



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap

Metamizols analgetiska effekt hos hund med abdominell smärta

**The analgesic action of metamizole in the canine with
abdominal pain**

Linn Teimert

*Uppsala
2020*

Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet

Metamizols analgetiska effekt hos hund med abdominell smärta

The analgesic action of metamizole in the canine with abdominal pain

Linn Teimert

Handledare: Lena Olsén, institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Patricia Hedenqvist, institutionen för kliniska vetenskaper

Examensarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurskod: EX0869

Kursansvarig institution: Institutionen för kliniska vetenskaper

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2020

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

Nyckelord: Hund, smärta, NSAID, akut, metamizol, analgesi, Vetalgin, dipyron

Key words: Canine, pain, NSAID, acute, metamizole, analgesia, Vetalgin, dipyron

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

SAMMANFATTNING

För att smärtlindra djur krävs kunskap om smärtfysiologi, analgetiska preparat och smärtbedömning. Smärta är subjektivt, flerdimensionellt och påverkas av tidigare upplevelser. Enligt djurskyddslagen skall djur behandlas väl och skyddas mot onödigt lidande och sjukdom. Djurägare och djurhälsopersonal har en viktig uppgift att följa detta för att undvika lidande och hypersensitivisering, så kallad *wind up*, som kan bli resultatet av obehandlad smärta. Ett alternativ för smärtlindring i Sverige är metamizol som är ett NSAID som tillhör läkemedelsgruppen pyrazolonderivat.

Syftet med studien är att studera metamizols analgetiska effekt på hund med abdominell smärta. Har det en påvisbar klinisk effekt på abdominell smärta? Kan det förkorta tiden som en patient är inskriven på ett djursjukhus?

Från två större djursjukhus i Sverige samlades 90 journaler in. Av dessa kunde 69 användas i studien, varav 36 för hundar som fått metamizol 500 mg/ml i dosen 50 mg/kg, och 33 där inget metamizol har använts. Från varje patientjournal noterades symtom vid inskrivning samt eventuella läkemedel som ordinerats. För inskrivningsdag 1-2 resp. 2-3 antecknades vilka läkemedel som givits och vilka symtom på smärta som tillkommit eller upphört från dagen innan. Antalet dagar som patienten varit inskriven noterades.

Inskrivningslängd och totalantalet smärtsymtom som tillkommit resp. upphört analyserades dels för hela materialet, dels för undergruppen av hundar som inte behandlats med andra läkemedel än metamizol eller inga läkemedel alls ($n = 22$) under de första tre inskrivningsdagarna.

Ingen signifikant skillnad sågs på inskrivningstiden mellan patienterna som fått metamizol och inte: (medel \pm SD) $3,1 \pm 1,0$ d ($n = 36$) resp. $2,8 \pm 0,8$ ($n = 33$), $p = 0,09$. Vid jämförelse i undergruppen var inskrivningstiden längre för de som fått metamizol [$3,5 \pm 1,0$ dagar ($n = 10$)] än för de som inte fått några läkemedel alls [$2,6 \pm 0,51$ dagar, ($n = 12$), $p = 0,02$].

Mellan patienter som fått metamizol och inte, förelåg ingen signifikant skillnad för antalet smärtsymtom som upphört från dag 1-2 [(median (min-max) 2 (0-5) resp. 1 (0-5), $p = 0,86$], eller dag 2-3 [0 (0-4) resp. 0 (0-3), $p = 0,96$]. Hos undergruppen hundar som inte fått andra läkemedel eller inga alls sågs inte heller någon signifikant skillnad: Dag 1-2: 1 (0-4) resp. 2 (0-3), $p = 0,75$; Dag 2-3: 0 (0-3) resp. 0 (0-2), $p = 0,53$.

Ingen signifikant skillnad sågs heller för antalet smärtsymtom som tillkommit mellan de som fått metamizol eller inte. Hela materialet dag 1-2: 0 (0-2) resp. 0 (0-1), $p = 0,31$. Dag 2-3: 0 (0-3) resp. 0 (0-1), $p = 0,50$. Resp. undergruppen: Dag 1-2: 0 (0-2); 0 (0-1), $p = 1$; Dag 2-3: 0 (0-1) resp. 0 (0-2), $p = 0,47$.

Metamizol visade sig inte ha någon effekt på inskrivningstiden eller förändring av symtom på abdominell smärta. Faktorer som studiens avgränsningar och upplägg, skillnader i smärtbedömning och effekten av andra läkemedel kan ha spelat en betydande roll för slutresultatet.

SUMMARY

Knowledge about pain physiology, analgesic drugs and how to assess pain is a necessity to relieve pain in an animal. Pain is subjective, multidimensional and dynamic and is influenced by past experiences. According to the Animal Welfare Act, animals must be treated well and protected against unnecessary suffering and illness. Pet owners and animal health professionals have an important task to avoid suffering and hypersensitization, so-called wind up, which can be the result of untreated pain. One alternative for pharmacological pain relief in Sweden is metamizole. It is an NSAID that belongs to the group pyrazolone derivatives.

The purpose of this study is to research metamizoles analgesic effect on canines with abdominal pain. Does it have a demonstrable clinical effect on abdominal pain? Can it shorten the time a patient is enrolled in an animal hospital?

Ninety medical records were collected from two major animal hospitals in Sweden. Of these, 69 could be used in this study, and 36 were from patients that were administered metamizole 500 mg/ml in the dose 50 mg/kg, and 33 which were not administered metamizole. From each patient record, symptoms at enrollment as well as any medications prescribed were recorded. From day 1-2 and 2-3 every drug that was administered was written down as well as every symptom that was new or ceased from the day before. The number of days the patient was enrolled was noted.

The enrollment time and the total of pain symptoms that was new or ceased was analyzed for both the whole materia and the subgroup of dogs that did not receive any other drugs than metamizole or no drugs at all ($n = 22$) during the first three days.

There were no significant difference between patients that received metamizole and not: (average \pm SD) $3,1 \pm 1,0$ ($n = 36$) resp. $2,8 \pm 0,8$ ($n = 33$), $p = 0,09$. When comparing the subgroup of dogs the patients that got metamizole were enrolled a longer time [$3,5 \pm 1,0$ days ($n = 10$)] compared to the dogs that did not receive any drugs at all [$2,6 \pm 0,51$ days, ($n = 12$), $p = 0,02$].

No significant difference was seen in patients who received metamizole and not, regarding the amount of ceased pain symptoms day 1-2 [(median (min-max) 2 (0-5) resp. 1 (0-5), $p = 0,86$], or day 2-3 [0 (0-4) resp. 0 (0-3), $p = 0,96$]. The subgroup of dogs which did not receive any other drugs or no drugs at all, there was no significant difference: Day 1-2: 1 (0-4) resp. 2 (0-3), $p = 0,75$; Day 2-3: 0 (0-3) resp. 0 (0-2), $p = 0,53$.

No significant difference was seen regarding worsening symptoms between the dogs that received metamizole and not. Whole materia day 1-2: 0 (0-2) resp. 0 (0-1), $p = 0,31$. Day 2-3: 0 (0-3) resp. 0 (0-1), $p = 0,50$. Subgroup: Day 1-2: 0 (0-2); 0 (0-1), $p = 1$; day 2-3: 0 (0-1) resp. 0 (0-2), $p = 0,47$.

Metamizole was found to have no effect on the enrollment time nor the changes of pain symptoms. Factors such as the study boundaries and arrangements, differences in pain management and the role of other drugs could have a significant role on the results for this study.

INNEHÅLL

INLEDNING	1
Frågeställningar	1
LITTERATURÖVERSIKT	2
Smärta	2
<i>Fysiologi</i>	2
<i>Olika typer av smärta</i>	2
Analgesi	2
NSAID	3
<i>Biverkningar</i>	3
Metamizol	3
<i>Studier hund</i>	4
<i>Studier övriga djurslag</i>	4
Att mäta smärta	5
MATERIAL OCH METODER	7
Patienturval.....	7
Diagnoskriterier.....	7
Symtomurval	7
RESULTAT	9
DISKUSSION	13
POPULÄRVETENSKAPLIG SAMMANFATTNING	15
REFERENSER	16

FÖRKORTNINGAR

ATP – Adenosintrifosfat

CNS – Centrala nervsystemet

PNS – Perifera nervsystemet

COX – Cyklooxygenas

GE - Gastroenterit

NSAID - Non-steroidal anti-inflammatory drug, cyklooxygenashämmare

AT – Allmäntillstånd

AB - Antibiotika

INLEDNING

Smärtupplevelser är unika för varje individ och påverkas av tidigare upplevelser (Sjaastad *et al.*, 2010). Enligt djurskyddslagen (SFS 2018:1192) skall djur behandlas väl och skyddas mot onödigt lidande och sjukdom. Därför har djurägare och djurhälsopersonal en viktig uppgift att följa detta för att undvika lidande och hypersensitivisering, så kallad *wind up*, som kan bli resultatet av obehandlad smärta.

Att bedöma smärta hos ett djur är en svår uppgift. Exempelvis finns det vissa beteenden och fysiologiska faktorer som förändras vid smärta som till exempel kroppshållning, ansiktsuttryck, aktivitetsnivå och hjärtfrekvens (Mathews *et al.*, 2014; Ambros, 2019). Med ursprung från humansidan finns graderingsskalor för att bedöma smärta hos djur. Dessa saknar dock ofta validering från kliniska studier och de ger en subjektiv bedömning som påverkas av omgivningsfaktorer, djurets status och av observatören (Ambros, 2019; Hansen, 2003; Hofmeister *et al.*, 2018).

Ett farmakologiskt alternativ för smärtlindring för hund är metamizol. Det är ett NSAID som tillhör läkemedelsgruppen pyrazolonderivat. Hos hund är indikationerna begränsade till smärtsamma tillstånd i leder, muskulatur, *neurit*, *tendovaginit* och *neuralgi*. Verkningsmekanismerna tyder dock på att det borde ha effekt även på smärtor i system med glatt muskulatur och peristaltik i abdomen. Preparaten används idag för nötkreatur och häst för smärt- och kramptillstånd i glatt muskulatur särskilt i mag-tarmkanalen såsom kolik och esofagusförstoppning (Fass, 2011).

Denna journalstudie syftar till att få mer information om metamizol kliniska effekt på hund gällande abdominell smärta. Frågeställningarna för arbetet har grundats i att det finns få studier och information om metamizol och dess effekt på hund.

Frågeställningar

- Har metamizol en påvisbar klinisk effekt på hund med abdominell smärta?
- Är det skillnad på hur länge en patient behöver vara inskriven på vårdavdelningen om den får metamizol eller inte?

LITTERATURÖVERSIKT

Smärta

Fysiologi

Smärta kan definieras som en obehaglig sensorisk och emotionell upplevelse associerad med en vävnadsskada. Djur har som människan perifera nociceptorer i bland annat hud, muskulatur, inre organ och benhinnor. De reagerar på stimulering som kan vara mekaniska eller kemiska. Vanligast är att kemiska substanser från en skadad vävnad, som till exempel prostaglandiner (Fredenberg *et al.*, 2017), histamin, ATP, serotonin och bradykinin, aktiverar receptorerna (Sjaastad *et al.*, 2010) eller gör dem känsliga för annan stimulering. När receptorerna stimuleras skickas det signaler via nervfibrer till ryggmärgens dorsalthorn. Där sker en omkoppling till neuron som för vidare signalen till övriga CNS-delar och smärta upplevs hos djuret (Fredenberg *et al.*, 2017).

Olika typer av smärta

Akut smärta

Är en smärta som uppkommer snabbt och som försvinner relativt fort (Sjaastad *et al.*, 2010). Akut smärta hos hund uppkommer ofta i följd av trauma, kirurgi, infektion eller inflammatorisk sjukdom. Det kan vara allt från mild till kraftig smärta som kan ha en duration på timmar eller dagar (Mathews *et al.*, 2014).

Kronisk smärta

Kronisk smärta definieras som en ihållande eller återkommande smärta som kvarstår efter en normal läkningstid. Oftast varar den längre än tre till sex månader (Treede *et al.*, 2015).

Nociceptiv smärta

Denna smärta uppkommer från ett skadligt stimuli som kan vara extrema temperaturer, mekaniska eller kemiska stimulin som aktiverar nociceptorerna. Denna smärta kan delas upp i somatisk och visceral smärta. Somatisk smärta är från hud, muskel- och skelettsystemet. Visceral smärta ses ofta vid kolik (Sjaastad *et al.*, 2010).

Neurogen smärta

Definieras som en smärta i följd av en dysfunktion av det perifera nervsystemet eller i CNS som inte är en följd av en stimulering via nociceptorerna från ett trauma eller en sjukdom (Bowsher, 1991). Exempelvis fantomsmärta och ischias smärta (Sjaastad *et al.*, 2010).

Analgesi

Analgesi kan uppnås med hjälp av olika analgetikum och administrationssätt men också via kroppens egna smärtmodulerande system som kan aktiveras via kyla, massage, akupunktur och hos människa placebo. Smärtupplevelser är individuella och därför behöver den analgetiska terapin även vara det (Sjaastad *et al.*, 2010). Utifrån patientens smärta och status kan metod väljas för att uppnå bästa smärtlindring.

Analgesi är viktigt för att förhindra lidande och för att undvika kontinuerlig sensitisering. En kontinuerlig sensitisering kan orsaka en bestående retning av de nociceptiva neuronerna i dorsalhornet, vilket kan ge förstärkning av dess stimuli, en så kallad *wind up* eller hyper-sensitisering (Fishman *et al.*, 2010). Det vill säga en kontinuerlig nociceptiv stimulering med en oförändrad intensitet kan leda till ett successivt ökat smärtsvar, vilket man kan undvika med smärtlindring (Fredenberg *et al.*, 2017).

NSAID

NSAID är en grupp läkemedel med antiinflammatorisk, analgetisk och antipyretisk effekt. De är effektiva mot lindrig och måttlig smärta vid vävnadsskada eller inflammation (Tjälve & Ingebrigtsen, 2005).

Dess huvudsakliga uppgift är att stoppa prostaglandinsyntesen vilket gör att nociceptorerna ej reagerar lika starkt för inflammationsmediatorer vilket gör att smärtupplevelsen mildras (Rang *et al.*, 2016). Dess verkningsmekanism är att de hämmar enzymet COX som är aktiv i den initiala metabolismen av arakidonsyra till prostaglandiner. Prostaglandiner sensibiliserar nociceptorerna för exempelvis bradykinin och serotonin, som båda har en smärtframkallande effekt (Hanson & Maddison, 2008). COX-1 finns i de flesta vävnader medan COX-2 finns i inflammatoriska celler när de aktiveras av inflammatoriska cytokiner. Det tros att NSAIDs antiinflammatoriska effekt är huvudsakligen från den hämmande effekten på COX-2 medan dess biverkningar kommer från hämningen av COX-1 (Melzack & Wall, 2003).

Biverkningar

Biverkningar av NSAID kan vara ulcerationer och erosioner i gastrointestinalkanalen, lever-skada, blödning, anemi och njurskada. Hos hund är de vanligast med de gastrointestinala biverkningarna, vilket i största sannolikhet beror på bristen av prostaglandiner då de fungerar som ett skydd för slemhinnan. Den största risken föreligger hos de patienter som har en försämrad cirkulation i magtarmkanalen eller de som har från början en skada i dess mucosa. Man har dock sett att långtidsanvändning av NSAID kan ge en adaptation av mage och tarm vilket gör att djuren inte visar några symptom på biverkningar. I njurarna finns även COX-2 och därför kan i vissa fall NSAID orsaka njurskada om djuret även är dehydrerat eller har en pågående njursjukdom (Tjälve & Ingebrigtsen, 2005).

Metamizol

Metamizol är ett NSAID som tillhör läkemedelsgruppen pyrazolonderivat. Det är ett analgetikum med spasmolytisk, antipyretisk och viss antiinflammatorisk effekt. Det har en centralanalgetisk mekanism som är allmänt sedativ och påverkar hjärnbarkens smärtcentra. Den spasmolytiska verkan är på glatt muskulatur och uppstår via stimulans av det autonoma nervsystemet och den antipyretiska effekten fås genom en ökad värmeavgivning på grund av perifer vasodilatation. Antiinflammatoriska effekten fås genom en ändrad blodtillförsel till den inflammerade vävnaden då det sker en minskning av kärlpermeabilitet, exudation och absorption av vävnadsvätska till lymfsystemet (Fass, 2011).

Indikationer för hund enligt Fass (2011) är smärtsamma tillstånd i leder och muskulatur, neurit, neuralgi och tendovaginit. Det får ej ges till katt, ej subkutant och skall undvikas till djur med störd hematopoes. Det finns få publikationer om dess toxicitetsprofil hos hund och katt, på humansidan dock är det känt för att ha biverkningar som teratogenicitet och benmärgstoxikos (Hanson & Maddison, 2008). I övrigt så är det inga kända risker för dräktiga eller lakterande djur. Det ska helst ges intravenöst och långsamt då det finns risk för chock (Fass, 2011).

Metamizol som även kallas för dipyrone, är ett pyrazolonderivat. Det skiljer sig från övriga NSAID då dess antiinflammatoriska effekt är väldigt begränsad. *In vivo* har det visats att dess antipyretiska och analgetiska effekt är effektivare än dess antiinflammatoriska (Laird *et al.*, 1998). De analgetiska effekterna är dock inte helt klarlagda men tros i största del utövas genom hämning av prostaglandin syntesen i CNS och PNS. (Brogden, 1986; Shimada *et al.*, 1994). Studien av Chandrasekharan *et al.* (2002) rapporterar även att metamizol har precis som acetaminophen, fenacetin och antipyrin en hämmande effekt på COX-3 aktiviteten i hjärnan hos hundar. COX-3 är ursprungligen från COX-1 genen och finns hos människa i hjärnbarken och hjärtat, och hos hund främst i hjärnbarken. Fastän metamizols exakta verkningsmekanism inte är helt klarlagd så tyder det på att det har en annan mekanism än övriga NSAIDs (Lorenzetti & Ferreira, 1985).

Som ensamt analgetikum eller tillsammans med en opioid kan NSAID minska postoperativ smärta och i vissa fall har det setts kunna minska dosen av opioider med en tredjedel (Rang *et al.*, 2016). Kombinationen metamizol och tramadol har Moreno-Rocha *et al.* (2012) studerat och visat att de tillsammans ger en god smärtlindrande effekt, dock utvecklas en tolerans efter upprepade givor. I en annan studie har kombinationen av metamizol och morfin beaktas. Där visar sig det att kombination ger en effektivare smärtlindring än vad morfin ensamt gör. I studien upptäcktes även att det finns både en farmakodynamisk och farmakokinetisk interaktion mellan morfin och metamizol, vilket ger en ökad smärtlindrande effekt och orsakar en fördröjning i toleransutvecklingen (Domnínquez-Ramírez *et al.*, 2010).

Studier hund

Hos hund finns det olika studier som visar att metamizol har en effektiv smärtlindrande effekt postoperativ efter ovariehysterektomi (Imagawa *et al.*, 2011; Zanuzzo *et al.*, 2015). Studien av Teixeira *et al.* (2013) visar även att det ger en effektiv analgesi tillsammans med tramadol efter en unilateral mastektomi.

Kalchofner Guerrero *et al.* har 2015 utfört en studie på en ny ”slow-release formulation” av metamizol och jämfört dess postoperativa analgesi efter en ovariehysterektomi med carprophen. Det visade sig ha liknande analgetisk effekt och duration som carprophen, dock observerades kräkning som en frekvent förekommande biverkning hos patienterna som fick metamizol. Inga biverkningar sågs hos de som fick carprophen.

Studier övriga djurslag

I en studie på råttor av Laird *et al.* (1998) så har det bland annat visats att metamizol har en visceral smärtlindrande effekt. Råttorna i studien fick en artificiell calculus i en av urinledarna

och utvalda råttor fick metamizol som analgesi. Onormala- och smärtbeteenden kunde observeras en kortare tid hos de råttor som fått metamizol jämfört med kontrollgruppen. Dipyron har även visat sig ha en förmåga att minska ödem samt hyperalgesi hos råttor med kronisk smärta. Dess antiinflammatoriska effekt visade sig vara mindre effektiv än dess analgetiska och metamizol visades vara mindre potent och effektiv än dexametason (Tatsuo *et al.*, 1994). En annan studie på kanin har även visat att dipyron ger en god intraoperativ analgesi (Baumgartner *et al.*, 2011). Hos häst används även dipyron ofta i kombination med hyoscine (Buscopan®) som spasmolytikum och analgetikum för behandling av kolik (Blikslager *et al.*, 2017).

Att mäta smärta

Smärta är subjektivt, flerdimensionellt och dynamisk. På grund av dess variation så blir smärtbedömningar en utmanande uppgift. När smärta ska utvärderas hos hund så behöver flera faktorer tas i åtanke: vilken typ av smärta, anatomisk lokalisation, eventuella kirurgiska åtgärder och dess duration, skadans omfattning, övriga läkemedel och hur hunden beter sig i normala fall (Mathews *et al.*, 2014).

Eftersom djur själva inte kan förklara deras egen smärta så är det avgörande för oss människor att kunna bedöma och avgöra smärtan hos ett djur. De vanligaste metoderna för att bedöma smärta hos djur grundar sig i subjektiv observation av djurets beteende och hur de svarar på analgesi (Ambros, 2019; Hansen, 2003; Holton *et al.*, 1998b).

Beteenden som kan ses i samband med smärta hos hund är exempelvis:

- Förändrad hållning
- Vokalisering
- Förändrad reaktion vid beröring
- Förändrad attityd, interaktion, uppförande
- Förändrad aktivitet
- Minskad aptit
- Förändrade ansiktsuttryck

(Mathews *et al.*, 2014; Ambros, 2019). Vissa av dessa beteenden ses oftare och vissa ses mer sällan. Faktorer som kan påverka beteendena är ålder, ras och temperament. Att bedöma smärta genom att tolka beteendeförändringar förutsätter att smärtan påverkar beteenden på ett sätt så det blir registrerbart för den som observerar (Hansen, 2003). Även omgivande faktorer kan påverka hur en individ beter sig. Faktorer som rädsla och stress kan orsaka samma symptom som smärta och förvärra en befintlig smärta. Det har visats hos människa att psykologisk påverkan kan förvärra en patients smärta på grund av frisättning av serotonin från CNS. Rädsla kan frisätta serotonin och kan excitera de sensoriska neuronerna, och därför ökar den afferenta signalmängden som tolkas som nociception (Frykman, 2005). Miljön som djuret befinner sig i när bedömningen sker har även en betydande roll, exempelvis befinner sig djuret i en hemmamiljö, i en bur eller utomhus (Hansen, 2003).

Smärta kan aktivera det sympatiska nervsystemet och därför kan vissa fysiologiska faktorer observeras vid smärta. Exempelvis svettningar, blekhet, djupare och snabbare andning, dilatation av pupillerna, ökad hjärtfrekvens, ökad kroppstemperatur och högt blodtryck kan ses hos

patienter med smärta (Balster, 2007; Holton *et al.*, 1998b). Dock kan dessa faktorer påverkas av stress, rädsla och anestetika och därför anses de som opålitliga (Ambros, 2019; Mathews *et al.*, 2014).

Smärtbedömningar hos djur utgörs även av en veterinärs och djurägares subjektiva bedömning. En djurägare har möjlighet att bedöma sitt djur i hemmiljö, under en längre tidsperiod och har en god kännedom om djuret när det är friskt. Medan en veterinär observerar djuret i en främmande miljö, under en kortare tid och har oftast inte sett djuret i ett friskt tillstånd. En djurägares bedömning kan även bli subjektiv på grund av oro för sitt djur och brist på erfarenhet då en studie av Johannessen (2019) visar att patienter på humansidan som bedömt sin egen smärta har satt en högre *pain score* än vad den egentligen är på grund av oro eller rädsla. Tvärtom fanns det patienter som satte en för låg poäng för att visa mod eller för att inte orsaka mer arbete för vårdpersonalen. En bedömning kan bli ytterligare subjektiv då fler parter är involverade i samma smärtbedömning hos en patient (Lascelles *et al.*, 2019).

Det finns olika graderingsskalor, *pain scales*, med ursprung från humansidan som används för att bedöma smärta hos djur. Dessa är dock sällan optimala eller validerade för hund (Ambros, 2019; Holton *et al.*, 1998a). I praktiken bör en *pain scale* för hund vara användarvänlig, pålitlig i en klinisk situation och vara enkel att använda för vårdpersonalen (Ambros, 2019). Exempel på skalor är Colorado State University Acute Pain Scale CSU, Glasgow Composite Measure Pain Score – Short form GCMPS-SF och Visual analogue scale VAS. Nackdelar med graderingsskalor är deras brist på validering från kliniska studier, flertalet skalor avser endast akut smärta och att det fortfarande blir en subjektiv bedömning som påverkas av omgivningsfaktorer, djurets status och av observatören (Ambros, 2019; Hansen, 2003; Hofmeister *et al.*, 2018). Fördelar med graderingsskalor är att de kan underlätta bedömningar som sker av flera observatörer på en och samma patient. De ger även en viss kontinuitet i smärtbedömningarna för veterinärer och det minskar risken att missa viktiga bedömningsfaktorer.

MATERIAL OCH METODER

Information för arbetet har sökts på databaser som PubMed, Primo och Web of science. Sökord har varit pain*, dog*, canine*, analgesia*, NSAID*, metamizole*, dipyrone*, acute*, chronic* och Vetalgina*. Utifrån sökträffarna sorterades relevanta artiklar ut inom det valda ämnesområdet. De valda artiklarnas referenser har även granskats och vissa av dem har även inkluderats i arbetet. Relevant medicinsk litteratur som *Physiology of Domestic Animals* och *Pharmacology* har också använts som källor.

Patienturval

Totalt har 90 journaler hämtats från två större djursjukhus i Stockholm. Hälften av journalerna har samlats in från ett djursjukhus som använder metamizol i sin behandlingslista medan den andra hälften är från det andra djursjukhuset som ej använder läkemedlet. De patienter som fått metamizol har fått injektionslösningen i styrka 500mg/ml i dos 50 mg/kg. Av totalt 90 journaler mötte 69 stycken studiens urvalskriterier, 36 journaler med metamizol och 33 utan. I de exkluderade 21 journalerna stämde ej symtom eller diagnos med uppsatta avgränsningar.

Tio patienter av 36 har endast fått metamizol under de tre första dagarna, övriga har behandlats en kortare tid eller i kombination med andra läkemedel som exempelvis buprenorfin, metadon eller antibiotika. I gruppen utan metamizol är det 12 av 33 patienter som stått helt utan läkemedel de tre första dagarna. Mängden insamlad data för övriga läkemedel än metamizol är för liten för att kunna utföra en statistisk analys av.

Diagnoskriterier

Journaler har inhämtats från journalsystemet Trofast. Manuellt har journaler från 2019 tagits med i studien utifrån uppsatta begränsningar gällande symtom och diagnos. Journalerna valdes ut i första hand utifrån diagnos, då de ska ha haft ett sjukdomstillstånd där abdominell smärta har observerats. De diagnoser som arbetet kommer behandla är följande: *pankreatit*, *enterit*, *corp al.*, *pyometra*, gastrointestinala parasiter, *colit*, magomvridning och GE. Bland diagnoserna finns även kategorin okänd diagnos. Detta för att tolv journaler saknar fastställd diagnos men den mest troliga diagnosen sannolikt bör vara en av de ovan nämnda.

Symtomurval

Efter att ha bekräftat diagnos sammanställdes de symtom som varje patient uttryckt under inskrivning och inskrivningstiden.

Symtomurvalet baserades på Mathews *et al.* (2014) och Ambros (2019) exempel på beteenden som kan ses vid smärta, det vill säga vokalisering (pipande och gnällande), förändrad hållning och aktivitet (kyfotisk), förändrad reaktion vid beröring (spänningar, ömhet), förändrad attityd, agerande och interaktion (stress, AT), minskad aptit och förändrade ansiktsuttryck. Motsatserna till smärtsymtomen, det vill säga önskade kliniska symtom som ses när smärtsymtomet har upphört inkluderades också. Ansiktsuttryck exkluderades i analysen då detta symtom ej noterats regelbundet i journalerna. För varje enskild diagnos har smärtsymtom inte statistiskt analyserats på grund av att mängden data är för liten.

Två fysiologiska symtom ingick också initialt i studien. Balster (2007) och Holton *et al.* (1998b) beskriver olika exempel på fysiologiska faktorer som förändras vid smärta. Av dem valdes hjärtfrekvens och andningsfrekvens på grund av att dessa ansågs med störst sannolikhet beskrivas i journalerna. Dock var det endast nio stycken journaler som beskrev den exakta andningsfrekvensen vid inskrivning, så det inkluderades ej i studien. I studien beskrivs en ökad hjärtfrekvens som > 110 hjärtslag per minut. Efter att ha räknat ut medeltalet på samtliga patienter i studien, 110 hjärtslag per minut, så sattes detta som en gräns för vad som räknas som en ökad hjärtfrekvens.

För varje patient sammanställdes vårdtid, symtom vid inskrivning och eventuella läkemedel som ordinerats. Därefter noterades vilka läkemedel som givits och vilka symtom som tillkommit eller upphört för varje dag som passerar tills att patienten skrivs ut från djursjukhusen. Insamlad data har bearbetats i Microsoft Excel.

För att ta reda på om metamizol har en påvisbar klinisk effekt gällande smärtsymtom sammanställdes samtliga smärtsymtom för alla patienter. Därefter räknades hur många smärtsymtom som förbättrats (upphört) resp. försämrats från dag 1-2, 2-3 och 1-3. Symtomen analyserades enbart för de tre första dygnet då antalet inskrivna hundar minskade kraftigt efter dag tre.

Sammanställning och uträkning har gjorts i Microsoft Excel. En jämförelse gjordes mellan gruppen med och gruppen utan metamizol, både för materialet och för undergruppen som inte fått andra läkemedel. Data analyserades med ett icke-parametriskt Mann-Whitney test.

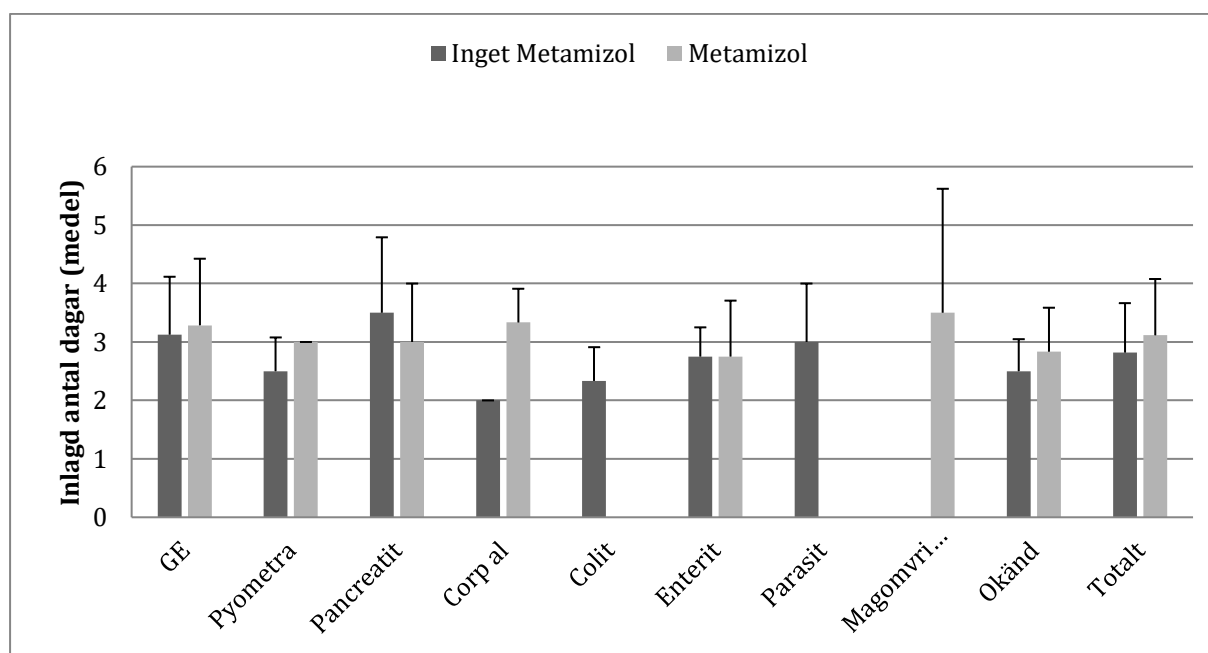
Samtliga patienter i studien har varit inskrivna på ett djursjukhus minst en dag och max nio dagar. För att beräkna om det föreligger en skillnad i antalet inskrivningsdagar för patienter som fått metamizol eller inte har antalet dagar analyserats med Students t-test.

Signifikansgränsen sattes till $p < 0.05$.

RESULTAT

Ingen signifikant skillnad kunde ses i totalantalet dagar som en patient är inskriven på en vårdavdelning med eller utan metamizol (medel \pm SD) $3,1 \pm 1,0$ d ($n = 36$) resp. $2,8 \pm 0,8$ ($n = 33$), $p = 0,09$. Se Fig 1.

Vid analys av undergruppen hundar som inte fått några andra läkemedel förskrivna än metamizol resp. inga läkemedel alls, kunde en signifikant skillnad ses i totalantalet dagar: $3,5 \pm 1,0$ ($n = 10$) resp. $2,6 \pm 0,5$ ($n = 12$), $p = 0,02$.



Figur 1. Medelantalet dagar som patienter varit inskrivna i gruppen som fått metamizol resp. gruppen som ej fått metamizol totalt samt för varje utvald diagnos. Varians visar SD.

Tabell 1 redovisar antalet förbättrade och försämrade symtom dag 1-2, dag 2-3 samt dag 1-3, hos de patienter som fått metamizol.

Tabell 1. Antalet förbättrade samt försämrade symtom dag 1-2, 2-3 samt 1-3 hos patienter som fått metamizol

Hund nr	Meta-mizol	Antal förbättrade symtom d1-2	Antal förbättrade symtom d2-3	D1-3	Antal försämrade symtom d1-2	Antal försämrade symtom d2-3	D1-3
1	1	1	2	3	2	0	2
2	1	0	2	2	0	0	0
3	1	1	2	3	1	0	1
4	1	1	0	1	0	0	0
5	1	4	0	4	0	0	0
6	1	4	0	4	0	3	3
7	1	0	0	0	1	0	1
8	1	0	1	1	0	0	0
9	1	4	0	4	0	0	0

10	1	3	0	3	0	0	0
11	1	1	4	5	2	0	2
12	1	2	0	2	0	2	2
13	1	3	0	3	0	0	0
14	1	1	2	3	1	0	1
15	1	2	0	2	0	1	1
16	1	2	0	2	0	0	0
17	1	4	0	4	0	0	0
18	1	0	3	3	2	0	2
19	1	3	0	3	0	0	0
20	1	3	0	3	0	0	0
21	1	2	0	2	1	0	1
22	1	1	3	4	1	0	1
23	1	2	1	3	1	0	1
24	1	4	2	6	0	1	1
25	1	0	0	0	1	0	1
26	1	0	0	0	2	0	2
27	1	2	0	2	0	0	0
28	1	1	0	1	0	0	0
29	1	2	0	2	0	0	0
30	1	0	0	0	0	0	0
31	1	1	2	3	1	0	1
32	1	2	0	2	0	1	1
33	1	0	3	3	0	0	0
34	1	5	0	5	1	0	1
35	1	3	0	3	0	0	0
36	1	2	2	4	1	0	1

Tabell 2 redovisar antalet förbättrade och försämrade symtom dag 1-2, dag 2-3 samt dag 1-3, för patienter som inte fått metamizol.

Tabell 2. Antalet förbättrade samt försämrade symtom dag 1-2, 2-3 samt 1-3, hos de patienter som inte fått metamizol

Hund nr	Meta- mizol	Antal förbättrade symtom d1-2	Antal förbättrade symtom d2-3	D1-3	Antal försämrade symtom d1-2	Antal försämrade symtom d2-3	D1-3
37	0	1	0	1	0	0	0
38	0	0	1	1	0	0	0
39	0	1	0	1	0	0	0
40	0	3	1	4	1	0	1
41	0	2	0	2	1	0	1
42	0	1	1	2	0	0	0
43	0	2	0	2	0	0	0
44	0	1	0	1	0	0	0
45	0	1	0	1	0	1	1
46	0	1	2	3	1	0	1
47	0	3	1	4	0	0	0

48	0	4	0	4	0	0	0
49	0	1	1	2	0	0	0
50	0	1	0	1	0	0	0
51	0	1	2	3	0	0	0
52	0	3	0	3	0	0	0
53	0	2	0	2	0	0	0
54	0	0	0	0	0	0	0
55	0	1	0	1	0	0	0
56	0	0	0	0	0	0	0
57	0	0	2	2	1	1	2
58	0	1	0	1	0	0	0
59	0	4	0	4	0	0	0
60	0	3	1	4	0	1	1
61	0	1	3	4	1	0	1
62	0	5	1	6	1	0	1
63	0	2	1	3	1	0	1
64	0	0	0	0	1	0	1
65	0	3	0	3	0	0	0
66	0	5	1	6	0	0	0
67	0	2	0	2	1	0	1
68	0	3	1	4	1	0	1
69	0	1	1	2	0	0	0

Ingen signifikant skillnad kunde ses i antalet förbättrade symtom mellan de patienter som fått metamizol och inte dag 1-2 [median (min-max) 2 (0-5) resp. 1 (0-5), $p = 0,86$] eller dag 2-3: 0 (0-4) resp. 0 (0-3), $p = 0,96$. Dag 1-3: 3 (0-6) resp. 2 (0-6), $p = 0,39$.

Ingen signifikant skillnad kunde heller ses i antalet symtom som försämrats dag 1-2: 0 (0-2) resp. 0 (0-1), $p = 0,31$. Dag 2-3: 0 (0-3) resp. 0 (0-1), $p = 0,50$. Dag 1-3: 1 (0-3) resp. 0 (0-2), $p = 0,09$.

Tabell 3 redovisar antalet förbättrade och försämrade symtom dag 1-2, dag 2-3 samt dag 1-3, hos de patienter som fått endast metamizol resp. inget läkemedel alls.

Tabell 3. Smärtsymtom som förbättrats resp. försämrats hos de 12 patienter som inte fått något läkemedel och de 10 patienter som endast fått metamizol under sina tre första inskrivningsdagar

Hund nr	Metamizol	Antal förbättrade symtom d1-2	Antal förbättrade symtom d2-3	d1-3	Metamizol	antal försämrade symtom d1-2	antal försämrade symtom d2-3	D 1-3
1	0	2	0	2	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	2	0	2	0	0	0	0
4	0	3	0	3	0	0	0	0
5	0	2	1	3	0	1	1	2
6	0	1	2	3	0	1	0	1
7	0	2	1	3	0	0	1	1
8	0	1	1	2	0	1	0	1
9	0	2	0	2	0	0	2	2
10	0	1	0	1	0	0	0	0
11	0	1	0	1	0	0	1	1
12	0	2	0	2	0	1	0	1
13	1	4	0	4	1	0	0	0
14	1	1	0	1	1	0	1	1
15	1	3	0	3	1	0	0	0
16	1	0	1	1	1	0	0	0
17	1	2	0	2	1	0	1	1
18	1	2	0	2	1	0	0	0
19	1	1	2	3	1	1	0	1
20	1	1	0	1	1	0	0	0
21	1	1	3	4	1	1	0	1
22	1	1	2	3	1	2	0	2

Ingen signifikant skillnad kunde ses i antalet förbättrade symtom hos patienter som endast fått metamizol och inget läkemedel. Dag 1-2: 1 (0-4) resp. 2 (0-3), $p = 0,75$. Dag 2-3: 0 (0-3) resp. 0 (0-2), $p = 0,53$. Dag 1-3: 3 (0-6) resp. 2 (0-6), $p = 0,39$.

Ingen signifikant skillnad sågs heller på antalet försämrade symtom mellan de två grupperna. Dag 1-2: 0 (0-2) resp. 0 (0-1), $p = 1$. Dag 2-3: 0 (0-1) resp. 0 (0-2), $p = 0,47$.

DISKUSSION

Syftet med denna studie var att undersöka metamizol har en påvisbar klinisk effekt på abdominell smärta hos hund och om inskrivningslängden på en vårdavdelning skiljer sig mellan de som fått metamizol och inte.

Ingen signifikant skillnad kunde ses mellan de hundar som fått metamizol och inte gällande antalet inskrivningsdagar. I kontrast till patienterna som endast fått ett läkemedel, metamizol, eller inget läkemedel alls så kunde en signifikant skillnad ses gällande antalet inskrivningsdagar. Gruppen utan läkemedel var inskrivna 2,6 dagar i medel och metamizol 3,5 dagar. Att det föreligger en skillnad mellan de två grupperna kan vara på grund av att de är från två olika djursjukhus. Arbetsmetoder kan variera och resultera i att patienter är inskrivna olika länge. Det kan även bero på att de hundar som fick metamizol var sjukare än de som inte fick några läkemedel.

Ingen signifikant skillnad har kunnat ses mellan patienter som fått metamizol och inte gällande förbättring av antalet smärtsymtom. Att analysera slutresultatet är komplicerat på grund av stor variation av diagnoser, multimodal smärtbehandling, med mera. Att kombinera olika analgetiska preparat kan blockera flera nivåer i nervsystemet samtidigt, vilket ger en förstärkt analgetisk effekt. På detta sätt kan man få en effektivare analgesi och minska dosen av analgetikum (Bohlin, 2005). I data från samtliga patienter ses att flertalet patienter fått läkemedel som till exempel antibiotika och annan terapi som underhållsdropp och pro-, prebiotika och andra NSAID än metamizol. Vissa patienter genomgick en operation under inskrivningstiden. På grund av detta är tolkningen av metamizol effekt i princip omöjlig. Smärtsymtom som valts för studien kan ha lindrats av andra läkemedel än metamizol. Till exempel kan symtom på förändrad aktivitet och interaktion förbättras av dropp, om symtom var en följd av hypotoni. Akut smärta som orsakats av infektioner kan även lindrats av antibiotika.

För att begränsa variablerna gjordes en statistisk analys på ett urval som var begränsat till patienter som endast fått metamizol alla tre dagar och patienter som inte fått någon behandling alls. Påverkande faktorer av övriga läkemedel har sorterats bort vilket minskat antalet patienter till 22. Trots snävare urval kan ingen signifikant skillnad på smärtsymtom påvisas. Detta kan indikera att det fortfarande föreligger påverkande faktorer eller att metamizol inte har en påvisbar analgetisk effekt på utvalda smärtsymtom eller diagnoser.

Smärtupplevelser är unika för varje individ och påverkas av tidigare upplevelser (Sjaastad *et al.*, 2010).

I smärtläkemedelsstudier ses ofta graderingsskalor användas, som exempelvis *Glascow pain scale* (Reid *et al.*, 2007), i kombination med fysiologiska parametrar eller serumkortisolnivå i blodet (Srithunyarat *et al.*, 2017; Texteira, 2013; Zanuzzo *et al.*, 2015; Gutiérrez-Bautista *et al.*, 2018). Utan skalor hamnar samtliga patienter oavsett grad av smärta i samma grupp. Med en skala kan patienter lättare delas upp och jämföras. Graderingsskalor kan även öka fokus på smärtbedömning för varje patient. Enligt journalerna har inte någon specifik metod för smärtbedömning använts.

Eftersom data har insamlats från två olika djursjukhus varierar troligen deras arbetsmetoder och rutiner för smärtbedömning, vilket påverkar kvalitén på denna studie. Dessutom har flera olika veterinärer bedömt samma patient.

För att få en tillräcklig mängd data så behövdes flera diagnoser inkluderas i studien. Det kan ha påverkat resultatet eftersom metamizol har bättre effekt på vissa patologiska tillstånd än andra (Fass 2011). I studier av andra analgetika har tydligare avgränsningar gjorts. De är begränsade till en diagnos eller ett kirurgiskt ingrepp för att se läkemedlets effekt (Zanusso *et al.*, 2015; Hardie, *et al.*, 1997; Watanabe *et al.*, 2018; Amengual *et al.*, 2017).

Underliggande data för studien är baserad på subjektiva bedömningar av djurhälsopersonal och djurägare. Till exempel kan arbetsplats, arbetsrutiner, erfarenhet, åsikter med mera påverka den slutgiltiga smärtbedömningen och totala inskrivningstiden. Detta kan ses i journaler då vissa hundar skrivs ut från djursjukhuset på grund av djurägare som önskar ta hem sitt djur mot veterinärens rekommendation av olika skäl, som exempelvis ekonomiska förutsättningar eller känslomässiga. Veterinärens bedömning avgör även vilka läkemedel som ordineras samt hur lång behandlingstiden blir.

Fler studier bör göras för att kunna visa vilken effekt metamizol har på hund med abdominell smärta och dess duration. Att utföra en studie som är mer riktad och mer fler begränsningar skulle kunna ge ett tydligt resultat. Detta genom att exempelvis omfatta hundar med endast en diagnos och metamizol som enda analgetikum, jämfört med en kontrollgrupp utan analgetikum. För att begränsa lidandet behöver en sådan studie ha tydliga avbrytningskriterier för kontrollgruppen. Studien bör även omfatta fler patienter för att få ett tydligt och säkert resultat. För att minska antalet påverkande faktorer bör studien ske på endast ett djursjukhus och smärtbedömningen utföras blindat av få, väl kvalificerade personer.

Eftersom denna studie är ett examensarbete begränsas urval och analys av data. I brist på andra studier för dessa frågeställningar har genomförande och planering av arbetet försvårats. Det har lett till att en del avgränsningar har gjorts efter insamlandet av data. Brist på annan forskning utesluter också möjligheten att jämföra detta resultat med ett annat.

POPULÄRVETENSKAPLIG SAMMANFATTNING

Smärtlindring är viktigt för att förhindra lidande och för att undvika upprepad smärtstimuli, en så kallad *wind up*. För att smärtlinda rätt krävs kunskap inom smärtfysiologi, medicin och hur man bedömer smärta. Smärtupplevelser är individuella och därför svåra att mäta. Ett sätt att mäta smärta är observation av ett djurs beteende och hur de svarar på smärtlindring. Vanliga smärtsymtom på hund är förändrad kroppshållning, förändrad aktivitet eller uppförande, minskad aptit, förändrade ansiktsuttryck, vokalisering eller förändrad reaktion vid beröring.

I Sverige finns olika alternativ för smärtlindring av djur. Metamizol är ett smärtstillande läkemedel som bland annat kan ges till hund. Det är ett NSAID som har en antiinflammatorisk, kramplösande, smärtstillande och febernedsättande effekt. Dess exakta verkningsmekanism är ej helt klarlagd men det finns studier på hund som bevisar att det har en smärtlindrande effekt efter kastrering av tik och efter kirurgiskt avlägsnande av juvervävnad. Utöver studier på hund har det även bevisats ha en god smärtlindrande effekt vid behandling av smärt- och kramptillstånd i glatt muskulatur i magtarmkanalen på häst och nötkreatur. Kan det även ha en god effekt på hund med smärta i buken?

Denna journalstudie ämnade svara på om metamizol har en klinisk smärtstillande effekt på hund med smärta från buken samt om dessa patienter skrivs ut tidigare från djursjukhusen än de patienter som inte har fått metamizol. Med hjälp av journaler från två djursjukhus jämfördes antalet dagar de varit inskrivna och antalet smärtsymtom som förbättrats versus försämrats under de tre första inskrivningsdagarna. Jämförelse har skett mellan hundar som fått metamizol och inte, samt hundar som endast har fått metamizol och hundar som inte fått några läkemedel alls.

Resultatet av studien var att ingen signifikant skillnad kunde visas i antalet inskrivningsdagar mellan patienter som fått metamizol och inte. Ingen signifikant skillnad kunde heller ses på antalet förbättrade eller försämrade smärtsymtom mellan de olika grupperna.

Faktorer som arbetsplats, arbetsmetoder, studiens avgränsningar och upplägg samt andra läkemedel kan ha påverkat studiens resultat. Fler studier bör ske inom dessa frågeställningar för att bevisa vad för effekt metamizol har på hund gällande smärta och dess duration. Studier med fler begränsningar, fler patienter och en mall för bedöma smärta, hade kunnat ge ett tydligare svar på frågeställningarna.

REFERENSER

- Ambros, B. *Pain Assessment in Cats and Dogs* [Unpublished]. Available from: [http://maaz.ihmc.us/rid=1NB6S4YPL-11C3BSZ-16WJ/pain assessment in cats and dogs.pdf](http://maaz.ihmc.us/rid=1NB6S4YPL-11C3BSZ-16WJ/pain%20assessment%20in%20cats%20and%20dogs.pdf) [2019-12-5]
- Amengual, M., Leigh, H. & Rioja, E. (2017). Postoperative respiratory effects of intravenous fentanyl compared to intravenous methadone in dogs following spinal surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 44:1042-1048.
- Balster, M. (2007) *Smärtfysiologi*. Sveriges lantbruksuniversitet. Husdjurens miljö och hälsa/Djursjukvårdarprogrammet (Studentarbete 186)
- Baumgartner, C., Koenighaus, H., Ebner, J., Henke, J., Schuster, T. & Erhardt, W. (2011). Comparison of dipyrone/propofol versus fentanyl/propofol anaesthesia during surgery in rabbits. *Laboratory Animals*, 45:38-44.
- Blikslager, A.T., White II, N.A., Moore, J.N. & Mair, T.S. (2017). *The Equine Acute Abdomen*. 3. ed. John Wiley & Sons, Inc. 904p.
- Bohlin, H. Perioperativ smärtbehandling av hund och katt. *Information från LäkeMedelsverket*, 1:2005 (supplement): 28-33.
- Bowsher, D. (1991). Neurogenic pain syndromes and their management. *British Medical Bulletin*, 47:644-666.
- Brogden, R.N. (1986). Pyrazolone Derivatives. *Drugs*, 32:60-70.
- Chandrasekharan, N.V., Dai, H., Roos, K.L.T., Evanson, N.K., Tomsik, J., Elton, T.S. & Simmons, D.L. (2002). COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 99(21):13926-13931.
- Domínguez-Ramírez, A.D., Cortés-Arroyo, A.R., Huarado y de la Peña, M., López, J.R.M. & López-Muñoz, F.J. (2010). Effect of metamizol on morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics after acute and subchronic administration in arthritic rats. *European Journal of Pharmacology*, 645(1-3):94-101.
- Fass (2011-06-27) *Vetalgin® vet.* <https://www.fass.se/LIF/product;jsessionid=AjTZM9mD7m5UIysMYUnTVfA5KZfTVdUD8XXwUnObLYHR7JA-s3jr!707909523?userType=1&nplId=19390203000012> [2019-09-10]
- Fishman, S., Ballantyne, J. & Rathmell, J.P. (2010). *Bonica's Management of Pain*. 4. ed. Lippincott Williams & Wilkins.
- Fredenberg, S., Vinge, E. & Karling, M. (2017). Smärta och Smärtbehandling I: E. Brodin. *Läkemedelsboken*. Uppsala. Tillgänglig: https://lakemedelsboken.se/kapitel/smarta/smarta_och_smartbehandling.html.
- Frykman, O. Behandling av akut smärta på hund och katt. *Information från LäkeMedelsverket*, 1:2005 (supplement): 38-42.
- Gutiérrez-Bautista, Á.J., Morgaz, J., Granados, M.D.M., Gómez-Villamandos, R.J., Dominguez, J.M., Fernandez-Sarmiento, J.A., Aguilar-García, D. & Navarrete-Calvo, R. (2018). Evaluation and comparison of postoperative analgesic effects of dexketoprofen and methadone in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 45:820-830.
- Hansen, B.D. (2003). Assessment of pain in dogs: Veterinary clinical studies. *ILAR Journal*, 44:197-205.
- Hanson, P.D. & Maddison, J.E. (2008). Nonsteroidal antiinflammatory drugs and chondroprotective agents. I: Maddison, J.E., Page, S.W. & Church D.B. *Small Animal Clinical Pharmacology*. 2. ed. Saunders Ltd, 287-301.

- Hardie, E.M., Hansen, B.D. & Carroll, G.S. (1997). Behavior after ovariohysterectomy in the dog: what's normal? *Applied Animal Behaviour Science*, 51:111-128.
- Hofmeister, E.H., Barletta, M., Shepard, M., Brainard, B.M., Trim, C.M. & Quandt, J. (2018). Agreement among anesthesiologists regarding postoperative pain assessment in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 45:695-702.
- Holton, L.L., Scott, E.M., Nolan, A.M., Reid, J., Welsh, E. & Flaherty, D. (1998a). Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(1):61-6.
- Holton, L.L., Scott, E.M., Nolan, A.M., Reid, J. & Welsh, E. (1998b). Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale. *Journal of Small Animal Practice*, 39(10):469-474.
- Imagawa, V.H., Fantoni, D.T., Tatarunas, A.C., Mastrocinque, S., Almeida, T.F., Ferreira, F. & Posso, I.P. (2011). The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 38:385-393.
- Johannessen, L.E.F. (2019). The commensuration of pain: How nurses transform subjective experience into objective numbers. *Social Science & Medicine*, 233:38-46.
- Kalchofner Guerrero, K.S., Schwarz, A., Wuhrmann, R., Feldmann, S., Hartnack, S. & Bettschart-Wolfenberger, R. (2015). Comparison of a new metamizole formulation and carprofen for extended post-operative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *The Veterinary Journal*, 204:99-104.
- Laird, J.M.A., Roza, C. & Olivar, T. (1998). Antinociceptive activity of metamizol in rats with experimental ureteric calculosis: Central and peripheral components. *Birkhauser Verlag*, 47:389-395.
- Lascalles, B.D.X., Brown, D.C., Conzemius, M.G., Gill, M., Oshinsky, M.L. & Sharkey, M. (2019). Measurement of chronic pain in companion animals: Discussions from the Pain in Animals Workshop (PAW) 2017. *The Veterinary Journal*, 250:71-78.
- Lorenzetti, B.B. & Ferreira, S.H. (1985). Mode of analgesic action of dioyrine: Direct antagonism of inflammatory hyperalgesia. *European Journal of Pharmacology*, 114:375-381.
- Mathews, K., Kronen, P.W., Lascalles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagall, P.V.M., Wright, B. & Yamashita, K. (2014). Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *Journal of Small Animal Practice*, 55:10-66.
- Melzack, R. & Wall, P. (2003). *Handbook of pain management. A clinical companion to Wall and Melzack's textbook of pain*. Churchill Livingstone.
- Moreno-Rocha, L.A., Domínguez-Ramírez, A.M., Cortés-Arroyo, A.R., Bravo, G. & López-Munoz, F.J. (2012). Antinociceptive effects of tramadol in co-administration with metamizol after single and repeated administrations in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 103(1):1-5.
- Rang, H.P., Ritter, J.M., Flower, R.J. & Henderson, G. (2016). *Rang & Dale's Pharmacology*. 8. ed. Churchill Livingstone.
- Reid, J., Nolan, A.M., Hughes, J.M.L., Lascalles, D., Pawson, P. & Scott, E.M. (2007). Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. *Animal Welfare*, 16:97-104.
- SFS 2018:1192. Djurskyddslag.
- Shimada, S.G., Otterness, I.G. & Stitt, J.T. (1994). A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyrone. *Birkhauser Verlag*, 41:188-192
- Sjaastad, Ø.V., Sand, O. & Hove, K. (2010). *Physiology of Domestic Animals*. 2. ed. Oslo: Scandinavian Veterinary Press. 804 pp.

- Srithunyarat, T., Hagman, R., Höglund, O.V., Stridsberg, M., Olsson, U., Hanson, J., Nonthakotr, C., Lagerstedt, A.-S. & Pettersson, A. (2017). Catestatin, vasostatin, cortisol, and pain assessments in dogs suffering from traumatic bone fractures. *BMC Research Notes*, 10:129
- Tatsuo, M.A.K.F., Carvalho, W.M., Silva, C.V., Miranda, A.E.G., Ferreira, S.H. & Francischi, J.N. (1994). Analgesic and antiinflammatory effect of dipyrone in rat adjuvant arthritis model. *Inflammation*, 18(4):399-405.
- Teixeira, R.C.R., Monteiro, E.R., Campagnol, D., Coelho, K., Bressan, T.F. & Monteiro B.S. (2013). Effects of tramadol alone, in combination with meloxicam or dipyrone, on postoperative pain and the analgesic requirement in dogs undergoing unilateral mastectomy with or without ovariohysterectomy. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 40:641-649.
- Tjälve, H. & Ingebrigtsen K. (2005). Analgetika till hund och katt – farmakologi. *Information från Lä-kemedelsverket*, 1:2005 (supplement): 49-57.
- Treede, R.D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M.I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Fin-nerup, N.B., First, M.B., Giamberardino, M.A., Kaasa, S., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B.H., Svensson, P., Vlaeven, J.W.S. & Wang, S.J. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain Journal Online*, 156:1003-1007.
- Watanabe, R., Monteiro, B.P., Evangelista, M.C., Castonguay, A., Edge, D. & Steagall P.V. (2018). The analgesic effects of buprenorphine (Vetergesic or Simbadol) in combination with carprofen in dogs undergoing ovariohysterectomy: a randomized, blinded clinical trial. *BMC Veterinary Research*, 14:303.
- Zanuzzo, F.S., Teixeira-Neto, F.J., Teixeira, L.R., Diniz, M.S., Souza, V.L., Thomazini, C.M. & Steagall, P.V.M. (2015). Analgesic and antihyperalgesic effects of dipyrone, meloxicam or a dipyrone- meloxicam combination in bitches undergoing ovariohysterectomy. *The Veterinary Journal*, 205:33 -37.