



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för *kliniska vetenskaper*

Acepromazin och alfa₂-agonister i kombination med en opioid som premedicinering till hund

-Sedering, analgesi och påverkan på cirkulation

Axel Brånstrand

*Uppsala
2017*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2017:06

Acepromazin och alfa₂-agonister i kombination med en opioid som premedicinering till hund

-Sedering, analgesi och påverkan på cirkulation

Acepromazine and alpha₂-agonists in combination with an opioid for pre-anesthetic medication for dogs

-Sedation, analgesia and effects on cardiovascular system

Axel Brånstrand

Handledare: Görel Nyman, institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2017

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2017:06

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: acepromazin, alfa₂-agonister, medetomidin, dexmedetomidin, opioid, metadon butorfanol, buprenorfin

Key words: acepromazine, alfa₂-agonists, medetomidine, dexmedetomidine, opioid, methadone butorphanol, buprenorphine

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING.....	3
MATERIAL OCH METODER	3
LITTERATURÖVERSIKT	4
Varför sederar vi djur?	4
Alfa2-agonister.....	4
Alfa2-adrenoreceptorer.....	4
Fysiologiska effekter	5
Acepromazin (2-acetyl-10(-dimethylaminpropyl)).....	6
Opioider.....	6
Metadon	7
Butorfanol	7
Buprenorfin.....	7
Alfa2-agonister i kombination med opioid	7
Acepromazin i kombination med opioid	8
Jämförelse.....	9
Cirkulation	10
Analgesi	13
Sedering	14
DISKUSSION	15
LITTERATURFÖRTECKNING.....	18
Icke publicerat material	19

SAMMANFATTNING

Inom veterinärmedicinen är det av stor vikt att våra husdjur får adekvat premedicinering inför generell anestesi och undersökningar. Faktorer som sedering, analgesi och hur cirkulationen påverkas är viktiga aspekter som tas i beaktning ur ett djurvälståndsperspektiv. I Sverige finns idag flera olika läkemedel som används vid premedicinering och de två vanligaste läkemedlen som används till hund är acepromazin och alfa₂-agonister. Dessa läkemedel har både positiva och negativa effekter som är viktiga att vara medveten om. Acepromazin och alfa₂-agonister används ofta i kombination med en opioid för att skapa tillräcklig sedering och analgesi inför smärtsamma ingrepp.

Syftet med arbetet är att jämföra fysiologiska effekter vid premedicinering med acepromazin och alfa₂-agonister. Alfa₂-agonister är en grupp läkemedel vars främsta positiva effekter är en pålitlig sedering, analgesi och muskelrelaxering. Alfa₂-receptorer finns både i det centrala nervsystemet (CNS) och den perifera kärlbädden. I CNS skapar alfa₂-agonister en sedering och en minskad sympatisk aktivitet, medan i perifera kärlbädden ger de en vasokonstriktion. Bieffekter som kan ses är till exempel bradykardi och atrioventrikulärt block (AV-block), vilka leder till en minskning av hjärtminutvolymen.

Acepromazin är ett fentazinderivat med en mild sederande effekt med lång duration. Acepromazin har en antagonistisk verkan på flera receptorer i djuret, däribland dopaminreceptorn samt h₁-, serotonin-, och alfa₁-receptorn. Den antagonistiska verkan på dopaminreceptorn skapar den sederande effekten i CNS. Antagonistiska verkan på alfa₁-receptorn ger en vasokonstriktion i djuret och en ökad hjärtrytm.

Intentionen med denna litteraturstudie är att undersöka sederande och analgetiska effekter samt påverkan på cirkulation av läkemedlen i kombination med en opioid. Inför generell anestesi används vanligen läkemedlen i kombination med opioid. Detta skapar en synergistisk verkan med bättre sedering, analgesi och lindrigare påverkan på cirkulation än när acepromazin och alfa₂-agonister administreras var för sig.

Både acepromazin och alfa₂-agonister i kombinationer med opioider har väl fungerande effekter gällande sedering och analgesi. Vid sedering har alfa₂-agonister fördelar med en något kraftigare sedering tillsammans med en opioid jämfört med acepromazin i kombination med en opioid. Fördelar med acepromazin är dess längre duration med antiemetiska och antiarytmiska effekter. Alfa₂-agonister har viss analgetisk effekt vilket är en fördel om djuret till exempel ska genomgå en klinisk undersökning utan opioid. Båda läkemedlen har uttalad inverkan på cirkulationen, ofta anges att denna är utan större klinisk relevans för något av läkemedlen, men det är viktigt att vara medveten om effekterna vid läkemedelsval inför operation.

SUMMARY

It is of great importance that our animals get satisfying sedation before procedures and surgery. In animal welfare perspective sedation, analgesia, and effects on the cardiovascular system are important to take in consideration. There are number of different pre-anesthetic drugs used in Sweden today. The most common ones are acepromazine and alpha₂-agonists. These drugs have both positive and negative effects, which is important to be aware of. Acepromazine and alpha₂-agonists are often combined with an opioid to produce sufficient levels of sedation and analgesia.

The purpose of this study is to compare physiological effects of acepromazine and alfa₂-agonists as pre-anesthetic medication. Alpha₂-agonists are a group of medical products which primary positive effects are reliable sedation, analgesia and muscle relaxation. Alpha₂-receptors are located both in the central nervous system (CNS) and in the peripheral vascular system. In CNS alpha₂-agonists produce sedation and a decrease in sympathetic activity and in the peripheral vascular system they generate a vasoconstriction. Beside the wanted effects they create side effects as bradycardia and AV-blockade which leads to a decrease in cardiac output.

Acepromazine is a phenothiazine-derived drug, which creates mild sedation with long duration in animals. The drug has an antagonistic effect on several receptors, such as h₁-, serotonin-, dopamine- and alpha₁-receptor. The sedative effect is produced threw the antagonist effect on the dopamine receptor in the CNS. The activation on the alfa₁-receptor generates vasoconstriction in the peripheral vascular system and an increase in heartrate.

The intention of the present work is to investigate the effects of acepromazine and alpha₂-agonists combined with an opioid on sedation, analgesia, and effect on the vascular system. When the drugs are used for premedication before surgery they are often used combined with an opioid. This produce a synergic effect with improved sedation analgesia and milder impact on the cardiovascular system than when acepromazine and alpha₂-agonists work alone.

Both acepromazine and alpha₂-agonists and their combination with an opioid produce good effects when it comes to sedation, analgesia and effects on the cardiovascular system. Alpha₂-agonists produce a slightly more powerful sedation when it is combined with an opioid then acepromazine combined with an opioid. The longer duration with acepromazine have some advantages compared to alpha₂-agonists. The analgesic effect produced by the alpha₂-agonists alone gives an advantage if the animal is going to be examined without an opioid. The different effect on the cardiovascular system by the two drugs are important to be aware of even if it only has minor clinical effects.

INLEDNING

Vid generell anestesi är det alltid av stor vikt att våra husdjur får adekvat premedicinering. Sederande, analgesi och påverkan på cirkulation är faktorer som till stor del avgörs av hur djuret premedicineras, vilket är viktigt ur ett djurvälståndsperspektiv. Det är även av vikt att djuret blir lätthanterligt och att djuret inte tar skada av läkemedlen (Grint et al., 2010). Inför generell anestesi i Sverige är det vanligast att använda antingen acepromazin eller alfa₂-agonister som premedicerande läkemedel (Nyman, G., Institutionen för kliniska vetenskaper, pers. medd., 2017). Dessa används oftast i kombination med en opioid som har bra analgetisk effekt (Grint et al., 2010).

Acepromazin är en dopaminreceptor-antagonist med bra sederande förmåga, men som saknar analgetisk effekt. Effekter som kan ses av acepromazin är att den ger vasodilatation i perifera kärlbädden (Monteiro et al., 2007). Alfa₂-receptor-agonister har bra sederande, analgetiska förmågor. En agonistisk påverkan på alfa₂-receptorn ger en vasokonstriktion som bieffekt i djuret (Pypendop & Verstegen, 1998).

Hur påverkas valet av läkemedel utifrån deras effekter och blir det skillnad gällande smärtlindring, sederande och påverkan på cirkulation? Kan bieffekterna på cirkulation förändras med en kombination av läkemedlen? I olika studier har det undersökts effekter av hur olika läkemedel påverkar cirkulationen. Även sederande- och analgetiskeffekt har studerats. Flera undersökningar om skillnader i postoperativ analgesi mellan acepromazin och alfa₂-agonister behöver göras. Åtskilliga undersökningar med kombinationer av preparaten och påverkan på cirkulation saknas också.

Syftet med denna litteraturstudie är att jämföra fysiologiska effekter vid premedicinering med acepromazin och alfa₂-agonister. Intentionen är att undersöka sederande, analgetiska och cirkulatoriska effekter av läkemedlen i kombination med en opioid

MATERIAL OCH METODER

För att hitta litteratur till studien användes databaserna Pubmed, Web of science, Google scholar och Primo. Sökord som användes var bland annat (dog OR dogs OR canine) AND (acepromazin OR acepromazine OR acetylpromazine) AND (medetomidine OR domitor OR dexmedetomidine). Även dessa ord i kombination med (methadone AND butorphanol AND burprenorphine) har använts. Boken small animal anesthesia and analgesia har också använts. Arbetet avgränsades genom att endast de tre vanligaste opioiderna i Sverige har undersökts, vilka enligt Nyman är metadon, butorfanol och burprenorfin (Nyman, G., Institutionen för kliniska vetenskaper, pers. medd., 2017).

LITTERATURÖVERSIKT

Litteraturöversikten beskriver först läkemedlen acepromazin och alfa₂-agonister. Sedan beskrivs olika opioider och deras effekter tillsammans med dessa läkemedel. Vidare beskrivs olika studiers jämförande av analgesi, sedering och påverkan på cirkulation hos acepromazin och alfa₂-agonister med deras respektive kombinationer med opioider.

Varför sederar vi djur?

Idag sederar vi djur för att utföra veterinära ingrepp och undersökningar. Dessa ingrepp kräver att djuren inte är vakna och alerta, vilket även är av vikt för personalens säkerhet. Olika sederande läkemedel har olika påverkan på djuret och vanliga önskvärda effekter är sedering, analgesi och muskelrelaxering. Inför allmän anestesi och kirurgi utförs nästan alltid en sedering där effekterna som nämns ovan är väsentliga. Inverkan är preoperativ såväl som intra- och postoperativ.

Vanligtvis administreras läkemedel i kombinationer och oftast intramuskulärt (IM), subkutant (SK) eller intravenöst (IV). Kombinationer har ofta en sederande och analgetisk effekt, vilket gör att mängden anestetiska medel kan minskas (Muir et al., 2011). Läkemedel med olika effekter ges för att få en balanserad och säker anestesi hos djuret. När djuren blir sederade är de lättare att hantera och exempelvis kan permanentkanyl sättas på djuret.

De vanligaste sederande läkemedlen till hund är acepromazin eller alfa₂-agonister, vilka har använts i kombination med en opioid med analgetiska och sederande effekter (Nyman, G., Institutionen för kliniska vetenskaper, pers. medd., 2017). Det finns även andra tillfällen där sedering är användbart som till exempel kloklippning och förflyttning.

Alfa₂-agonister

Alfa₂-agonister är en grupp läkemedel som började användas i början på 1960-talet. Deras främsta positiva effekter är en pålitlig sedering, smärtlindring och muskelrelaxering (Flaherty, 2013b). Idag finns det främst två olika läkemedel som används till hund, vilka är medetomidin (MED) och dexmedetomidin (DEX). MED är ett lipofilt läkemedel som består av två stereoisomerer; dextro-medetomidin och levo-medetomidin (Sinclair, 2003). Den aktiva isomeren är dexmedetomidin, som ger de sedativa och analgetiska effekterna (Flaherty, 2013b). Levo-medetomidin har ingen effekt på alfa₂-receptorn när den binder till receptorn, dock har den visat sig ha en hämmande effekt på dexmedetomidin när medetomidin administreras tillsammans med dexmedetomidin (Kuusela et al., 2001).

Alfa₂-adrenoreceptorer

Alfa₂-adrenoreceptorer är en undergrupp till adreno-receptorer och hittas i det centrala nervsystemet samt i perifer vävnad. Alfa₂-receptorer har även en rad med undergrupper, där alfa_{2a} och alfa_{2b} är de viktigaste för de önskvärda effekterna (Sinclair, 2003). Alfa_{2a}-receptorn

reglerar funktioner som vakenhet och uppmärksamhet i hjärnstammen, medan alfa_{2b}-receptorn ger en vasokonstriktion i perifer vävnad. Receptorerna påverkar det farmakologiska svaret som fås av alfa₂-agonister, genom antal receptorer, dess lokalisering och vilka adrenerga receptorer som aktiveras. Det individuella läkemedlets affinitet för de olika receptorerna är också avgörande, då inte alfa₂-agonister är 100 % selektiva på alfa₂-receptorn utan kan till exempel binda in till alfa₁-receptorn. Aktiverande av alfa₁-receptorn har motsatt effekt till aktiverande av alfa₂-receptorn, det vill säga ökad sympatisk aktivitet med vasodilation, ökad vakenhet, uppmärksamhet och ögonaktivitet (Sinclair, 2003).

I CNS finns alfa₂-receptorerna presynaptiskt och dess sederande effekt fås genom att hämma vidare frisättning av noradrenalin i pons och hjärnstammen via negativ feedback. (Flaherty, 2013b). Detta leder till en minskning av sympatisk aktivitet i CNS samt sedering då noradrenalin är en signalsubstans som är viktigt vid vakenhet. Djur som är stressade, rädda och uppspelta kan troligen få svårt att er hålla full effekt av alfa₂-agonister eftersom de har höga halter av katekolaminer som påverkar alfa₂-receptorns effekt (Sinclair, 2003). I perifer vävnad finns alfa₂-receptorerna postsynaptiskt vid sympatiska ändterminaler och när alfa₂-agonisterna binder in här blir effekten en vasokonstriktion (Flaherty, 2013b).

Fysiologiska effekter

De största bieffekterna på hjärtat vid administrering av alfa₂-agonister är sinus-bradykardi och AV-block, vilket leder till en minskning av cardiac output med upp till 50 %. De sänkta nivåerna av noradrenalin, som tidigare nämnts, medför en minskning av sympatiska nervimpulser som i sin tur orsakar sänkt hjärtfrekvens. (Sinclair, 2003). Första och andra gradens AV-block uppstår till följd av barosensornas svar på vasokonstriktionen i den perifera kärlbädden samt av minskad sympatisk aktivitet (Sinclair, 2003). Tredje gradens AV-block kan också förekomma, men är ovanligare (Flaherty, 2013a). Medetomidin har en dosrelaterad påverkan på blodtrycket. Ju högre dosen är av medetomidin desto större blir påverkan på blodtrycket, men en maximal effekt på kardiovaskulära funktioner ses redan vid 0.05 mg/kg av medetomidin (Pypendop & Versteegen, 1998). Ännu högre doser visar endast en konstruktion på koronarkärlen (Murrell & Hellebrekers, 2005).

Lägre doser av alfa₂-agonister har större påverkan på CNS, medan högre doser har större påverkan på vasokonstriktionen perifert. Därför bör alfa₂-agonister bara användas till djur med normal kardiovaskulär status (Flaherty, 2013a). Generellt sett har alfa₂-agonister mindre bieffekter på respiration jämfört med andra sederande läkemedel (Sinclair, 2003). Dock kan de ge respiratorisk acidosis, vilket ses hos 33 % av hundarna sederade med medetomidin (Sinclair, 2003).

Alfa₂-agonister har en muskelrelaxerande effekt på djuret då de adrenerga receptorerna även finns spinalt (Sinclair, 2003). Den muskelrelaxerande effekten tillsammans med CNS-depression kan leda till en sänkt kroppstemperatur. Effekten av sänkt kroppstemperatur är dock liten på grund av vasokonstriktionen, vilket bidrar till att hålla värmen (Sinclair, 2003). Alfa₂-agonister kan ge analgesi eftersom det finns adrenergareceptorer i ryggmärg och hjärna. I hjärnstammen finns även receptorer där modulering av smärtsignaler sker (Sinclair, 2003). När

alfa2-agonister binder till receptorn aktiveras membranbundet g-protein, vilket är samma g-protein som aktiveras av opioidreceptorn (Sinclair, 2003). Cellen blir hyperpolariserad och reagerar inte på nya smärtsignaler. Analgetiska och sederande effekter är dosberoende (Murrell & Hellebrekers, 2005). Sederande förmåga av dexmedetomidin är som högst efter 30 minuter (min) och är låga vid 120 min (Kuusela et al., 2000). För att få bra sederande och analgetisk effekt är den optimala dosen vid administrering av medetomidin 0.02-0.04 mg/kg, beroende på hur stressade djuren är (Bell et al., 2011) Detta motsvarar 0.01-0.02 mg/kg dexmedetomidin. Bra postoperativ analgesi ses vid samma doser (Kuusela et al., 2000).

Acepromazin (2-acetyl-10-(dimethylaminpropyl))

Acepromazin är ett fentazinderivat, vanligt förekommande som sederande och lugnande läkemedel hos hund (Monteiro et al., 2009). Sederande effekten är mild men durationen är lång (Herbert et al., 2013; Ramsey, 2008) Acepromazin är ett neuroleptikum som är en antagonist på flera receptorer. Den antagonistiska verkan på dopaminreceptorn har den avgörande sederande effekten både i limbiska systemet och i basala ganglier (Muir et al., 2011). Acepromazin har sederande effekt upp till 6 timmar (Herbert et al., 2013; Ramsey, 2008)). Acepromazin har inga analgetiska effekter och används därför ofta tillsammans med en opioid för att ge neuroleptanalgesi (Lamont & Grimm, 2014; Grubb & Greene., 2011).

Acepromazin är antagonist på flera andra receptorer i kroppen däribland α_1 -receptorn samt histamin- och serotonin-receptorn. Antagonistisk verkan på α_1 -receptorn orsakar vasodilatation som kan leda till hypotension (Hoskins. 2011). I låga doser blir effekten minskat perifert motstånd, vilket medför att cardiac output kan höjas utan att hjärtat behöver arbeta hårdare. Högre doser ger upphov till negativa effekter på hjärtat som minskad slagvolym, minskad hjärtminutvolym och minskat arteriellt tryck (Evans & Wilson., 2011). Dessa är betydande effekter och bör undvikas hos djur med hjärtsjukdomar samt hos djur som förlorat mycket blod (Lamont & Grimm, 2014). Andra bieffekter är sinusbradykardi, sinusarrest och även första- och andra gradens AV-block (Grubb & Greene., 2011). Acepromazin verkar ha en hämmande effekt på ventricular premature complexes. Acepromazin kan vara muskelrelaxerande på muskulaturen i faryngs, vilket kan leda till andningsproblem (Grubb & Greene., 2011). För att få bra sederande effekt av läkemedlet administreras doser från 0.01-0.05 mg/kg (Bednarski, (2011).

Opioider

Vid premedicinering i veterinära sammanhang används opioider på grund av deras sederande- och analgetiska effekt. Opioider klassificeras efter vilken affinitet de har till opioidreceptorerna μ , κ och σ . Affinitet till receptorerna klassificeras som ren agonist, partiell agonist, blandad agonist-antagonist och ren antagonist (Smith et al., 2001). Opioidens farmakologiska svar skiljer sig åt beroende på typen av opioidreceptor samt med vilken affinitet den binder in. Rena agonister har oftast störst klinisk effekt och är dosberoende. Ofta har rena agonister fler biverkningar, som exempelvis bradykardi, andningsdepression, kräkningar och histaminfrisättning. (Smith et al., 2001). Partiella agonister kan inte ge full farmakologisk och klinisk effekt (Hellyer et al., 2011).

Metadon

Metadon är en syntetisk full agonist på μ -receptorn och har även affinitet till N-metyl-D-aspartate-receptorn (NMDA-receptorn). Aktivering av NMDA-receptorn leder till en central sensitisering och hyperalgesi (Murrell, 2011). Den analgetiska effekten är dosberoende. μ -agonists-opioider ger den bästa analgetiska verkan av de olika opioiderna. Den kan användas som flera administrationssätt epidural, subkutan, intramuskulärt och intravenöst. Vid administrering av metadon kan det ses bieffekter som kammararytmier men dessa är troligen av liten klinisk betydelse (Murrell, 2011). En sänkning i hjärtfrekvens kan förekomma vid administrering av metadon. Metadon stimulerar utsöndring av vasopressin, detta leder till en perifer vasokonstriktion som medför till en ökning av systemisk vaskulärt motstånd och ett ökat centralt ventryck (Murrell, 2011).

Butorfanol

Substansen är en syntetisk agonist-antagonist med agonistisk verkan på kappa-receptorn och antagonistisk verkan på μ -receptorn. Butorfanols kliniska effekt är generellt kort, en till tre timmar (Hellyer et al., 2011). Det kan administreras på flera sätt; intravenöst, intramuskulärt, subkutan och oralt. Fördelar med butorfanol är att den ger minimala bieffekter på kardiopulmonella funktioner. I singeldos är dess sederande effekt ganska låg, men tillsammans med sederande läkemedel fungerar den bra som premedicinering vid ingrepp med mild till medelhög smärta (Hellyer et al., 2011).

Buprenorfin

Substansen är en partiell μ -opioidreceptor-agonist som är populär i veterinära sammanhang tack vare sina bra analgetiska och sedativa förmågor samt dess långa duration. Den analgetiska effekten kan kvarstå från sex till tolv timmar i de flesta djurarter och ger analgesi vid ingrepp som genererar mild till medelhög smärta (Hellyer et al., 2011). Buprenorfin administreras vanligen med acepromazin eller alfa2-agonister (Brodbelt 2008) och administreras antingen IV eller IM (Hellyer et al., 2011). Vid IV-administrering ses sederande effekt efter 30 min (Grint et al., 2010). Buprenorfin saknar kliniskt relevant inverkan på kardiovaskulära funktioner. Buprenorfin är en mer potent opioid än metadon (Murrell, 2011)

Alfa2-agonister i kombination med opioid

När alfa2-agonister ges som singeldos i premedicinering är den analgetiska verkan kortvarig. Att tillsätta en opioid med alfa2-agonister ger bättre och mer långvarig analgesi (Flaherty, 2013a). Kombinationen med opioid leder till säkrare anestesi och kan minska de cirkulatoriska biverkningarna (Sinclair, 2003). Kombinationen resulterar i att dosen av alfa2-agonister kan minskas. Dock medför inte de minskade nivåerna av alfa2-agonister lägre inverkan på cirkulatoriska biverkningar, förutom bradykardi som minskas med kombinationen (Flaherty, 2013a; Pypendop and Verstegen, 1998). Kombinationen av läkemedel ger en synergistisk verkan och medför att det inte behöver användas lika mycket anestesimedel.

Alla tre opioider som beskrivs har bra synergistiska effekter tillsammans med alfa2-agonister. Butorfanol har bra synergistiska effekter vid icke-invasiva ingrepp (Flaherty, 2013a). Vid

tillfällen då ingrepp ger högre grad av smärta är rekommendationen att använda metadon (Hoskins, 2011). När alfa₂-agonister ges tillsammans med andra sedetativa läkemedel är risken större att hypotension och acidosis inträffar (Sinclair, 2003). Den analgetiska effekten hos alfa₂-agonister har hälften så lång duration som den sederande effekten (Cullen, 1996; Sinclair, 2003). Därför är det viktigt att kombinera alfa₂-agonister med en opioid och vara medveten om den korta analgetiska durationen under långa operationer och vid smärta postoperativt.

Acepromazin i kombination med opioid

Dessa två substanser används för att ge en neurolept analgesi (Lamont & Grimm, 2014). Kombinationen av läkemedel har en reducerande effekt på andra anestesimedel vid synergistisk verkan. Sänkt blodtryck är en biverkning som kan ses efter administrering av acepromazin tillsammans med butorfanol (Kojima et al., 2002; Mutoh et al., 2002). Den sänkta hjärtrytmen kan vara en följd av en sänkt vagal frekvens (Santarelli et al., 2017). Blodtryckssänkningen är troligen effekter av acepromazins påverkan på alfa₁-receptorn och en depression i hypotalamus vasomotorcenter (Monteiro et al., 2009).

Metadon i kombination med acepromazin resulterar i mild till hög sedering samt minimala effekter på kardiopulmonella funktioner (Monteiro et al., 2008). Metadon har visat ge bättre sedering än de andra opioiderna som nämns (Monteiro et al., 2009). När acepromazin ges utan kombination med opioid ses en sänkning av stress i vänster kammarvägg och en ökning i blodtryck. När acepromazin ges tillsammans med en opioid ses en ökning av stress i vänster kammarvägg på grund av en minskning i hjärtrytm (Santarelli et al., 2017).

Jämförelse

Tabell 1: Schema över olika studiers doser (Djuren fick antingen acepromazin eller medetomidin/Dexmedetomidin tillsammans med en opioid). MED = medetomidin, DEX=dexmedetomidin, ACP=acepromazin

Artikel	Acepromazin(ACP)	Medetomidin/ Dexmedetomidin (MED/DEX)	Opioid 1: Metadon 2: Butorfanol 3: Burprenorfin	Antal hundar
(Bell et al., 2011)	0.03 mg/kg	DEX: Dos1:62.5 ug m ⁻² 2 ca 0,0025 mg/kg Dos 2: 125 ug m ⁻² Ca 0,005 mg/kg	3: 0,015 mg/kg	60 hundar
(Grasso et al., 2015)	0.05 mg/kg	DEX: 0,015 mg/kg IM	Ej med i denna studie	6 hundar
(Grint et al., 2010)	0.03 mg/kg IM	MED: 0.05 mg/kg IM; MED: 0.01 mg/kg IM;	3: 0.02 mg/kg IM	90 hundar
(Herbert et al., 2013)	0.05 mg/kg	DEX: 0.01 mg/kg	3: 0.02 mg/kg	38 tikar
(Hunt et al., 2013)	0.03 mg/kg ⁻¹	DEX: 250 ug m ⁻² = ca 0.01 mg/kg	3: 0.02 mg/kg	40 hundar
(Lövebrant 2013)	Ej angivet	Ej angivet	Ej angivet	15 tikar
(Rocchi et al., 2013)	0.04 mg/kg	DEX: 0.01 mg/kg	1: 0.02 endast med ACP	20 hundar
(Saponaro et al., 2013)	0.02 mg/kg of (Preqillant 1 %, Fatro Spa) Tredje grupp 0.02 mg/kg acepromazin och efter 15 min, 0.002 mg/kg medetomidin	MED: 0.002 mg/kg (Domitor®, Pfizer) (protocol M)	Ej med i denna studie	10 tikar

(Väisänen et al., 2002)	0.05 mg/kg,	MED: 0.02 mg/kg	2: 0.2 mg/kg	42 tikar
(Väisänen et al., 2005)	0.05 mg/kg	MED 0.02 mg/kg	2: 0.2 mg/kg	43 tikar

Cirkulation

Tabell 2: Jämförelse av påverkan på cirkulationen.

Artikel	Syfte	Hjärtrytm +/-	Sinus-Bradykardi +/-	Blodtryck S=Systemiskt A=Arteriellt D=Diastoliskt +/-
(Bell et al., 2011)	Sedetativa, kardiorespiratoriska och propofol sparande effekter jämförande av två olika doser DEX eller ACP. Alla tre i kombination med opioid.	MED: -	MED: +	MED: A +
(Grasso et al., 2015)	Undersöka hemodynamiska effekter efter premedicinering av ACP eller DEX inför generell anestesi.	MED: -		ACP: M, S: - MED: M, S, A: +
(Grint et al., 2010)	Sedetativa och kardiopulmonella funktioner, jämförande av två olika doser DEX eller ACP. Alla tre i kombination med buprenorfin	ACP+		ACP M, D: -
(Herbert et al., 2013)	Alfaxalon som underhållande anestesi till följd av premedicinering med ACP eller DEX vid OHE.	ACP: +		ACP: A +
(Lövebrant, 2013)	Undersöka intraoperativ stress hos hundar med pyometra	ACP: +		MED: +

(Rocchi et al., 2013)	Jämföra limb-to-lung cirkulation i hundar administrerade med ACP och metadon eller bara DEX	Ingen skillnad		DEX A, M, S +
(Saponaro et al., 2013)	Kardiovaskulära effekter i friska hundar med ACP och MED eller i kombination. Sederig mättes också.	MED: - ACP/MED: -	MED: + ACP/MED: +	ACP: - MED: +
(Väisänen et al., 2002)	Jämföra perioperativ stress hos hundar administrerade med MED eller ACP vid OHE.	MED: -	MED: +	
(Väisänen et al., 2005)	Undersöka karaktäristiska effekter på hjärtat på hundar under administrerade med MED eller ACP vid OHE.	MED: -	MED: +	

(+/-Ökning/minskning)

I en studie visade Bell et al., (2011) att det var liknande påverkan gällande hjärtrytm och arteriellt blodtryck mellan de två olika doserna av dexmedetomidin (DEX). Den lägre dosen visade dock inte lika stora effekter som den högre dosen. DEX-grupperna hade märkbart lägre hjärtrytm och högre arteriellt blodtryck jämfört med ACP-gruppen. I DEX-grupperna sågs bradykardi.

Grasso et al., (2015) beskriver i sin studie hemodynamiska effekter av ACP och MED inför generell anestesi. Vid administrering av ACP sågs en ökning av hjärtrytm efter 5 min men inte efter 15 min. Vid DEX administrering minskade hjärtrytmen vid dessa tidpunkter. Medelblodtrycket och diastoliskt blodtryck sjönk efter tiderna 5 min och 15 min däremot gjorde inte systoliskt blodtryck det vid ACP administrering gentemot basvärdet. De tre blodtrycksvärdena var signifikant högre i DEX-gruppen vid samma tider jämfört med ACP-gruppen. Hjärtrytm, syreleveransen och cardiac index var även lägre i DEX-gruppen än ACP-gruppen. Under anestesi som underhålls med isofluran ökade hjärtrytmen och cardiac index till värden nära baslinjen i DEX-gruppen. Även de tre blodtrycksvärdena sjönk under anestesi till värden nära baslinjen. I ACP-gruppen sågs hypotension, men lågt medelblodtryck under anestesi. Cardiac index var generellt högre i ACP-gruppen jämfört med DEX-gruppen. Efter anestesi ökade blodtrycksvärdena och hjärtrytm minskade i båda grupperna. Skillnaderna sågs tydligast i DEX-gruppen då de varierade mer i dessa värden under anestesi.

Grint et al., (2010) visade i sin jämförelse mellan de olika läkemedlen, att ACP-gruppens medelblodtryck och diastoliskt blodtryck var signifikant lägre än de båda MED-gruppernas. De lägsta medelvärdena av hjärtrytmen och det lägsta värdet av hjärtrytm sågs i ACP-gruppen. MED-gruppen visade därför lindrigare effekter på cirkulationen jämfört med ACP-gruppen.

Mellan de båda MED-grupperna visade det sig att den högre dosen gav ett högre blodtryck. Dock var effekterna på cirkulationen i denna studie av mindre klinisk betydelse.

I studien Herbert et al., (2013) där hundar genomgick ovariehysterektomi (OHE) med alfaxalon som underhållande anestesimedel, ansågs det inte vara några kliniskt relevanta skillnader mellan grupperna gällande cirkulationspåverkan i ACP-gruppen och DEX-gruppen. Arteriellt blodtryck och puls var högre och mer varierande i ACP-gruppen, men alla värden var inom acceptabla nivåer.

Lövebrant, (2013) beskriver att hundar administrerade med MED generellt sett hade högre blodtryck under ingreppet OHE vid pyometra. ACP-gruppen hade däremot högre hjärtrytm än MED-gruppen.

Rocchi et al., (2013) beskriver i sin studie att hundar administrerade med DEX hade högre systoliskt, diastoliskt och medelartärtryck än ACP tillsammans med metadon. Hjärtrytm varierade dock inte emellan grupperna.

I studien Saponaro et al., (2013) jämfördes effekter på hjärtat av medetomidin, acepromazin samt i kombination där MED gavs efter att ACP hade administrerats i djuret. Mätningar gjordes innan administrering av läkemedel samt vid tiderna 15 min, 50 min och 80 min efter administrering. Vid administrering av ACP minskade vänster kammars afterload. Vid administrering med MED sågs en ökning av höger kammars afterload. ACP gav ett lägre blodtryck och i MED-gruppen minskade hjärtrytmen. Kombinationen av läkemedlen gav en minskning av läkemedlens individuella cirkulatoriska biverkning och graden av AV-block minskade. Både MED-gruppen och ACP/MED-grupperna gav signifikant lägre hjärtrytm, vilket ledde till sinusbradykardi. I ACP protokollet var hjärtrytm och sinusrytm normalt. Hundar som fått MED hade fler sinus arrester. Vad beträffar det perifera motståndet, minskade det i ACP-protokollen, ökade i MED-protokollen och visade värden mellan dessa två grupper i ACP/MED-gruppen. Även systemiskt afterload var oförändrat i ACP/MED-gruppen.

I Väisänen et al., (2002) noterades en tydlig bradykardi i MED-gruppen, jämfört med ACP-gruppen.

Väisänen et al., (2005) gjorde en omfattande studie och undersökte effekter på hjärtat hos hundar administrerade med antingen MED eller ACP i kombinationen med butorfanol som premedicinering inför OHE. MED-hundarna visade en tydligt sänkt hjärtrytm och speciellt preoperativt. I ACP-gruppen varierade hjärtfrekvensen under hela ingreppet och extra mycket vid extubering. Denna studie visade att andra gradens AV-block förekommer oftare i MED-gruppen. AV-blocken förekom vanligast inom 30 min efter administrering av läkemedlet. Första gradens AV-block sågs också, men inte tredje gradens AV-block. Ventricular premature complexes förekom i båda grupperna.

Analgesi

Tabell 3: Jämförelse av analgesi mellan premedicinering med medetomidin och acepromazin.

Artikel	Syfte	Analgesi +/-
(Herbert et al., 2013)	Alfaxalon som underhållande anestesi efter premedicinering med ACE eller DEX vid OHE.	MED+
(Hunt et al., 2013)	Undersöka smärta, sedering, mekanisk nociocptivt threshold vid OHE.	Ingen skillnad
(Lövebrant, 2013)	Undersöka intraoperativ stress hos hundar med pyometra.	Ingen skillnad
(Väisänen et al., 2002)	Jämföra perioperativ stress hos hundar administrerade med MED eller ACP vid OHE.	MED -

(+/-Ökning/minskning)

Herbert et al., (2013) beskriver i sin studie att hundar administrerade med DEX reagerade mindre än ACP-gruppen på kirurgiskt stimuli. Vid avlägsnande av äggstockarna sågs en förhöjd andningsfrekvens hos ACP-djuren. Under återhämtningsfasen var det ingen skillnad mellan grupperna i behov av extra smärtlindring.

I studien Hunt et al., (2013) där 37 hundar utsattes för mild till medelmåttig smärta vid operation, jämfördes DEX och ACP, samt var och en av dessa två i kombination med buprenorfin. Djuren sövdes med alfaxalon och isofluran gavs under anestesi. Meloxicam (NSAID) gavs också som premedicinering. Mätningarna gjordes innan och efter sedering, under operation samt regelbundet upp till 24 timmar efter operation. Mätningarna visade godtagbara smärtnivåer under ingreppen, förutom hos sju hundar som genomgick OHE eller kastration. Dessa måste få mer buprenorfin. Här var det ingen skillnad om djuren fått DEX eller ACP. Studien visade att det inte var några signifikanta skillnader mellan ACP och DEX i kombination med buprenorfin som smärtlindring under kirurgi.

Lövebrant, (2013) beskriver i sin studie att blodtrycket ökade hos båda ACP-gruppen och MED-gruppen vid kirurgiskt avlägsnande av ovarierna. Däremot så hade ACP-gruppen högre hjärtrytm än MED-gruppen. Hundarna fick olika smärtlindringar som bestämdes av kirurgen. Butorfanol, carprofen, meloxicam eller metadon användes i kombination.

Enligt Väisänen et al., (2002) visade MED-hundarna mer smärtsymtom postoperativt, dock var detta inom acceptabla värden.

Sedering

Tabell 4: Jämförelse av sederande effekt mellan medetomidin och acepromazin.

Artikel	Syfte	Sedering +/-
(Bell et al., 2011)	Sedativa, kardiorespiratoriska och propofol sparande effekter av två olika doser DEX eller ACP.	Ingen skillnad
(Herbert et al., 2013)	Alfaxalon som underhållande anestesi efter premedicinering med ACP eller DEX vid OHE.	MED +
(Grint et al., 2010)	Sedativa och kardiopulmonella funktioner, en jämförelse av två olika doser DEX eller ACP. Alla i kombination med buprenorfin.	Ingen skillnad
(Hunt et al., 2013)	Undersöka, smärta, sedering, mekanisk nociocceptivt threshold under OHE.	Ingen skillnad
(Saponaro et al., 2013)	Kardiovaskulära effekter hos friska hundar vid sedering med ACP och MED eller i kombination. Sedering mättes också.	ACE/MED +
(Väisänen et al., 2002)	Jämföra perioperativ stress hos hundar behandlade med MED eller ACP vid OHE.	MED +

(+/-Ökning/minskning)

I studien Bell et al., (2011) jämfördes två olika doser av DEX och en dos med ACP med avseende på sederande egenskaper. Alla tre grupperna administrerades tillsammans med buprenorfin. Även i denna studie rapporterades inga skillnader i sederande effekter.

Grint et al., (2010) visade i sin studie att det inte är några kliniska relevanta skillnader i sedering hos de tre olika grupperna under fysisk undersökning av djuren. En peak i sederande effekt sågs efter 15 min i MED-grupperna och efter 30 min i ACP-gruppen.

I studien Herbert et al., (2013) visade mätningarna att hundar som fick DEX som premedicinering var betydligt mer sederade än de som fick ACP. Under ligeringen av uterus sågs en tydlig höjning av andningsfrekvens i ACP-hundarna jämfört med DEX-hundarna.

I studien Hunt et al., (2013) jämfördes även sederande egenskaper mellan läkemedlen, men ingen skillnad sågs mellan grupperna.

I artikeln Saponaro et al., (2013) studerades sedering genom bedömning av parametrarna; uppförande, uppträdande vid tal och beröring, hur lätt det var att hålla fast djuret och handklappningar. Mätningar gjordes innan administrering samt efter vid tiderna 15 min, 50 min

och 80 min. Resultatet visade inga kliniskt relevanta skillnader i sedering. Men vid tiden 15 min visade ACP/MED-protokollen en högre grad av sedering än MED- och ACP-grupperna. Vid tiden 50 min och tiden 80 min visade ACP-gruppen högre grad av sedering än de andra två.

Väisänen et al., (2002) presenterade att hundarna upplevdes mer sederade och lätthanterliga preoperativt i MED-gruppen jämfört med de i ACP-gruppen. Postoperativt var ACP-hundarna sederade under en längre period. En timme efter ingreppet var de flesta djuren i alla grupper tydligt sederade.

DISKUSSION

I denna litteraturstudie har effekterna som ses med acepromazin och alfa₂-agonister som premedicerade läkemedel jämförts. Flera studier har jämfört de båda läkemedlen mot varandra med avseende på sedering, analgesi och påverkan på cirkulation. Den synergistiska effekten som erhålls tillsammans med opioider är intressant ur ett premediceringsperspektiv och i arbetet berörs kombinationen av de sederande farmaka med vanligen använda opioider.

Cirkulation

Angående de båda premedicerade läkemedlens effekt på cirkulationen finns intressanta skillnader att studera, och i olika artiklar som granskas i litteraturstudien observerades skillnader beroende på vad djuret fått för läkemedel. Ingen av studierna använde så höga doser av alfa₂-agonister som har visats ge full cirkulatorisk påverkan (Pypendop & Verstegen 1998).

När läkemedlen administrerades utan kombination med opioid sågs skillnader som var väntade enligt litteraturen. Acepromazin gav sänkning av blodtrycket vilket förklaras av att läkemedlet binder in till α_1 -receptorn och producerar vasodilatation. Detta gav i sin tur en kompensatorisk ökning av hjärtrytmen. Alfa₂-agonister orsakade en vasokonstriktion i kärlbädden, följt av en sänkning av hjärtrytmen för att kompensera för vasokonstriktionen (Saponaro et al., 2013; Grasso et al., 2015). Kombinationen av en alfa₂-agonist och acepromazin lyckades utjämna potentiellt negativa effekter som AV-block samt afterload i vänster och höger kammare. Dock uteblev inte den låga hjärtrytmen och sinus-bradykardin, vilka är allvarliga bieffekter vid till exempel kirurgiska ingrepp hos patienter med hjärtsjukdomar (Saponaro et al., 2013). Effekterna som sågs tillsammans med opioid var fortfarande att alfa₂-agonister orsakade en tydligt sänkt hjärtrytm medan acepromazin ökade hjärtrytmen.

Flera studier där metadon administreras i kombination med acepromazin och alfa₂-agonister vore intressant. När metadon administrerades ensamt rapporterades vasokonstriktion och en sänkning av hjärtrytm (Murrell, 2011). När metadon används i kombination med acepromazin sågs minimala effekter på kardiopulmonella funktioner (Monteiro et al., 2008). Det vore intressant att undersöka om vasodilatationen som orsakas av acepromazin utjämnas i kombination med metadon som i sig orsakar vasokonstriktion. Rocchi et al., (2013) beskrev i sin studie att alfa₂-agonister utan kombinationen av opioid ger högre blodtryck än acepromazin i kombination med en opioid.

Analgesi

Hunt et al., (2013) och Lövebrant, (2013) visade att båda läkemedlen i kombination med en opioid producerade god analgesi och ingen direkt skillnad mellan grupperna observerades. En trolig förklaring till detta är att djuren även gavs NSAID som smärtlindring. I studien Hunt et al., (2013) observerades smärta hos några djur som genomgått OHE och de erhöll extra smärtlindring. I Lövebrant, (2013) observerades ingen direkt smärta hos något djur, vilket förmodligen berodde på att olika opioider med bättre analgetiska egenskaper användes. I Väisänen et al., (2002) upplevde hundar i MED-gruppen smärta postoperativt. Detta kan ha berott på att sedering med alfa₂-agonister har kortare duration jämfört med sedering med acepromazin vilket medförde att djuren kom till medvetande fortare efter sedering med medetomidin. Det verkade som att alfa₂-agonisters analgetiska effekt inte förstärker analgesin jämfört med acepromazin när den ges i kombination med en opioid. Istället förefaller det som att den avgörande analgetiska effekten produceras av opioider eller via den extra smärtlindringen som gavs i form av NSAID.

Två studier redovisar motsatta resultat avseende smärtlindring i samband med OHE. I Väisänen et al., (2002) rapporterades att smärtlindringen med de båda läkemedelsgrupperna var tillräcklig för alla djur. Däremot visade Hunt et al., (2013) att hundar som premedicineras med de båda läkemedelsgrupperna visade tecken på postoperativsmärta vid OHE. Djuren i Hunt et al., (2013) fick därför extra opioid som smärtlindring. De redovisade fynden är intressanta då djuren i Hunt et al., (2013) fick buprenorfin och NSAID, jämfört med i Väisänen et al., (2002) där djuren enbart erhöll butorfanol vilket borde ha lägre och kortare analgetisk effekt än buprenorfin tillsammans med NSAID. Denna skillnad kan bero på att Väisänen et al., (2002) använde sig av en mindre pålitlig metod för registrering av smärta eller för att butorfanol har en god synergistisk effekt på smärtlindring.

Sedering

När läkemedlen administrerades utan opioid observerades ingen skillnad i sedering hos djuren (Grint et al., 2010; Saponaro et al., 2013). När acepromazin och en alfa₂-agonist administrerades i kombination visade djuren en högre grad av sedering jämfört med när läkemedlen gavs separat (Saponaro et al., 2013). I kontrast till denna studie gav alfa₂-agonister i kombination med en opioid en bättre sederande effekt än acepromazin i kombination med en opioid, men vissa författare menar att denna effekt var utan större klinisk relevans (Väisänen et al., 2002; Herbert et al., 2013). Intressant vore att i framtida studier undersöka om alfa₂-agonister har bättre synergistisk verkan i kombination med en opioid gällande sedering än vad acepromazin har i kombination med en opioid. Önskvärt vore även att jämföra sederingsgraden när acepromazin administrerades ensamt eller i kombination med opioid.

Studierna Hunt et al., (2013) och Bell et al., (2011) rapporterades ingen skillnad gällande sederande förmåga mellan läkemedelsgrupperna, medan Herbert et al., (2013) och Väisänen et al., (2002) ansåg att MED-gruppen hade bättre sederande egenskaper än ACP-gruppen. Detta är intressant då Herbert et al., (2013) och Väisänen et al., (2002) gav högre doser av acepromazin och lägre eller lika höga doser av DEX/MED jämfört med Hunt et al., (2013) och Bell et al., (2011). Detta är motsägelsefullt då jag anser att det borde observerats mindre skillnad

mellan ACP-grupperna och MED-gruppen i Herbert et al., (2013). Är det möjligt att acepromazin ger sämre synergistisk effekt tillsammans med en opioid vid högre doser, eller att medetomidin får bättre synergistisk effekt vid lägre doser? Hunt et al., (2013), Herbert et al., (2013) och Grint et al., (2010) hade även samma dos av opioid vilket också styrker detta resonemang.

Det hade varit intressant med fler studier där metadon administreras tillsammans med acepromazin då metadon är en full-agonist som borde producera bättre analgesi och sedering än andra opioider (Murrell, 2011; Monteiro et al., 2009).

Konklusion

Sammantaget visar litteratursökningen att både acepromazin och alfa2-agonister samt kombinationer av dessa med opioid har goda effekter på sedering och analgesi. Alfa2-agonister ger något kraftigare sedering i kombination med en opioid, vilket kan vara en fördel i kliniska situationer. Sedering med acepromazin medför längre duration med antiemetisk och antiarytmiska effekter, vilket ger fördelar som lugnare uppvakning och att återgång inte behöver ske lika ofta vid längre ingrepp. Enskild administrering av alfa2-agonister ger analgesi, vilket är fördelaktigt vid kliniska undersökningar utan opioid. Båda läkemedlen har uttalad inverkan på cirkulationen, ofta anses det i litteraturen att förändringar saknar klinisk relevans men det är viktigt att vara medveten om effekterna vid operationer och undersökningar hos djur med hjärt- och cirkulationspåverkan.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Bednarski, R. M. (2011). Anesthesia management for dogs and cats. I: Grimm, K. A., Tranquilli, W. J., Lamont, L. A. *Essentials of Small Animal Anesthesia and Analgesia*. 2. Uppl. West Sussex: John Wiley & Sons
- Bell, A.M., Auckburally, A., Pawson, P., Scott, E.M., Flaherty, D., (2011). Two doses of dexmedetomidine in combination with buprenorphine for premedication in dogs; a comparison with acepromazine and buprenorphine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 38, 15–23. doi:10.1111/j.1467-2995.2010.00576.x
- Brodbelt, D.C., Blissitt, K.J., Hammond, R.A., Neath, P.J., Young, L.E., Pfeiffer, D.U., Wood, J.L.N., (2008). The risk of death: the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities. *Vet Anaesth Analg* 35, 365–373. doi:10.1111/j.1467-2995.2008.00397.x
- Cullen, L.K., (1996). Medetomidine sedation in dogs and cats: A review of its pharmacology, antagonism and dose. *British Veterinary Journal* 152, 519–535. doi:10.1016/S0007-1935(96)80005-4
- Evans, A. T. & Wilson, D. V. (2011). Anesthetic emergencies and accident. I: Grimm, K. A., Tranquilli, W. J., Lamont, L. A. *Essentials of Small Animal Anesthesia and Analgesia*. 2. Uppl. West Sussex: John Wiley & Sons
- Flaherty, D., (2013a). Alpha2-adrenoceptor agonists in small animal practice 1. Why they do what they do. In *Practice* 35, 524–530. doi:10.1136/inp.f5826
- Flaherty, D., (2013b). Alpha2-adrenoceptor agonists in small animal practice 2. Optimising clinical use. In *Practice* 35, 565–573. doi:10.1136/inp.f6613
- Grasso, S.C., Ko, J.C., Weil, A.B., Paranjape, V., Constable, P.D., (2015). Hemodynamic influence of acepromazine or dexmedetomidine premedication in isoflurane-anesthetized dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 246, 754–764. doi:10.2460/javma.246.7.754
- Grint, N.J., Alderson, B., Dugdale, A.H.A., (2010). A comparison of acepromazine-buprenorphine and medetomidine-buprenorphine for preanesthetic medication of dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 237, 1431–1437. doi:10.2460/javma.237.12.1431
- Grubb, T. L., & Greene, S. A. (2011). Anesthesia for patients with cardiovascular disease. I: Grimm, K. A., Tranquilli, W. J., Lamont, L. A. *Essentials of Small Animal Anesthesia and Analgesia*. 2. Uppl. West Sussex: John Wiley & Sons
- Haskins, S. C. (2011) Patient management I: Grimm, K. A., Tranquilli, W. J., Lamont, L. A. *Essentials of Small Animal Anesthesia and Analgesia*. 2. Uppl. West Sussex: John Wiley & Sons
- Hellyer, P. W., Roberts, S. A., Fails, A. D., Lamont, L. A., Matthwes, A. M., Skarda, R. T., Glowaski, M., Dunning, D., & Lascelles, D. X. (2011). Pain physiology, pharmacology, and management. I: Grimm, K. A., Tranquilli, W. J., Lamont, L. A. *Essentials of Small Animal Anesthesia and Analgesia*. 2. Uppl. West Sussex: John Wiley & Sons
- Herbert, G.L., Bowlt, K.L., Ford-Fennah, V., Covey-Crump, G.L., Murrell, J.C., (2013). Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in dogs undergoing ovariohysterectomy: a comparison of premedication with acepromazine or dexmedetomidine. *Vet Anaesth Analg* 40, 124–133. doi:10.1111/j.1467-2995.2012.00752.x
- Hunt, J.R., Grint, N.J., Taylor, P.M., Murrell, J.C., (2013). Sedative and analgesic effects of buprenorphine, combined with either acepromazine or dexmedetomidine, for premedication prior to elective surgery in cats and dogs. *Vet Anaesth Analg* 40, 297–307. doi:10.1111/vaa.12003
- Kojima, K., Nishimura, R., Mutoh, T., Hong, S.-H., Mochizuki, M., Sasaki, N., (2002). Effects of medetomidine-midazolam, acepromazine-butorphanol, and midazolam-butorphanol on induction dose of thiopental and propofol and on cardiopulmonary changes in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 63, 1671–1679.
- Kuusela, E., Vainio, O., Kaistinen, A., Kobylin, S., Raekallio, M., (2001). Sedative, analgesic, and cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with dexmedetomidine in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 62, 616–621. doi:10.2460/ajvr.2001.62.616
- Kuusela, Raekallio, Anttila, Falck, Mölsä, Vainio, (2000). Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 23, 15–20. doi:10.1046/j.1365-2885.2000.00245.x
- Lamont, L.A. & Grimm, K.A. (2014). Clinical Pharmacology. *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia, 2nd Edition*, 5-41.

- Lövebrant, J. (2013). *Surgical stress response in dogs diagnosed with pyometra undergoing ovariohysterectomy*. Diss. Examensarbete inom veterinärprogrammet. Uppsala: Sveriges lantbruksuniversitet
- Monteiro, E.R., Figueroa, C.D.N., Choma, J.C., Campagnol, D., Bettini, C.M., (2008). Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 35, 519–527. doi:10.1111/j.1467-2995.2008.00412.x
- Monteiro, E.R., Junior, A.R., Assis, H.M.Q., Campagnol, D., Quitzan, J.G., (2009). Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 36, 25–33. doi:10.1111/j.1467-2995.2008.00424.x
- Monteiro, E.R., Teixeira Neto, F.J., Castro, V.B., Campagnol, D., (2007). Effects of acepromazine on the cardiovascular actions of dopamine in anesthetized dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 34, 312–321. doi:10.1111/j.1467-2995.2006.00328.x
- Muir, W. W., McDonell, W. N., Kerr, C. L., Grimm, K. A., Lemke, K. A., Branson, K. B., Lin, H-C., Steffey, E. P., Mama, K. R., Martinez, E. A., & Keegan, R. D. (2011). *Anesthetic physiology and pharmacology*. I: Grimm, K. A., Tranquilli, W. J., Lamont, L. A. *Essentials of Small Animal Anesthesia and Analgesia*. 2. Uppl. West Sussex: John Wiley & Sons
- Murrell, J., (2011). Clinical use of methadone in cats and dogs. *Companion Animal* 16, 56–61. doi:10.1111/j.2044-3862.2011.00077.x
- Murrell, J.C., Hellebrekers, L.J., (2005). Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 32, 117–127. doi:10.1111/j.1467-2995.2005.00233.x
- Mutoh, T., Nishimura, R., Sasaki, N., (2002). Effects of medetomidine-midazolam, midazolambutorphanol, or acepromazine-butorphanol as premedicants for mask induction of anesthesia with sevoflurane in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 63, 1022–1028.
- Pypendop, B.H. & Verstegen, J.P., (1998). Hemodynamic Effects of Medetomidine in the Dog: A Dose Titration Study. *Veterinary Surgery* 27, 612–622. doi:10.1111/j.1532-950X.1998.tb00539.x
- Ramsey, I., (2008). *BSAVA SMALL ANIMAL FORMULARY*, 6th Revised edition edition. ed. British Small Animal Veterinary Association, Quedgeley.
- Rocchi, A., Ambrisko, T.D., Moens, Y., (2013). Effect of dexmedetomidine vs. acepromazine-methadone premedication on limb to lung circulation time in dogs. *Vet. J.* 195, 357–360. doi:10.1016/j.tvjl.2012.06.055
- Santarelli, G., López, J.T., del Palacio, J.F., (2017). Effects of a combination of acepromazine maleate and butorphanol tartrate on conventional and two-dimensional speckle tracking echocardiography in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* 78, 158–167. doi:10.2460/ajvr.78.2.158
- Saponaro, V., Crovace, A., De Marzo, L., Centonze, P., Staffieri, F., (2013). Echocardiographic evaluation of the cardiovascular effects of medetomidine, acepromazine and their combination in healthy dogs. *Res. Vet. Sci.* 95, 687–692. doi:10.1016/j.rvsc.2013.03.022
- Sinclair, M.D., (2003). A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can. Vet. J.* 44, 885–897.
- Smith, L.J., Yu, J.K.-A., Bjorling, D.E., Waller, K., (2001). Effects of hydromorphone or oxymorphone, with or without acepromazine, on preanesthetic sedation, physiologic values, and histamine release in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218, 1101–1105. doi:10.2460/javma.2001.218.1101
- Väisänen, M., Raekallio, M., Kuusela, E., Huttunen, P., Leppäluoto, J., Kirves, P., Vainio, O., (2002). Evaluation of the perioperative stress response in dogs administered medetomidine or acepromazine as part of the preanesthetic medication. *Am. J. Vet. Res.* 63, 969–975.
- Väisänen, M.A.M., Vainio, O.M., Raekallio, M.R., Hietanen, H., Huikuri, H.V., (2005). Results of 24-hour ambulatory electrocardiography in dogs undergoing ovariohysterectomy following premedication with medetomidine or acepromazine. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 226, 738–745.

Icke publicerat material

Nyman. G., (2017), Görel Nyman, institutionen för kliniska vetenskaper.

