



*Sveriges lantbruksuniversitet*  
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

# Metadon – farmakokinetik vid intravenös administrering till häst

Maria Wellme Karlsson

*Uppsala*

*2011*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet*

*ISSN 1652-8697  
Examensarbetet 2012:4*



# Metadon – farmakokinetik vid intravenös administrering till häst

Maria Wellme Karlsson

*Handledare: Lena Olsén*

*Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, avdelningen för  
farmakologi och toxikologi*

*Examinator: Carina Ingvast-Larsson*

*Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, avdelningen för  
farmakologi och toxikologi*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2011  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap  
Kurskod: EX0234, Nivå X, 30 hp*

*Nyckelord: metadon, häst, intravenös, farmakokinetik*

*Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>*

*ISSN 1652-869*

*Examensarbete 2012:4*



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING .....	1
SUMMARY .....	2
INLEDNING .....	3
Analgesi .....	3
Farmakokinetik .....	4
Syfte .....	4
LITTERATURÖVERSIKT .....	5
Smärtlindring hos häst .....	5
NSAID .....	5
$\alpha_2$ -agonister .....	5
Lokalanestetika .....	5
Opioider .....	6
Metadon .....	6
Farmakokinetik för metadon hos människa .....	7
Farmakokinetik för metadon hos hund .....	7
Farmakokinetik för metadon hos häst .....	8
Intravenös administration .....	8
Epidural administration .....	9
Oral administration .....	10
Dosering .....	10
MATERIAL OCH METODER .....	11
Djur .....	11
Studiens upplägg .....	11
Doser .....	11
Blodprovtagning .....	11
Permanentkanyl .....	11
Blodprovsprotokoll .....	12
Analys av metadon i plasma .....	12
Farmakokinetisk analys .....	12
RESULTAT .....	13
Halveringstid .....	15
AUC .....	16
Distributionsvolym .....	16
Clearance .....	16
DISKUSSION .....	17
SLUTSATSER .....	20

TACK.....	20
LITTERATURFÖRTECKNING.....	21

## SAMMANFATTNING

Det har inte forskats lika mycket angående smärta och smärtlindring på häst som på smådjur och människa. Men i takt med att hästen övergått till att bli ett sällskapsdjur och det utförs fler och mer avancerad kirurgiska ingrepp så har intresset för smärtlindring till häst ökat. Opioider är en substansgrupp som använts för smärtlindring hos människa i århundraden och även (om än under mycket kortare tid) hos smådjuren och som ger kraftig smärtlindring. Användningen av opioider till häst har dock varit begränsad på grund av rädsla för biverkningar (framför allt excitation).

Metadon är en syntetisk opioid som används till häst. Det finns dock inget metadonpreparat registrerat för häst och användandet sker därmed *off label*. Dosererna baseras oftast på praxis och varierar därför mellan olika kliniker.

Detta arbete syftade till att undersöka farmakokinetiken vid intravenös administration av metadon. De parametrar som jag undersökt är halveringstid ( $t_{1/2}$ ), area under kurvan (AUC), clearance (Cl) samt distributionsvolym (Vd) för att bedöma hur länge metadon finns kvar i kroppen. Dessutom bedömdes om dessa parametrar påverkades av samtida administration av acepromazin eller detomidin.

I studien ingick 7 hästar som fick behandling enligt ett av följande protokoll: endast metadon IV (0,2 mg/kg), metadon IV (0,1 mg/kg) i kombination med acepromazin IM (0,05 mg/kg) eller metadon IV (0,1 mg/kg) i kombination med detomidin IM (0,01 mg/kg). Blodprover togs med bestämda intervall under 22 timmar efter administration av läkemedel och plasman analyserades för metadonkoncentration.  $t_{1/2}$ , AUC, Cl samt Vd beräknades med hjälp av dataprogram.

Halveringstiden blev  $1,34 \pm 0,14$  timmar, vilket är kortare än hos både hund och människa. AUC blev  $353,33 \pm 16,11$  h· $\mu$ g/l för de hästar som fick 0,2 mg/kg metadon,  $204,65 \pm 70,55$  h· $\mu$ g/l för de hästar som gick 0,1 mg/kg metadon i kombination med acepromazin eller detomidin samt  $277,52$  h· $\mu$ g/l för den häst som fick bara 0,1 mg/kg metadon. Vd blev  $0,87 \pm 0,30$  l/kg för alla hästar. Cl för alla hästar blev  $0,51 \pm 0,13$  l/h/kg. Metadon i kombination med detomidin gav en kortare  $t_{1/2}$ , en mindre Vd och lägre Cl jämfört med bara metadon, men på grund av det lilla antalet hästar kunde det inte bestämmas om det förelåg någon signifikant skillnad eller om detta bara berodde på individskillnader. Den korta  $t_{1/2}$  innebär att doseringsintervallet blir kort och att det troligen blir svårt att upprätthålla analgesi med metadon hos häst under en längre tid.

## SUMMARY

Pain and pain relief in horses has not been subject to as much research compared with small animals and humans. But as the horse has transitioned from being a working animal to becoming a pet together with advances in equine surgery the need for qualitative pain relief has increased. Only a few drugs are approved for use in equines. Opioids are a group of drugs that have been used for pain relief in humans for centuries and, albeit for a much shorter period of time, also in small animal practice. It provides powerful pain relief. The use of opioids in equines has been limited due to fear of side effects (in particular excitation).

Methadone is a synthetic opioid that is used to treat pain in horses. But, since there is no drugs marketed for the use in this species the usage is therefore *off-label*. Therefore the dosage is usually based on practice and varies between clinicians.

This study was aimed at investigating the pharmacokinetics of methadone after intravenous administration. The parameters that were examined were the half-life, the area under the curve, the clearance and the volume of distribution to assess how long methadone stays in the body and dosing interval. In addition, I wanted to examine whether these parameters were influenced by simultaneous administration of acepromazine or detomidine.

The study included seven horses that were treated with one of the following protocols: only methadone IV (0.2 mg/kg), IV methadone (0.1 mg/kg) in combination with acepromazine IM (0.05 mg/kg) or IV methadone (0.1 mg/kg) in combination with detomidine IM (0.01 mg/kg). Blood samples were obtained at fixed intervals during 22 hours after administration of the drugs and the plasma was analyzed for methadone concentration. AUC,  $t_{1/2}$ , Cl and Vd were obtained using a computer program.

The results were as follows:  $t_{1/2}$  was  $1.34 \pm 0.14$  hours, AUC was  $353.33 \pm 16.11$  h· $\mu$ g/L for the group that received 0.2 mg/kg methadone,  $204.65 \pm 70.55$  h· $\mu$ g/L for the group that received 0.1 mg/kg methadone in combination with acepromazine or detomidine and  $277.52$  h· $\mu$ g/L for the horse that received 0.1 mg/kg methadone, Vd was  $0.87 \pm 0.30$  L/kg and Cl was  $0.51 \pm 0.13$  L/h/kg. Methadone given in combination with detomidine produced a shorter  $t_{1/2}$ , a smaller Vd and a lower Cl compared to methadone given alone, but because of the small sample size it could not be determined if there was a significant difference or if this was just caused by differences between individuals. The  $t_{1/2}$  is short compared to  $t_{1/2}$  in dogs and humans, indicating a short dosing interval and that it therefore would probably be difficult to use methadone for maintained analgesia during an extended period of time.



## INLEDNING

### Analgesi

Smärta och smärtlindring hos människa och smådjur är områden som det forskats på och som man gjort framsteg inom under de senaste åren. Lika fort framåt har det dock ej gått inom hästområdet. Men, hästar utsätts också för smärta och i takt med att hästen övergått till att blir ett husdjur istället för ett arbetsredskap så har även kirurgin avancerat och därmed också behovet av att kunna ge tillfredställande post-operativ smärtlindring även till häst (Taylor *et al*, 2002).

Opioider har använts för smärtlindring hos människa i århundraden. De har även använts för detta ändamål hos våra husdjur. När det gäller häst har man varit mera restriktiv i sitt användande av opioider jämfört med användandet hos smådjuren. En orsak till detta är att många studier fokuserat på biverkningar hos opioider snarare än de analgetiska effekterna och att man därför ansett att den dos som ger analgesi låg mycket nära den dos som ger excitation. Att fokus kom att hamna på biverkningar snarare än analgesin kommer framför allt efter en studie av Armadon och Graigie (1937). De kom fram till att den dos morfin som gav analgesi var 0,2 mg/kg och den dos som gav excitation var 0,5 mg/kg, vilket gjorde att det vetenskapliga fokuset i fortsättningen lades på biverkningar hos opioider (Clutton, 2001). Hos häst är det främst den exciterande effekten man är rädd för som biverkning (Clutton, 2001). Dock bör poängteras att olika studier använt olika kriterier för vad som räknas som tecken på excitation samt att i en av studierna låg doserna betydligt högre än de doser som används idag. I en studie användes till exempel doser från 0,4 upp till 10 g, vilket beräknat på hästar med en medelvikt på 600 kg blir 0,6 till 16,7 mg/kg (Clutton, 2001). Dessutom finns indikationer på att metadon ger excitation hos smärtfria, friska hästar medan de kliniska försök som gjorts på individer som har ont är mer positiva (Walker, 2007; Stout & Priest, 1986, citerad i Clutton, 2001). Detta att friska individer inte beter sig som sjuka/skadade individer både avseende farmakokinetik/-dynamik, beteende med mera är ett problem som man stöter på vid studier av olika slag. Det som är specifikt för just opioider hos häst är att hästar verkar vara mer benägna att excitera jämfört med andra djurslag samt att den terapeutiska dosen tycks ligga nära den dos som ger excitation, men att när hästar som upplever smärta och behandlas med opioider verkar risken för excitation vara mindre (Robertson & Sanchez, 2010).

Metadon är en opioid som i dagsläget används till häst, men väldigt lite forskning har gjorts dels gällande det terapeutiska fönstret, duration av analgesi och biverkningar men även hur metadon fungerar i kombination med sederande preparat. Opioider ges inte sällan i kombination med lugnande medel för att undvika excitation. Eftersom metadon som sagt används i det kliniska arbetet med häst trots avsaknad av farmakokinetiska studier så varierar den rekommenderade dosen mellan olika kliniker (ofta baserat på praxis), vilket kan leda till ofullständig smärtlindring eller onödiga biverkningar för djuret. Det är därför av vikt att fastställa hur länge metadon finns kvar i kroppen (för att kunna välja korrekt dosintervall), vilken dosering som ger god analgesi med lite biverkningar samt om och hur metadon interagerar med sederande läkemedel.

## Farmakokinetik

Farmakokinetik beskriver en substans omsättning i kroppen efter att den har administrerats; hur substansen absorberas, distribueras i kroppen, metaboliseras och slutligen elimineras ur kroppen. Ett läkemedels effekt står ofta i relation till dess koncentration i blodet och därför är det av vikt att känna till tidsförloppet i blodet.

Det terapeutiska fönstret är då koncentrationen av en substans i blodet överstiger MEC (*minimum effective concentration*) men understiger MSC (*maximum safe concentration*), det vill säga den koncentration då terapeutisk effekt erhålls men med så lite biverkningar som möjligt. För att ett läkemedel ska ha effekt under en längre tid krävs upprepade administrationer och man försöker då att få koncentrationen att ligga innanför det terapeutiska fönstret (Ashton, 1984).

Några ytterligare farmakokinetiska parametrar som kan behöva definieras är:  $C_{\max}$  (den maximala koncentrationen som uppnås i blodet) och  $T_{\max}$  (tiden till maximal koncentration i blodet). Dessa två parametrar är av vikt när läkemedel administreras extravaskulärt. Distributionsvolym (Vd) är en fiktiv volym som är ett mått på en substans fördelning i kroppen, den visar relationen mellan mängden substans i kroppen till koncentrationen i blodet. Clearance (Cl) är ett mått på hur effektiv kroppen är att eliminera substanser. Halveringstid ( $t_{1/2}$ ) är den tid som krävs för att koncentrationen i plasma ska halveras, observera att detta inte är samma sak som att den administrerade dosen ska halveras) (Goodman *et al*, 2006). Area under kurvan (AUC) beskriver den uppmätta koncentrationen av en substans i den systemiska cirkulationen som en funktion av tid och är ett mått på den totala mängd substans som individen utsätts för) (Goodman *et al*, 2006, KuKanich & Borum, 2008). Biotillgänglighet (F) är ett mått på hur stor del av den administrerade mängden som passerar levern och når den systemiska cirkulationen). *Steady-state* (då lika stor mängd läkemedel tillförs som elimineras ut ur kroppen) är det tillstånd då medeldoseringshastigheten är lika med medeleliminationshastigheten under ett doseringsintervall vid upprepad dosering) (Ashton, 1984).

## Syfte

Detta arbete är en del av ett större projekt där ett större antal individer (än vad som ingår i denna studie) ingick och där även EKG, beteende, andning samt reaktion på smärta registrerades.

I mitt arbete valde jag dock att titta på farmakokinetik då det (som beskrivits ovan) är av yttersta vikt för att bestämma dos och dosintervall, något som saknas för metadon till häst. Som nämnts ovan är doseringen baserad på praxis och det är därför av vikt att fastställa hur länge metadon finns kvar i kroppen (för att kunna välja korrekt dosintervall), vilken dosering som ger god analgesi med lite biverkningar samt om och hur metadon interagerar med sederande läkemedel. De parametrar jag valt att titta specifikt på är  $t_{1/2}$ , AUC, Cl och Vd. Dessa parametrar behövs för att kunna bestämma dos och doseringsintervall. Jag vill även se om det är någon skillnad på dessa parametrar om metadon ges ensamt eller i kombination med ett annat läkemedel.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Smärtlindring hos häst

Som nämnts ovan har forskning om smärta och smärtlindring hos häst inte kommit lika långt som hos smådjuren. En förklaring till detta kan vara att det utförs fler kirurgiska ingrepp på smådjur jämfört med på häst och alltså är erfarenheten större angående det förstnämnda. Men, hästar drabbas dock av trauman m.m. som ger kraftig smärta och smärtlindring är alltså viktigt även inom detta djurslag. Ett viktigt argument för att använda smärtlindring är att hästar som har ont och/eller är stressade lätt slutar äta. Sammantaget med att kroppens svar på skada och stress är katabolism så kan detta leda till fördröjd läkning. Huruvida en häst äter eller ej är en parameter som ofta används kliniskt för att bedöma allmäntillståndet (Taylor *et al*, 2002).

Det är bara ett fåtal substanser som finns tillgängliga för smärtlindring hos häst. De fyra substansgrupper som ffa. används är NSAID (non-steroidal anti-inflammatorisk),  $\alpha_2$ -adrenoreceptoragonister ( $\alpha_2$ -agonister), lokalanestetika och opioider (Shilo, 2007; Muir, 2010).

#### **NSAID**

NSAID har tre huvudsakliga effekter: antiinflammatorisk, analgetisk och anti-pyretisk effekt (Rang *et al*, 2007). Dessa effekter fås genom hämning av enzymet COX (cyklooxygenas) som metaboliserar arachidonsyra till prostaglandiner och leukotriener (Higgings & Lees, 1984). NSAID är effektiv vid mild till måttlig smärta, särskilt om smärtan härrör från inflammation eller vävnadsskada. De är också ett bra komplement till opioider vid behandling av post operativ smärta. De negativa biverkningarna av NSAID medieras av samma mekanism som beskrivits ovan och inkluderar mag-tarmstörningar (allt från obehag till bildandet av ulcus), påverkan på blodflödet i njuren (vilket kan leda till ischemiska skador) samt förlängd blödningstid på grund av nedsatt trombocytfunktion (Rang *et al*, 2007).

#### **$\alpha_2$ -agonister**

$\alpha_2$ -agonister hämmar frisättningen av noradrenalin från nervterminaler, både centralt och perifert. I CNS ger detta en sederande samt analgetisk effekt, men ger perifert även de negativa biverkningarna såsom hypotension, bradykardi och ileus (Rang *et al*, 2007; Gaynor & Muir, 2009; Maze & Tranquilli, 1991).  $\alpha_2$ -agonister ger måttlig till kraftig analgesi, men ger samtidigt måttlig sedering (Gaynor & Muir, 2009). Just de gastrointestinala effekterna och att  $\alpha_2$ -agonister har relativt kort duration är en av de stora nackdelarna med att använda dessa för smärtlindring under en längre tid (Robertson & Sanchez, 2010). På grund av att  $\alpha_2$ -agonister ensamt inte ger en tillräckligt stabil sedering så används de oftast i kombination med opioider (Schatzmann *et al*, 2001). Opioider har visats öka den sederande effekten hos detomidin (en  $\alpha_2$ -agonist) (Paton & Clark, 1986), samt ger en ökad analgetisk effekt jämfört med enbart detomidin (Schatzmann *et al*, 2001). Driessen (2007) poängterar även att  $\alpha_2$ -agonister kan hämma den excitering i CNS som opioider kan ge.

#### **Lokalanestetika**

Lokalanestetika utövar sin effekt genom att blockera natriumjonkanaler vilket förhindrar fortledningen av elektriska impulser (Kamerling, 1993). Som namnet

indikerar används dessa substanser framförallt för att ge en lokal nervblockad. De flesta substanser i denna grupp har även en antiarytmisk effekt och ger en mild CNS-depression vid intravenös administration (Muir, 2010; Gaynor & Muir, 2009)

### **Opioider**

Opioider är ett samlingsnamn för ämnen som ger morfinliknande effekter, både endogena och syntetiska substanser. De har analgetisk effekt både centralt och perifert. Opioider för smärtlindring kan ges oralt, via injektion (intravenöst (IV), intramuskulärt (IM) respektive subkutant (SC)) eller epiduralt/intratekalt. Det finns tre typer av opioidreceptorer ( $\mu$ -,  $\kappa$ - och  $\delta$ -receptorer) som i huvudsak medierar de farmakologiska effekterna (både de önskvärda effekterna såsom analgesi men även biverkningarna). Alla tre är G-proteinlänkade receptorer, men de har olika utbredning centralt och perifert samt olika stor betydelse för analgesi och biverkningar. Olika opioider har olika mycket effekt på de tre olika receptorerna och kan vara både agonister, antagonister och blandade agonister/antagonister.  $\mu$ -receptorn anses ha större effekt för analgesi jämfört med de övriga två opioidreceptorerna, men orsakar också till stor del de biverkningar som ses vid användande av opioider (Rang *et al*, 2007). Opioider ger måttlig till kraftig analgesi och anses generellt vara effektiva analgetika på häst. De är som mest effektiva då de används tillsammans med andra analgetika såsom NSAID och  $\alpha_2$ -agonister (Muir, 2010).

### **Metadon**

Metadon är en syntetisk opioid som är en fettlöslig bas med ett  $pK_a$  (det pH vid vilket hälften av substansen är i sin joniserade form) på 9,2 (Garrido & Trocóniz, 1999) som är tre gånger så potent som morfin hos häst (Bertone, 2004). Hos människa har metadon en mindre sederande effekt jämfört med morfin (annars samma negativa biverkningar; framför allt förstoppning och andningsdepression tillhör de oönskade effekterna hos morfin) samt en mycket längre halveringstid vilket innebär att det är aktivt under en längre tid (Rang *et al*, 2007). Metadon är en  $\mu$ -receptoragonist, men har även icke-opioida effekter, såsom att den är en NMDA(N-metyl-D-aspartat)-receptorantagonist samt minskar återupptaget av serotonin och noradrenalin, vilket gör att den är utmärkt som analgetika (Kristensen *et al*, 1995; Ebert *et al*, 1995; Gorman *et al*, 1997; Codd *et al*, 1995).

Eftersom det inte finns någon registrerat metadonpreparat med indikation för djur så sker användningen *off-label*. Med *off-label* menas att ett preparat förskrivs och används utanför den indikation (både avseende djurslag och användningsområde) som preparatet är godkänt för (Kimland, 2006). Detta innebär att det inte finns något läkemedelsföretag som tar ansvar vid användande utanför indikationen (i detta fall användande till andra djurslag än människa), det vill säga att förskrivaren tar allt ansvar. Nedan beskrivs skillnader i bland annat  $t_{1/2}$  mellan människa och olika djurslag. Eftersom metadon är registrerat för människa och om doserna är extrapolerade från doser till människa så kan användande *off-label* leda till att djuret inte får adekvat smärtlindring eller drabbas av onödigt mycket negativa biverkningar då samma dos/kg och samma doseringsintervall ge olika koncentration i plasma.

## Farmakokinetik för metadon hos människa

Hos människa är den främsta användningen av metadon för att motverka abstinens vid drogavvänjning. Det används även för smärtlindring, men inte i samma utsträckning som t.ex. morfin och buprenorfin (Verebely *et al*, 1975; Vigano *et al*, 1996; Hanks *et al*, 2001).  $T_{\max}$  varierar mellan 1 och 6 timmar vid oral administration (Meresaar *et al*, 1981). Serumkoncentrationen över tid har visat sig kunna ha både en bifasisk kurva (Verebely *et al*, 1975) och en trifasisk kurva (Inturrisi *et al*, 1987). På grund av metadons fettlöslighet så har det en hög vävnadsdistribution (Dole & Kreek, 1973). Det binds i hög grad till plasmaprotein (Inturrisi *et al*, 1987). På grund av sina basiska egenskaper binds det framför allt till  $\alpha_1$ -acid glycoprotein (AAG) även kallat orosomukoid på svenska. AAG är ett akutfasprotein och ökar alltså i mängd vid stresstillstånd vilket förklarar varför friska försökspersoner har en högre andel fritt metadon i plasma jämför med patienter som lider av t.ex. cancer (Romach *et al*, 1981). Hos människa metaboliseras metadon i levern och utsöndras därefter i urinen via njurarna. Som nämnts ovan är metadon basiskt och därför kan urinens pH påverka utsöndringen (Nilsson *et al*, 1982).

Den orala biotillgängligheten varierar mellan olika studier, men är relativt hög (< 95 %) (Nilsson *et al*, 1982).  $t_{1/2}$  varierar mellan 15 och 57 h och ett doseringsintervall på ca 12 h rekommenderas (LIF, 2008). På grund av den kraftiga variationen bör doseringsintervallet individanpassas. Denna variation i  $t_{1/2}$  kan ha flertalet orsaker vilket ej utvecklas vidare här, men sammantaget är halveringstiden relativt lång jmf med t.ex. hund vilket redovisas nedan. Vd hos människa är stor och varierar mellan olika studier samt beroende på olika patientgrupper. Ferrari *et al* (2004) gjorde en undersökning av patienter som stod under behandling med metadon respektive de som hoppat av studien:  $4,56 \pm 1,001$  l/kg för patienter under behandling samt  $3,09 \pm 0,061$  l/kg för patienter som hoppat av studien. I två studier på personer som var beroende av opioider så varierade  $V_{dss}$  mellan 4,2 och 9,2 l/kg respektive 2,1-5,61 l/kg (Wolff *et al*, 1993; Meresaar *et al*, 1981). Cl har visat sig variera mellan 0,96-6,1 ml/kg-min i en studie (Meresaar *et al*, 1981) och var 81 ml/min (beräknat på en medelvikt på 70 kg blir detta 1,16 ml/kg-min) i en annan studie (Inturrisi *et al*, 1987).

## Farmakokinetik för metadon hos hund

Halveringstiden vid IV administration varierar mellan 1,75 och 4 timmar. Koncentrationskurvan av metadon i plasma över tid karaktäriseras av en snabb distributionsfas följt av en långsammare eliminationsfas (KuKanich *et al*, 2005; Schmidt *et al*, 1994). Försök med oral administration har visat att metadon har väldigt dålig oral biotillgänglighet (KuKanich *et al*, 2005). Cl är högt jämfört med människa;  $25,14 \pm 9,79$  ml/min-kg i en studie (KuKanich *et al*, 2005) och  $27,9 \pm 7,6$  ml/kg-min i en annan studie (Ingvast-Larsson *et al*, 2010). Denna höga Cl hos hund kan vara en förklaring till den dåliga orala biotillgängligheten då en stor andel av metadonet rensas ur kroppen genom hög första passage-effekt. En studie av Ingvast-Larsson *et al* (2010) visade att metadon vid SC administration har en signifikant längre  $t_{1/2}$  jämfört med IV administration:  $10,7 \pm 4,5$  h (SC) jämfört med  $3,9 \pm 1,0$  h (IV). Varken Ingvast-Larsson *et al* (2010) eller KuKanich *et al* (2005) såg några tecken på excitation och ingen hund vomerade. En eventuell förklaring till att hästar visar tecken på excitation vid behandling med opioider

men inte hundar kan vara att både opioidreceptorerna och  $\alpha_2$ -adrenoreceptorerna har olika utbredning i hjärnan (cerebrum och cerebellum) hos häst respektive hund (Hellyer *et al*, 2003).

KuKanich & Borum (2008) gjorde en studie med IV administration av metadon till hundar av rasen greyhound och jämförde sina resultat med studien av KuKanich *et al* (2005) där man administrerat metadon IV till hundar av rasen beagle. De två studierna kom fram till en snarlik  $t_{1/2}$  ( $1,53 \pm 0,18$  h för greyhound mot  $1,75 \pm 0,25$  h för beagle), men att både Cl och Vd var större hos hundarna av greyhoundras jämfört med beagle-hundarna. Det var överraskande att hundar av greyhoundras skulle ha en större distributionsvolym av en lipofil substans jämfört med hundar av en ras med mer kroppsfett. Författarna lägger fram teorin att metadon ackumuleras i muskelcellerna eftersom muskelceller har ett lägre pH än pH i plasma ( $\sim 6,9$  jämfört med  $7,39$ ) och att en lipofil substans som en svag bas (i detta fall metadon) borde ha en större distributionsvolym till följd av ackumulation intracellulärt och ion trapping. Då vindhundar har större muskelmassa och mindre kroppsfett jämfört med övriga hundraser så ger det därmed en större ackumulation av metadon i muskelceller och därmed en större distributionsvolym. Det var även skillnad i AUC mellan de två studierna:  $374,74$  h·ng/ml för hundarna av vindhundras jämfört med  $742,63$  h·ng/ml för beagle-hundarna. Att greyhound-hundarna hade lägre AUC beror troligen på att de hade högre Cl och metadonet rensades alltså snabbare ur kroppen vilket skulle innebära att doseringsintervallet för en hund av greyhoundras skulle behöva vara kortare än för en hund av beagleras.

### **Farmakokinetik för metadon hos häst**

Som nämnts ovan finns inte så många studier där man tittat på farmakokinetik avseende metadon, men det finns en del studier gjorda med metadon på häst där man tittat på andra parametrar såsom beteende, analgesi med mera och i några av dessa har man även tittat på farmakokinetik.

#### ***Intravenös administration***

Combie *et al* (1979) gjorde en studie där man undersökte beteende och hur mycket hästar rörde sig efter intravenös administration av sex olika läkemedel alternativt NaCl som kontroll. Då metadon administrerades användes doserna  $0,1$ ;  $0,5$  respektive  $1,0$  mg/kg IV. Efter metadongiva sågs en ökning i hur mycket hästen rörde sig runt i boxen. Vid dosen  $1,0$  mg/kg var alla hästarna mycket okoordinerade (stötte i boxväggar och till och med gick omkull). Alla hästarna urinerade även frekvent. Det beteende som härleddes till metadon upphörde dock inom 4 timmar vilket författarna anser indikerar att metadon troligen ger analgesi under en relativt kort tidsperiod. Dock finns det inte redovisat hur många hästar som ingick i studien, om samma häst ingick flera gånger med olika läkemedel och i så fall hur lång *wash-out*-perioden var

Dobromylskyj *et al* (1996) gjorde ett försök där 8 varmbloodhästar administrerades  $0,1$  mg/kg l-metadon i kombination med  $0,1$  mg/kg acepromazin IV. De farmakokinetiska parametrarna för metadon blev som följer:  $t_{1/2}$ :  $91 \pm 3,1$  min, Cl:  $11,3 \pm 3,9$  ml/kg/min, mean residence time (MRT):  $97 \pm 24$  min,  $V_d$  vid *steady state* ( $V_{dss}$ ):  $1033 \pm 360$  ml/kg.

Nilsfors *et al* (1988) gjorde en studie där den sederande effekten och påverkan på cirkulations- och respirationsorganen vid en kombination av acepromazin, xylazin och metadon studerades. Åtta hästar ingick i studien. Först gavs 0,1 mg/kg acepromazin IV. 20 minuter senare gavs 0,4 mg/kg xylazin IV och efter ytterligare 10 minuter gavs 0,1 mg/kg metadon IV. Efter metadongivan sågs en ökning av andningsdjupet, sänkning av andningsfrekvensen samt syre- och koldioxidtrycket. Ökningen av andningsdjupet är troligen för att kompensera minskningen av andningsfrekvensen. Dock ansåg författarna att metadonet troligen hade liten inverkan på blodtryck och hjärtfrekvens då metadon ensamt visat sig öka desamma (Muir *et al*, 1978). 10 minuter efter metadongivan stod alla hästarna orörliga med sänkt huvud. De reagerade inte på stimulering av kronranden, vilket utfördes genom att sticka med en nål. Hästarna fortsatte att vara sederade i ytterligare 20-30 minuter. Metadonkoncentrationen i plasma var ~ 80 ng/ml 65 minuter efter metadongivan och  $t_{1/2}$  var  $101 \pm 22$  minuter. Data från denna studie visar att metadon har analgetisk effekt inom 10 minuter efter administration. Sammantaget var hästarna mer sederade efter metadongivan än före (då de alltså fått acepromazin + xylazin), hjärtfrekvens och blodtryck var oförändrat av metadongiva samt att hästarna hade en ökad andningsfrekvens. Författarna dra därför slutsatsen att kombinationen acepromazin, xylazin och metadon ger en kraftigare sederad häst utan att metadon tillför så mycket negativ påverkan på cirkulations- och respirationsorganen än om man bara gett de två förstnämnda.

### ***Epidural administration***

Metadon administrerat epiduralt (injicerat mellan 1:a och 2:a svanskotan) har visats kunna användas som analgetika både ensamt och i kombination med en låg dos lokalanaestetika (såsom lidokain, mepivacain eller bupivacain). Epiduralanestesi hos häst ger desensibilisering av anus, rektum, perineum, vulva, vagina, urethra samt urinblåsan. Målet med en epidural är att ge lokal smärtlindring god nog för kirurgiska ingrepp utan att hästen förlorar motoriken i bakbenen. Analgesin medieras via opioidreceptorer (framför allt  $\mu$ -receptorn) i ryggmärgen (Natalini, 2010). Natalini (2010) anger den rekommenderade dosen vid epidural administration till 0,1 mg/kg och administrationsvolym 20 ml, men anger inte hur man kommit fram till denna dos. Även Natalini & Driessen (2007) anger samma dos, men även här utan att det anges hur de kommit fram till detta. I en studie av Natalini *et al* (2006) utvärderades den analgetiska effekten hos metadon, morfin samt buprenorfin i hyperton lösning (löst i 10 %-ig dextroslösning) administrerad subarachnoidalt. En kateter anlades subarachnoidalt för administration av läkemedel. Injektionsplatsen bestämdes genom palpation av den kaudala kanten av tuber coxae, den kraniala kanten av tuber sacrale samt fördjupningen i mittlinjen mellan sjätte ländkotan och andra korskotan. Analgesin mättes genom elektrisk stimulering (från 10 V upp till 80 V). Två självhäftande elektroder, med ca 5 cm avstånd mellan varandra, anlades över vardera 9 dermatomer fördelade över perineal- och inguinalområdet, korset, länden samt brösttryggen. För både metadon och morfin sågs märkbar analgesi inom 10 minuter och den kvarstod i cirka 120 minuter. Metadon hade dock ett snabbare anslag vilket förklarades med att metadon är mer fettlöslig i förhållande till morfin som är vattenlöslig och därmed kunde metadon interagera med opioid-receptorerna i ryggmärgen snabbare än vad morfin kunde (vattenlösliga substanser förblir i cerebrospinalvätskan (CSF)). I denna studie sågs ingen sederande effekt vilket

troligen beror på att hyperton lösning inte migrerar kranialt i CSF. Man såg inte heller några tecken på ataxi eller negativ påverkan på cirkulations- och respirationsorganen. Denna avsaknad av negativa biverkningar vid epidural administrering av metadon stöds även av en studie av Olbrich & Mosing (2003) som jämförde den analgetiska effekten hos metadon respektive lidokain.

### **Oral administration**

Linardi *et al* (2009) utförde ett försök med oral administration av metadon till häst. I studien ingick 12 friska, vuxna hästar som fick en dos metadon per oralt och därefter togs blodprover från jugularvenen. Förutom att bestämma farmakokinetiska parametrar så övervakades hästarna även med avseende på rörelse (locomotor activity), excitation, sedering, mag-tarmmotilitet samt hjärt- och lungfrekvens. De 12 hästarna delades in i tre grupper med fyra hästar i varje. Ena gruppen gavs 0,1 mg/kg, andra gruppen 0,2 mg/mg och sista gruppen 0,4 mg/kg. Inga negativa biverkningar av metadonet sågs under 24 timmar efter peroral giva i någon av dosgrupperna. Hästarna hade detekterbara serumnivåer av metadon i 12 timmar efter administration och i alla tre dosgrupper följde serumkoncentrationen över tid en bifasisk kurva med en kort absorptionsfas följt av en eliminationsfas. Biotillgängligheten studerades ej vid denna studie, men metadonet absorberades snabbt och kunde detekteras i serum redan efter 15 min (första provtagningen efter administration). Resultatet av de farmakokinetiska beräkningarna (angivna i medeltal för de tre dosgrupperna i stigande storleksordning) var:  $C_{max}$ :  $33,9 \pm 6,7$ ;  $127,9 \pm 36,0$ ;  $193,5 \pm 65,8$  ng/ml.  $t_{1/2}$ : 2,2; 1,3 respektive 1,5 h.  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ : 5612, 17340 respektive 26028 ng·min/ml. Cl/F: 17,3; 13,5 respektive 15,8 ml/min/kg. Vd/F: 3,1; 1,2 respektive 2,0 l/kg. Slutsatsen av detta försök blev att vid peroral administration av metadon till häst ses en kort  $t_{1/2}$ , hög Cl/F och liten Vd/F. Sammantaget indikerar detta att vid peroral administration så elimineras metadon snabbt från kroppen och det har dålig distribution i kroppen (på grund av liten distributionsvolym), vilket är liknande farmakokinetik som Dobromylskyj *et al* (1996) fick fram i sitt försök med intravenös administrering av metadon.

### **Dosering**

Rekommenderad dos finns angiven i flera studier och de flesta är överens om att dosen är 0,1 mg/kg både IV och spinalt oavsett om metadon ges ensamt eller i kombination med andra substanser (såsom acepromazin, xylazin, detomidin eller romifidin) (Bertone, 2004; Nilfors *et al*, 1988; Natalini, 2010; Muir, 2009). Nilfors *et al* (1988) har kommit fram till denna dos genom att sammanställa andra studier/kliniska försök, men övriga har inte angett hur de kommit fram till denna dos. Dodman (1980) anger den maximalt rekommenderade dosen som 0,2 mg/kg IV respektive 0,4 mg/kg IM men utan att anges hur man kommit fram till detta. Dock avviker Lumb *et al* (1983) genom att ange den kliniskt rekommenderade dosen till 0,22 mg/kg, men inte heller här står hur man kommit fram till detta.



## MATERIAL OCH METODER

Försöket var i förväg granskat och godkänt av Djurförsöksetiska nämnden.

### Djur

Fem friska svenska varmblodiga travare (3 ston och 2 valacker), varav en häst var med två gånger med olika doser, tillhörande Institutionen för kliniska vetenskaper vid SLU, Uppsala. De vägde mellan 455 och 564 kg och var i åldrarna 5 till 19 år. Dessutom ingick två hästar som var med i pilotstudien vid Norge veterinärhögskole. Dessa var två kallblodstravare, båda ston, som var 6 respektive 8 år gamla. De vägde 606 respektive 476 kg.

Hästarna som tillhör SLU stod under studien i individuella boxar. De utfodrades kontinuerligt med hö och fick vatten via automatiska vattenkoppar. Efter blodprovet efter 3 timmar så utfodrades hästarna av stallpersonalen. Hästarna stod installerade under den tid de ingick i försöket men gick i hage utomhus före och efter sin medverkan i försöket.

Hästarna som var med i pilotstudien i Norge stod också i boxar, men utfodrades med hö först efter blodprovet efter 4 h. De fick vatten via automatiska vattenkoppar.

### Studiens upplägg

Det försök som denna studie är en del av är en randomiserad, placebokontrollerad och blindad studie med *cross over*-design med minst en veckas *wash out*-period mellan försöksomgångarna. Alla hästar behandlades enligt fyra protokoll: metadon (Metadon recip, Recip, Solna, Sverige) kombinerat med NaCl (Natriumklorid, Fresenius Kabi, Uppsala, Sverige, 9 mg/ml), metadon kombinerat med acepromazin (Plegicil® vet., Pharmaxim, Helsingborg, Sverige), metadon kombinerat med en  $\alpha_2$ -agonist (detomidin) (Domosedan® vet., Orion Pharma Animal Health, Sollentuna, Sverige) respektive NaCl som kontroll. I denna studie hanns bara 5 hästar med (varav en häst var med två gånger med olika behandlingsprotokoll).

### Doser

Då hästarna endast fick metadon var dosen 0,2 mg/kg kroppsvikt, IV infusion under 5 minuter. Då hästarna fick metadon kombinerat med acepromazin/ $\alpha_2$ -agonist så var dosen metadon 0,1 mg/kg kroppsvikt. Dosering för acepromazin var 0,05 mg/kg IM i halsmuskeln och för detomidin var 0,01 mg/kg IM i halsmuskeln. NaCl administrerades IM då metadon gavs ensamt och både IV samt IM som kontroll.

### Blodprovtagning

#### *Permanentkanyl*

Topikal smärtlindring applicerades ca 1 timme före anläggande av permanentkateter (Emla®-kräm, Astra Zeneca, Södertälje, Sverige, 25 mg/g lidokain och 25 mg/g prilokain). En permanentkateter (14Ga, 12 cm Milacath®, Mila International Inc, Erlanger, USA) anlades i vardera *vena jugularis*; den ena för intravenös infusion och den andra för uppsamlande av blodprover. Båda

katetrarna syddes fast (Supramid 3-0, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Tyskland) med 2 eller 3 enkla, isolerade suturer. Till den kateter som användes för uppsamlade av blod kopplades en förlängningsslang (Discofix® C-3, B. Braun, Melsungen, Tyskland). 0-provet togs då katetrarna anlagts. Katetrarna anlades ca 1,5 timmar före injektionen av metadon.

### **Blodprovprotokoll**

Blod togs från jugularvenen före injektion (0-prov) och därefter 5, 11, 20, 30, 45, 60, 90 minuter samt 2, 3, 6, 10, 22 timmar efter injektionen. Då injektionen gavs under 5 min så togs blodprovet efter 5 min direkt efter avslutad injektion. Efter varje blodprovstagning spolades permanentkanyl och förlängningsslang ur med 8-10 ml natriumklorid. 10 ml blod överfördes till heparinrör som omedelbart ställdes på is. Heparinröret centrifugerades snarast i 10 min, 1500 G i 0 °C i centrifug (Universal 16R, Hettich, Tuttlingen, Tyskland). 3 ml plasma överfördes till 2 stycken förkylda 5 ml plaströr (Sarstedt Tubes 5 ml 75 x 12 mmØ) och förvarades i frysd med temperaturen -80 °C tills analys.

### **Analys av metadon i plasma**

Till 0,5 ml plasma tillsattes 100 µl internstandardlösning (14 ng [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>] metadon/100 µl metanol), 500 µl MilliQ-vatten, 5,0 ml heane/2-butanol (97:3) samt 100 µl natriumhydroxid. Blandningen extraherades i 20 minuter. Efter centrifugering överfördes den organiska fasen till ett nytt centrifugrör och indunstades vid 50 °C i kväveånga. Återstoden upplöstes i 60 µl 0,1 %-ig myrsyra i vatten. Det upplösta provet kvantifierades med LC-ESI-MS/MS (liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectroscopy). LC/MS/MS-analyserna utfördes med ett Surveyor LC-system (Termo Electron Corporation, San José, California, USA) kopplat till en Finnigan TSQ Quantum Ultra (Termo Electron Corporation) masspektrometer. Separationen utfördes i en kolonn av märket Zorbex Eclipse XAD-18 (2,1 x 50 mm, 5 µm). De mobila faserna utgjordes av 0,2 %-ig myrsyra i MilliQ-vatten (A) och metanol (B). Den mobila fasen pumpades med en flöde hastighet på 200 µl/minut och förändrades genom ett gradientprogram enligt följande: 0-2,0 minuter, 15 % B; 2,0-5,0 minuter, 15-85 % B, 5,2-8,0 minuter, 15 % B. Vid analysen analyserades proven med Selected Reaction Monitoring (SRM) och substanserna joniserades med electrospray (ESI) för positiv jonisering. Spänningen på elektrospyrjonkällan var satt till 3,5 kV och sheath-gasflödet samt auxiliary-gasflödet var 50 respektive 2 godtyckliga enheter. Vid analys med collision-induced dissociation (CID) användes argon som kollisionsgas med ett tryck på 1,5 mTorr. Vid SRM insamlades data för följande joner och övergångar: metadon [M+H<sup>+</sup>] m/z 310 → 265 och [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metadon [M+H<sup>+</sup>] m/z 313 → 268. Den använda kollisionsenergin var 20 och lägsta kvantifieringsnivå var 0,5 ng metadon/ml plasma. Kvalitetskontroll-prover användes på fyra olika nivåer; 10, 80 och 200 ng/ml. Standardkurvan var linjär från 0,5 till 500 ng/ml. Variationskoefficienten för metadon varierade mellan 0,3 till 6,6 % (n = 3) (Enligt Avdelningen för kemi, SVA, professor Ulf Bondesson)

### **Farmakokinetisk analys**

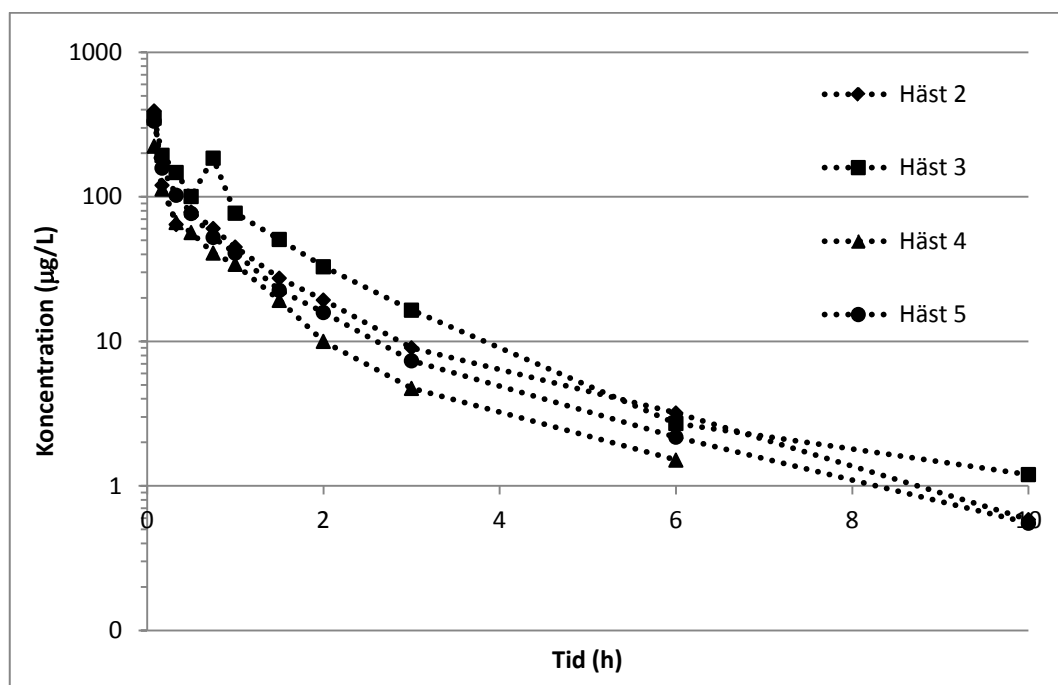
Plasmakoncentrationen metadon (logaritmerad) plottades mot tid för varje häst. För analysen användes dataprogrammet WinNonlin® (version 5.2.1, Pharsight®, St. Louis, Missouri, USA). Analyser utfördes för varje häst med hjälp av en "non-

compartment"-modell. För varje häst utfördes analysen med olika viktning och den oviktade versionen valdes då regressionslinjen följde koncentrationskurvan bättre för samtliga hästar. De parametrar som fastställdes var  $t_{1/2}$ , AUC, Cl samt Vd.  $t_{1/2}$  beräknas enligt ekvationen:  $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda}$ , där  $\lambda$  är lutningen på regressionskurvan för den terminala delen av koncentrationskurvan. AUC beräknades enligt trapetsmetoden. Cl beräknas enligt ekvationen:  $Cl = \frac{Dos}{AUC}$ . Vd beräknas enligt ekvationen:  $Vd = \frac{Dos}{\lambda \cdot AUC}$ . Medelvärden och standardavvikelse (SD) beräknades med hjälp av Microsoft Excel.

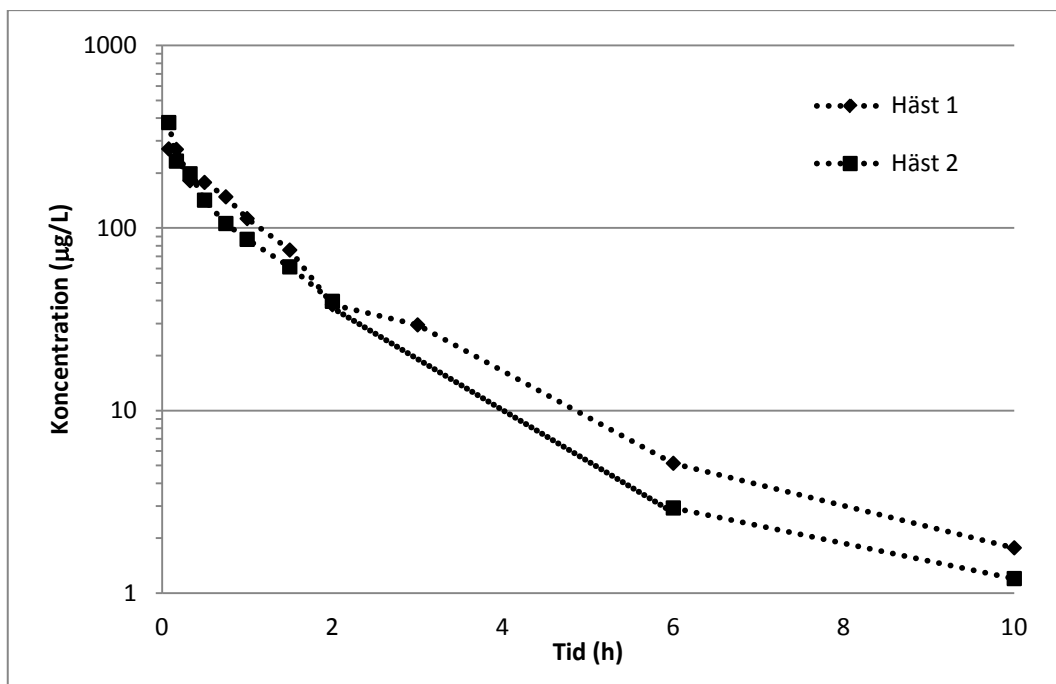
En häst från pilotförsöket (häst x i figur 3 samt tabell 1) där blodprov saknas efter 4 h har uteslutits från beräkning av medelvärden och SD.

## RESULTAT

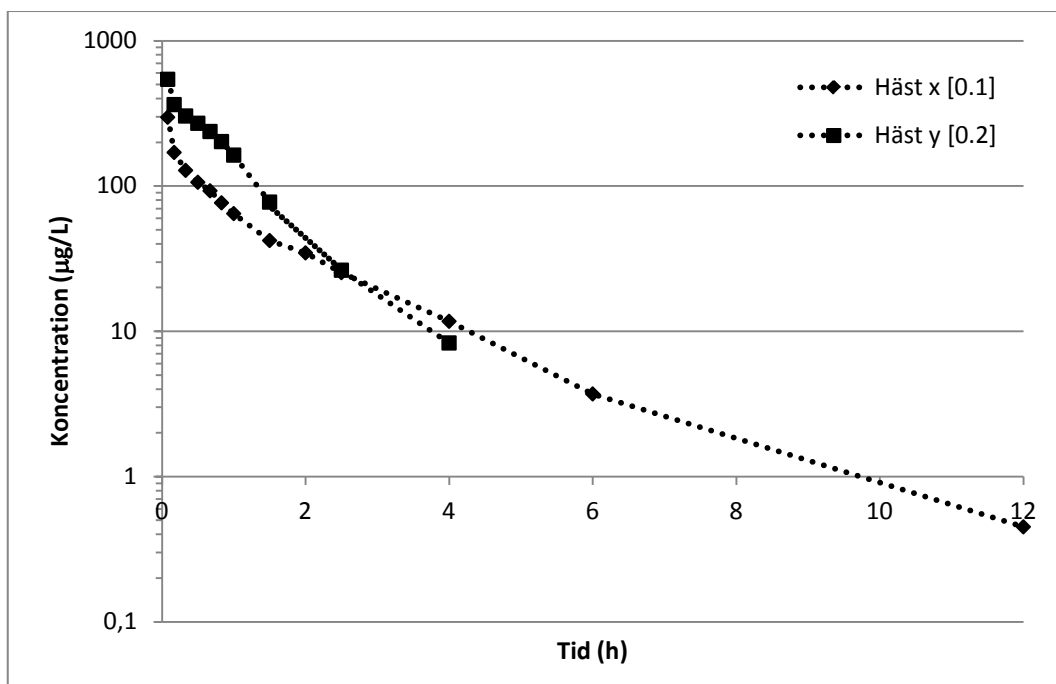
Metadonkoncentrationen i plasma över tid ses i figur 1-3. Hästarna som fick metadon i kombination med ett annat läkemedel visas för sig i figur 1 och de hästar som fick bara metadon (oavsett dosering av metadon) visas i figur 2. Under pilotstudien i Norge togs blodprovet med avvikande frekvens och dessa visas därför i en egen graf (figur 3). De flesta kurvorna har ett bifasiskt utseende med en initial distributionsdel med brantare lutning och en efterföljande eliminationsdel med flackare lutning. Metadonkoncentrationen i plasma var detekterbar i 10 timmar efter metadongivan (med undantag av häst 4 där koncentrationen var detekterbar i 6 timmar). Värden för  $t_{1/2}$ , AUC, Cl samt Vd (tillsammans med medelvärde och SD) för respektive häst finns i tabell 1.



Figur 1. Koncentrationen metadon (logaritmerad) i plasma för de fyra hästar som fick 0.1 mg/kg metadon i kombination med annat läkemedel. Häst nr 3 fick detomidin medan de övriga tre fick acepromazin.



Figur 2. Koncentrationen metadon (logaritmerad) i plasma för de två hästar som fick enbart metadon (dos: 0.2 mg/kg)



Figur 3. Koncentrationen metadon (logaritmerad) i plasma för de två hästarna som ingick i pilotstudien i Norge (dos: 0.1 mg/kg respektive 0.2 mg/kg)

Tabell 1. Farmakokinetiska parametrar för hästarna i försöket. Hästarna har fått följande behandling: a: endast metadon 0,2 mg/kg, b: endast metadon 0,1 mg/kg, c: metadon 0,1 mg/kg i kombination med acepromazin, d: metadon 0,1 mg/kg i kombination med detomidin. Den häst (x) som utesluts från beräkning av medelvärde och SD har kursiverats

Individ	$t_{1/2}$ (h)	AUC <sub>0→∞</sub> (µg*h/l)	Vd (l/kg)	Cl (l/h/kg)
Häst 1 <sup>a</sup>	1,42	364,72	1,12	0,55
Häst 2 <sup>a</sup>	1,34	341,94	1,13	0,58
<i>Häst x <sup>a</sup></i>	<i>0,67</i>	<i>452,45</i>	<i>0,43</i>	<i>0,44</i>
Häst y <sup>b</sup>	1,46	257,52	0,82	0,39
Häst 2 <sup>c</sup>	1,40	212,45	0,95	0,47
Häst 4 <sup>c</sup>	1,05	126,58	1,20	0,79
Häst 5 <sup>c</sup>	1,41	183,62	1,10	0,54
Häst 3 <sup>d</sup>	1,34	295,95	0,65	0,34
Medelvärde*	1,34	~	1,00	0,52
SD*	0,14	~	0,20	0,15

\* Häst x är ej medräknad (då blodprov saknas efter 4 h)

~ ej relevant att beräkna då AUC beror på dosen

### Halveringstid

Beräknat på alla hästar blev  $t_{1/2}$   $1,34 \pm 0,14$  timmar. I tabell 2 ses  $t_{1/2}$  för olika grupperingar efter huruvida hästen fått endast metadon eller metadon i kombination med annat läkemedel.

Tabell 2. Halveringstiden för olika grupperingar av hästarna med avseende på behandlingsprotokoll

Grupp	$t_{1/2}$ (h)
Bara metadon (oavsett dos)	$1,40 \pm 0,06$
Metadon + acepromazin/detomidin	$1,38 \pm 0,04$
Metadon + acepromazin	$1,29 \pm 0,20$
Metadon + acepromazin (utan häst 4)	$1,40 \pm 0,001$
Metadon + detomidin	1,34

## AUC

I tabell 3 ses AUC grupperat efter dels de två olika doseringarna av metadon men även om metadon getts ensamt eller i kombination med acepromazin/detomidin.

Tabell 3. AUC för olika gruppering av hästarna med avseende på dosering av metadon

Grupp	AUC <sub>0→∞</sub> (µg*h/l)
0,1 mg/kg (bara metadon)	257,52
0,1 mg/kg i kombination med acepromazin eller detomidin	204,65 ± 70,55
0,1 mg/kg i kombination med acepromazin	174,22 ± 43,7
0,1 mg/kg i kombination med acepromazin (utan häst 4)	198,03 ± 20,39
0,1 mg/kg i kombination med detomidin	295,95
0,2 mg/kg metadon	353,33 ± 16,11

## Distributionsvolym

I tabell 4 ses Vd för olika grupperingar av hästarna.

Tabell 4. Vd för olika gruppering av hästarna

Grupp	Vd (l/kg)
Alla hästar	0,87 ± 0,30
Hästen från pilotstudien	0,82
Hästarna vid SLU (bara metadon)	1,12 ± 0,006
Bara metadon	1,02 ± 0,18
Metadon + acepromazin	1,08 ± 0,12
Metadon + acepromazin (utan häst 4)	1,03 ± 0,11
Metadon + detomidin	0,65

## Clearence

Cl för olika grupperingar av hästarna ses i tabell 5.

Tabell 5. Cl för olika grupperingar av hästarna

Grupp	Cl (l/h/kg)
Alla hästar	0,51 ± 0,13
Hästen från pilotstudien	0,39
Hästarna vid SLU (bara metadon)	0,57 ± 0,03
Bara metadon	0,51 ± 0,10
Metadon + acepromazin	0,60 ± 0,17
Metadon + acepromazin (utan häst 4)	0,51 ± 0,03
Metadon + detomidin	0,34

## DISKUSSION

$t_{1/2}$  beror på Vd och Cl enligt formeln:  $t_{1/2} = \frac{\ln 2 \cdot Vd}{Cl}$  (Toutain & Bousquet-Mélou, 2004a). Det huvudsakliga syftet med att ta fram halveringstiden för olika substanser, administrationssätt och/eller beredningar är att få fram ett lämpligt doseringsintervall ( $\tau$ ) vid upprepad administrering. Följaktligen är  $t_{1/2}$  av största vikt för klinikern då doseringsintervall ska bestämmas (Toutain & Bousquet-Mélou, 2004b).

Medelvärdet för  $t_{1/2}$  för alla hästar blev 1,34 timmar vilket ligger i linje med den  $t_{1/2}$  som Dobromylskyj *et al* (1996) kom fram i sin studie avseende metadon + acepromazin (91 minuter = 1,51 timmar) samt den  $t_{1/2}$  som Linardi *et al* (2009) kom fram till vid per oral administrering (1,3-2,2 timmar). Eftersom flera av koncentrationskurvorna har en flackare lutning på slutet (det vill säga mellan blodprovet efter 6 h och det efter 10 h jämfört med blodproverna fram till 6 h) så blir halveringstiden kortare om den beräknas fram till 6 h istället för 10 h. Häst 4 saknar värde för blodprovet vid 10 h och får troligen en kortare  $t_{1/2}$  jämfört med om det funnits ett värde vid 10 h (tabell 2). Beräknat utan häst 4 blir  $t_{1/2}$  för alla hästarna istället  $1,39 \pm 0,05$ .

Om man jämför  $t_{1/2}$  mellan den grupp som bara fick metadon (oavsett dosering) och den grupp som fick metadon + acepromazin så är det en längre  $t_{1/2}$  för gruppen som fick bara metadon jämfört med gruppen som fick metadon + acepromazin. Men, om man beräknar medelvärdet utan häst 4 (enligt teorin i ovanstående stycke) så är ingen skillnad. Häst 2 har fått behandling både med enbart metadon och med metadon + acepromazin.  $t_{1/2}$  för denna häst då bara metadon gavs blev 1,34 h och då metadon + acepromazin gavs blev det 1,40 h vilket skulle indikera att metadon i kombination med acepromazin ger en långsammare eliminationshastighet för metadon än då metadon ges ensamt. Dobromylskyj *et al* (1996) undersökte  $t_{1/2}$  då metadon gavs i kombination med acepromazin och fick den till 91 minuter (= 1,52 timmar) och Nilfors *et al* (1988) gav en kombination av metadon, acepromazin och xylazin (en  $\alpha_2$ -agonist) och fick de fram  $t_{1/2}$  på 101 minuter (= 1,68 timmar). Båda dessa studier har kommit fram till en längre  $t_{1/2}$  än de hästar i min studie som fick bara metadon (1,40 h) vilket skulle kunna stöda hypotesen att metadon har kortare halveringstid då det ges ensamt. Om man istället jämför  $t_{1/2}$  mellan de som fick bara metadon med den häst som fick metadon + detomidin är  $t_{1/2}$  kortare för den sistnämnda. Detta skulle kunna betyda att samtida administration med detomidin ökar eliminationshastigheten för metadon så att det försvinner ur kroppen snabbare, men eftersom det bara är en häst som fått metadon + detomidin så kan man ej säga om det är en statistiskt signifikant skillnad eller om det bara beror på individskillnad.

$t_{1/2}$  på 1,40 timmar för de hästar som bara fick metadon är kortare än vad som visats hos både hund (Ingvast-Larsson *et al*, 2010; KuKanich *et al*, 2005) och människa (LIF, 2008). Därmed ger metadon troligen analgesi under kortare tid hos häst jämfört med hos hund eller människa. Att analgesin hos häst är kort är något som Combie *et al* (1979) ansåg att deras data indikerade, trots att de studerade beteende och inte analgesi. I studien av Natalini *et al* (2006) visade de att subarachnoidal administration av metadon gav analgesi under drygt 2 h. Det går inte att jämföra två skilda administrationssätt rakt av, men deras resultat visar på att metadon ger analgesi med relativt kort duration hos häst.

En kort  $t_{1/2}$  innebär ett kort dosintervall och därmed behövs frekvent administration för att upprätthålla analgesi under längre tid. På den positiva sidan innebär en kort  $t_{1/2}$  också att man snabbt kommer upp i *steady-state*-koncentration samt att eventuella biverkningar upphör snabbt.

Vid jämförelse avseende AUC mellan denna studie och studien av peroral administration av metadon (Linardi *et al*, 2009) var AUC högre i denna studie för de två olika doseringarna av metadon (0,1 mg/kg metadon: 257,52  $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$  i denna studie mot 93,53  $\pm$  20,41  $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ ; 0,2 mg/kg: 353,33  $\pm$  16,11  $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$  i denna studie mot 289  $\pm$  146,73  $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ ). AUC påverkas av dosen, biotillgängligheten och clearance (Bertone, 2004; KuKanich & Borum, 2008). Eftersom samma doser använts i de båda studierna så kan denna skillnad bero på dålig biotillgänglighet (detta trots att författarna framlade teorin att metadon hade god biotillgänglighet då det absorberades redan i munhålan och på detta sätt slapp första passage-effekten) eller att det är skillnad i Cl mellan hästarna i de två studierna.

Den totala biotillgängligheten kan beräknas enligt ekvationen:

$$F = \frac{D_{osIV} \cdot AUC_{PO}}{D_{osPO} \cdot AUC_{IV}}$$

Men, då den intravenösa och den per orala administrationen inte skedde med samma hästar (för att utesluta skillnader i Cl mellan olika hästar) kan ingen absolut biotillgänglighet beräknas.

Då dosen dubblas bör AUC följaktligen dubblas. Vid jämförelse av AUC mellan de hästar som fick dosen 0,2 mg/kg metadon (353,33  $\pm$  16,11  $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ ) och den häst som fick 0,1 mg/kg metadon (257,52  $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ ) så är det inte fallet. Eftersom AUC beror på dosen och Cl så kan olika Cl förklara varför AUC inte var dubbelt så stor för de hästar som fick 0,2 mg/kg metadon jämfört med den häst som fick 0,1 mg/kg metadon. Om man istället jämför mellan de olika doseringsprotokollen så har de två hästar som fick metadon + acepromazin lägre AUC än den häst som fick metadon + detomidin. Återigen kan detta bero på individskillnader.

Vd för alla hästarna blev 0,87  $\pm$  0,30. Om man jämför mellan hästarna vid SLU som fick bara metadon med hästen från pilotförsöket (som också bara fick metadon) så är Vd för den sistnämnda lägre. Detta kan eventuellt förklaras med att hästarna vid SLU var fetare individer. Eftersom metadon är lipofilt så borde distributionsvolymen bli större hos individer med mer kroppsfett. Men, eftersom det är så få individer så kan det lika gärna vara individskillnader. Jämför man istället gruppen som fått bara metadon mot gruppen som fick metadon + acepromazin så är det väldigt liten skillnad mellan dessa två grupperna vilket skulle innebära att distributionsvolymen inte påverkas nämnvärt av acepromazin. Däremot är det skillnad mellan de som fick metadon och den häst som fick metadon + detomidin. Den sistnämnda har en mindre distributionsvolym jämfört med gruppen som bara fick metadon. En mindre distributionsvolym innebär att större del av den administrerade dosen presenteras för de eliminerande organen och alltså försvinner substansen snabbare ur kroppen. Detta stämmer överens med att den häst som fick metadon + detomidin hade en kortare halveringstid jämfört med de som bara fick metadon. För gruppen som bara fick metadon blev Vd 1,02  $\pm$  0,18 l/kg. Detta är att jämföra med Vd i studien av Linardi *et al* (2009) där Vd/F vid per oral administration blev 1,2- 3,1 l/kg.



Vd på människa varierar kraftigt, men är på det stora hela större än det Vd som beräknats i denna studie. Även hos hund är Vd större än det Vd som beräknats i denna studie (Vd: 3,67 l/kg (KuKanich *et al*, 2005), 7,79 l/kg (KuKanich & Borum, 2008). Vd<sub>ss</sub>: 3,46 l/kg (KuKanich *et al*, 2005), 7,31 l/kg (KuKanich & Borum, 2008), 9,2 l/kg (Ingvast-Larsson *et al*, 2010)). Denna skillnad i Vd är troligen förklaringen till att t<sub>1/2</sub> är mycket kortare hos häst jämfört med både hund och häst.

Cl för alla hästar i studien blev 0,51 l/h/kg, vilket även är resultatet för gruppen som bara fick metadon. Cl för metadon hos människa varierar mellan 0,96 och 6,1 ml/min/kg (= 0,06-0,37 l/h/kg) (Meresaar *et al*, 1981). Cl hos häst är alltså större vilket kan bidra till skillnaden i t<sub>1/2</sub> hos häst jämfört med hos människa.

Jämförelse av Cl mellan behandlingsgrupperna i studien ger att den häst som fick metadon + detomidin hade lägre Cl jämfört med gruppen som bara fick metadon. Detta stämmer dåligt med att metadon + detomidin gav en kortare t<sub>1/2</sub>, men eftersom denna häst hade en mindre Vd så presenteras en större andel av substansen för de eliminerande organen och sammantaget kan metadon rensas ur kroppen fortare trots att Cl är lägre. Och, som nämnt ovan beror den längre t<sub>1/2</sub> mer på skillnader i Vd än i Cl. Gruppen som fick metadon + acepromazin hade högre Cl jämfört med gruppen som bara fick metadon vilket stämmer överens med att metadon + acepromazin-gruppen hade kortare t<sub>1/2</sub>. Liksom vid jämförelse avseende t<sub>1/2</sub> så är det ingen skillnad mellan grupperna om häst 4 utesluts från beräkningarna. Dock måste även här påpekas att urvalet är så litet att det är svårt att göra jämförelser mellan de olika grupperingarna.

## **SLUTSATSER**

Denna studie pekar på att  $t_{1/2}$  för metadon är kort. Den är kortare hos häst än hos hund och mycket kortare än hos människa. En kort  $t_{1/2}$  innebär ett kort doseringsintervall och att det skulle krävas frekventa injektioner, infusion eller en beredning som ger en långsam frisättning under längre tid (till exempel ett depåpreparat) för att upprätthålla analgesi under längre tid. Dock skulle metadon fungera väl till häst om man vill ge smärtlindring för en kortare tid. Metadon i kombination med detomidin verkar ge en kortare halveringstid och i kombination med acepromazin en längre halveringstid, men eftersom så få hästar ingått i denna studie så kan detta bero på individskillnader.

Vd för metadon hos häst är mindre jämfört med både människa och häst. Detta stämmer överens med att metadon har en kortare  $t_{1/2}$  hos häst jämfört med människa och hund.

Cl för metadon hos häst är högre än hos människa, vilket stämmer överens med att  $t_{1/2}$  är mycket kortare hos häst jämfört med hos människa.

Det ska bli väldigt intressant att ta del av resultatet från den större studien där det dels ingår fler hästar och dels så har varje häst fått alla fyra behandlingar (se utförligare beskrivning under Material och metoder ovan) och fungerar därmed dessutom som sin egen kontroll.

## **TACK**

Tack till Lena Olsén, Carina Ingvast-Larsson samt Calle Ekstrand för trevliga försöksdagar – trots att jag inte föll in i ledet och drack kaffe. Tack också till djurvårdarna på OG för uppmuntrande tillrop och för att jag fick lära mig skillnaden på hö och halm.

Tack även till Stiftelsen hästforskning (SHF) för ekonomiskt stöd.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Amadon, R.S. & Craigie, A.H. (1937). The actions of morphine in the horse. *J Am Vet Med Assoc* 91, 674-678
- Ashton, M. (1984). *Grunderna i biofarmaci, farmakokinetik*. Uppsala : institutionen för biofarmacin, Uppsala universitets biomedicinska centrum
- Bertone, J.J. (2004). Basic principles of veterinary pharmacology for equine practitioners. In: Bertone, J.J., Horspool, L.J.I. (Ed.) *Equine clinical pharmacology*. 1-11. Edinburgh; London : W. B. Saunders (0-7020-2484-8)
- Clutton, E.R. (2010). Opioid analgesia in horses. *Vet Clin Equine* 26(3), 493-514
- Codd, E.E. *et al* (1995). Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesic: structural determinant and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 274(3), 1263-1270
- Combie, J. *et al* (1979). The pharmacology of narcotic analgesics in the horse. IV. Dose and time response relationships for behavioral responses to morphine, meperidine, pentazocine, anileridine, methadone and hydromorphone. *J Equine Med Surg* 3(8), 377-385
- Dobromylskyj, P. *et al* (1996). Pharmacokinetics of l-methadone and acepromazine when administered in combination to horses. *J Ass Vet Anaesth* 23, 31
- Dodman, N.H. (1980). Chemical restraint in the horse. *Equine Vet J*. 12(4), 166-170
- Dole, V.P. & Kreek, M.J. (1973). Methadone plasma level: sustained by a reservoir of drug in tissue. *Proc Nat Acad Sci USA* 70(1), 10
- Driessen, B. (2007). Pain: systemic and local/regional drug therapy. *Clin Tech Equine Pract* 6(2), 135-144
- Ebert, B. *et al* (1995). Ketobemidone, methadone and pehtidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neurosci Lett* 187(3), 165-168
- Ferrari, A. *et al* (2004). Methadone – metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res* 50, 551-559
- Garrido, M.J & Trocóniz, I.F. (1999). Methadone: a review of it's pharmacokiteic/pharmacodynamic properties. *J Pharmacol Toxicol* 42(2), 61-66
- Gaynor, J.S., Muir W.W. (2009). *Handbook of veterinary pain management*. 2. ed. St Louis : Mosby Elsevier (kap 8, 9) (9780323046794)
- Goodman, L.S. *et al* (2006). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11. ed. New York : McGraw-Hill (0-07-142280-3)
- Gorman, A.L. *et al* (1997). The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forbrain and spinal cord. *Neurosci Lett* 223(1), 5-8
- Hanks, G.W. *et al* (2001). Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 84(5), 587-593
- Hellyer, P.W. *et al* (2003). Comparison of opioid and alpha-2 adrenergic receptor binding in horse and dog brain using radioligand autoradiography. *Vet Anaesth Analg* 30, 172-182
- Higgins, A.J. & Lees, P. (1984). The acute inflammatory process, arachidonic acid metabolism and the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Equine vet J*. 16(3), 163-175

- Ingvast-Larsson, C. *et al* (2010). Clinical pharmacology of methadone in dogs. *Vet Anaesth Analg* 25, 242-248
- Inturrisi, C.E. *et al* (1987). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain. *Clin Pharmacol Ther* 41(4), 392-401
- Kamerling, S.G. (1993). Narcotics and local anesthetics. *Vet Clin Equine* 9(3), 605-620
- Kimland E. (2006) *Off-label drug treatment and related problems in children*. Lic.-avh. Stockholm: Karolinska Institutet
- Kristensen, K. *et al* (1995). The  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ , delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. *Life Sci* 56(2), PL45-50
- KuKanich, B. *et al* (2005). The effects of inhibiting cytochrome P450 3A, p-glycoprotein and gastric acid secretion on the oral bioavailability of methadone in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 32(5), 492-497
- KuKanich, B. & Borum, S.L. (2008). The disposition and behavioral effects of methadone in Greyhounds. *Vet Anaesth Analg* 35, 242-248
- LIF, läkemedelsindustriföreningen (2008). Akademi-FASS 2008: Stockholm  
Läkemedelsindustriföreningen ISSN 0430-1080/ISBN 978-91-85929-00-9
- Linardi, R.L. *et al* (2009). The pharmacokinetics of the injectable formulation of methadone hydrochloride administered orally in horses. *J Vet Pharmacol Ther* 32(5), 492-497
- Lumb, W.V. *et al* (1983) Evaluation of analgesic drugs in horses. In: Kitchell, R.L., Erickson, H.H. (Ed.) *Animal pain – perception and alleviation*. s 179-205. Bethesda: American Physiological Society (0-683-04625-X)
- Maze, M. & Tranquilli, W. (1991). Alpha-2 adrenoceptor agonist: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 74(3), 581-605
- Meresaar, U. *et al* (1981). Single dose pharmacokinetics and bioavailability of methadone in man studied with a stable isotope method. *Eur J Clin Pharmacol* 20, 473-478
- Muir *et al* (1978). Cardiopulmonary effects of narcotic agonists and a partial agonist in the horse. *Am J Vet Res* 39 (10), 1632-1635
- Muir, W.W. (2009) Anxiolytics, nonopioid sedative-analgesics and opioid analgesics. In: Muir, W.W. & Hubbell, J.A.E. (Ed.) *Equine anesthesia – monitoring and emergency therapy*. 2. ed. s 185-209. St. Louis : Saunders Elsevier (9781416023265)
- Muir, W.W. (2010). Pain: mechanisms and management in horses. *Vet Clin Equine* 26, 467-480
- Natalini, C.C. *et al* (2006). Analgesic effects of subarachnoidally administered hyperbaric opioids in horses. *Am J Vet Res* 67(6), 941-946
- Natalini, C.C & Driessen, B. (2007), Epidural and spinal anaesthesia and analgesia in the equine. *Clin Tech Equine Pract* 6(2), 145-153
- Natalini, C.C. (2010). Spinal anesthetics and analgesics in the horse. *Vet Clin Equine* 26, 551-564
- Nilsfors, L. *et al* (1988). Cardiorespiratory and sedative effects of a combination of acepromazine, xylazine and methadone in the horse. *Equine Vet J* 20(5), 364-367
- Nilsson, M.I. *et al* (1982). Clinical pharmacokinetics of methadone. *Acta Anaesth. Scand. Suppl* 74, 66-69
- Olbrich, V.H. & Mosing, M. (2003). A comparison of the analgesic effects of caudal epidural methadone and lidocain in the horse. *Vet Anaesth Analg* 30(3), 156-164

- Paton, B.S. & Clarke, K.W. (1986). A preliminary trial of detomidine/opiate combination in the horse. *J Ass Vet Anaesth* 14, 44-52
- Rang, H.P. *et al* (2007). *Rang and Dale's Pharmacology*. 6. ed. Edinburgh : Churchill Livingstone (0-443-06911-5)
- Robertson, S.A. & Sanchez L.C (2010) Treatment of visceral pain in horses. *Vet Clin Equine* 26, 603-617
- Romach, M.K. *et al* (1981). Methadone binding to orosomucoid (alpha 1-acid glycoprotein): determinant of free fraction in plasma. *Clin Pharmacol Ther* 29(2), 211-217
- Schatzmann, U. *et al* (2001). Analgesic effect of butorphanol and levomethadone in detomidine sedated horses. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 48(6), 337-342
- Schmidt, N. *et al* (1994). Stereoselective pharmacokinetics of methadone in Beagle dogs. *Chirality* 6, 492-495
- Shilo, Y. *et al* (2007). Pharmacokinetics of tramadol in horses after intravenous, intramuscular and oral administration. *J Vet Pharmacol Ther* 31(1), 60-65
- Taylor, P.M. *et al* (2002). Diagnosing and treating pain in the horse. Where are we today? *Vet Clin Equine*. 18(1), 1-19
- Toutain, P.L & Bousquet-Mélou, A. (2004a). Bioavailability and its assessment. *J Vet Pharmacol Therap* 27, 455-466
- Toutain, P.L & Bousquet-Mélou, A. (2004b). Plasma terminal half-life. *J Vet Pharmacol Therap* 27, 427-439
- Walker, A.F. (2007). Sublingual administration of buprenorphine for long-term analgesia in the horse. *Vet Rec* 160, 808-809
- Verebly, K. *et al* (1975). Methadone in man: Pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment. *Clin Pharmacol Ther* 18(2), 180-190
- Vigano, A. *et al* (1996). Individualized use of methadone and opioid rotation in the comprehensive management of cancer pain associated with poor prognostic indicators. *Pain* 67(1), 115-119
- Wolff, K. *et al* (1993). Steady-state pharmacokinetics of methadone in opioid addicts. *Eur J Clin Pharmacol* 44(2), 189-194