



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

Farmakokinetiska egenskaper hos dexmedetomidin som CRI under generell anestesi på häst

*Pharmacokinetic properties of dexmedetomidine as a CRI in
general anaesthetised horses*

Caroline Abrahamsson & Sandra Johansson

Examensarbete • 15 hp

Djursjukskötareprogrammet
Institutionen för kliniska vetenskaper
Uppsala 2019

Farmakokinetiska egenskaper hos dexmedetomidin som CRI under generell anestesi på häst

Pharmacokinetic properties of dexmedetomidine as a CRI in general anaesthetised horses

Caroline Abrahamsson & Sandra Johansson

Handledare: Lena Olsén, Sveriges Lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Klara Smedberg, Sveriges Lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

Omfattning: 15 hp
Nivå och fördjupning: Grundnivå G2E
Kurstitel: Examensarbete i djuromvårdnad
Kursansvarig inst.: Institutionen för kliniska vetenskaper
Kurskod: EX0863
Program/utbildning: Djursjukskötprogrammet

Utgivningsort: Uppsala
Utgivningsår: 2019
Omslagsbild: Fotografens namn

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

Nyckelord: dexmedetomidin, CRI, bolus, anestesi, häst, farmakokinetik, hjärtfrekvens, blodtryck

Key words: dexmedetomidine, CRI, bolus, anaesthesia, horse, pharmacokinetic, heart rate, blood pressure

Sveriges lantbruksuniversitet

Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

Sammanfattning

Det här är en prospektiv, experimentell studie med syfte att undersöka dexmedetomidins farmakokinetiska egenskaper. Studien gjordes på sex hästar som genomgick generell anestesi och fick constant rate infusion (CRI) med dexmedetomidin. Studien gjordes vid Sveriges lantbruksuniversitet (SLU) Campus Ultuna i Uppsala under vintern 2018.

Mortalitetsgraden hos hästar som genomgår generell anestesi är högre än hos djur som hund och katt. Den högre mortalitetsgraden är förknippad med hästens tyngre kroppsvikt och den svåra utmaningen att bibehålla god cirkulation och syresättning under anestesi. Att genom god monitorering upptäcka och åtgärda komplikationer under narkosen utgör en stor del av djursjukskötarens roll i operationssalen. Att alltid arbeta för att förbättra narkossäkerheten för djuren är viktigt ur ett etiskt perspektiv. Riskerna med anestesi är svåra att utesluta helt men kan reduceras genom att välja adekvat anestesi metod och ett anpassat anestesi protokoll.

Det finns få studier gjorda på häst gällande dexmedetomidinets farmakokinetiska effekter. Idag finns det i Sverige inga godkända läkemedel innehållande dexmedetomidin för användning på häst. Nya studier tyder på att det finns fördelar rörande narkoskvalitet med att använda dexmedetomidin som komplement under generell anestesi.

Den här studien ämnade att undersöka dexmedetomidinets farmakokinetiska egenskaper. Substansen hade i studien en snabb halveringstid (31,9 minuter \pm 6,9), vilket var förväntat då tidigare studier kommit fram till liknande resultat. Studien undersöker även de cirkulatoriska parametrarna, hjärtfrekvens och blodtryck, och hur de påverkas av koncentrationsnivån av dexmedetomidin i plasman. Ett samband mellan hjärtfrekvens och dexmedetomidinkoncentrationen i plasman kunde påvisas. En låg koncentration av dexmedetomidin var förenat med hög hjärtfrekvens och en hög koncentration av dexmedetomidin med en låg hjärtfrekvens. Inget signifikant samband gick att påvisa mellan blodtryck och dexmedetomidinkoncentrationen i plasman i den här studien. Dock går det inte att utesluta att ett samband kan finnas och ytterligare studier med andra metoder än den som användes i den här studien rekommenderas.

Slutsatsen är att dexmedetomidin som CRI kan vara ett bra komplement under narkos. Den korta halveringstiden gör dosen lättjusterad. Studien visade även att bolus inte var nödvändigt för att komma upp i verksamma koncentrationsnivåer snabbt. Dexmedetomidin lämpar sig utmärkt för CRI tack vare sina farmakokinetiska egenskaper och är ett säkert alternativ att använda under generell anestesi.

Nyckelord: dexmedetomidin, CRI, bolus, anestesi, häst, farmakokinetik, hjärtfrekvens, blodtryck

Abstract

This is a prospective, experimental study with the aim to investigate the pharmacokinetic properties of dexmedetomidine. The study included six horses undergoing general anaesthesia and were administrated with a constant rate infusion (CRI) of dexmedetomidine. The study was performed at the Swedish University of Agricultural Sciences at Campus Ultuna in Uppsala during the winter of 2018.

The mortality rate in horses during general anaesthesia is higher than in animals like dogs and cats. The higher mortality rate is associated with the greater bodyweight and the difficult challenge to maintain good circulation and saturation. An important part of the veterinary nurse's role during surgery is to detect and adjust complications through good monitorisation. It's important to always work and develop the safety of the animals undergoing anaesthesia from an ethic point of view. The risks during anaesthesia are hard to exclude completely but can be reduced through adequately chosen anaesthesia methods and a customized anaesthetic protocol.

There is a limited amount of studies performed on horses and the pharmacokinetic effects of dexmedetomidine. In Sweden there are currently no approved drugs that contains dexmedetomidine destined for use in horses. New studies imply several advantages regarding the quality of the anaesthesia when dexmedetomidine is used as a complement.

This study aimed to investigate the pharmacokinetic properties of dexmedetomidine. The substance had a short half-life in this study (31,9 minutes \pm 6,9), as expected since earlier studies had similar results. The study also examines the circulatory parameters, heart rate and blood pressure, and how they are affected by the concentration level of dexmedetomidine in the plasma. A relation between the heart rate and the concentration level of dexmedetomidine were established. A low concentration level of dexmedetomidine was equivalent to a higher heart rate and a high concentration of dexmedetomidine with a low heart rate. No significant relation between blood pressure and the concentration level of dexmedetomidine could be established in this study. However, it is not possible to exclude the existence of this relation and further studies with other methods than the one used in this study are recommended.

The conclusion is that dexmedetomidine as a CRI can be a good complement during anaesthesia. The short half-life makes the dose easy to adjust. It also showed that a bolus dose wasn't necessary to reach efficient concentration levels fast. Thereby, dexmedetomidine works great as a CRI thanks to its pharmacokinetic properties and is a safe alternative to utilize during general anaesthesia.

Keywords: dexmedetomidine, CRI, bolus, anaesthesia, horse, pharmacokinetics, heart rate, blood pressure

Innehållsförteckning

1	Tabellförteckning	8
2	Figurförteckning	9
	Förkortningar och definitioner	10
3	Inledning	13
4	Syfte och frågeställningar	15
4.1	Frågeställningar	15
5	Bakgrund	16
5.1	Dexmedetomidin	17
5.2	Farmakokinetiska variabler	18
5.3	Litteraturstudie	18
5.3.1	Dexmedetomidins nociceptiva tröskelvärde	18
5.3.2	Plasmaelimination av CRI med dexmedetomidin på stående hästar	19
5.3.3	Farmakodynamik vid CRI av dexmedetomidin under generell anestesi hos 40 hästar	19
5.3.4	Farmakodynamik vid CRI av dexmedetomidin under generell anestesi hos åtta hästar	20
5.3.5	Farmakokinetik och farmakodynamik vid sedering med dexmedetomidin	21
6	Material och metod	23
6.1	Genomförande och datainsamling	23
6.2	Analys av data och litteratur	26
7	Resultat	27
7.1	Plasmakoncentration	27
7.2	Hjärtfrekvens	28
7.3	Medelarteriellt blodtryck	28
7.4	Halveringstid	30
8	Diskussion	31
8.1	Diskussion av metod och förbättringspotential	31
8.1.1	Plasmakoncentrationen	32
8.1.2	Hjärtfrekvens	32
8.1.3	Medelarteriellt blodtryck	33
8.1.4	Halveringstid	34
8.2	Jämförelse med tidigare studier	35
8.2.1	Startdos	36
8.3	Bidrag till narkoskvalitet	36

9	Konklusion	39
	Referenslista	41
	Tack	44
10	Bilagor	45
	Farmakokinetiska data	46

1 Tabellförteckning

Tabell 1 Medelvärde och standardavvikelse (SD) av halveringstid och clearance hos sju hästar som fick $8 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ dexmedetomidine intravenöst i 150 minuter i studien av Ranheim et al. (2015).	19
Tabell 2 Medelvärdet av hjärtfrekvensen hos hästarna i studien av Marcilla et al. (2012) skiljde sig signifikant mellan de som fick dexmedetomidin som CRI och de som istället fick NaCl-lösning.	20
Tabell 3 Resultat av jämförelse mellan cardiac index, hjärtfrekvens och medelarteriellt blodtryck hos hästar sövda med isofluran som fått CRI med natriumkloridlösning och hästar som fått CRI med dexmedetomidin. (Risberg et al., 2016)	20
Tabell 4 Hästarnas genomsnittliga hjärtfrekvens över tid från baseline till 360 minuter efter dexmedetomidinivan i studien av Rezende et al. (2015).	21
Tabell 5 Presentation av de hästar som inkluderades i studien.	23
Tabell 6 Farmakokinetik över samtliga hästar i studien.	46

2 Figurförteckning

- Figur 1** Dexmedetomidinkoncentration i plasman hos samtliga sex hästar under CRI samt eliminationsfas. Medelkoncentrationen under CRI visas mellan 15 till 120 minuter efter startat CRI. Medelkoncentrationen under eliminationen visas mellan 5 och 60 minuter efter avslutat CRI. Diagrammet visar även standardavvikelsen. 27
- Figur 2** Hjärtfrekvensen beroende av koncentrationen dexmedetomidin mätt i plasman hos samtliga sex hästar. Formel för trendlinje $y = -29,159x + 68,998$ med determinationskoefficienten $R^2=0,6239$. 28
- Figur 3** Medelarteriellt blodtryck beroende av händelser under anestesi hos fem av sex hästar. Förklaring på händelserna finns i separat ordlista. Häst 1 presenteras i figur 4. 29
- Figur 4** Medelarteriellt blodtryck beroende av händelser under anestesi hos Häst 1. Provtagningsstillfälle Elimination 5, 10, 20 och 50 utfördes ej och redovisas därmed som streckade linjer. 29
- Figur 5** Medelarteriellt blodtryck beroende av dexmedetomidinkoncentrationen under anestesi hos samtliga sex hästar som medverkade i studien. 30
- Figur 6** Den logaritmerade eliminationsfasen för samtliga hästar uträknad i PK-solver med hjälp av medelvärden. De streckade linjerna visar hur halveringstiden kan räknas ut manuellt med hjälp av eliminationskurvan. Koncentrationen halveras mellan $0,4 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ och $0,2 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ vilket motsvarar cirka 31 minuters halveringstid. 30

Förkortningar och definitioner

AUC 0-t	Arean under kurvan mellan tidpunkt noll och sista provtagningstillfälle
Baseline 60	60 minuter efter påbörjad narkos
CO	Cardiac output/hjärtminutvolym - den volym blod som pumpas av hjärtat varje minut (hjärtfrekvens x slagvolym)
CL_obs	Clearance - ett mått på kroppens förmåga att eliminera ett läkemedel genom att ange hur stor volym av blod som renas från ett läkemedel per tidsenhet
Cmax	Maximal uppmätt koncentration i plasman
CRI	Constant rate infusion - läkemedel administreras intravenöst via en infusion/dropp med konstant hastighet
CV	Coefficient of Variation/Individuell variation - en normaliserad standardavvikelse och uttrycker standardavvikelsen som procentandelar av medelvärdet
Dex 15	15 minuter efter start av dexmedetomidin-CRI
Dex 30	30 minuter efter start av dexmedetomidin-CRI
Dex 45 + dob 15	45 minuter efter start av dexmedetomidin-CRI + 15 minuter efter start av dobutamin
Dex 60 + dob 30	60 minuter efter start av dexmedetomidin-CRI + 30 minuter efter start av dobutamin
Dex 75 + dob 45 + PiNO 15	75 minuter efter start av dexmedetomidin-CRI + 45 minuter efter start av dobutamin + 15 minuter efter start av PiNO

Dex 90 + dob 60 + PiNO 30	90 minuter efter start av dexmedetomidin-CRI + 60 minuter efter start av dobutamin + 30 minuter efter start av PiNO
Dex 105 + dob 75	105 minuter efter start av dexmedetomidin-CRI + 75 minuter efter start av dobutamin
Dex 120 + dob 90	120 minuter efter start av dexmedetomidin-CRI + 90 minuter efter start av dobutamin
Elimination 10	10 minuter efter avslutat dexmedetomidin-CRI
Elimination 15	15 minuter efter avslutat dexmedetomidin-CRI
Elimination 20	20 minuter efter avslutat dexmedetomidin-CRI
Elimination 30	30 minuter efter avslutat dexmedetomidin-CRI
Elimination 40	40 minuter efter avslutat dexmedetomidin-CRI
Elimination 50	50 minuter efter avslutat dexmedetomidin-CRI
Elimination 60	60 minuter efter avslutat dexmedetomidin-CRI
HF	Hjärtfrekvens – antalet hjärtslag per minut
Inotrop effekt	En förändring av kontraktiliteten i hjärtats muskulatur
MAC	Minimal alveolar concentration/minimal alveolär koncentration - den minsta alveolära koncentration som får hälften av en population (försöksdjur, försökspersoner eller patienter) att inte reagera på definierade stimuli, t ex hudincision
MAP	Mean arterial pressure/medelarteriellt blodtryck
PiNO	Pulsed inhaled Nitric-Oxide/pulsad inhalerad kvävemonoxid
R²	Determinationskoefficient - koefficient som anger hur stor del av variationerna i den beroende variabeln (y) som kan förklaras av variationer i den oberoende variabeln (x) under förutsättning att sambandet mellan x och y är linjärt
Steady state	Jämnviktskoncentration – när administreringen av ett läkemedel är lika stor som elimineringen
T_{infusion}	Totala infusionstiden av dexmedetomidin-CRI hos hästarna i studien

$t_{1/2}$	Halveringstid – tiden det tar för ett läkemedel att brytas ner till hälften
Tmax	Tidpunkten för Cmax
Vss_obs	Volym vid steady state
Vz_obs	Volym vid eliminationsfasen

3 Inledning

Anestesi av häst medför alltid mer eller mindre allvarliga komplikationer och är förknippat med en signifikant risk för morbiditet och mortalitet (Auckburally & Flaherty, 2011). Enligt Johnston *et al.* (1995) är den perioperativa mortalitetsgraden hos fullt friska hästar som genomgår generell anestesi 0,9 %. Den här siffran tål att jämföras med mortalitetsgraden hos människor, som ligger på 0,01 % (Lunn & Mushin, 1982). Mortalitetsgraden hos hund och katt är lägre än hos hästar och ligger på 0,23 % respektive 0,26 % (Clarke & Hall, 1990). De vanligaste orsakerna till att en häst dör perioperativt är hjärtstillestånd eller kardiovaskulär kollaps under anestesi, vilka representerar 33 % av alla anestesirelaterade dödsfall (Kalchofner *et al.*, 2006).

Inhalationsanestetika är vanligt att använda för att underhålla anestesin men har en negativ påverkan på cirkulation och respiration. Under anestesi av häst är det vanligt med hypoventilation och hypoxemi (Bidwell *et al.*, 2007). Målet är att under operation kunna bibehålla en god kardiopulmonär funktion och ha en adekvat smärtlindring som främjar ett kontrollerat uppvaknande (Bettschart-Wolfensberger & Larenza, 2007).

För att minska biverkningarna av anestetiska läkemedel och ge en god smärtlindring används ofta en kombination av flera olika läkemedel, så kallad multimodal terapi. Genom att använda analgetika som verkar på olika nivåer i smärtsignalen är det möjligt att minska doserna för varje enskilt läkemedel och därmed reducera bieffekterna och risken för toxicitet. (Thomas & Lerch, 2017)

Den vanligaste typen av läkemedel som används till sedering och analgesi av hästar är α -2 adrenoreceptor agonister (α -2-agonister) (Rezende *et al.*, 2015). Användningen av α -2-agonister som en del av multimodal anestesi reducerar minimum alveolar concentration (MAC) av inhalationsanestetika (Gozalo-Marcilla *et al.*, 2013). Dock är nackdelen att det påverkar det kardiovaskulära systemet

negativt (Bettschart-Wolfensberger & Larenza, 2007). De negativa effekterna som har observerats är minskad cardiac output, bradykardi och bradyarytmi, dock anses de vara acceptabla då en mycket god sedering och smärtlindring anses viktigare i sammanhanget (Rezende *et al.*, 2015).

Dexmedetomidin är en α -2-agonist och är i nuläget den mest selektiva α -2-agonisten som används inom veterinärmedicin. (Risberg *et al.*, 2014)

För att använda dexmedetomidin som CRI på häst under narkos är det viktigt att ha kunskap om dess farmakokinetiska egenskaper som till exempel halveringstid och verksamma koncentrationer. Kunskapen är nödvändig för att kunna optimera dosen och därmed undvika överdos och toxiska nivåer. Att avstå från användandet av startdos kan därför vara ett fördelaktigt val för att säkerställa en gynnsam plasmakoncentration, vilket undersöks i den här studien.

Som djursjukskötare är det viktigt att ha kännedom om de läkemedel som används under anestesi då det ofta är den personalkategorin som står för monitorering och övervakning av narkosen. Trots att det alltid är på veterinärens ordination som läkemedelsadministrering sker så är det essentiellt att djursjukskötaren har gedigen kunskap om vilken substans som administreras samt dess effekter och bieffekter.

Författarnas intresse för anestesi väcktes under djursjukskötarutbildningens gång och efter att ha läst flera intressanta kurser inom ämnet erhöles även en större förståelse av områdets komplexitet. Anestesi av häst ses som en särskilt stor utmaning då det nästan alltid uppstår komplikationer som behöver åtgärdas samt om möjligt förebyggas. Att fördjupa sig i ett relativt okänt och outforskat område inom hästanestesi kändes spännande och intressant. Därmed valdes det här ämnet som uppsatsämne för kandidatexamen inom djuromvårdnad.

4 Syfte och frågeställningar

Syftet med studien är att bestämma farmakokinetiska variabler hos dexmedetomidin och att ta reda på om det lämpar sig som CRI till häst under generell narkos. Primärt undersöks en eventuell koppling mellan plasmakoncentration och de kardiovaskulära parametrarna hjärtfrekvens och medelarteriellt blodtryck. Studien ämnar även undersöka vad CRI med dexmedetomidin till häst, med sin påverkan på bland annat cirkulationssystemet, har för inverkan på narkoskvaliteten.

4.1 Frågeställningar

- Finns det något samband mellan plasmakoncentrationen av dexmedetomidin och förändringar i hjärtfrekvens respektive medelartärblodtryck på häst som genomgår generell anestesi?
- Finns det några fördelar med att utesluta startdos vid CRI av dexmedetomidin på häst som genomgår generell anestesi med avseende på risken för toxicitet, adekvat smärtlindring samt hjärtfrekvens och medelartärblodtryck?
- Vilken halveringstid har dexmedetomidin som CRI på häst?
- Förbättras kvaliteten av narkosen vid användning av dexmedetomidin som CRI på häst?

5 Bakgrund

Under generell anestesi kan cardiac output minska med en tredjedel, vilket innebär att 15–30 % av blodflödet som når lungorna inte deltar i gasutbytet och därmed inte hjälper till att syresätta kroppen. Det bildas en “shunt” som orsakar en ökad andel venöst blod i cirkulationssystemet, vilket innebär en ökad koncentration av koldioxid och en minskad koncentration av syre. På grund av hästens anatomi och stora kroppsmassa ökar risken för myopatii samt neuropatii när den ligger ner under anestesi. (Bidwell *et al.*, 2007)

Den stora kroppsmassan orsakar även kompressionsatektaser i lungorna hos liggande hästar, framför allt hos de som ligger på rygg under operation. Atektaserna är förmodligen den största anledningen till att den stora shunten bildas och orsakar den försämrade arteriella syresättningen, vars effekter ofta ses under anestesi. (Nyman *et al.*, 1990)

På hundar finns studier som visar att tillförandet av substansen dexmedetomidin sänker MAC hos inhalationsanestetikan (Pascoe *et al.*, 2006; Acevedo-Arcique *et al.*, 2014). I studien av Acevedo-Arcique *et al.* (2014) har det också påvisats att en minskad MAC reducerar den kardiovaskulära depressionen. Motsvarande studier på häst har inte hittats. I studien av Marcilla *et al.* (2012) undersöktes effekterna av dexmedetomidin som CRI på hästar som sövdes med isofluran och det gick inte att påvisa en signifikant sänkning av MAC av inhalationsanestetikan.

I FASS (2019) finns endast beskrivningar av dexmedetomidin avsett för att användas till hund eller katt. Det finns inga för häst godkända läkemedel innehållande dexmedetomidin och substansen har inte heller studerats lika väl som hos hund och katt (Gozalo-Marcilla *et al.*, 2018). Det finns inga publicerade studier med dexmedetomidin som används på häst att finna innan 2005 (Gozalo-Marcilla *et al.*, 2018). De generella egenskaperna och effekterna av dexmedetomidin antas i den här studien vara ungefär de samma på häst som de som beskrivs för hund och

katt i FASS (2019). Emellertid finns det inga fastställda doser av dexmedetomidin för häst.

5.1 Dexmedetomidin

Dexmedetomidin är den aktiva enantiomeren av medetomidin och är en mycket potent och selektiv α -2-agonist (Risberg *et al.*, 2014). Medvetandenivån sänks genom att den sympatiska nervledningen som frisätter noradrenalin inhiberas (FASS, 2019).

Dexmedetomidin har en sederande och analgetisk effekt som får djuret att slappna av och vid hög dos inte reagera på externa stimuli. Hur länge sederingen och analgesin varar är dosberoende. De farmakodynamiska effekterna som dexmedetomidin orsakar är att blodtryck och hjärtfrekvens sjunker. En oregelbundet sänkt andningsfrekvens samt en lätt sänkning av kroppstemperaturen kan uppkomma. Dock kan blodtrycket initialt höjas för att sedan sjunka till normal nivå eller lägre. Bleka eller blåaktiga slemhinnor kan uppkomma till följd av perifer vasokonstriktion och venös desaturering. Efter administration kan en temporär AV-block konstateras. Andra effekter som induceras av dexmedetomidin är bland annat piloerektion, depression av motoriska och sekretoriska funktioner i mag- och tarmkanalen, diures och hyperglykemi. (FASS, 2019)

Dexmedetomidin är ett fettlösligt ämne som till över 90 % transporteras bundet till plasmaproteiner. Det absorberas och fördelas snabbt i kroppen och passerar blod-hjärnbarriären lätt på grund av sin fettlöslighet. Halveringstiden för elimination hos hund och katt är 40–50 minuter respektive 60 minuter. Hos både hund och katt elimineras dexmedetomidin i levern snabbt och är således beroende av det hepatiska blodflödet. Överdoser eller samtidig administration av andra läkemedel som påverkar det hepatiska blodflödet har en negativ inverkan på eliminationshastigheten och halveringstiden kan då förlängas. De kända metaboliterna hos hund är farmakologiskt inaktiva och utsöndras genom urin och till viss del genom avföringen. (FASS, 2019)

Dexmedetomidin är kontraindicerat till djur som har kardiovaskulära sjukdomar, allvarliga systemiska sjukdomar, är döende eller är överkänsliga mot dexmedetomidin eller ett hjälpämne. (FASS, 2019)

Det är rekommenderat att låta djuret vara fastande i 12 timmar innan administrering, men vatten får finnas tillgängligt. Omgivningen ska vara varm och hålla en jämn

temperatur under behandling, men även under återhämtning. Extra försiktighet är lämpligt att iaktta vid administrering till äldre djur. (FASS, 2019)

Till följd av de biverkningar som dexmedetomidin orsakar bör kontinuerlig monitorering av patienten tillämpas vid generell anestesi. De viktigaste parametrarna är de som övervakar andnings- och hjärtfunktion. (FASS, 2019)

5.2 Farmakokinetiska variabler

Halveringstid är den tid det tar för ett ämne att brytas ner till hälften och mäts i koncentrationen i blodet. Hur lång halveringstiden är beror på distributionsvolym och clearance. Distributionsvolymen är ett mått på hur mycket läkemedel som finns i vävnaderna. En stor distributionsvolym innebär mer läkemedel i vävnaderna och mindre i blodbanan. Clearance är ett mått på kroppens förmåga att eliminera ett läkemedel genom att ange hur stor volym av blod som renas från ett läkemedel per tidsenhet. Således har halveringstiden betydelse för läkemedlets dosintervall. Grundregeln är att ett läkemedel inte behöver ges oftare än sin halveringstid. (Hammarlund-Udenaes & Rane, 2016)

Formeln för halveringstiden är:

$$t_{1/2} = 0,7 \times \frac{\text{distributionsvolym}}{\text{clearance}} \quad (\text{ibid})$$

5.3 Litteraturstudie

5.3.1 Dexmedetomidins nociceptiva tröskelvärde

I en studie av Risberg *et al.* (2014) var syftet att undersöka nociceptiva effekter, plasmakoncentration och sedativa effekter av dexmedetomidin som administrerades genom CRI intravenöst. Doserna som användes i studien var 2, 4 respektive 6 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ och en startdos på 0,96 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ gavs innan varje CRI startades. Studien gjordes i Schweiz på 10 varmblodshästar. Nociceptiva reflexer framkallades genom att använda muskelektromyografi på hästarnas *musculus deltoideus*. Enstaka och upprepade stimuleringar gjordes för att bestämma hästarnas nociceptiva tröskel och tolerans. För att bestämma plasmakoncentration av läkemedlet användes vätskekromatografi och masspektrometri. CRI av dexmedetomidin med doserna 4 respektive 6 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ höjde den nociceptiva tröskeln vid både enstaka och upprepade elektriska smärtstimuleringar. Vid dosen 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ sänktes den nociceptiva tröskeln, men endast vid upprepade stimuleringar. Den nociceptiva

toleransen höjdes vid alla CRI med dexmedetomidin, både vid enstaka och upprepade stimuleringar. Plasmakoncentrationer av dexmedetomidin samt nivå av sedering varierade stort mellan individerna. I den här studien var medianplasmakoncentrationen som gav antinociceptiva effekter på alla registrerade parametrar $0,15 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ (intervall $<0,02\text{-}0,25 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$). Detektionsgränsen låg på $0,02 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$. (Risberg *et al.*, 2014)

5.3.2 Plasmaelimination av CRI med dexmedetomidin på stående hästar

Ranheim *et al.* (2015) undersökte farmakokinetiken och de sedativa effekter hos dexmedetomidin som CRI hos hästar, vilket är viktigt att veta för att kunna fastställa infusionshastigheter och startdoser så att en önskad koncentration kan nås. Sju hästar fick en dexmedetomidininfusion intravenöst på $8 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ under 150 minuter och koncentrationen av dexmedetomidin mättes med hjälp av vätskekromatografi-tandem masspektrometri LCMS/MS (liquid chromatography-tandem mass spectrometry). Nivån av sedering varierade tydligt med plasmakoncentrationen av dexmedetomidin trots att den individuella variationen var stor. Därmed drogs slutsatsen att det kan bli svårt att fastställa en koncentration vid steady state. (Ranheim *et al.*, 2015)

Tabell 1 Medelvärde och standardavvikelse (SD) av halveringstid och clearance hos sju hästar som fick $8 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ dexmedetomidin intravenöst i 150 minuter i studien av Ranheim *et al.* (2015).

	Medelvärde (SD)
Halveringstid (min)	20,3 (5,1)
Clearance ($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	0,3 (0,20)

5.3.3 Farmakodynamik vid CRI av dexmedetomidin under generell anestesi hos 40 hästar

I en studie av Marcilla *et al.* (2012) gavs CRI med dexmedetomidin till 40 hästar som sövdes med isofluran. Samtliga hästar premedicerades med $3,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ dexmedetomidin intravenöst och inducerades med ketamin och midazolam. Slumpmässigt utvalda hästar fick under narkosen CRI med dexmedetomidin ($1,75 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) och resterande hästar gavs istället CRI med natriumkloridlösning. Inför uppvakning fick alla hästar $0,875 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ dexmedetomidin intravenöst. Resultatet av studien visade att hjärtfrekvensen och arteriella partialtrycket av syre var lägre hos hästarna som fått CRI med dexmedetomidin jämfört med de hästar som fått CRI med natriumkloridlösning intraoperativt. Blodtrycket skiljde sig inte signifikant

mellan grupperna. Dobutamin gavs intraoperativt för att höja blodtrycket till nio av de hästar som fick natriumkloridlösning och till fem av de hästar som fick dexmedetomidin. Hjärtfrekvens ökade signifikant under operationens gång men medelhjärtfrekvensen skiljde sig mellan grupperna. Parametrar som istället sjönk signifikant över tid var hematokrit, systoliskt-, diastoliskt- och medelarteriellt blodtryck, slagvolymindex och systemisk vaskulär resistans. Konklusionen i den här studien är att dexmedetomidin som ges genom CRI ($1,75 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) till friska hästar inte kan sänka MAC av isofluran, orsakar måttliga kardiopulmonära effekter men förbättrar kvaliteten på uppvak och återhämtning signifikant. (Marcilla *et al.*, 2012)

Tabell 2 Medelvärde av hjärtfrekvens hos hästarna i studien av Marcilla *et al.* (2012) skiljde sig signifikant mellan de som fick dexmedetomidin som CRI och de som istället fick NaCl-lösning.

	ISO _{NaCl}	ISO _{DEX}	p- värde
Hjärtfrekvens (slag/min)	37±6	33±4	0,02

5.3.4 Farmakodynamik vid CRI av dexmedetomidin under generell anestesi hos åtta hästar

I en studie av Risberg *et al.* (2016) jämfördes cardiac index och syreextraktion mellan hästar vid likvärdiga anestesi-djup under anestesi med isofluran och hästar under anestesi som fick både isofluran och CRI med dexmedetomidin. Åtta hästar deltog i studien och samtliga fick en premedicinering bestående av acepromazin administrerat intramuskulärt och dexmedetomidin administrerat intravenöst. Därefter inducerades hästarna med ketamin och midazolam intravenöst. Administreringen av dexmedetomidin skedde med hastigheten $1,75 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$.

Tabell 3 Resultat av jämförelse mellan cardiac index, hjärtfrekvens och medelarteriellt blodtryck hos hästar sövda med isofluran som fått CRI med natriumkloridlösning och hästar som fått CRI med dexmedetomidin. (Risberg *et al.*, 2016)

	ISO _{NaCl}	ISO _{DEX}	p-värde
Cardiac index (ml/kg/min)	61±12	48±10	0,047
Hjärtfrekvens (slag/min)	32±3	27±2	0,0012
MAP (mmHg)	78±9	93±9	0,0053

Studien visar att trots att isofluranet kunde sänkas när dexmedetomidin tillfördes så var den kardiovaskulära depressionen större hos de hästar som fick CRI med dexmedetomidin jämfört med de hästar som fick natriumkloridlösning. Den individuella variationen mellan plasmakoncentrationer av dexmedetomidin är

mycket mindre hos hästar under anestesi jämfört med hästar i vaket tillstånd. Vidare är plasmakoncentrationerna hos de sövda hästarna betydligt högre än hos de vakna hästarna. Dexmedetomidin som CRI ger enligt studien en förbättrad uppvakning och en snabbare återhämtning. (Risberg *et al.*, 2016)

5.3.5 Farmakokinetik och farmakodynamik vid sedering med dexmedetomidin

I en studie av Rezende *et al.* (2015) sederades åtta vuxna hästar med $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ dexmedetomidin intravenöst med syftet att undersöka farmakokinetiken och farmakodynamiken hos dexmedetomidin vid den givna dosen. En startdos studerades men CRI av dexmedetomidin användes inte. Koncentrationen av dexmedetomidin minskade snabbt och halveringstiden för eliminering hamnade på ett harmoniskt medelvärde på $8,03 \pm 0,84$ minuter. Den längsta tiden efter administrering som det gick att påvisa dexmedetomidin i plasma var mellan 30 till 60 minuter. Den genomsnittliga hjärtfrekvensen hos hästarna minskade efter administreringen och kom upp i samma nivå som baseline 30 minuter efter dexmedetomidin hade administrerats.

Tabell 4 Hästarnas genomsnittliga hjärtfrekvens över tid från baseline till 360 minuter efter dexmedetomidin i studien av Rezende *et al.* (2015).

Tid (min)	Hjärtfrekvens (slag/min)
Baseline	40 ± 8
4	26 ± 8
10	29 ± 8
20	35 ± 11
30	40 ± 7
45	42 ± 6
60	42 ± 5
90	39 ± 9
120	38 ± 6
180	35 ± 5
240	38 ± 6
300	37 ± 7
360	39 ± 7

6 Material och metod

För att kunna besvara frågeställningarna användes data från sex friska hästar som genomgick generell anestesi vid Sveriges lantbruksuniversitet (SLU) under vintern 2018. Data från de sex hästarna ingick i fler studier. Samtliga sex hästar var privatägda och donerades till förmån för studien. Endast ston och valacker deltog i studien. En kontrollgrupp användes inte utan hästarna i studien fungerade istället som sin egen kontroll genom att data av aktuella parametrar samlades in på hästarna innan administrationen av dexmedetomidin påbörjats. Innan anestesi fastades hästarna i 12 timmar men vatten fanns tillgängligt. När experimentet var klart avlivades hästarna utan att de väcktes upp ur anestesi.

Tabell 5 Presentation av de hästar som inkluderades i studien.

Häst	Ras	Kön*	Ålder	Vikt (kg)
1	Welsh ponny	V	15	275
2	Svenskt varmblod	S	18	615
3	Svenskt varmblod	S	18	676
4	Svensk ridponny	S	20	450
5	Quarterhäst	V	18	650
6	Svenskt varmblod	V	21	750

*Sto (S), Valack (V)

6.1 Genomförande och datainsamling

Ett standardiserat anestesi-protokoll användes till samtliga hästar i studien med målet att efterlikna en vanligt förekommande kliniksituation. Acepromazin (Plegicil 10 mg·ml⁻¹; Pharmaxim, Sverige) administrerades som premedicinering intramuskulärt 45 minuter innan induktion med dosen 0,03 mg·kg⁻¹.

Intravenösa permanentvenkatetrar placerades efter att stickområdena klippts och steriltvättats samt lokalbedövats med mepivacain (Carbocain 2%; Aspen Nordic, Danmark). I den vänstra jugularvenen placerades en intravenös kateter (Intranule, 14-gauge; Vygon, Sverige) som endast användes till administrering av läkemedel och infusion av Ringer Acetat. I den högra jugularvenen placerades två catheter-introducers (One-piece Catheter Introducer, 8.5 Fr; ArgonMedical Devices Inc; USA) med 15 cm mellanrum med hjälp av Seldinger-tekniken.

Hästarna inducerades intravenöst med guaifenesin (Myorelax 100 mg·ml⁻¹; Dechra, UK) och thiopental (Thiopental Ebb; Ebb medical, Sverige). Administrationen av guaifenesin skedde symptomatiskt tills ataxi uppkom hos hästarna, vilket var efter ungefär 100-150 ml·(100 kg)⁻¹. Thiopental späddes med sterilt vatten och administrerades med dosen 0,5 g·(100 kg)⁻¹. Dock behövde några hästar en extra giva på 10 % av startdosen för att uppnå önskad effekt och ataxi.

Under anestesi låg hästarna i ryggläge och var intuberade med en kuffad endotrakealtub. Cirkellandningssystem (Tafonius T33; Vetronic Services Ltd, UK) för stora djur användes för att kunna tillföra isofluran (Attane vet. 1000 mg·g⁻¹; VM Pharma, Sverige) och oxygen. Till samtliga hästar användes ventilator med övertrycksandning (IPPV). Tidalvolymen räknades ut genom att multiplicera 10 ml med hästarnas respektive kroppsvikt. Ventilatorn ställdes in på 7 andetag/minut och peak inspiratory pressure (PIP) på 25 cmH₂O. På några av hästarna behövde PIP justeras.

Vätsketerapi med Ringer Acetat gavs under anestesi med en hastighet på ungefär 5 ml·kg⁻¹·h⁻¹. Det sattes en urinkateter på samtliga hästar.

I den distala infarten till högra jugularvenen fördes en kateter (Critcath, 7 Fr, 110 cm; Argon Medical Devices Inc, USA) igenom till lungartären och användes för att mäta CO (cardiac output) och PAP (lungartärtryck) samt för att mäta centralvenösa blodgaser. Genom den proximala infarten kunde en pigtail-kateter placeras i hjärtats högra förmak för att mäta CVP (centralvenöst tryck). Blodtrycksmätningen visades i form av en graf på en kardiovaskulär monitor (Datex Ohmeda; GE healthcare).

För att mäta invasivt arteriellt blodtryck, blodgaser och dexmedetomidinkoncentrationen sattes en artärkateter (BD Venflon Pro, 20-gauge; BD, Schweiz) i *arteria facialis*. Katetern kopplades till en blodtrycksmätare (Hemodynamic Monitoring System; BD, Schweiz) som placerades i nivå med hjärtats högra förmak.

För att kunna administrera dexmedetomidin (Cepedex 0,5 mg·ml⁻¹; VM Pharma, Sverige) som CRI späddes det med 500 ml 0,9 % Natriumklorid (Natriumklorid 0,9 %; Fresenius Kabi, Sverige). Den givna dosen dexmedetomidin var 1,75 µg·kg⁻¹·h⁻¹ och administrerades genom en infusionspump (Infusomat Space; Braun, Sverige). Hästarna i den här studien fick ingen premedicinering eller startdos av dexmedetomidin.

Dobutamin (Dobutamin Carino 250 mg·(50 ml)⁻¹; Carinopharm, Germany) administrerades genom en sprutpump (IVAV P3000; Alaris). Den startades 30 minuter efter att CRI med dexmedetomidin påbörjats. Hastigheten på dobutamininfusionen var initialt 0,5 µg·kg⁻¹·min⁻¹ och justerades utefter att hålla ett medelarteriellt blodtryck (MAP) på 70-75 mmHg under hela anestesi.

En specialbyggd anordning (Datex-Ohmeda Resarch Unit, Finland) kopplades till endotrakealtuben för att kunna ge pulsad inhalerad kvävemonoxid (PiNO). Det negativa trycket som uppkom innan inhalation stimulerade anordningen att ge en puls av kvävemonoxid i början av varje andetag.

Dexmedetomidin med CRI startades först efter att hästarna fått isoflurane i 60 minuter med syftet att nå steady state.

Blodprovstagning gjordes genom att aspirera blod i sprutor under det att hästen tog tre andetag. Blodet överfördes sedan till heparinrör (Heparin LEO 5000 IE·ml⁻¹; LEO Pharma, Danmark) innan analys. Venösa och arteriella blodprover togs vid samma tidpunkter och analyserades direkt i ABL 90 FLEX PLUS; Radiometer, Danmark. Ett slaskprov med 3 ml blod aspirerades och kasserades innan varje mätning.

För att mäta koncentrationen av dexmedetomidin i blodet togs blodprover från *arteria facialis*. Även här kasserades 3 ml blod innan varje blodprovstagning. Blodproverna fördes över till hepariniserade provrör (BD Vacutainer Lithium Heparin; BD, Schweiz) och lades i isbad. Blodproven togs sedan direkt ur isbadet till centrifugering för att separera plasman i blodet. Plasman förvarades i en frys tills dexmedetomidinkoncentrationen analyserades (AdmeScope; Finland). Lägsta detekterbara koncentration (LoD) var 0,02 ng·ml⁻¹.

Hjärtfrekvens och hjärtrytm mättes med hjälp av EKG. För att mäta cardiac output injicerades 30 ml nedkyld natriumklorid snabbt i hjärtats högra förmak under utandningsfasen. Därefter mättes skillnaden i blodtemperaturen i lungartären. Vid varje mätning upprepades processen tre gånger och det räknades ut ett medelvärde av cardiac output. Alla kardiorespiratoriska parametrar som registrerades på anestesimonitorn och den kardiovaskulära monitorn lagrades och sparades.

Genom att övervaka kardiovaskulära parametrar och reflexer kontrollerades narkosdjupet var femte minut. Behövde narkosdjupet regleras gjordes det genom att justera den givna isoflurankoncentrationen. Anestesitiden på varje häst var ungefär fyra timmar.

6.2 Analys av data och litteratur

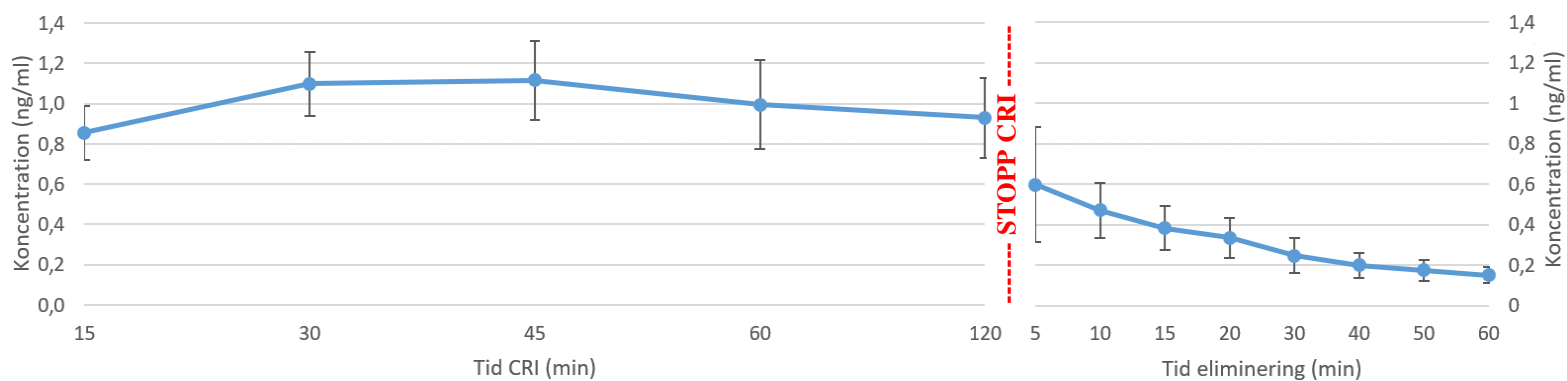
Microsoft Excel användes för att hantera data och skapa diagram. I Excel användes tilläggsprogrammet PK-solver för att räkna ut farmakokinetiska parametrar genom en non-kompartiment modell. En av parametrarna är halveringstiden som räknades ut med hjälp av trapetsmetoden. För att söka fram relevanta artiklar användes databaserna PubMed, Web of science, Scopus och Google scholar.

7 Resultat

Farmakokinetiska data presenteras i Bilaga 1.

7.1 Plasmakoncentration

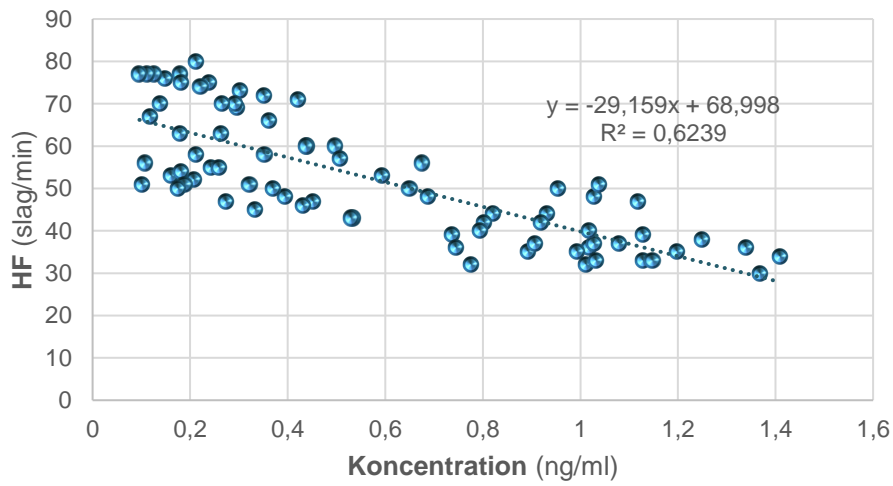
Koncentrationen av dexmedetomidin i plasman låg över medianen för det antinocieptiva tröskelvärdet ($0,15 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$) från studien av Risberg *et al.* (2014) efter att CRI pågått i 15 minuter. Koncentrationsnivån höll sig över tröskelvärdet under hela tiden CRI var på samt under större delen av eliminationsfasen. Tidpunkten för den maximala koncentrationen av dexmedetomidin i plasman var mellan 30–76 minuter och innebar en individuell variation (CV) på 44 %. Under CRI administrationen låg plasmakoncentrationen på en relativt stabil nivå.



Figur 1 Dexmedetomidinkoncentration i plasman hos samtliga sex hästar under CRI samt eliminationsfas. Medelkoncentrationen under CRI visas mellan 15 till 120 minuter efter startat CRI. Medelkoncentrationen under eliminationen visas mellan 5 och 60 minuter efter avslutat CRI. De vertikala linjerna i diagrammet visar standardavvikelsen.

7.2 Hjärtfrekvens

I figur 2 presenteras samtliga värden av hjärtfrekvens mot koncentrationvärden hos alla sex hästar som medverkade i studien. Trendlinjen visar på ett negativt samband där hjärtfrekvensen är lägre vid högre dexmedetomidinkoncentrationer och högre vid låga koncentrationer. Determinationskoefficienten är 0,6239 och indikerar att ungefär 62 % av variationerna i den beroende variabeln y (hjärtfrekvens) kan förklaras av variationer i den oberoende variabeln x (koncentration dexmedetomidin i plasman), i den här modellen.



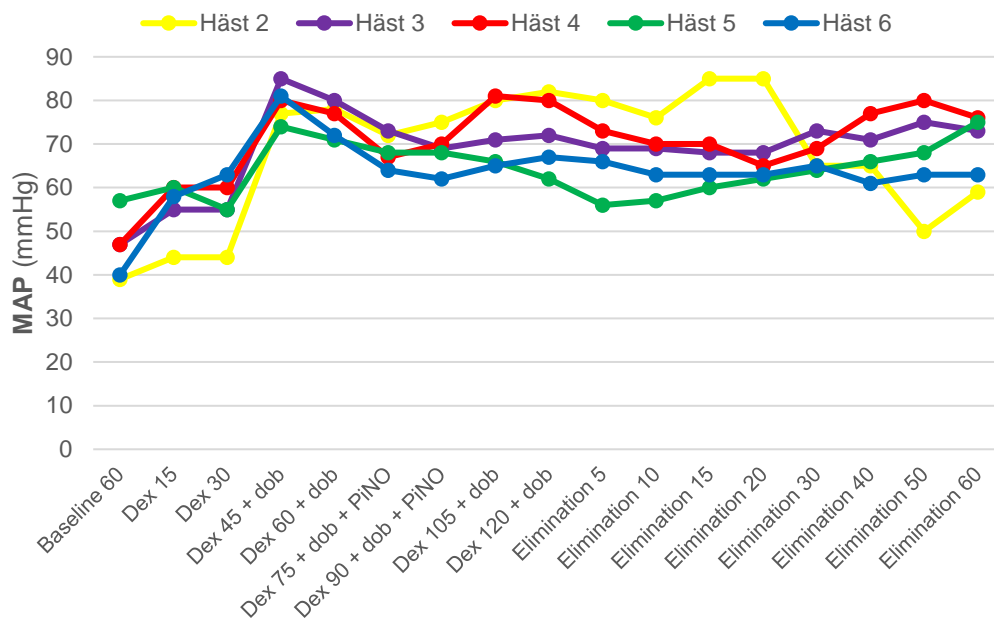
Figur 2 Hjärtfrekvensen beroende av koncentrationen dexmedetomidin mätt i plasman hos samtliga sex hästar. Formel för trendlinje $y = -29,159x + 68,998$ med determinationskoefficienten $R^2=0,6239$.

Hjärtfrekvensen höjdes efter att CRI med dexmedetomidin stängdes av jämfört med baseline.

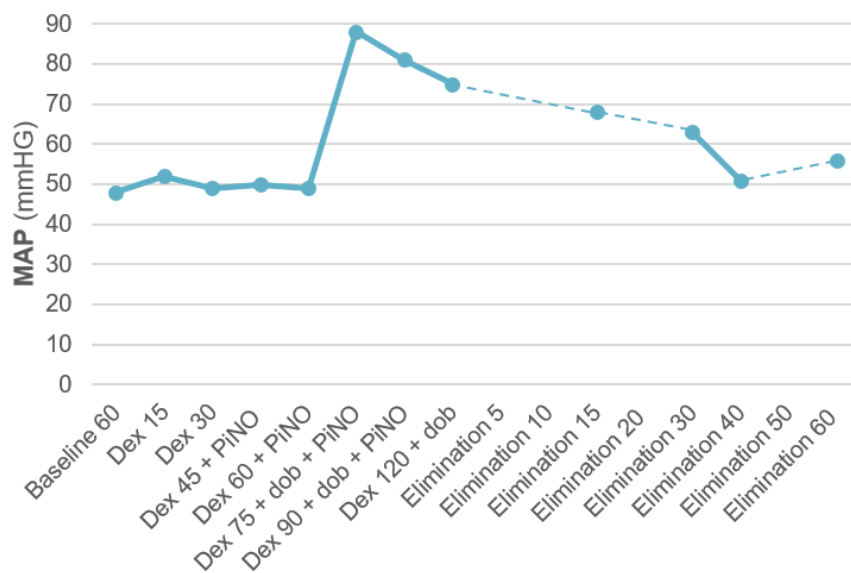
7.3 Medelarteriellt blodtryck

Efter att dexmedetomidin administrerats höjdes MAP hos samtliga hästar, vilket kan observeras mellan punkterna *Baseline 60* och *Dex 15* i figur 3 och 4. En höjning i MAP kan observeras vid den fjärde brytpunkten, *Dex 45 + Dob*, där samtliga hästar fick dobutamininfusion. Målet var att hålla MAP mellan 70-75 mmHg under hela anestesi och hastigheten på dobutamininfusionen anpassades symptomatiskt. PiNO gavs till samtliga hästar med målet att förbättra syresättningen.

Eftersom att Häst 1 inte följde samma händelseförlopp som övriga hästar presenteras resultatet av MAP i eget diagram. De olika händelseförloppen går att observera i x-axeln till figur 3 och figur 4.

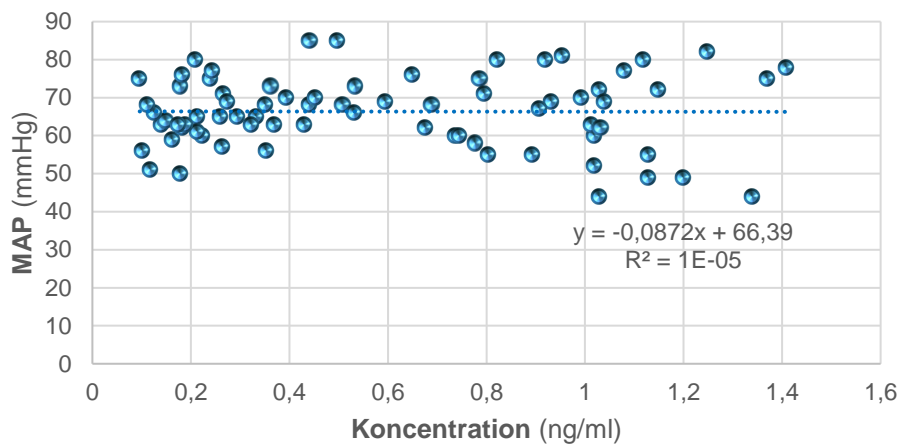


Figur 3 Medelarteriellt blodtryck beroende av händelser under anestesi hos fem av sex hästar. Förklaring på händelserna finns i separat ordlista. Häst 1 presenteras i figur 4.



Figur 4 Medelarteriellt blodtryck beroende av händelser under anestesi hos Häst 1. Provtagningsstillfälle Elimination 5, 10, 20 och 50 utfördes ej och redovisas därmed som streckade linjer.

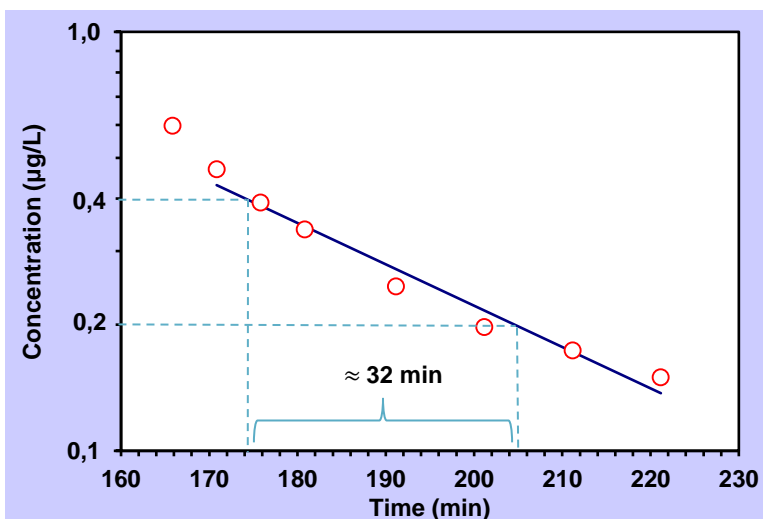
Inget samband mellan dexmedetomidinkoncentration och MAP kunde påvisas i den här studien. Ett värde på determinationskoefficienten var därmed inte möjligt att få.



Figur 5 Medelarteriellt blodtryck beroende av dexmedetomidinkoncentrationen under anestesi hos samtliga sex hästar som medverkade i studien.

7.4 Halveringstid

Medelvärdet för halveringstiden av dexmedetomidin blev ungefär 31,9 minuter (SD: 6,9 minuter), vilket illustreras genom trapetsmetoden i figur 6. Den individuella variationen (CV) var 22 %. Detaljerad information av varje hästs individuella farmakokinetiska resultat redovisas i Tabell 6.



Figur 6 Den logaritmerade eliminationsfasen för samtliga hästar uträknad i PK-solver med hjälp av medelvärden. De streckade linjerna visar hur halveringstiden kan räknas ut manuellt med hjälp av eliminationskurvan. Koncentrationen halveras mellan $0,4 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ och $0,2 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ vilket motsvarar cirka 31 minuters halveringstid.

8 Diskussion

8.1 Diskussion av metod och förbättringspotential

Det annorlunda genomförandet av narkosen hos Häst 1 försvårade jämförandet mellan hästarna i studien. I den här studien redovisas resultatet av medelarteriellt blodtryck för Häst 1 i ett separat diagram för att inte ge ett missvisande resultat. Vid en ny studie rekommenderas samma händelseförlopp till alla hästar för att lättare kunna utföra statistiska beräkningar. Skillnaden i händelseförlopp kan bero på att oförutsägbara händelser uppstod och att vissa provtagningar därmed inte hanns med.

Ett större urval hade kunnat bidra till ett säkrare och mer signifikant resultat. Det finns många faktorer som spelar in vid val av dosering av ett läkemedel. Fysiologin ser olika ut hos olika individer, vilket innebär att även metabolismen skiljer sig åt. Därför hade till exempel ett större åldersspann där även yngre hästar inkluderats varit intressant att ha med i studien för att kunna undersöka eventuella skillnader av dexmedetomidinets effekt mellan yngre och äldre hästar. Dock var antalet ponnyer och hästar samt kön jämnt fördelade vilket ses som en positiv aspekt. Ett urval med blandade individer speglar verkligheten bättre och kan således visa vilken påverkan dexmedetomidin har på individnivå. För att kunna dra slutsatser kring individuella faktorerens påverkan på resultatet krävs ett större urval. Den här studien ämnade emellertid att undersöka dexmedetomidinets påverkan på en generell nivå.

Det hade varit önskvärt att det fanns några indikationer för att använda dexmedetomidin till häst och inte endast till hund och katt. Förmodligen beror det på att dexmedetomidin används i större utsträckning till smådjur och har gjort det under en längre period. Fler studier på hur hästar reagerar på dexmedetomidin skulle kunna bidra till en ökad användning av läkemedlet. Fördelarna och biverkningar

behöver vara tydligt och noggrant undersökta för att indikationer ska kunna ges på häst.

8.1.1 Plasmakoncentrationen

Plasmakoncentrationen av dexmedetomidin låg på en relativt stabil nivå under CRI-perioden, vilket tyder på att dosen var väl avvägd. Tidpunkten för när den maximala plasmakoncentrationen av dexmedetomidin nåddes varierade stort mellan hästarna. En orsak skulle kunna vara att koncentrationen låg på en så jämn nivå att en generell topp för koncentrationen i plasman inte går att urskilja.

Det hade varit optimalt att utifrån resultatet i den här studien kunna räkna ut en dos för steady state, det vill säga när administreringen är lika stor som elimineringen. Dock fyllde den givna dosen $1,75 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ sitt syfte väl genom att ligga över det nociceptiva tröskelvärdet redan vid första provtagningstillfället, 15 minuter efter CRI startades. Hur värdena såg ut innan är svårt att veta.

Elimineringen påverkas som tidigare nämnts av clearance och distributionsvolymen, vilka i sin tur påverkas av en rad andra faktorer. Exempel på faktorer som påverkar elimineringen av ett läkemedel är leverfunktion, ålder, totalprotein i blodet och cirkulation. Att alltid kunna få till samma förhållanden vid generell anestesi av häst är en omöjlig uppgift, då det inte alltid går att förutse vilka komplikationer som kan komma att uppstå. Anestesins komplexitet gör därmed monitoreringen oersättlig och höjer kraven på djursjukskötarens kompetens. Även Ranheim *et al.* (2015) konstaterar i sin studie att det är svårt att säkerställa en nivå för steady state då hästarna i den studien hade olika sederingsnivå vid olika plasmakoncentrationer av dexmedetomidin. En viss individuell variation gör det svårare att fastställa effekterna av en viss dos i förväg. Således är det mer lämpligt att administrera läkemedlet succesivt istället för att börja med en hög dos. Då hinner djursjukskötaren, eller den person som ansvarar för narkosen, utvärdera hur hästen svarar på läkemedlet. För att undgå iterering är CRI ett optimalt alternativ. Administreras läkemedlet stötvis innebär det en större risk för toppar av plasmakoncentrationen och därmed överdos. Dessutom utgör iterering extra arbetsmoment för anestesören.

8.1.2 Hjärtfrekvens

Resultatet i den här studien visade en determinationskoefficient på 0,62 gällande plasmakoncentrationen av dexmedetomidin och hjärtfrekvensen. Det innebär att dexmedetomidinkoncentrationen hade en påverkan på hjärtfrekvensen hos hästarna,

men att ungefär 38 % av ändringarna i hjärtfrekvensen berodde på andra faktorer. Hästarna i den här studien utsattes inte för något smärtstimuli under narkosen vilket därmed kan uteslutas som förklarande faktor. Övriga läkemedel som administrerades kan ha påverkat hjärtfrekvensen. Hästarnas egna fysiologiska reaktioner på narkosen kan också vara en orsak till ändringar i hjärtfrekvensen.

Höga plasmakoncentrationer av dexmedetomidin innebar lägre hjärtfrekvens medan låga plasmakoncentrationer innebar hög hjärtfrekvens. Då sannolikheten för att hög hjärtfrekvens skulle minska dexmedetomidinkoncentrationen anses vara lägre jämfört med omvända förhållanden antas casualiteten att hjärtfrekvensen beror på dexmedetomidinkoncentrationen. Resultatet stämmer överens med beskrivningen av dexmedetomidinets effekt på hjärtfrekvensen som finns beskrivet i FASS (2019). Uppstår en situation under narkosen då hästen får bradykardi är det möjligt att höja hjärtfrekvensen genom att sänka doseringen av dexmedetomidin, förutsatt att det används som CRI. Dock måste en bedömning av narkosdjupet göras samtidigt.

Att hjärtfrekvensen korrelerar med koncentrationen av dexmedetomidin stöds bland annat i studierna av Rezende *et al.* (2015) och Risberg *et al.* (2016). I en studie av Rezende *et al.* (2015) sänktes hjärtfrekvensen efter att dexmedetomidin administrerats intravenöst för att sedan höjas under eliminationen. Medelvärdet på hjärtfrekvensen hos de hästar som fick dexmedetomidin som CRI var lägre än hos de hästar som fick CRI med NaCl-lösning i både studien av Risberg *et al.* (2016) och av Marcilla *et al.* (2012).

Det är bra att vara medveten om att hjärtfrekvensen kan höjas efter att CRI av dexmedetomidin stängs av. Då dexmedetomidin, enligt FASS (2019), inhiberar sympatikus kan orsaken till höjningen bero på att sympatikus inte längre inhiberas när koncentrationen i plasman sänks. Den förhöjda hjärtfrekvensen efter avslutat CRI behöver därmed inte tala för att hästen till exempel ligger ytligt i narkos, vilket är viktigt att anestesören känner till för att inte försöka söva hästen djupare.

8.1.3 Medelarteriellt blodtryck

Ett samband mellan dexmedetomidinkoncentrationen i plasman och MAP kunde inte påvisas i den här studien, vilket den låga determinationskoefficienten ($R^2 = 1E-05$) tyder på. Enligt FASS (2019) har dexmedetomidin en negativ inverkan på blodtrycket. Samtliga hästar fick dobutamin vilket kan ha kompenserat för ett lågt blodtryck som eventuellt orsakats av dexmedetomidin. Dobutamin har en inotropisk effekt och används ofta på rutin till häst under generell anestesi för att hålla blodtrycket på önskad nivå. Samma resultat kunde observeras i studien av Marcilla

et al. (2012) där ingen signifikant skillnad av blodtrycket mellan hästar som fick dexmedetomidin och hästar som fick NaCl-lösning kunde påvisas. Emellertid blev de hästarna administrerade med dobutamin, vilket kan ha varit en anledning till resultatet.

PiNO gavs till samtliga hästar med syfte att förbättra syresättningen, vilket studerades i en annan samtidig studie. Det går inte utifrån resultatet i den här studien att klargöra vilken effekt PiNO hade på blodtrycket.

Det initialt förhöjda blodtrycket vid start av dexmedetomidin CRI som kunde observeras hos samtliga hästar beror troligtvis på en perifer vasokonstriktion. Den perifera vasokonstriktionen är en sedan tidigare känd effekt av dexmedetomidin (FASS, 2019). När stigningen av blodtrycket stannade av och hos en av hästarna till och med minskade, startades dobutamininfusion vilket höjde blodtrycket kraftigt.

För att kunna utreda vilken effekt plasmakoncentrationen av dexmedetomidin har på blodtrycket under hela narkosen krävs ytterligare studier där dobutamin och eventuellt PiNO utesluts. Eftersom att blodtrycket är en parameter som är svår att hålla på önskad nivå vid narkos av häst speglar det emellertid verkligheten att använda sig av dobutamin.

8.1.4 Halveringstid

Hos hund och katt elimineras dexmedetomidin snabbt. Därför förväntades en kort halveringstid även på hästarna i den här studien. Halveringstiden blev emellertid ännu kortare hos de sex hästarna i jämförelse med halveringstider som finns beskrivna i FASS (2019) för hund och katt. För hund är halveringstiden 40-50 minuter och för katt 60 minuter (FASS, 2019). Anledningen till att halveringstiden för häst i det här resultatet blev kortare än den hos hund och katt är svår att avgöra utan en noggrannare jämförelse av fler farmakokinetiska parametrar och fysiologin mellan djurslagen. Eventuellt kan skillnaden ha att göra med ett större blodflöde hos hästar samt en större blodmängd i förhållande till distributionsvolym, det vill säga vävnad som läkemedlet kan lagras i. Eftersom att distributionsvolymen påverkas av andra faktorer som proteinbindning kan ovanstående resonemang endast klassas som spekulation.

Den individuella variationen på clearance och distributionsvolymen under steady state samt eliminationsfasen var hög vilket resulterade i en halveringstid med en individuell variation på 22 %. Eftersom att halveringstiden påverkas av många faktorer som kan skilja sig mellan individerna är en stor individuell variation i

halveringstiden inte oväntad. Trots en stor individuell variation kan halveringstiden klassas som kort. En kort halveringstid gör doseringen lättare att styra men innebär att läkemedlet behöver ges oftare eller i hög dos för att bibehålla effekt (Hammarlund-Udenaes & Rane, 2016). Dexmedetomidin lämpar sig därför bra att administreras som CRI där påfyllnaden sker kontinuerligt.

Tidigare studier har kommit fram till liknande resultat. I studien av Ranheim *et al.* (2015) blev medelvärdet för halveringstiden 20,3 minuter och clearance $0,3 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Anledningen till den kortare halveringstiden beror troligtvis på att clearance var 10 gånger högre hos de hästarna jämfört med hästarna i vår studie. Då clearance påverkas av blodflödet kan faktumet att hästarna sederades stående med högre vakenhetsgrad och därmed bättre blodflöde vara en trolig orsak till den kortare halveringstiden. Resultatet i Rezendes *et al.* (2015) studie blev en ännu kortare halveringstid. De hästarna sederades genom intravenös injektion av dexmedetomidin vid ett tillfälle vilket resulterade i en relativt låg sederingsgrad. En låg sederingsgrad är inte lika cirkulationsdeprimerande som en djup sedering (FASS, 2019).

8.2 Jämförelse med tidigare studier

Det har inte gjorts så många studier av dexmedetomidin på häst och de studier som finns är relativt nya. Tidigare studier med samma tillvägagångssätt som denna, och där syftet varit att undersöka farmakokinetiken, har inte utförts. Exakta siffror blir därmed svårt att jämföra men de kvalitativa resultaten kan ge stöd åt varandra. Det hade varit intressant att kunna jämföra farmakokinetiska data från den här studien med studier som genomförts på samma sätt.

Koncentrationen av dexmedetomidin i plasman kom snabbt upp i nivåer över medianen på det nociceptiva tröskelvärdet i studien av Risberg *et al.* (2014) och hamnade inte nedanför tröskelvärde för någon häst förrän 60 minuter efter avslutat CRI. Då den individuella variationen var relativt stor i samma studie blev intervallet på det nociceptiva tröskelvärdet brett och låg mellan värden under 0,02 och $0,25 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$. Nivån av dexmedetomidin i plasman i den här studien gick aldrig under det högsta värdet, $0,25 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$, under CRI-administrationen. Samtliga 6 hästar i studien kan därmed antas ha varit väl smärtlindrade på den givna dosen. Likväl är det svårt att vara absolut säker på att hästarna hade en tillräckligt god smärtlindring, utan att utsätta hästarna för något smärtsamt stimuli vid de aktuella plasmakoncentrationerna av dexmedetomidin, vilket inte gjordes i den här studien.

I de fall dexmedetomidin ska användas som CRI under narkos med syfte att ha en analgetisk effekt är det följaktligen bra att ha en viss "säkerhetsmarginal" mellan det nociceptiva tröskelvärdet och plasmakoncentrationen, likt den här studien. Graden av smärtstimuli beror på typen av ingrepp och individen, vilket kan höja det nociceptiva tröskelvärdet.

8.2.1 Startdos

I tidigare studier av dexmedetomidin har CRI alltid föregåtts av en startdos eller premedicinering med dexmedetomidin. Syftet med en startdos är att snabbt komma upp i verksamma nivåer för att sedan lägga sig på en jämn nivå i det terapeutiska fönstret. Om nivåerna överstiger det terapeutiska fönstret innebär det istället en risk för biverkningar till följd av toxiska nivåer.

Trots att ingen bolus gavs i den här studien innan CRI startades kom koncentrationen snabbt upp i nivåer över det nociceptiva tröskelvärdet. Alla låg över det nociceptiva tröskelvärdet 15 minuter efter att CRI med dexmedetomidin startats. Fördelen med att utesluta bolus är att risken för att nå toxiska nivåer minskar. Det tar inte heller lika lång tid att förbereda infusionen då det endast kräver en dosberäkning. Då det utan startdos går att komma upp i verksamma nivåer snabbt finns det ingen anledning att använda sig av bolus för det ändamålet.

8.3 Bidrag till narkoskvalitet

Viktiga parametrar att monitorera under generell anestesi på häst är de som påverkar cirkulationen och följaktligen syresättningen. Att ha en god syresättning är en av de stora utmaningarna med att söva tunga djur. För att kontrollera cirkulationen är det viktigt att upptäcka förändringar i hjärtfrekvens och blodtryck och att de hålls på en adekvat nivå.

I den här studien kunde ett samband mellan hästarnas hjärtfrekvens och dexmedetomidinkoncentrationen i plasman påvisas. Höga plasmakoncentrationer av dexmedetomidin ledde till en lägre hjärtfrekvens. Därför är det viktigt att inte komma upp i för höga nivåer då det kan leda till bradykardi och försämrad narkoskvalitet. När CRI stängdes av höjdes hjärtfrekvensen jämfört med baseline. Som djursjukskötare är det viktigt att känna till att dexmedetomidin har de här egenskaperna för att underhålla narkosen på bästa sätt och inte sätta in onödiga åtgärder. Tack vare dexmedetomidinets korta halveringstid är det lätt att justera plasmakoncentrationen och därmed hjärtfrekvensen.

I den här studien kunde det inte ses något samband mellan plasmakoncentrationen av dexmedetomidin och hästarnas blodtryck. Dock observerades ett initialt förhöjt blodtryck vilket troligtvis berodde på den perifera vasokonstriktionen som dexmedetomidin orsakar. Den perifera vasokonstriktionen och blodtryckshöjningen avtog därefter, innan dobutamindropp startades. Som djursjukskötare är det viktigt att känna till att det här kan ske, så att blodtrycket kan justeras inom önskvärda nivåer.

Tidigare studier har kommit fram till att användandet av dexmedetomidin under generell anestesi bidrar till ett lugnare uppvak av god kvalitet (Marcilla *et al.*, 2012; Risberg *et al.*, 2016). Då hästarna i den här studien avlivades kunde inte kvaliteten på uppvak observeras. Likväl hade dexmedetomidin troligtvis haft en god inverkan på uppvaket på hästarna i den här studien då plasmakoncentrationerna låg på verksamma nivåer upp till 60 minuter efter avslutat CRI.

En fördel med att använda sig av flera typer av läkemedel är bland annat att det kan vara möjligt att sänka MAC på andra läkemedel. Att administrera α -2-agonister hjälper till att sänka MAC på inhalationsanestetikan (Bettschart-Wolfensberger & Larenza, 2007). Den här effekten finns beskriven hos hund i studier av Pascoe *et al.* (2006) och Acevedo-Arcique *et al.* (2014). Reduceringen av MAC kan leda till en minskad kardiovaskulär depression, vilket vid narkos av häst är att eftersträva. Dock har inga studier funnits där MAC av inhalationsanestetikan har kunnat sänkas hos hästar vid administrering av dexmedetomidin. Marcilla *et al.* (2012) lyckades inte påvisa en signifikant sänkning av MAC i sin studie och det gick tyvärr inte att göra i den här studien heller. Eventuellt hade MAC kunnat sänkas om hästarna hade utsatts för ett smärtstimuli, tack vare dexmedetomidinets smärtlindrande egenskaper (FASS, 2019). Dexmedetomidin borde i egenskap av α -2-agonist ha en reducerande effekt på MAC för inhalationsanestetikan. En mer omfattande studie än de som redan gjorts och som fokuserar på att studera om MAC för inhalationsanestetikan sänks vid administration av dexmedetomidin hos häst vore därför önskvärt.

Dexmedetomidin har enligt FASS (2019) även en andningsdeprimerande effekt. Samtliga hästar i den här studien andades genom en ventilator för att bland annat kunna ge PiNO, vilket gör det omöjligt att veta om de blev andningsdeprimerade och om det i så fall kunde berott på dexmedetomidinet. Det hade varit intressant att se hur CRI med dexmedetomidin under generell narkos påverkar andningen och om det är någon skillnad när det ges en startdos eller ej, samt om några särskilda koncentrationer av dexmedetomidin i plasman har någon påverkan på andningen. Emellertid används ventilator nästan alltid under generell anestesi på häst för att bland annat ventileras ut överskott av koldioxid och att använda ventilator i den här studien speglar därför en klinisk situation bättre. Dock försämras det venösa

återflödet och därmed cardiac output vid assisterad andning genom ventilator. Att hitta ett alternativ där ventilator kan uteslutas under narkos kan emellertid vara svårt, då fler faktorer så som positioneringen av hästen under narkosen även påverkar andningen negativt. Ventilatorns positiva effekter på andningen anses dock överväga dess negativa påverkan på cirkulationen. Fler studier som undersöker dexmedetomidinets effekt på andningen hade varit önskvärt för att se hur stor del av den totala andningsdepressionen dexmedetomidin egentligen orsakar under generell anestesi och hur det i så fall kan kontrolleras av till exempel olika koncentrationsnivåer i plasman.

Kunskap om dexmedetomidinets egenskaper vid olika koncentrationsnivåer i plasman är viktigt att ha för en säker narkos vid CRI med dexmedetomidin. Narkos är förenat med risker och den narkosmetod som är förenad med minst risker bör därför väljas för hästens säkerhets skull. Multimodal anestesi är därför att rekommendera och dexmedetomidin som CRI kan utgöra en bra komponent i anestesiprotokollet.

9 Konklusion

Enligt den här och tidigare studier är dexmedetomidin ett bra komplement i ett multimodalt anestesiprotokoll för häst. Dexmedetomidin har en kort halveringstid ($31,9 \pm 6,9$ minuter), vilket gör det lätt att justera dosen. Det lämpar sig bra, på grund av sina farmakokinetiska egenskaper, att administreras som CRI. Studien visar även att det går att utesluta bolus och ändå komma upp i verksamma nivåer snabbt. En allmängiltig koncentrationnivån i plasman som motsvarar steady state är svår att finna då den individuella variationen av bland annat elimineringen är stor. Dock passade den givna dosen i den här studien bra till alla sex hästar. Kontinuerlig monitorering av hästen under generell anestesi är emellertid alltid av största vikt.

Det fanns ett samband mellan koncentrationen av dexmedetomidin i plasman och hjärtfrekvensen på hästarna. En ökning av dexmedetomidinkoncentrationen i plasman ledde till en sänkning av hjärtfrekvensen och vice versa. Det här är en av flera viktiga egenskaper att känna till om dexmedetomidin för att undvika cirkulationssvikt och öka säkerheten under narkos.

Det kunde inte påvisas något samband mellan koncentrationen av dexmedetomidin i plasman och blodtrycket hos hästarna. Dock räcker studien inte till för att bevisa att dexmedetomidin inte påverkar blodtrycket. En tydlig höjning av blodtrycket kunde observeras initialt vilket troligtvis berodde på en vasokonstriktion, vilket är en effekt som är tidigare känd av dexmedetomidin. För att påvisa om det finns ett samband behöver fler studier göras där andra läkemedel och metoder som påverkar blodtrycket utesluts. Vid nya studier av farmakokinetiska egenskaper hos dexmedetomidin rekommenderas de att utföras på sövda hästar för att minska den individuella variationen. I studien av Risberg *et al.* (2016) kunde det fastställas att den individuella variationen på resultatet var mindre hos de hästar som var sövda i jämförelse med de som undersöktes i vaket tillstånd.

I den här studien fanns inte möjligheten att studera kvaliteten på uppvaket, men tidigare studier har visat att dexmedetomidin har en god inverkan och bidrar till ett lugnare uppvak. Sammanfattningsvis kan dexmedetomidin som CRI bidra till en narkos av högre kvalitet och säkerhet. Fler studier som stärker de här resultatet bör göras för att dexmedetomidin i framtiden ska kunna bli indikerat att använda till häst.

Referenslista

- Acevedo-Arcique, C.M., Ibancovich, J.A., Chavez, J.R., Gutierrez-Blanco, E., Moran-Muñoz, R., Victoria-Mora, J.M., Tendillo-Cortijo, F., Santos-González, M. & Sanchez-Aparicio, P. (2014). Lidocaine, Dexmedetomidine and Their Combination Reduce Isoflurane Minimum Alveolar Concentration in Dogs. (Thamm, D., red) *PLoS ONE*, vol. 9 (9), s. e106620. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106620>.
- Auckburally, A. & Flaherty, D. (2011). Use of supplemental intravenous anaesthesia/analgesia in horses. *In Practice*, vol. 33 (7), ss. 334–339. DOI: <https://doi.org/10.1136/inp.d4506>.
- Bettschart-Wolfensberger, R. & Larenza, M.P. (2007). Balanced Anesthesia in the Equine. *Clinical Techniques in Equine Practice*, vol. 6 (2), ss. 104–110. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ctep.2007.05.002>.
- Bidwell, L.A., Bramlage, L.R. & Rood, W.A. (2007). Equine perioperative fatalities associated with general anaesthesia at a private practice—a retrospective case series. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, vol. 34 (1), ss. 23–30.
- Clarke, K.W. & Hall, L.W. (1990). A survey of anaesthesia in small animal practice: AVA/BSAVA report. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, vol. 17 (1), ss. 4–10. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.1990.tb00380.x>.
- FASS. 2019. *Cepedex*. FASS Djurläkemedel. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20160319000031> (Hämtad 2019-04-17)
- Gozalo-Marcilla, M., Gasthuys, F., Luna, S.P.L. & Schauvliege, S. (2018). Is there a place for dexmedetomidine in equine anaesthesia and analgesia? A systematic review (2005–2017). *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 41 (2), ss. 205–217. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvp.12474>.
- Gozalo-Marcilla, M., Steblaj, B., Schauvliege, S., Duchateau, L. & Gasthuys, F. (2013). 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*, vol. 95 (3), ss. 1186–1194. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2013.09.014>.

- Hammarlund-Udenaes, M., Rane, A. (2016). *Kliniskt farmakologiska principer*. Läkemedelsboken.
https://lakemedelsboken.se/kapitel/lakemedelsanvandning/kliniskt_farmakologiska_principer.html?search=halveringstid&id=x2_13#x2_13 (Hämtad 2019-04-16)
- Johnston, G.M., Taylor, P.M., Holmes, M.A. & Wood, J.L. (1995). Confidential enquiry of perioperative equine fatalities (CEPEF-1): preliminary results. *Equine Veterinary Journal*, vol. 27 (3), ss. 193–200.
- Kalchofner, K.S., Ringer, S.K., Boller, J., Kästner, S.B.R., Lischer, C.J. & Bettschart-Wolfensberger, R. (2006). Clinical assessment of anesthesia with isoflurane and medetomidine in 300 equidae. *Pferdeheilkunde Equine Medicine*, vol. 22 (3), ss. 301–308.
- Lunn, J.N. & Mushin, W.W. (1982). Mortality associated with anaesthesia. *Anaesthesia*, vol. 37 (8), ss. 856–856. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1982.tb01824.x>.
- 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*, vol. 39 (1), ss. 49–58.
- Nyman, G., Funkquist, B., Kvarn, C., Frostell, C., Tokics, L., Strandberg, Å., Lundquist, H., Lundh, B., Brismar, B. & Hedenstierna, G. (1990). Atelectasis causes gas exchange impairment in the anaesthetised horse. *Equine Veterinary Journal*, vol. 22 (5), ss. 317–324. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1990.tb04280.x>.
- Pascoe, P.J., Raekallio, M., Kuusela, E., McKusick, B. & Granholm, M. (2006). Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, vol. 33 (2), ss. 97–103.
- Ranheim, B., Risberg, Å.I., Spadavecchia, C., Landsem, R. & Haga, H.A. (2015). The pharmacokinetics of dexmedetomidine administered as a constant rate infusion in horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 38 (1), ss. 93–96. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvp.12157>.
- Rezende, M.L., Grimsrud, K.N., Stanley, S.D., Steffey, E.P. & Mama, K.R. (2015). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous dexmedetomidine in the horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 38 (1), ss. 15–23. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvp.12138>.
- Risberg, Å., Spadavecchia, C., Ranheim, B., Krontveit, R. & Haga, H.A. (2014). Antinociceptive effects of three escalating dexmedetomidine and lignocaine constant rate infusions in conscious horses. *The Veterinary Journal*, vol. 202 (3), ss. 489–497. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.09.007>.
- Risberg, Å.I., Ranheim, B., Krontveit, 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*, vol. 43 (4), ss. 412–423. DOI: <https://doi.org/10.1111/vaa.12315>.

Thomas, J.A. & Lerch, P. (2017). *Anesthesia and Analgesia for Veterinary Technicians*. 5. uppl. St. Louise, Missouri: Elsevier.

Tack

Tack till vår handledare Lena Olsén som stöttat och bidragit med idéer och nya infallsvinklar. Dina farmakologiska kunskaper har ökat vår förståelse och intresset för ämnet.

Tack till lilla valpen Milton som gett oss energi och ofrånkomliga pauser i friska luften.

10 Bilagor

Farmakokinetiska data

Tabell 6 Farmakokinetik över samtliga hästar i studien.

Parametrar	Unit	Häst 1	Häst 2	Häst 3	Häst 4	Häst 5	Häst 6	Medelvärde	SD*	CV** (%)
t _{1/2}	min	23,52	24,39	29,95	39,40	35,72	38,20	31,86	6,94	22
T _{max}	min	30	76	31	70	30	65	50,33	22,19	44
C _{max}	µg·L ⁻¹	1,2	1,41	1,13	1,08	0,89	1,15	1,14	0,17	15
T _{infusion}	min	156	174	154	168	168	145	160,83	10,93	7
AUC 0-t	µg·min·L ⁻¹	163	240	175	176	129	157	173	37	21
V _{z_obs}	L·kg ⁻¹	0,93	0,73	1,06	1,49	1,88	1,40	1,25	0,42	34
Cl _{obs}	L·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	0,03	0,02	0,02	0,03	0,04	0,03	0,03	0,01	20
V _{ss_obs}	L·kg ⁻¹	0,27	0,37	0,61	0,66	0,52	0,63	0,51	0,16	31

*SD: standardavvikelse. **CV: individuell variation

