



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

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

Konstantinfusion med alfa₂-agonister hos häst

- Påverkan på kardiovaskulära funktioner, syresättning och uppvakning



Rebecka Lindqvist

*Uppsala
2017*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2017:53

Konstantinfusion med alfa₂-agonister hos häst

- Påverkan på kardiovaskulära funktioner, syresättning och uppvakning

Constant rate infusion with alpha₂ agonists in horses

- Effects on cardiovascular functions, oxygenation and post-anaesthetic recovery

Rebecka Lindqvist

Handledare: Görel Nyman, institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2017

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2017:53

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

Nyckelord: anestesi, sedering, häst, detomidin, medetomidin, dexmedetomidin

Key words: anaesthesia, sedation, equine, detomidine, medetomidine, dexmedetomidine

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING.....	3
MATERIAL OCH METODER.....	3
LITTERATURÖVERSIKT	4
Balanserad anestesi	4
Adrenerga receptorer och alfa ₂ -agonister	4
Adrenerga receptorer	4
Undersökta alfa ₂ -agonister	7
Effekter av konstantinfusion med alfa ₂ -agonister	7
Kardiovaskulär funktion	10
Syresättning	11
Uppvakning	13
DISKUSSION	15
Påverkan på kardiovaskulära funktioner	15
Påverkan på syresättning	15
Påverkan på uppvakning	16
Kliniska aspekter av fysiologisk påverkan	16
Slutsats	17
REFERENSER.....	18

SAMMANFATTNING

Anestesi på häst är associerat med stora risker och hög mortalitet, och inhalationsmedel som används i dagsläget har en uttalad negativ effekt på kardiovaskulära funktioner och respiration. Detta är viktigt att ha i åtanke i samband med narkos, då cirkulationskollaps och hjärtstillestånd är de vanligaste orsakerna till dödsfall associerade till hästanestesi. Även vävnadsskador kan uppkomma, och tillräcklig syretillförsel till vävnaderna är därför viktigt för att förebygga skadlig hypoxi. Uppvakning efter anestesi är ytterligare ett kritiskt och riskfyllt moment, där farliga situationer potentiellt kan förebyggas genom att förlänga durationen på uppvakningen med tillförsel av sederande läkemedel.

För att minimera eller förebygga negativa effekter av inhalationsanestesi kan inhalationsmedel kombineras med tillförsel av alfa₂-agonister. En vanlig förekommande metod för administrering av dessa substanser under anestesi är via konstantinfusion, och flera studier under senare år har undersökt fysiologiska effekter vid anestesi-protokoll av detta slag. Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka hur konstantinfusion av en alfa₂-agonist under inhalationsanestesi påverkar några specifika parametrar jämfört med enbart inhaleringsmedel, samt jämfört med några andra sederande läkemedel. Parametrarna som undersöks är kardiovaskulär funktion, syresättning och uppvaknande. De alfa₂-agonister som undersöks är detomidin, medetomidin och dexmedetomidin.

Alfa₂-agonister är den vanligast använda läkemedelsgruppen vid sedering av häst, och effekter som ses vid administrering av alfa₂-agonister är sedering, muskelavslappning och analgesi. Alfa₂-agonisternas verkningsmekanismer kan liksom inhalationsmedel medföra oönskade fysiologiska effekter som kan utgöra en ökad risk under anestesi, och beroende på vilka alfa-receptorer som aktiveras varierar det fysiologiska svaret. Aktivering av pre-synaptiska alfa₂-receptorer orsakar vasodilatering och minskad resistans i blodkärl med blodtryckssänkning, medan aktivering av post-synaptiska receptorer orsakar vasokonstriktion och ökad resistans i blodkärl. Utöver detta inducerar alfa₂-agonister även bradykardi.

I de undersökta studierna observerades varierande effekter på kardiovaskulära parametrar och syresättning, men vissa mönster kunde identifieras. Konstantinfusion med alfa₂-agonister, både jämfört med enbart inhalationsmedel och infusion av andra läkemedel, gav ofta minskat hjärtindex och hjärtfrekvens samt ett ökat blodtryck. Syresättningen minskade till viss del i några av artiklarna men hölls ofta på en acceptabel nivå tack vare mekanisk ventilering, och skillnader mellan alfa₂-agonister och jämförande grupper hade begränsad klinisk relevans. Hästarna uppvisade efter infusion med alfa₂-agonister färre resningsförsök efter anestesi, och fick högre betyg på uppvakningarna vid utvärderingarna.

SUMMARY

Anaesthesia in horses is associated with great risks and high mortality rates, and inhalation drugs used today have profound negative effects on cardiovascular and respiration functions. This is important to consider during operations requiring general anaesthesia, since circulation collapse and heart arrests are the most common causes of death associated with equine anaesthesia. Harmful tissue damage can arise, and adequate oxygenation is therefore crucial to prevent hypoxia. Post-anaesthetic recovery is a critical phase as well, during which injuries can potentially be avoided by prolonging the duration of the recovery by administration of sedative drugs.

To minimize or prevent negative effects from anaesthetic inhalation drugs, these can be combined with α_2 agonists. A common method of administering these substances during general anaesthesia is through a constant rate infusion, and several recent studies have investigated the physiological effects of anaesthetic protocols of this kind. The aim of this literature review is to investigate how a constant rate infusion with α_2 agonists during equine anaesthesia affects some specific parameters compared to solely inhalation drugs, and compared to some other sedative drugs. The investigated parameters are cardiovascular function, oxygenation and post-anaesthetic recovery. The α_2 agonists included in the review are detomidine, medetomidine and dexmedetomidine.

α_2 agonists is the most commonly used group of sedatives in horses, and when administered they provide sedation, muscle relaxation and analgesia. The mechanisms of action, like inhalation drugs, may induce adverse effects in patients, and the physiological response varies depending on which α receptors are being activated. Activation of pre-synaptic α_2 receptors induces vasodilation with a decreased vascular resistance and drop in blood pressure, while post-synaptic receptor activation induces vasoconstriction and increased vascular resistance. Furthermore, α_2 agonists cause bradycardia in patients.

In the articles included in this review varying effects on cardiovascular parameters and oxygenation were observed, but some patterns could be identified. Constant rate infusion with α_2 agonists, both in comparison to solely inhalation anaesthesia and to infusion of other sedatives, caused a decrease in cardiac index and heart rate and an increase in blood pressure. Oxygenation decreased to some extent in some articles but remained at an adequate level due to mechanical ventilation, and differences between α_2 agonists and compared groups had little clinical relevance. Horses given α_2 infusions showed fewer attempts to stand post-anaesthesia and received higher evaluation scores on recoveries.

INLEDNING

Hästar har under 5500 år utvecklats och domesticerats till den moderna sporthäst (*Equus ferus caballus*) som finns idag. Människans användning av hästen har skiftat från rent praktiska aspekter såsom transport, jordbruk och krigsföring (Kelekna, 2009) till nutida ridsport med en halv miljon utövare bara i Sverige (Svenska ridsportförbundet, 2017). Denna utveckling har medfört ett ökat intresse för friska och för sina ändamål hållbara hästar, vilket har lett till mer avancerade veterinärmedicinska tekniker.

Anestesi på häst är ett område som, trots den tekniska utveckling som skett under senare år, fortfarande associeras med en anmärkningsvärd risk för komplikationer och dödsfall. Mortaliteten är 1/100 hos friska hästar som undergår anestesi, att jämföra med humansidans 1/10 000 (Johnston *et al.*, 2002). Rutiner kring anestesi varierar på olika kliniker, och det finns bland annat stora skillnader vad gäller användning av anestesimedel peri-operativt (Dugdale & Taylor, 2016). En vanligt förekommande metod för underhållande av anestesi är med hjälp av inhalationsmedel, vilka samtliga har en dos-beroende, negativ hjärt- och kärlpåverkan samt ger upphov till andningsdepression (Grosenbaugh & Muir, 1998; Kalchofner *et al.*, 2006).

För att förebygga och minimera bieffekter kan inhalationsanestesi kombineras med tillförsel av sederande och analgetiska substanser, vilket är grundpelaren i en balanserad anestesi (Bettschart-Wolfensberger & Larenza, 2007). Tillförsel av kompletterande anestesimedel genom en konstantinfusion intra-operativt utförs i dagsläget rutinmässigt eller under speciellt svåra ingrepp på många kliniker (Wohlfender *et al.*, 2015). Alfa₂-agonister är den mest pålitliga läkemedelsgruppen vid sedering av häst med en utbredd veterinärmedicinsk användning (Zeiler, 2015; Wohlfender *et al.*, 2015), därför är det av intresse att undersöka hur en konstantinfusion med dessa substanser jämfört med andra anestesiprotokoll kan påverka fysiologiska parametrar intra-operativt samt uppvakning.

Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka hur konstantinfusion av en alfa₂-agonist under inhalationsanestesi på häst påverkar några specifika parametrar jämfört med enbart inhaleringsmedel, samt jämfört med några andra sederande läkemedel. Parametrarna som undersöks är kardiovaskulär funktion, syresättning och uppvaknande. De alfa₂-agonister som undersöks är detomidin, medetomidin och dexmedetomidin.

MATERIAL OCH METODER

Databaserna PubMed, Web of Science, Scopus och Google Scholar användes för att hitta artiklar kring ämnet. Sökord var från början (equine OR horse OR horses) AND (anaesthesia OR anesthesia) AND (infusion OR "constant rate infusion") AND (inhalation OR inhale). Efter att ha läst några artiklar specificerades sökningarna med några frekvent förekommande alfa₂-agonister: (detomidine OR medetomidine OR romifidine). De artiklar som i sin sammanfattning verkade lämpliga för frågeställningen lästes noggrannare, och för att hitta djupare information om relevanta delar användes de referenser som angavs i artiklarna.

LITTERATURÖVERSIKT

Balanserad anestesi

Balanserad anestesi går ut på att kombinera lägre doser av olika läkemedel med varierande verkningsmekanismer för att maximera önskvärda effekter som sedering, analgesi och muskelavslappning samt minimera bieffekter av läkemedlen. Termen används främst vid inhalationsanestesi, då dessa läkemedel ger de mest uttalade biverkningarna (Bettschart-Wolfensberger & Larenza, 2007).

Premedicinering inför allmän anestesi spelar en viktig roll i den balanserade anestesi, och avsaknad av detta moment ökar risken för dödsfall markant (Johnston *et al.*, 2002). Det används för sedering, smärtlindring och/eller muskelavslappning hos hästen, i syfte att få en hanterbar patient och en säkrare anestesi. En korrekt premedicinering kan resultera i ett minskat behov av anestesimedel (Bettschart-Wolfensberger & Larenza, 2007).

En viktig parameter för den balanserade anestesi att hantera är den kardiovaskulära påverkan som anestesimedel ofta har. Hjärtattacker och kardiovaskulära kollapsar post-operativt utgör en tredjedel av alla dödsfall kopplade till anestesi på häst (Johnston *et al.*, 2002). Nedsatt blodtillförsel i vävnaderna kan leda till post-anestetisk myopati (PAM), ett relativt vanligt och smärtsamt tillstånd som orsakar muskelsvaghet och in-koordination efter anestesi. Lågt blodtryck är en bidragande faktor till tillståndet, och därför är övervakning och behandling av detta en essentiell del av det förebyggande arbetet (Dugdale & Taylor, 2016). En av de viktigaste faktorerna för att undvika PAM är att hålla blodtrycket över 60-70 mmHg (Kalchofner *et al.*, 2006). I en studie sågs, som ett exempel på balanserad anestesi, att en kombination av acepromazin, en alfa₂-agonist och en opioid ökade blodflödet i vävnader genom att minska resistensen i blodkärlen samt öka hjärtfrekvensen (Marntell *et al.*, 2005).

Adrenerga receptorer och alfa₂-agonister

Adrenerga receptorer

Adrenerga receptorer delas in i alfa och beta, vilka delas in i alfa₁ och alfa₂ respektive beta₁ och beta₂. Samtliga är G-proteinkopplade receptorer (Rang *et al.*, 2015). Alfa₁- och alfa₂-receptorerna delas även in i pre- och postsynaptiska receptorer, och slutligen i subtyperna alfa_{2A}, alfa_{2B} och alfa_{2C} som var för sig bidrar till receptorernas effekt vid aktivering på lite olika sätt (Valverde, 2010). Selektiviteten hos alfa₁- och alfa₂-receptorerna för olika substanser skiljer sig, men selektiviteten är inte nödvändigtvis absolut och en substans kan därför ha viss påverkan på båda receptortyperna (England & Clarke, 1996).

Alfa₁-receptorer

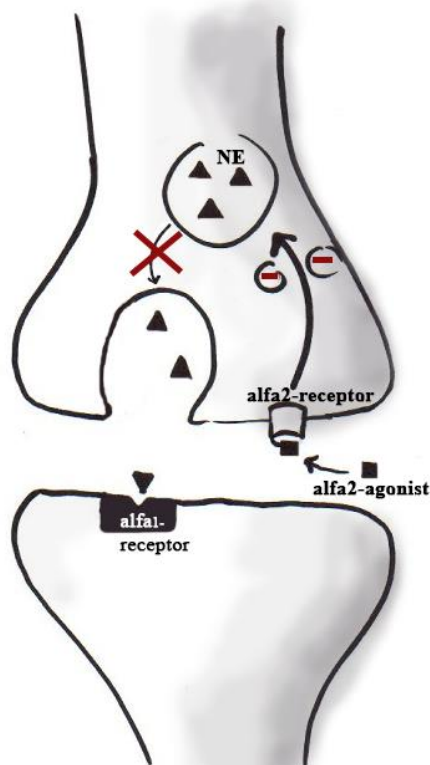
Bindning av alfa₁-agonister eller noradrenalin till alfa₁-receptorer aktiverar fosfolipas C, som via en intracellulär reaktionskaskad leder till ökat intracellulärt Ca²⁺. Detta orsakar bland annat vasokonstriktion, relaxation av glatt muskulatur i tarmkanalen, ökad salivering samt glykogenolys i levern. Kliniska effekter som kan ses vid administrering av alfa₁-agonister är hypertension, åtföljt av en kompensatorisk bradykardi (Rang *et al.*, 2015).

Alfa₂-receptorer

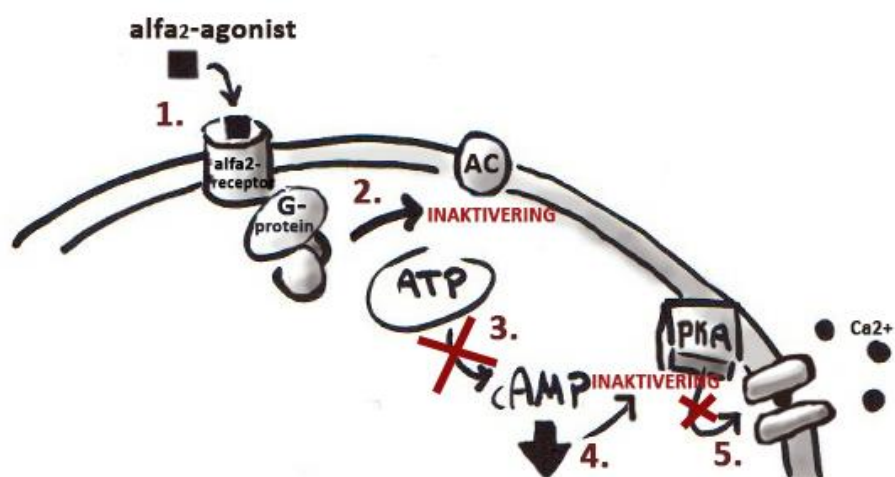
Alfa₂-receptorerna finns på många organ. Aktivering med en alfa₂-agonist av de pre-synaptiska alfa₂-receptorerna hämmar frisättningen av noradrenalin genom negativ feedback, och hämmar därmed sympatikussignaleringen vilket bland annat medför en vasodilatation, minskad minutvolym och

hjärtfrekvens samt minskad resistans i blodkärlen. Aktivering av post-synaptiska alfa₂-receptorer leder i stället till en vasokonstriktion, och därmed en ökad resistans i blodkärlen (Valverde, 2010). Vid administrering av alfa₂-agonister ses initialt hypertension, då glatt muskulatur på blodkärlen kontraherar. Detta övergår i hypotension då alfa₂-receptorer i hjärnstammen (Guimarães & Moura, 2001) och baroreceptorer på bland annat aortabågen aktiveras, vilket ökar den parasympatiska signaleringen vilket sänker hjärtfrekvensen och blodtrycket (Flaherty, 2013).

Sedering och analgesi medieras via alfa₂-receptorer lokaliserade i hjärnstammens locus coeruleus och ryggmärgen. Aktiveringen av alfa₂-receptorerna leder till inhibering av adenylylcyklas, vilket i sin tur hämmar bildandet av cAMP. Detta leder till ett minskat inflöde av Ca²⁺ i nervcellerna (se figur 2) (Valverde, 2010) vilket hämmar frisättningen av noradrenalin (se figur 1) som är beroende av en stabil intracellulär nivå Ca²⁺. Noradrenalin är en viktig neurotransmittor, och hämningen medför därmed en inhibering av nervsignalen.



Figur 1. Schematisk bild av hur bindning av en α_2 -agonist till en pre-synaptisk α_2 -receptor hämmar frisättningen av noradrenalin (NE) genom negativ feedback. Se figur 2 för verkningsmekanism på cellnivå.



Figur 2. Schematisk bild av α_2 -agonistens intracellulära verkningsmekanism för att minska intracellulärt Ca^{2+} . Förklaring: 1) α_2 -agonisten binder till G-proteinbundna α_2 -receptorn, vilket aktiverar ett G-protein 2) En subenhet på G-proteinet inaktiverar adenylylcyklas 3) Omvandling av ATP till cAMP hämmas 4) Minskad nivå cAMP hämmar PKA 5) Aktivering av Ca^{2+} -kanaler hämmas, vilket leder till minskat intracellulärt Ca^{2+} .

Undersökta alfa₂-agonister

Detomidin (DET)

DET är en vanligt använd alfa₂-agonist inom veterinärmedicin (Hubbell & Muir, 2006). Den innehar de substanstypiska analgetiska, sederande och muskelavslappande egenskaperna (Hamm *et al.*, 1995; Malone & Clarke, 1993) och är för närvarande den enda alfa₂-agonist som finns godkänd i Sverige för användning på häst (FASS, 2017).

Medetomidin (MED)

MED är en mycket potent alfa₂-agonist (Bettschart-Wolfensberger & Larenza, 2007) som innehåller lika delar av levomedetomidin (inaktiv isomer) och dexmedetomidin (aktiv isomer) (Auckburally & Flaherty, 2011). MED har visats orsaka en markant minskning av hjärtfrekvens efter IV-injektion (Grimsrud *et al.*, 2015).

Dexmedetomidin (DEX)

Substansen är den aktiva isomeren av medetomidin, och är den mest selektiva alfa₂-agonisten inom human- och veterinärmedicin (Gozalo-Marcilla *et al.*, 2013a). Användning av selektiva isomerer istället för ursprungssubstansen med båda isomererna ger mer förutsägbara effekter (Uilenreef *et al.*, 2008). Av de tre undersökta alfa₂-agonisterna har DEX den mest påtagliga effekten på minskad hjärtfrekvens (Grimsrud *et al.*, 2015).

Effekter av konstantinfusion med alfa₂-agonister

Begreppet konstantinfusion innebär i denna studie en kontinuerlig tillförsel av en specifik substans intravenöst under anestesi. Alla undersökta studier innefattade hästar som klassades som friska, och använde sig av inhalationsanestesi med isofluran eller sevofluran, samt en med desfluran. Studierna utfördes med olika regimer vid medicinering peri-operativt (se tabell 1 och 2), vissa dock av mer eller mindre likartad karaktär. Positioneringen (lateral eller dorsal positionering av kroppen) under anestesi varierade också, delvis beroende på vilka ingrepp som utfördes. Testgruppen definieras som den grupp som erhöll konstantinfusion av alfa₂-agonisten. I de blindstudier där endast effekterna av alfa₂-agonisterna utvärderades användes ofta en kontrollgrupp som erhöll en konstantinfusion av farmakologiskt inaktiv koksaltlösning (NaCl) i lika stor volym som testgruppens infusion av aktiv substans.

Tabell 1. Samtliga undersökta studier med konstantinfusion av en alfa₂-agonist – läkemedel samt dosering vid premedicinering, induktion och post-operativ period

Artikel	Premedicinering	Dos	Induktion	Dos	Post-OP	Dos
Bettschart-Wolfensberger <i>et al.</i> (2001)	MED	7,0 µg/kg	Ketamin	2,0 mg/kg	-----	-----
Gozalo-Marcilla <i>et al.</i> (2013a)	DEX	3,5 µg/kg	Midazolam Ketamin	0,06 mg/kg 2,2 mg/kg	-----	-----

Gozaló-Marcilla et al. (2013b)	DEX	3,5 µg/kg	Ketamin	2,2 mg/kg	—	—
	Flunixin meglumine	1,1 mg/kg	Midazolam	0,06 mg/kg		
	Prokain-bensylpenicillin	15000 IU/kg				
Kalchofner et al. (2006)	Acepromazin	0,03 mg/kg	Ketamin	2,2 mg/kg	—	—
	a. Flunixin	1,0 mg/kg	Diazepam	0,02 mg/kg		
	b. Fenylbutazon	4,0 mg/kg				
	MED	7,0 µg/kg				
Marcilla et al. (2010)	DEX	3,5 µg/kg	Ketamin	2,2 mg/kg	—	—
			Midazolam	0,06 mg/kg		
Marcilla et al. (2012)	—	—	Sevofluran	8 L/min (5%)	—	—
Menzies et al. (2016)	MED	7,0 µg/kg	Ketamin	2,2 mg/kg	—	—
	Penicillin	35000 IU/kg	Midazolam	0,03 mg/kg		
	Gentamicin	7,0 mg/kg				
	Flunixin meglumine	1,0 mg/kg				
	Acepromazin	0,03 mg/kg				
Ringer et al. (2007)	Acepromazin	0,03 mg/kg	Ketamin	2,2 mg/kg	—	—
	Xylazin (grupp L)*	1 mg/kg	Diazepam	0,02 mg/kg		
	MED (grupp M)*	7 µg/kg				
Risberg et al. (2016)	Acepromazin	0,03 mg/kg	Ketamin	2,5 mg/kg	—	—
	DEX	8 µg/kg	Midazolam	0,1 mg/kg		
Schauvliege et al. (2011)	Flunixin meglumine	1,1 mg/kg	Ketamin	2,2 mg/kg	DET	2,5 µg/kg
	Prokain-bensylpenicillin	15 mg/kg				
	Acepromazin					
	DET	0,02 mg/kg 10 µg/kg				
Taylor & Seymour (2016)	Acepromazin	0,04 mg/kg	Ketamin	2,2 mg/kg	—	—
	DEX	0,007 mg/kg	Midazolam	0,04 mg/kg		
	Morfin					

	Flunixin meglumine	0,2 mg/kg				
	Gentamicin	1,1 mg/kg				
	Prokain-penicillin	6,6 mg/kg				
		20000 IU/kg				
Tokushige et al. (2015)	MED	5,0 µg/kg	Guaifenesi n	1000 mL (5%)	MED* Flunixin n meglumine	1,0 µg/kg 1,0 mg/kg

* gavs endast till kontrollgrupp post-OP

———— ingen substans

(grupp L)* gavs till lidokain-grupp

(grupp M)* gavs till MED-grupp

Tabell 2. Använda alfa₂-agonister - dosering, kontrollgrupp samt antal hästar i respektive studie

Artikel	Alfa ₂ -agonist	Dos	Kontrollgrupp	Antal hästar (antal hästar i kontroll- och testgrupp)
Bettschart- Wolfensberger et al. (2001)	MED	3,5 µg kg ⁻¹ h ⁻¹	————	7
Gozalo-Marcilla et al. (2013a)	DEX	1,75 µg kg ⁻¹ h ⁻¹	NaCl*	6 (3)
Gozalo-Marcilla et al. (2013b)	DEX	1,75 µg kg ⁻¹ h ⁻¹	Morfin*	20 (10)
Kalchofner et al. (2006)	MED	3,5 µg kg ⁻¹ h ⁻¹	————	300
Marcilla et al. (2010)	DEX	a. 1,75 µg kg ⁻¹ h ⁻¹ b. 1,0 µg kg ⁻¹ h ⁻¹	————	6 (3) 6 (3)
Marcilla et al. (2012)	DEX	1,75 µg kg ⁻¹ h ⁻¹	NaCl*	40 (20)
Menzies et al. (2016)	MED	3,5 µg kg ⁻¹ h ⁻¹	S-ketamin*	50 (25)
Ringer et al. (2007)	MED	3,5 µg kg ⁻¹ h ⁻¹	Lidokain*	68 (37 i kontrollgrupp, 32 i testgrupp)

Risberg et al. (2016)	DEX	1,75 µg kg ⁻¹ h ⁻¹	NaCl*	8 (4)
Schauvliege et al. (2011)	DET	5 µg kg ⁻¹ h ⁻¹	NaCl*	20 (10)
Taylor & Seymour (2016)	MED	3,5 µg kg ⁻¹ h ⁻¹	—	18
Tokushige et al. (2015)	MED	0,05 µg kg ⁻¹ h ⁻¹	Enbart inhalation	50 (25)

*Konstantinfusion

— ingen kontrollgrupp

Kardiovaskulär funktion

Alfa₂-agonister har generellt sett en negativ effekt på den kardiovaskulära funktionen, och många studier visade en uttalad bradykardi, arytmier och hypotension (England & Clarke, 1996). Sju studier har gjorts som beskriver de kardiovaskulära effekterna vid en konstantinfusion med en alfa₂-agonist, varav några har jämfört dessa med andra sederande och/eller analgetiska läkemedel (se tabell 3).

Tre studier har sammanställt kardiovaskulära data vid användning av DEX. En studie av Risberg *et al.* (2016) visade att infusion av DEX gav en signifikant minskning av den kardiovaskulära funktionen med minskat hjärtindex och hjärtfrekvens. Behandlingen gav en markant ökning av den perifera resistansen i blodkärlen. Marcilla *et al.* (2010) redovisade liknande resultat med infusion av DEX i form av bradykardi, minskat hjärtindex, ökat blodtryck samt ökad resistans i blodkärl. I motsats till dessa resultat redovisade en mindre studie av Marcilla *et al.* (2012) siffror på blodtryck och hjärtfrekvens som indikerade på en minskning av båda dessa parametrar, men angav inte någon statistisk signifikans på detta.

Två studier sammanställde data vid infusion av MED. Tokushige *et al.* (2015) såg inga signifikanta skillnader i hjärtfrekvens eller blodtryck, däremot observerades en signifikant ökning i behovet av blodtryckshöjande läkemedel som krävdes för att upprätthålla blodtrycket i kontrollgruppen jämfört med testgruppen. Kalchofner *et al.* (2006) gjorde en omfattande utvärdering av 300 hästar där infusion av MED resulterade i att blodtrycket hos 2 % av hästarna föll under 60 mmHg.

Vid infusion av DET observerades en signifikant bradykardi samt en ökad resistans i blodkärl (Schauvliege *et al.*, 2011). Varken hjärtindex eller blodtryck skiljde sig från kontrollgruppen. Hjärtindex låg dock väldigt nära gränsen för statistisk signifikans ($p = 0,0502$, med en signifikansnivå på $p < 0,050$).

Några studier har gjorts där effekterna av en konstantinfusion med en alfa₂-agonist har jämförts med en konstantinfusion av en annan läkemedelsgrupp. Ringer *et al.* (2007) visade att CI var betydligt lägre vid infusion med DEX, gav mer uttalad bradykardi samt högre blodtryck och resistans i blodkärl jämfört med lidokain. Infusion av DEX gav också högre blodtryck och lägre hjärtindex än infusion av morfin (Gozalo-Marcilla *et al.*, 2013b). I en studie av Menzies *et al.* (2016) jämfördes kardiovaskulära effekter vid infusion av MED och S-ketamin, där MED gav lägre hjärtindex men ingen skillnad i medelvärden för varken blodtryck eller hjärtfrekvens.

Tabell 3. Översikt av kardiovaskulära effekter vid konstantinfusion av en alfa₂-agonist jämfört med en kontrollgrupp

Artikel	HI	HF	SVR	BT
Gozalo-Marcilla <i>et al.</i> (2013b)	-	=	=	+
Marcilla <i>et al.</i> (2012)	n/e	= (OBS*)	n/e	- (OBS*)
Menzies <i>et al.</i> (2016)	-	**	n/e	=
Ringer <i>et al.</i> (2007)	-	-	+	+
Risberg <i>et al.</i> (2016)	-	-	+	+
Schauvliege <i>et al.</i> (2011)	=	-	+	=
Tokushige <i>et al.</i> (2015)	n/e	=	n/e	=

HI hjärtindex; **HF** hjärtfrekvens; **SVR** systemisk vaskulär resistans; **BT** blodtryck
 + ökning jmf med kontrollgrupp n/e ej undersökt parameter
 - minskning jmf med kontrollgrupp **OBS*** endast tendens, ej statistisk signifikans
 = likvärdigt jmf med kontrollgrupp ** Varierande skillnad i HF under anestesi

Hjärtindex: $\frac{\text{hjärtfrekvens (slag/ minut)} \times \text{slagvolym (liter/ minut)}}{\text{kroppsyta (m}^2\text{)}}$

Syresättning

Användning av alfa₂-agonister leder till en uttalad andningsdepression (England & Clarke, 1996). I många studier användes dock mekanisk ventilering som maskerade eventuella effekter på spontan andning. Flera studier undersökte istället eventuella förändringar i blodgaser och dragit slutsatser om effekterna på syresättningen under anestesi. Värden som använts i denna litteraturstudie är för partiellt arteriellt syretryck (PaO₂) och syretillförsel (DO₂) samt antal hästar som uppvisade hypoxi i testgrupperna (PaO₂ <60 mmHg). En sammanställning av effekterna finns i tabell 4.

Konstantinfusion av samtliga undersökta alfa₂-agonister verkade ha en begränsad påverkan på syresättningen. I en studie visades att syresättningen under en konstantinfusion av MED var tillräcklig även då en låg syrefraktion (65 %) användes i den mekaniska ventileringen, eftersom hypoxi inte uppstod (Taylor & Seymour, 2016). I ytterligare en studie av MED var den kardiopulmonära funktionen väl bibehållen, och incidensen av hypotension samt hypoxi skiljde sig inte markant från andra anestesiregimer (Kalchofner *et al.*, 2006). I denna studie användes inhalationsmedel i kombination med syre, men inte mekanisk ventilering utom till fyra hästar av 300 som uppvisade apné i mer än en minut.

Endast en studie undersökte effekterna av DET, vilken visade att DET gav en minskning i DO₂ till vävnaderna men en ökning av PaO₂ i blodet. Båda gruppernas blodgaser låg inom mätnadsintervallet för hemoglobin (Schauvliege *et al.*, 2011).

DEX gav i båda artiklar som undersökte syretillförseln en minskning av denna parameter. I en studie som använde sig av två olika doseringar av DEX (Marcilla *et al.*, 2010) observerades signifikanta men små effekter på kardiopulmonära funktioner med minskningar i både DO₂ och PaO₂. De två doser som undersöktes skiljde sig inte åt i sin effekt. En senare studie Marcilla *et al.* (2012) som också undersökte DEX visade även denna ett minskat PaO₂, samt observerade en interaktion mellan behandling och tid för både DO₂ och hjärtindex. Sex av sju hästar i lateral position under anestesi krävde mekanisk ventilering, och en häst uppvisade hypoxi efter första timmen av anestesi.

Alfa₂-agonister verkade även kunna jämföra sig med andra sedativa läkemedel vad gällde syresättningen. I studien som jämförde MED och S-ketamin (Menzies *et al.*, 2016) orsakade MED 2,3 % lägre PaO₂ än S-ketamin. Ytterligare en studie (Ringer *et al.*, 2007) såg inga signifikanta skillnader i syresättningen vid infusion med MED respektive lidokain. Majoriteten av hästarna i båda grupperna i den sistnämnda studien behövde kompletterande syretillförsel utöver den normala regimen, och en av hästarna i MED-gruppen uppvisade hypoxi.

Tabell 4. Skillnad i blodgaser efter konstantinfusion av en alfa₂-agonist jämfört med kontrollgrupp, antal hästar med hypoxi i testgruppen samt ventileringsmetod

Artikel	PaO ₂	DO ₂	Hypoxi (antal i testgrupp)	Ventilering
Gozalo-Marcilla <i>et al.</i> (2013a)	=	n/e	0	Mekanisk
Gozalo-Marcilla <i>et al.</i> (2013b)	=	=	0	Mekanisk
Kalchofner <i>et al.</i> (2006)	————	————	7	Spontan
Marcilla <i>et al.</i> (2012)	-	n/e*	1	Mekanisk/spontan
Menzies <i>et al.</i> (2016)	-	n/e	0	Mekanisk
Ringer <i>et al.</i> (2007)	=	n/e	1	?
Schauvliege <i>et al.</i> (2011)	+	-	1	Mekanisk/spontan
Taylor & Seymour (2016)	————	————	0	Mekanisk

+ ökning jmf med kontrollgrupp

- minskning jmf med kontrollgrupp

= ingen skillnad mellan grupperna

———— ingen kontrollgrupp

n/e ej undersökt parameter

* interaktion mellan tid och behandling för DO₂

? ventilering framgick ej

Uppvakning

Utöver den intra-operativa perioden under anestesi är uppvakningen post-operativt ett kritiskt moment, och komplikationer här utgör också en stor del i den totala mortaliteten vid hästanestesi (Johnston *et al.*, 2002). Uppvakningen påverkas av flera faktorer, men skador kan bland annat uppstå under situationer då hästen försöker resa sig trots kvarvarande effekter av anestesimedlen, som muskelsvaghet, inkoordination och ataxi (Santos *et al.*, 2003; Clark-Price, 2013). Hästar kan dra nytta av effekterna från sederande läkemedel så att anestesimedlen, främst vid inhalationsanestesi, hinner elimineras i tillräcklig utsträckning innan resningen (Clark-Price, 2013). En förlängd duration på uppvakningarna kan därmed vara önskvärd.

Tre av studierna som undersöktes hade inga kontrollgrupper, men båda redovisade separata betyg för konstantinfusion av respektive alfa₂-agonist (tabell 5). Majoriteten av hästarna (258) i studien av (Kalchofner *et al.*, 2006) fick betyget ”mycket bra” eller ”bra” med infusion av MED. Även i studien av Bettschart-Wolfensberger *et al.* (2001) var uppvakningskvaliteten ”bra” eller ”utmärkt” hos samtliga hästar utom en, som avled till följd av hjärtsjukdom. Det klargjordes inte vilken roll MED spelade i hästens död. Vid infusion med DEX fick samtliga hästar betyg 1 eller 2, vilket motsvarade de två bästa betygen på mätskalan 1–5 (Marcilla *et al.*, 2010).

Tabell 5. Uppvakning efter konstantinfusion med en alfa₂-agonist - studier utan kontrollgrupper

Artikel	Betyg	Antal resningsförsök	Duration (medelvärde)	Ataxi
Bettschart-Wolfensberger <i>et al.</i> (2001)	Bra/utmärkt	1	5,8–26 (16,5)	n/e
Kalchofner <i>et al.</i> (2006)	Bra/mycket bra	Majoriteten 1–2, enstaka fler	11–300 (50,8)	Liten men varierande grad hos <67 hästar
Marcilla <i>et al.</i> (2010)	Bra	1–2	15–30	Minimal/ingen

n/e ej undersökt parameter

Duration: minuter till stående position

Fyra studier redovisade uppvakningsresultat efter infusion med DEX, där tre av studierna visade på bättre uppvakningar än i kontrollgruppen (se tabell 6). Studien från Marcilla *et al.* (2012) visade att DEX ökade kvaliteten på uppvaknandet betydligt med färre resningsförsök och längre duration till stående position. Risberg *et al.* (2016) samlade inte in lika mycket data från uppvakningsmomentet, men även här redovisades färre resningsförsök och bättre kvalitet på uppvakningarna. Gozalo-Marcilla *et al.* (2013b) redovisade bättre uppvakningar efter infusion DEX även jämfört med morfin. I motsats observerades i en studie inga skillnader för varken uppvakningsbetyg, antal resningsförsök eller duration (Gozalo-Marcilla *et al.*, 2013a).

Resultatet från Tokushige *et al.* (2015) visade att uppvakningen var markant bättre efter konstantinfusion av MED, med färre försök till stående position och högre snittbetyg. Durationen för uppvakningen skiljde sig inte mellan grupperna.

I studien som undersökte DET (Schauvliege *et al.*, 2011) fann författarna ingen skillnad i uppvaknande jämfört med kontrollgruppen. Majoriteten av hästarna (75 %) i båda grupper fick betyg 3 eller lägre, vilket motsvarade de tre bästa betygen på en skala 1–6.

Tabell 6. Uppvakning efter konstantinfusion med en α_2 -agonist – jämförelser med kontrollgrupper

Artikel	Betyg	Resningsförsök	Duration	Ataxi i testgrupp
Gozalo-Marcilla <i>et al.</i> (2013a)	=	=	=	n/e
Gozalo-Marcilla <i>et al.</i> (2013b)	+	-	=	Viss ataxi hos <4 hästar
Marcilla <i>et al.</i> (2012)	+	-	+	Viss ataxi hos <6 hästar
Risberg <i>et al.</i> (2016)	+	-*	n/e	n/e
Schauvliege <i>et al.</i> (2011)	=	=	=	n/e
Tokushige <i>et al.</i> (2015)	+	-	=	n/e

+ ökning jmf med kontrollgrupp

- minskning jmf med kontrollgrupp

= ingen skillnad mellan grupper

n/e ej undersökt parameter

* endast tendens, ingen statistisk signifikans redovisad

DISKUSSION

Flertalet studier som undersökte effekterna av en konstantinfusion med alfa₂-agonister har gjorts under senare år. Metoderna kring insamling av data skiljde sig mellan studierna, men huvudsakligen undersöktes samma parametrar vilket möjliggjorde jämförelser av kardiovaskulära funktioner, syresättning samt uppvakning. En ökad kunskap av dessa effekter är användbart i kliniska situationer då man står inför val av anestesiprotokoll.

Påverkan på kardiovaskulära funktioner

Genomgång av studierna visade att en konstantinfusion av alfa₂-agonister i de flesta fall hade en negativ effekt på hjärtindex och hjärtfrekvens, vilket är i enlighet med litteraturen som beskriver alfa₂-agonisternas farmakologi. Samtliga studier som undersökte hjärtindex utom Schauvliege *et al.* (2011) observerade en minskning av denna parameter. I den sistnämnda studien redovisades endast en minskande tendens i hjärtindex som inte var statistiskt signifikant, men väldigt nära denna gräns. Intressant nog användes i denna studie den högsta dosen av alfa₂-agonisten av alla studier, utan att ge en mer betydande minskning i hjärtindex än i övriga studier. Författarna framhöll att effekterna på fysiologiska parametrar kunde påverkas av skillnader i hur ventileringen gick till, något som kan ha minskat studiens styrka och därmed möjligheten att upptäcka eventuella avvikelser. Sammantaget utgör litteraturöversikten grund för påståendet att konstantinfusion av alfa₂-agonister har en negativ effekt på hjärtindex och hjärtfrekvens.

Resultat från undersökning av effekten på blodtrycket var lite överraskande, då alla studier med ett undantag visade på likvärdigt eller ökat blodtryck jämfört med kontrollgrupperna. Ökad resistans i blodkärlen var en trolig förklaring till det ökade blodtrycket, då dessa två parametrar ofta sågs tillsammans. Vasokonstriktion orsakad av ökad resistans i blodkärl är en effekt som ses vid aktivering av de post-synaptiska alfa₂-receptorerna, och/eller aktivering av α₁-receptorer på grund av alfa₂-agonisternas ofullständiga selektivitet för alfa₂-receptorerna. Det går dock inte att utesluta att fler bakomliggande faktorer bidrog till ökningen. I motsats till övriga studier minskade blodtrycket i studien av Marcilla *et al.* (2012) vilket visade att den ökande blodtryckseffekten av konstantinfusion av alfa₂-agonister inte var entydig. Författarna till den sistnämnda artikeln framförde ingen förklaring till blodtrycksminskningen, men med tanke på alfa₂-agonisternas verkningsmekanism (med minskad frisättning av noradrenalin och vasodilatering) var detta ett mer väntat resultat än det i de övriga studierna. Kalchofner *et al.* (2006) framhöll att blodtrycksvärdena efter konstantinfusion med en alfa₂-agonist kunde jämföras med värden vid andra anestesiprotokoll.

Påverkan på syresättning

Få av studierna som undersökte syresättningen kunde påvisa skillnader i blodgaser, och de observerade skillnaderna bedömdes ofta som små. Blodgaserna var sällan så pass låga att de klassades som hypoxi. Kalchofner *et al.* (2006) föreslog att hypoxin som uppstod hos sju av hästarna kunde förhindrats med mekanisk ventilering, vilket verkar troligt eftersom man då snabbt kan reglera effekter på blodgaserna. Då hypoxi förekom i andra studier var det ofta efter en längre tid av anestesi (Marcilla *et al.*, 2012). Vad som orsakade hypoxi hos en av hästarna i Schauvliege *et al.* (2011) framkom inte i studien, men författarna framhöll att skillnaderna i pulmonära effekter var små. Många faktorer kan ha spelat roll för detta resultat, inklusive positionering och hur den mekaniska ventileringen sköttes, och enstaka fall av hypoxi bör inte övertolkas – speciellt eftersom gruppen endast innefattade tio hästar.

Även i studier med infusion av andra sedativa läkemedel som kontrollgrupp var syresättningen efter konstantinfusion av alfa₂-agonister jämförbar. Menzies *et al.* (2016) ansåg inte att det marginellt lägre

värdet på PaO₂ än vid infusion av S-ketamin var kliniskt relevant. Syresättningen hos båda grupper var adekvat, och i sin slutsats skriver författarna att pulmonära parametrar verkade vara inom normala värden för hästanestesi. Gozalo-Marcilla *et al.* (2013b) framförde att den mekaniska ventileringen kunde varit anledningen till en utebliven skillnad i blodgaser mellan morfin- och DEX-grupperna i sin studie.

Mekanisk ventilation användes helt eller delvis i de flesta studierna, vilket troligen är en av anledningarna till att påverkan på syresättningen var begränsad. I studien av Marcilla *et al.* (2012), där fler hästar än planerat behövde mekanisk ventilation, föreslog författarna att alfa₂-agonisten minskade respirationsfunktionen. Detta överensstämmer med den litteratur som beskriver generella effekter av alfa₂-agonister. Det går utifrån litteraturen inte att avgöra mer exakt hur stor negativ effekt på respirationen alfa₂-agonisterna eller jämförande läkemedel utövade, men då den mekaniska ventileringen åtgärdade andningsdepressionen bör denna inte anses utgöra något större problem hos friska hästar.

Påverkan på uppvakning

En okomplicerad uppvakning är mycket viktigt för en bra återhämtning efter anestesi på häst, och uppvakningarna efter konstantinfusion med en alfa₂-agonist var i samtliga studier utom två bättre än de i kontrollgrupperna. I Schauvliege *et al.* (2011) framfördes av författarna att effekter från premedicineringen kan ha kvarstått efter den korta anestesidurationen, vilket tillsammans med den bolusdos av DET som gavs till alla hästar post-operativt är troliga förklaringar till uteblivna skillnader mellan grupperna. Bolusdosen av en alfa₂-agonist post-operativt kan även vara förklaring till uteblivna skillnader i uppvakning i studien av Gozalo-Marcilla *et al.* (2013a). Detta resonemang står i kontrast till skillnader sågs i studien av Tokushige *et al.* (2015) där en alfa₂-agonist gavs post-operativt endast till kontrollgruppen, men bättre uppvakningar observerades i testgruppen trots detta. Man bör dock inte övertolka enskilda resultat, eftersom många faktorer spelar roll under uppvakningen.

I samtliga undersökta studier redovisades goda uppvakningar efter alfa₂-agonisterna, vilket är något att ha i åtanke vid ingrepp då okomplicerade uppvakningar är speciellt viktiga. Den ataxi som observerades förklarades inte i artiklarna, men anestesis påverkan på nervsystemet ger rimligen viss in-koordination efteråt oavsett vilka läkemedel som används och denna bör därför inte ses som ett direkt resultat av alfa₂-agonisterna. Kalchofner *et al.* (2006) ansåg att den stora fördelen med alfa₂-agonistprotokollet var de goda uppvakningarna, då detta moment är så pass avgörande vid anestesi hos häst.

Kliniska aspekter av fysiologisk påverkan

En minskning av hjärtindex i kombination med ökad resistans i blodkärl samt minskad syretillförsel till vävnader kan utgöra en ökad risk i samband med anestesi (Schauvliege *et al.*, 2011). Då det visade sig i flera av studierna att åtminstone två av dessa effekter ofta förekommer, kan det vara av stor vikt att ha speciellt noggrann bevakning av dessa parametrar vid användning av en konstantinfusion med alfa₂-agonister. Man bör utifrån denna kunskap även utvärdera eventuella effekter vid kombination av andra läkemedel med betydande effekt på kardiovaskulära funktioner.

Det är möjligt att de olika alfa₂-agonisterna skiljde sig åt i sina effekter, men detta undersöktes inte i denna litteraturstudie. Ytterligare litteraturstudier skulle behövas för att belysa dessa eventuella skillnader. De studier som undersöktes varierade vad gällde antal hästar och fysiologiska förutsättningar hos dessa. Rutinerna kring anestesi var inte standardiserade, och administrerade

läkemedel samt dosering av dessa intra-operativt skiljde sig åt. Samtliga av dessa skillnader utgjorde en osäkerhetsfaktor i jämförandet mellan studierna. Studierna inkluderade även endast friska hästar, vilket man bör ta hänsyn till vid en eventuell extrapolering av dessa slutsatser till anestesi av andnings- eller cirkulationsnedsatta individer.

Slutsats

Vissa mönster vid konstantinfusion av en alfa₂-agonist kunde identifieras, med skillnader både jämfört med endast inhalationsanestesi samt infusion av andra undersökta läkemedel. Alfa₂-agonisterna gav generellt minskat hjärtindex och hjärtfrekvens, men ökat blodtryck som kan ha varit en följd av ökad vaskulär resistans. Syresättningen minskade marginellt i enstaka fall men bedömdes generellt som acceptabel tack vare mekanisk ventilering, och skillnader som sågs mellan grupperna var ofta små och inte kliniskt relevanta. Uppvakningar efter infusion med alfa₂-agonist fick ofta goda eller mycket goda betyg med högre kvalitet, med färre resningsförsök. Fler studier med standardiserade intra-operativa rutiner är önskvärt för att dra säkra slutsatser om de kliniska effekterna av alfa₂-agonisterna.

REFERENSER

- Auckburally, A. & Flaherty, D. (2011). Use of supplemental intravenous anaesthesia/analgesia in horses. *In practice*, 33; 334.
- Bettschart-Wolfensberger, R. & Larenza, M. P. (2007). Balanced anesthesia in the equine. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 6; 10.
- Bettschart-Wolfensberger, R., Jaggin-Schmucker N., Lendl, C., Bettschart, R. W. & Clarke, K. W. (2001). Minimal alveolar concentration of desflurane in combination with an infusion of medetomidine for the anaesthesia of ponies. *Veterinary Record*, 148; 264.
- Clark-Price, S. C. (2013). Recovery of Horses from Anesthesia. *Veterinary Clinics of North America-Equine Practice*, 29; 223.
- FASS Djurläkemedel (2017-03-21). *Detomidin*.
<http://www.fass.se/LIF/result?query=detomidin&userType=1> [21.03.2017]
- Dugdale, A. H. A. & Taylor, P. M. (2016). Equine anaesthesia-associated mortality: where are we now? *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 43; 242-255.
- England, G. C. W. & Clarke, K. W. (1996). Alpha2 adrenoceptor agonists in the horse—A review. *British Veterinary Journal*, 152; 641-657.
- Flaherty, D. (2013) Alpha2-adrenoceptor agonists in small animal practice 1. Why they do what they do. *In Practice*, 35; 524-530.
- Gozalo-Marcilla, M., Hopster, K., Gasthuys, F., Hatz, L., Krajewski, A. E., Schauvliege, S. (2013a). Effects of a constant-rate infusions of dexmedetomidine on the minimal alveolar concentration of sevoflurane in ponies. *Equine Veterinary Journal*, 45; 204-208.
- Gozalo-Marcilla, M., Steblaj, B., Schauvliege, S., Duchateau, L. & Gasthuys, F. (2013b). Comparison of the influence of two different constant-rate infusions (dexmedetomidine versus morphine) on anaesthetic requirements, cardiopulmonary function and recovery quality in isoflurane anaesthetized horses. *Research in Veterinary Science*, 95; 1186-1194.
- Grimsrud, K. N., Ait-Oudhia, S., Durbin-Johnson, B. P., Rocke, D. M., Mama, K. R., Rezende, M. L., Stanley, S. D. & Jusko, W. J. (2015). Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis comparing diverse effects of detomidine, medetomidine, and dexmedetomidine in the horse: A population analysis. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 38; 24-34.
- Grosenbaugh, D. A. & Muir, W. W. (1998). Cardiorespiratory effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in horses. *American journal of veterinary research*, 59; 101-106.
- Guimarães, S. & Moura, D. (2001). Vascular Adrenoceptors: An Update. *Pharmacological Reviews*, 53; 319-356.
- Hamm, D., Turchi, P. & Jochle, W. (1995). Sedative and analgesic effects of detomidine and romifidine in horses. *Veterinary Record*, 136; 324-327.
- Hubbell, J. A. E. & Muir, W. W. (2006). Antagonism of detomidine sedation in the horse using intravenous tolazoline or atipamezole. *Equine Veterinary Journal*, 38; 238-241.
- Johnston, G. M., Eastment, J. K., Wood, J. L. N. & Taylor, P. M. (2002). The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 29; 159-170.

- Kalchhofner, K. S., Ringer, S. K., Boller, J., Kastner, S. B. R., Lischer, C. & Bettschart-Wolfensberger, R. (2006). Clinical assessment of anesthesia with isoflurane and medetomidine in 300 equidae. *Pferdeheilkunde*, 22, 301.
- Kelekna, P. (2009). *The horse in human history*. New York: Cambridge University Press.
- Malone, J. H. & Clarke, K. W. (1993). A comparison of the efficacy of detomidine by sublingual and intramuscular administration in ponies. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 20; 73-77.
- Marcilla, M. G., Schauvliege, S., Duchateau, L. & Gasthuys, F. (2010). Cardiopulmonary effects of two constant rate infusions of dexmedetomidine in isoflurane anaesthetized ponies. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 37; 311-321.
- Marcilla, M. G., Schauvliege, S., Segaert, S., Duchateau, L. & Gasthuys, F. (2012). Influence of a constant rate infusion of dexmedetomidine on cardiopulmonary function and recovery quality in isoflurane anaesthetized horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39; 49-58.
- Marntell, S., Nyman, G., Funkquist, P. & Hedenstierna, G. (2005). Effects of acepromazine on pulmonary gas exchange and circulation during sedation and dissociative anaesthesia in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 32; 83-93.
- Menzies, M. P. L., Ringer, S. K., Conrot, A., Theurillat, R., Kluge, K., Kutter, A. P. N., Jackson, M., Thormann, W. & Bettschart-Wolfensberger, R. (2016). Cardiopulmonary effects and anaesthesia recovery quality in horses anaesthetized with isoflurane and low-dose S-ketamine or medetomidine infusions. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 43; 623-634.
- Rang, H. P., Ritter, J. M., Flower, R. J., Henderson, G. (2015). Noradrenic transmission. I: Rang, H. P., Ritter, J. M., Flower, R. J., Henderson, G. (red), *Rang & Dale's Pharmacology*. 8 uppl. Churchill Livingstone, 177-195
- Ringer, S. K., Kalchhofner, K., Boller, J., Fuerst, A. & Bettschart-Wolfensberger, R. (2007). A clinical comparison of two anaesthetic protocols using lidocaine or medetomidine in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 34; 257-268.
- Risberg, A. I., Ranheim, B., Krøntveit, R. I., Lervik, A. & Haga, H. A. (2016). The cardiovascular status of isoflurane-anaesthetized horses with and without dexmedetomidine constant rate infusion evaluated at equivalent depths of anaesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 43; 412-423.
- Santos, M., Fuente, M., Garcia-Iturralde, P., Herran, R., Lopez-Sanroman, J. & Tendillo, F. J. (2003). Effects of alpha-2 adrenoceptor agonists during recovery from isoflurane anaesthesia in horses. *Equine Veterinary Journal*, 35; 170-175.
- Schauvliege, S., Marcilla, M. G., Verryken, K., Duchateau, L., Devisscher, L. & Gasthuys, F. (2011). Effects of a constant rate infusion of detomidine on cardiovascular function, isoflurane requirements and recovery quality in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 38; 544-554.
- Svenska Ridsportförbundet (2017-01-20). *Statistik och kortfakta om ridsport*. <http://www.ridsport.se/Svensk-Ridsport/Statistik/> [2017-03-21]
- Taylor, A. H. & Seymour, C. J. (2016). Effect of low inspired oxygen fraction on respiratory indices in mechanically ventilated horses anaesthetised with isoflurane and medetomidine constant rate infusion. *Veterinary Journal*, 211; 70-74.

- Tokushige, H., Ohta, M., Okano, A., Kuroda, T., Kakizaki, M., Ode, H., Aoki, M., Wakuno, A. & Kawasaki, K. (2015). Effects of Medetomidine Constant Rate Infusion on Sevoflurane Requirement, Cardiopulmonary Function, and Recovery Quality in Thoroughbred Racehorses Undergoing Arthroscopic Surgery. *Journal of Equine Veterinary Science*, 35; 83-87.
- Uilenreef, J. J., Murrell, J. C., McKusick, B. C. & Hellebrekers, L. J. (2008). Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35; 1-12.
- Valverde, A. (2010). Alpha-2 Agonists as Pain Therapy in Horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 26; 515-532.
- Wohlfender, F. D., Doherr, M. G., Driessen, B., Hartnack, S., Johnston, G. M. & Bettschart-Wolfensberger, R. (2015). International online survey to assess current practice in equine anaesthesia. *Equine Veterinary Journal*, 47; 65-71.
- Zeiler, G. E. (2015). A review of clinical approaches to antagonism of alpha(2)-adrenoreceptor agonists in the horse. *Equine Veterinary Education*, 27; 48-54.