższy stopień wchłaniania i wolniejszą eliminację w porównaniu z ludźmi (42) i psami (43). Aby zweryfikować to twierdzenie, potrzebne są bardziej szczegółowe badania.

WNIOSKI

Właściwości anksjolityczne nowego roztworu doustnego pregabaliny w dawce 5 mg/kg były mieralne, istotne statystycznie i klinicznie u kotów z objawami ostrego lęku i strachu związanymi z transportem i wizytami weterynaryjnymi. Zastosowana dawka była bezpieczna i nie powodowała istotnego działania sedatywnego. Opiekunowie kotów stwierdzili, że preparat przeznaczony dla kotów o małej objętości dozowania jest łatwy do podania. Pojawienie się tego nowego produktu, o udowodnionym bezpieczeństwie i skuteczności u kotów, stanowi praktyczną pomoc zarówno dla opiekunów, jak i lekarzy weterynarii w postępowaniu z nimi bez wywoływania strachu, a tym samym poprawia dobrostan kotów.

Wkład pracy poszczególnych autorów

Koncepcja badania: TL, MK, JA, CP i KLO, metodologia: TL, MK, JA, CP i KLO, analiza formalna: JA, przeprowadzenie badania: lekarze weterynarii i CP, która przeprowadziła oceny wideo jako ekspert zewnętrzny, pisanie – przygotowanie pierwotnego szkicu: TL; pisanie – recenzja i redakcja: TL, MK, JA, CP i KLO. Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się na opublikowaną wersję manuskryptu.

Oświadczenie Instytucjonalnej Komisji Rewizyjnej

Badanie przeprowadzono w pięciu krajach europejskich (Finlandia, Niemcy, Węgry, Irlandia i Portugalia), a wniosek o badanie kliniczne został zatwierdzony przez właściwy organ regulacyjny każdego kraju (numer zatwierdzenia Fińskiej Agencji Leków Vetkl-nro 05/2018, Regierung von Oberbayern ROB-55.2-2532. Vet_03-18-77, Węgierska Dyrekcja Weterynaryjnych Produktów Leczniczych 02.2/4170-3/2018, Irlandzki Urząd Regulacji Produktów Leczniczych CT22016/002 i Portugalski Krajowy Organ ds. Zdrowia Zwierząt 58/ECVPT/2018). Przegląd protokołu badania przez organ regulacyjny obejmował szczegółową ocenę etyczną. Stwierdzono, że badanie było zgodne z obowiązującymi normami i wymogami w zakresie dobrostanu zwierząt. Dyrektywa 2010/63/UE w sprawie ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych nie ma zastosowania do weterynaryjnych badań klinicznych wymaganych do dopuszczenia do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego. W związku z tym nie starano się o osobne zezwolenia lokalnych komisji etycznych, oprócz zgód organów regulacyjnych poszczególnych krajów. Badanie przeprowadzono zgodnie z zasadami GCP określonymi przez VICH GL 9. Zdrowie, dobrostan, leczenie i opieka badanych zwierząt były zapewnione przez nadzór weterynaryjny, a także monitorowane przez osobę niezwiązaną z ośrodkiem badawczym, przeszkoloną do zapewnienia humanitarnej opieki nad badanymi zwierzętami zgodnie ze standardami GCP.

Finansowanie

Badanie było sponsorowane przez firmę Orion Corporation Orion Pharma.

Oświadczenie o świadomej zgodzie

Pisemną świadomą zgodę od właściciela każdego zwierzęcia uzyskano przed jakimikolwiek procedurami specyficznymi dla badania.

Oświadczenie o dostępności danych

Dane przedstawione w tym badaniu są dostępne od autora korespondencyjnego na prośbę.

Podziękowania

Autorzy dziękują uczestniczącym badaczom i opiekunom kotów oraz zespołowi badawczemu.

Konflikt interesów

Badanie było sponsorowane przez firmę Orion Corporation Orion Pharma. TL, MK i JA są pracownikami Orion Corporation. CP i KLO są płatnymi konsultantami Orion Corporation. KLO jest członkiem Rady Redakcyjnej Animals. Nie pełni żadnej roli w zarządzaniu ani recenzowaniu tego rękopisu.

PIŚMIENICTWO

1. Quimby, J.M.; Smith, M.L.; Lunn, K.F. Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic parameters in the cat. *J. Feline Med. Surg.* 2011, 13, 733–737. [CrossRef] [PubMed]
2. Volk, J.O.; Felsted, K.E.; Thomas, J.G.; Siren, C.W. Executive summary of the Bayer veterinary care usage study. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2011, 238, 1275–1282. [CrossRef] [PubMed]
3. Niblett, B.M.; Ketzis, J.K.; Grigg, E.K. Comparison of stress exhibited by cats examined in a clinic versus a home setting. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 2015, 173, 68–75. [CrossRef]
4. Mariti, C.; Guerrini, F.; Vallini, V.; Bowen, J.E.; Fatjó, J.; Diverio, S.; Sighieri, C.; Gazzano, A. The perception of cat stress by Italian owners. *J. Vet. Behav.* 2017, 20, 74–81. [CrossRef]
5. Mariti, C.; Bowen, J.E.; Campa, S.; Grebe, G.; Sighieri, C.; Gazzano, A. Guardians' Perceptions of Cats' Welfare and Behavior Regarding Visiting Veterinary Clinics. *J. Appl. Anim. Welf. Sci.* 2016, 19, 375–384. [CrossRef]
6. Burns, K. Vital statistics. *JAVMA News*. 16 January 2013. Available online: <https://www.avma.org/javma-news/2013-02-01/vital-statistics> (accessed on 16 August 2018).
7. Li, Z.; Taylor, C.P.; Weber, M.; Piechan, J.; Prior, F.; Bian, F.; Cui, M.; Hoffman, D.; Donevan, S. Pregabalin is a potent and selective ligand for $\alpha(2)\delta$ -1 and $\alpha(2)\delta$ -2 calcium channel subunits. *Eur. J. Pharmacol.* 2011, 667, 80–90. [CrossRef]
8. Mico, J.A.; Prieto, R. Elucidating the mechanism of action of pregabalin: $\alpha(2)\delta$ as a therapeutic target in anxiety. *CNS Drugs* 2012, 26, 637–648. [CrossRef]
9. Frampton, J.E. Pregabalin: A review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs* 2014, 28, 835–854. [CrossRef]
10. Aupperle, R.L.; Ravindran, L.; Tankersley, D.; Flagan, T.; Stein, N.R.; Simmons, A.N.; Stein, M.B.; Paulus, M.P. Pregabalin influences insula and amygdala activation during anticipation of emotional images. *Neuropsychopharmacology* 2011, 36, 1466–1477. [CrossRef]
11. Wang, Z.; Pang, R.D.; Hernandez, M.; Ocampo, M.A.; Holschneider, D.P. Anxiolytic-like effect of pregabalin on unconditioned fear in the rat: An autoradiographic brain perfusion mapping and functional connectivity study. *Neuroimage* 2012, 59, 4168–4188. [CrossRef]
12. Field, M.J.; Oles, R.J.; Singh, L. Pregabalin may represent a novel class of anxiolytic agents with a broad spectrum of activity. *Br. J. Pharmacol.* 2001, 132, 1–4. [CrossRef] [PubMed]
13. Lotarski, S.M.; Donevan, S.; El-Kattan, A.; Osgood, S.; Poe, J.; Taylor, C.P.; Offord, J. Anxiolytic-like activity of pregabalin in the Vogel conflict test in $\alpha(2)\delta$ -1 (R217A) and $\alpha(2)\delta$ -2 (R279A) mouse mutants. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011, 338, 615–621. [CrossRef] [PubMed]
14. Lamminen, T.; Korpivaara, M.; Suokko, M.; Aspegren, J.; Palestini, C.; Overall, K. Efficacy of a Single Dose of Pregabalin on Signs of Anxiety in Cats During Transportation-A Pilot Study. *Front. Vet. Sci.* 2021, 8, 711816. [CrossRef] [PubMed]
15. Esteban, M.A.; Dewey, C.W.; Schwark, W.S.; Rishniw, M.; Boothe, D.M. Pharmacokinetics of Single-Dose Oral Pregabalin Administration in Normal Cats. *Front. Vet. Sci.* 2018, 5, 136. [CrossRef] [PubMed]

Ciąg dalszy piśmiennictwa dostępny w redakcji



Aptus[®] Relax[™]

(L-tryptofan, białko rybne, kazeina, wit. B1, B3, B6)

Unikalne połączenie składników o działaniu uspokajającym i przeciwstresowym dla psów i kotów, w postaci smacznych kęsów.



Tessie[®]

(tasypimidyna)

Nowy lek o działaniu anksjolitycznym zarejestrowany do krótkotrwałego łagodzenia niepokoju sytuacyjnego i lęku u psów wywołanego hałasem lub nieobecnością opiekuna.



Bonqat[®]

(pregabalina)

Pierwszy lek zarejestrowany dla kotów do łagodzenia wzmożonego niepokoju i lęku związanego z transportem i wizytami weterynaryjnymi.



Sileo[®]

(deksmedetomidyna)

Pierwszy lek weterynaryjny zarejestrowany do łagodzenia silnego niepokoju i strachu u psów wywołanego przez hałas.



Pełna informacja o produktach dostępna po zeskanowaniu kodu QR



Zdjęcie na okładce: shironosov/gettyimages.com

czerwiec 2023
MAGAZYN WETERYNARYJNY

Redaktor naczelny

Dr Hubert Zientek,
tel. (22) 444 24 00, kom. 501 076 135
e-mail: h.zientek@medical-tribune.pl

Rada programowa

Dr n. wet. Wojciech Atamaniuk, prof. Peter Bedford, prof. dr hab. Tadeusz Frymus, lek. wet. Jacek Garmcarz, dr hab. Magdalena Garmcarz, prof. dr hab. Zdzisław Gilński, dr hab. Marcin Gołyński prof. nadzw., prof. Andrej Jaggy, prof. dr hab. Michał Jan, dr n. med. lek. wet. David Jarczyk, lek. wet. Joanna Karaś-Tęcza, prof. dr hab. Mirosław Kleczkowski, prof. dr hab. dr h.c. Włodzimierz Kluciński, prof. dr hab. Krzysztof Lutnicki, dr n. wet. Janina Łukaszevska, dr hab. Jacek Madany prof. nadzw., dr n. wet. Tadeusz Narojek, prof. dr hab. Józef Nicpoń, lek. wet. Rafał Niziolek, prof. dr hab. Wojciech Nizański, dr hab. Marcin Nowak prof. nadzw., prof. dr hab. Urszula Pastawska, prof. dr hab. dr h.c. Zygmunt Pejsak, prof. Simon Platt, prof. dr hab. Andrzej Pomianowski, dr n. wet. Dorota Pomorska-Handwerker, prof. dr hab. Jarosław Popiel, prof. dr hab. Andrzej Rychlik, dr hab. Marcin Szczepanik prof. nadzw., prof. dr hab. Piotr Szeleszczuk, prof. A. David Weaver, prof. dr hab. Anna Winnicka, dr hab. Marcin Wrzosek

Redaktor i sekretarz redakcji

Monika Pączkowska
tel. (22) 444 24 00,
e-mail: m.paczkowska@medical-tribune.pl

Konsultant merytoryczny

prof. dr hab. Tadeusz Frymus

Wydawca MEDICAL TRIBUNE POLSKA

Medical Tribune Polska Sp. z o.o.
00-844 Warszawa, ul. Grzybowska 87
tel. (22) 444 24 00
e-mail: h.zientek@medical-tribune.pl

Dyrektor ds. wydawniczych

Agnieszka Szumska-Olczak

Kierownik ds. produkcji

Lena Golaszewska

Kierownik dystrybucji i baz danych

Anita Golaszewska

Informacje w sprawie reklam

Monika Reda, tel. (22) 444 24 00,
kom. 501 532 683, e-mail: m.reda@medical-tribune.pl

Informacje w sprawie prenumeraty

Dorota Jedrysiak – kierownik produktu
tel. (22) 444 24 00, infolinia: 801 044 415
e-mail: d.jedrysiak@medical-tribune.pl

Opracowanie graficzne: Piotr Kluczykowski, PageBox

Projekt okładki i grafika: Marcin Michalski

Skład i łamanie: Plus 2 Witold Kuśmierczyk

Numer konta: 13 1600 1068 0003 0102 0949 9001

Druk: ARTDRUK Sp. z o.o.
ul. Napoleona 4
05-230 Kobylka
www.artdruk.com

© Copyright by Medical Tribune Polska Sp. z o.o.
All rights reserved. Reproduction in part or whole
without written permission is strictly prohibited.

© Copyright by Medical Tribune Polska Sp. z o.o.
Wszelkie prawa zastrzeżone. Reprodukowanie części lub całości
tekstów bez zezwolenia wydawcy w formie pisemnej jest ściśle
zabronione.

Wydawca i redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam
i ogłoszeń. Publikacja ta jest przeznaczona tylko dla osób uprawnionych
do wystawiania recept oraz osób prowadzących obrót produktami
leczniczymi w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 6 września 2001 r.
– Prawo farmaceutyczne (Dz.U. Nr. 126, poz. 1381, z późniejszymi
zmianami i rozporządzeniami).

ISSN 1230-4425

Artykuł „Pregabalina łagodzi lęk i strach u kotów podczas transportu
i wizyt weterynaryjnych – kliniczne badanie terenowe” ukazał się
w „Magazynie Weterynaryjnym” 2023, 3, 56-66

Przedruk ukazał się dzięki firmie
Orion Pharma Poland Sp. z o.o.
ul. Fabryczna 5a
00-446 Warszawa



***Lider weterynaryjnej
medycyny behawioralnej***

Sileo®

Tessie®

Bonqat®

Aptus® RELAX





Bez stresu...



jest RELAX

smaczne i chętnie pobierane kęsy o działaniu
uspokajającym i przeciwstresowym

1 kęs (3 g) zawiera:

- L-tryptofan 70 mg
- białko rybne hydrolizowane 68 mg ★
- kazeina 20 mg
- witamina B₁ 100 mg
- witamina B₃ 1,5 mg ★
- witamina B₆ 0,025 mg ★

★ nowy składnik aktywny



orionpharmaanimalhealth.com

Aptus
Simply The Pets