



*Sveriges lantbruksuniversitet*  
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för kliniska vetenskaper

# **Carprofen som postoperativ smärtlindring vid kejsarsnitt på hund**

Angelica Persson

*Uppsala*

*2012*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet*

*ISSN 1652-8697  
Examensarbete 2012:33*

# Carprofen som postoperativ smärtlindring vid kejsarsnitt på hund

Angelica Persson

*Handledare: Anne-Sofie Lagerstedt, Institutionen för kliniska vetenskaper*

*Examinator: Bernt Jones, Institutionen för kliniska vetenskaper*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2012  
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för kliniska vetenskaper  
Kurskod: EX0239, Nivå X, 22,5 hp*

*Nyckelord: smärtlindring, carprofen, kejsarsnitt*

*Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>  
ISSN 1652-8697  
Examensarbete 2012:33*



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning .....	1
Summary .....	1
Inledning.....	3
Bakgrund .....	3
Syfte .....	3
Litteraturoversikt.....	4
Dräktighet.....	4
Dräktighetens längd.....	4
Maternal fysiologi .....	4
Fetal fysiologi.....	4
Normal förlossning.....	4
Dystoki .....	5
Diagnos.....	6
Behandling .....	6
Anestesi under kejsarsnitt.....	6
Smärta – fysiologi och patologi .....	7
Smärtimpulsen.....	7
Sensitisering .....	8
Bedömning av smärta.....	8
Postoperativ smärtlindring .....	9
Opioider.....	9
NSAID.....	9
Carprofen.....	11
Material och metoder .....	12
Resultat.....	14
Diskussion .....	14
Konklusion .....	16
Tack.....	16
Litteraturförteckning .....	17

## **SAMMANFATTNING**

Förlossningssvårigheter förekommer hos ca 16 % av alla dräktiga tikar. Av dessa behandlas de flesta kirurgiskt med kejsarsnitt. Inom kirurgin används vanligen NSAID-preparat (Non-steroidal anti-inflammatory drug) vid smärtlindring som till exempel carprofen (Rimadyl® vet). I FASS vet anges dock att carprofen inte ska ges till dräktiga eller lakterande tikar eftersom det för djurslaget hund saknas vetenskaplig dokumentation över i vilken grad carprofen passerar ut i mjölken. Hos nötkreatur däremot finns studier som visar att substansen övergår i så ringa grad i mjölken att nivåerna kan vara svåra att detektera. Eftersom carprofen inte bör ges till lakterande tikar finns i nuläget inga riktigt bra smärtlindrande preparat att ge till valptikar. Syftet med detta arbete var att bestämma mängden carprofen i mjölk hos tikar som blivit kejsarsnittade och som behandlats postoperativt med carprofen för att se om utsöndringen i mjölk överensstämmer med studier utförda på andra djurslag.

I studien ingick två tikar med dystoki som behandlats med kejsarsnitt vid Universitetsdjursjukhuset vid SLU. Båda tikarna behandlades med carprofen (Rimadyl vet, Orion Pharma Animal Health, Sollentuna) postoperativt i 5 dagar. Dosen var 4 mg/kg per dygn och gavs peroralt fördelat på två doseringstillfällen. Mjölksprover samlades manuellt i Ependorf-rör. Den ena tiken hade endast dödfödda valpar. På henne togs bara ett mjölkprov som användes till att testa analysmetoden. På den andra tiken togs prover dag 3, 5 och 10 efter det utförda kejsarsnittet.

Mjölksproverna analyserades med en metod baserad på vätskekromatografi i kombination med tandemmasspektrometri (LC –MSMS) vid SVA i Uppsala.

Resultaten från tiken med levande valpar visade att koncentrationen av utsöndrad carprofen i mjölken var som högst 3,65 ng/ml, vilket får räknas som en mycket låg nivå. En utökad studie med fler hundar behöver dock utföras för att säkra hypotesen att carprofen endast utsöndras i ringa omfattning i mjölk hos lakterande tikar.

## **SUMMARY**

Parturition difficulties occur in about 16 % of all pregnant dogs. Caesarean section is the most common treatment. After the surgery, NSAIDs (Non-steroidal anti-inflammatory drug) such as carprofen (Rimadyl® vet), are commonly used for pain relief. However, the FASS states that carprofen should not be used on pregnant or lactating bitches because the lack of scientific documentation showing to what extent carprofen is secreted into the milk. In cattle, however, there are studies showing that the secretion of the substance into the milk is insignificant to make the levels difficult to detect. Since carprofen should not be administered to lactating bitches, there is currently no adequate pain control to give them. The purpose of this study is to determine the amount of carprofen in milk of bitches delivered with Caesarean section, and postoperatively treated with carprofen, in order to see if the secretion of the substance into milk corresponds to studies conducted in other species.

The study included two bitches with dystocia delivered with Caesarean section at the Swedish University Animal Hospital, SLU. Both bitches were treated with carprofen (Rimadyl® vet, Orion Pharma Animal Health, Sollentuna) postoperatively for 5 days. The dose was 4 mg/kg per day and was given per orally in two separate doses. Milk samples were collected manually into Eppendorf tubes. One of the bitches only had stillborn pups; only one milk sample, used to test the analytical procedure, was collected from her. On the other bitch, samples were taken day 3, 5 and 10 after the operative procedure.

Milk samples were analysed by a method based on a combination of Liquid Chromatography and Tandem Mass Spectrometry (LC-MSMS) at the National Veterinary Institute in Uppsala. The results from the bitch with live pups showed that the concentration of carprofen excreted in the milk came to, at the most, 3.65 ng/ml, which is to be considered a very low level. An expanded study, including more dogs, needs to be done to prove the hypothesis that carprofen is excreted only to a small extent in the milk of lactation female dogs.

## **INLEDNING**

### **Bakgrund**

Enligt en svensk studie förekommer förlossningssvårigheter, dystoki hos ca 16 % av alla dräktiga tikar (Bergström et al, 2006). Samma studie visade att de flesta av tikarna som ingick i studien behandlades kirurgisk med kejsarsnitt. Kejsarsnitt ska betraktas som ett stort kirurgiskt ingrepp där postoperativ smärtlindring bör ges. Tiken ska direkt efter operationen kunna ta hand om sin valpkull och kunna producera tillräckligt med mjölk vilket förutsätter att hon är i god kondition.

Inom kirurgin används vanligen NSAID-preparat (Non-steroidal anti-inflammatory drug) vid smärtlindring som till exempel carprofen (Rimadyl<sup>®</sup> vet). I FASS vet anges dock att carprofen inte ska ges till dräktiga eller lakterande tikar eftersom det för djurslaget hund saknas vetenskaplig dokumentation över i vilken grad carprofen passerar ut i mjölken. Hos nötkreatur däremot finns studier som visar att substansen övergår i så ringa grad i mjölken att nivåerna kan vara svåra att detektera (Ludwig et al., 1989) vilket har resulterat i en karenstid på noll dagar för mjölk (Läkemedelsverket 2011).

Eftersom NSAID-preparat inte bör ges till lakterande tikar finns i nuläget inga riktigt bra smärtlindrande preparat att ge till valptikar vilket skapar ett dilemma för behandlande veterinärer. Andrahandsval till NSAID kan vara opioider dock med risk för biverkningar såsom beteendestörningar som kan medföra att tiken tar sämre hand om sina valpar.

Flera veterinärer har, trots texten i FASS vet, under senare år börjat använda carprofen som postoperativ smärtlindring efter utfört kejsarsnitt. Detta har orsakat att flera anmälningar inkommit till Ansvarsnämnden för djurens hälso- och sjukvård angående tikar som blivit behandlade med carprofen och där djurägarna anser att valpar har gått förlorade på grund av behandlingen. Dessa djurägare har i första hand baserat sin anmälan på texten i FASS vet.

### **Syfte**

Syftet med detta arbete var att bestämma mängden carprofen i mjölk hos tikar som blivit kejsarsnittade och som behandlats postoperativt med carprofen.

Målet var att kunna erbjuda en förbättrad postoperativ smärtlindring för kejsarsnittade tikar.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Dräktighet

#### *Dräktighetens längd*

Längden på dräktigheten hos hund definieras som tiden från parning till förlossning och anges till  $63 \pm 7$  dagar (Nelson et al., 2009). Anledningen till att dräktighetstiden är så varierande beror på när parningen sker i förhållande till ägglossning. Eftersom äggen inte är befruktningssugliga förrän 2-4 dagar efter ägglossningen och att spermier hos hund har stor överlevnadsförmåga är det inte säkert att befruktningen av äggen sker i samband med parningen. Tikar uppvisar ett speciellt särdrag inom reproduktionen genom att de har en preovulatorisk luteinisering vilket gör att man kan mäta en progesteronökning redan innan ägglossning och bedöma optimal parningsdag (Nelson et al, 2009). Om dräktighetens längd beräknas från LH-toppen är den,  $65 \pm 1$  dagar och mätt ifrån ägglossning är den  $63 \pm 1$  dagar.

#### *Maternal fysiologi*

Tikens fysiologi förändras på många sätt under dräktigheten (Tranquilli et al, 2007). Blodvolymen ökar med ca 40%, andelen plasma ökar proportionellt sett mer än erytrocytmängden vilket sammantaget leder till en minskad hematokrit. Ökningen av blodvolymen ska kompensera för de stora mängder vätska och blod som förloras vid valpningen. Även hjärtfrekvensen och slagvolymen ökar vilket leder till en 30-50% ökning av hjärtminutvolymen. Under förlossningen ökar hjärtminutvolymen ytterligare med 10-25% på grund av den blodförlust som uppstår när placentorna släpper från myometriet.

Trycket från de abdominella organen på diafragma komprimerar brösthålan och minskar lungornas funktionella residualkapacitet allt eftersom livmodern tar mer plats i bukhålan (Tranquilli et al, 2007). Detta leder till en ökad andningsfrekvens och en ökad syreförbrukning med ca 20 % jämfört med icke dräktiga tikar.

Magsäcken ändrar sitt läge på grund av trycket från livmodern vilket leder till minskad motilitet och den ökande halten progesteron leder även till minskad tömningsfrekvens (McKelvey et al 2003). Detta resulterar i en ökad risk för kräkningar och regurgitation av maginnehåll.

Leverns och njurarnas funktion påverkas minimalt under dräktigheten (Tranquilli et al, 2007). Plasmaproteinkoncentrationen minskar men detta kompenseras av att totalt plasmaprotein ökar när blodmängden ökar.

#### *Fetal fysiologi*

Leverns enzymatiska system är ofullständigt utvecklat eller helt obefintligt hos neonatala valpar och det dröjer först 3 till 5 veckor innan metabolismen når samma nivåer som hos en vuxen individ (Ryan & Wagner, 2006).

### Normal förlossning

För att veta när en förlossning är onormal (dystoki) är det viktigt att känna till hur den normala valpningen går till (Nelson et al, 2009). Initieringen av förlossningen kan ses som en befrielse från hämmande effekter och rekrytering av faktorer som stimulerar myometriets



kontraktioner. Det anses vara fetal stress som står för igångsättningen av förlossningen och då framför allt på grund av näringsbrist via moderkakan (Nelson et al, 2009). De hämmande faktorerna inkluderar progesteron och relaxin och de stimulerande faktorerna inkluderar kortisol, prostaglandin och oxytocin. Nivåerna av fetalt kortisol, maternellt kortisol och prostaglandin ökar innan ingångsättningen av förlossningen. Prostaglandin orsakar luteolys vilket gör att nivåerna av progesteron, som är det viktigaste hormonet för att bevara dräktigheten, sjunker snabbt ca 24 timmar innan förlossningen startar. Prostaglandin stimulerar tillsammans med oxytocin myometriet att kontrahera. Oxytocin frisätts, bland annat genom tryck från valparna på cervix under utdrivningen. Även relaxin, som produceras av placentan för att minska kontraktioner i myometriet under dräktigheten, minskar drastiskt innan förlossningen.

Valpningen delas in i tre faser som namngivits efter vad som sker under respektive fas (Nelson et al, 2009). Under den första fasen, öppningsfasen, är tiken orolig, rastlös, hon hässjar och skakar. Under denna fas ska förlossningsvägarna mjukna och cervix ska dilatera för att ge möjlighet för valparna att passera. Öppningsfasen varar oftast i 6-12 timmar men kan vara längre för förstföderskor. Nästa fas är utdrivningsfasen och det är nu valparna ska komma ut. Myometriet och bukmuskulaturen är mycket aktiva vid utdrivningsfasen som pågår upp till 3- 6 timmar för hela kullen beroende på antalet valpar. Den sista fasen är efterbördsfasen som varar ca 5-15 min efter varje valps födelse.

## **Dystoki**

Dystoki betyder förlossningskomplikation och kommer ifrån grekiskans *dys* som betyder svår eller besvärlig och *tokos* som betyder födelse (Nelson et al, 2009). Prevalensen ligger uppskattningsvis runt 5-6 % för alla tikar av alla raser. Risken för att utveckla dystoki är högre hos chondrodystrofa raser. Vissa dvärghundsraser och mycket stora raser har också rapporterats ha mer problem med dystoki (Bergström et al., 2006). Mortaliteten för valpar från födsel till avvänjning ligger runt 12 % men varierar mellan 10 och 30% (Nelson et al, 2009). Av dessa förluster sker de flesta (65 %) i samband med förlossningen och under de första veckorna därefter.

Orsaken till dystoki kan vara maternell eller fetal men kan även vara en kombination av båda (Nelson et al., 2009). Den vanligaste orsaken är av maternell bakgrund och är primär värksvagheter (uterin inertia) som står för ca 60 % av dystokifallen (Nelson et al., 2009). Inertia betyder tröghet och definitionen av primär uterin inertia är avsaknad av värkarbete eller oförmåga att framkalla kontraktioner som leder till utdrivande av foster. Ärftliga faktorer anses vara en viktig orsak till primär värksvagheter då man har sett att problemet förekommer i högre frekvens inom vissa linjer. Värksvagheter kan också ses vid kullar med få valpar eller bara en valp men även stora kullar kan framkalla värksvagheter på grund av att livmodern tänjs ut så mycket att den inte kan kontrahera.

Vid sekundär värksvagheter har värkarbetet upphört efter ett normalt värkarbete vanligen på grund av uttrötning av myometriet som kan uppstå vid en mekanisk obstruktion, för trångt bäcken eller förvärvad förändring av bäckenet. Den vanligaste fetala orsaken till dystoki är felläge av foster som förekommer i ca 15 % av fallen (Nelson et al., 2009).

Misstanke om dystoki ska uppkomma om (Nelson et al, 2009):

- den normala dräktighetstiden är överskriden,
- en fullgången tik har missfärgade flytningar innan den första valpen har kommit,
- fostervattnet har gått för mer än två-tre timmar sedan utan att förlossningen har startat,
- tiken har haft svaga, oregelbundna värkar i mer än 2-4 timmar,
- tiken har haft starka oregelbundna värkar i mer än 20-30 minuter,
- tiken har varit i utdrivningsfasen i mer än 12 timmar utan att det föds någon valp,
- det har gått mer än två timmar sedan senaste valpen föddes,
- värkarbetet har avstannat innan alla valpar är födda.

## Diagnos

Diagnosen ställs med ledning av anamnes och klinisk undersökning av hunden i vilken ingår palpation av vagina (Bergström et al, 2006). Blodprov tas för att mäta halten calcium och glukos. Myometriets kontraktioner är beroende av den viktiga elektrolyten calcium (Nelson et al, 2009). Glukos är grundstenen i energimetabolismen och vid en utdragen förlossning finns det en risk att tiken är hypoglykemisk (Bergström et al, 2006). Vidare diagnostik med röntgen och ultraljud är av värde för att bestämma antal valpar, valparnas storlek, läge och status och för att utreda om det föreligger någon typ av obstruktion av förlossningsvägarna.

## Behandling

Beroende på orsak till dystokin finns olika behandlingsalternativ (Bergström et al, 2006). Vid primär värksvaghet behandlas tikarna medicinskt med calcium som ges intravenöst om calciumvärdet är lågt. Kalciumbehandlingen kompletteras med oxytocin. Om tiken har normalt calciumvärde behandlas hon enbart med oxytocin. Behandlingen kan upprepas om ingen effekt erhålls eller om en valp fötts och värkarbetet åter har avstannat. Vid hypoglykemi kompletteras behandlingen med glukos. Om tiken inte klarar av att fullfölja hela förlossningen trots medicinsk behandling eller om det föreligger en mekanisk obstruktion utförs kejsarsnitt. Tekniken för hur kejsarsnitt utförs tas inte upp i detta arbete men finns bra beskrivet i annan litteratur till exempel Small Animal Surgery, Fossum, 2007.

## Anestesi under kejsarsnitt

När beslut om kejsarsnitt tagits är situationen ofta akut eftersom tiken vanligen är uttröttad och valparna kan vara nedsatta (Tranquilli et al, 2007). I kombination med de fysiologiska förändringar tiken har ska dräktiga patienter ses som riskpatienter. Hjärtats reservkapacitet har minskat och därmed dess förmåga till kompensation. Lungfunktionen har försämrats och risken ökar för hypoventilation, hypoxi och hypercapné. Mängden inhalation- och lokalanestetika som behövs minskar vilket ger en ökad risk för överdosering med allvarliga konsekvenser som följd. Ett önskvärt anestesiprotokoll medger optimal analgesi och anestesi för tiken utan att påverka valparna. Detta är dock inte möjligt med tanke på att de farmaka som används för anestesi passerar blodhjärnbarriären där de verkar och därmed har samma egenskaper för att passera från placenta till foster. Att påverka tiken selektivt går inte och målet med anestesi blir istället att åstadkomma minimal påverkan på fostren så länge de är kvar i livmodern.

Ett av de vanligaste anestesiprotokollen vid kejsarsnitt på hund är induktion med propofol och underhåll med isofluran (McKelvey et al., 2003). Tikarna bör endast premedicineras om det föreligger särskilda skäl för detta. När valparna tagits ut ur livmodern ges tiken smärtlindring i form av en opioid vanligtvis buprenorfin eller som tidigare nämnts carprofen. Anestesi med propofol och isofluran ger samma valpöverlevnad som epiduralanestesi men ger högre valpöverlevnad i jämförelse med induktion där tiopental används. Epiduralanestesi kräver dock en viss kunskap och erfarenhet för att ge tillräcklig smärtlindring. Hunden måste också kunna ligga stilla vilket kan kräva sedering vilket talar för att propofol i kombination med isofluran är att föredra (Funkquist et al., 1997, McKelvey et al., 2003).

Sövda hundar kan också intuberas vilket är att rekommendera för att undvika aspiration vid eventuell regurgitation eller kräkning. Dräktiga patienter ska bedömas som om de hade full magsäck när det är okänt vad de har ätit de senaste timmarna (Tranquilli et al, 2007) . Intubering ger också möjlighet till assisterad ventilation vid tecken på hypoventilation (McKelvey et al, 2003).

## **Smärta – fysiologi och patologi**

Smärta är en subjektivt upplevd ogynnsam händelse orsakad av faktisk vävnadsskada, till exempel trauma, inflammation, cancer eller annan sjukdom (Rang et al, 2007). Definition av smärta hos våra djur är ”en obehaglig sensorisk upplevelse som utlöser motorisk skyddande beteende, leder till inläring av undvikande beteende och kan modifiera artspecifikt beteende inklusive socialt beteende” (Hedenqvist, 2009). Det finns två typer av smärta, akut smärta som är förknippad med akut vävnadsskada och som upphör när skadan läker och smärta som definieras som kronisk om den har funnits under längre tid än en månad. Vidare kan man dela in smärta efter vilken del av kroppen som påverkas, till exempel somatisk smärta som kommer från hud, sensor och muskler, visceral smärta som kommer från de inre organen, neuropatisk smärta som kommer från skador på CNS eller PNS samt ledsmärta, inflammatorisk smärta och cancersmärta.

Smärtan startar som en impuls i en liten del som kallas nociceptor eller med andra ord en smärtreceptor (Rang et al., 2007). Nociceptorer finns i perifer vävnad och är de fria nervändarna hos tunt myeliniserade A-fibrer och omyeliniserade C-fibrer. Nociceptorerna aktiveras vid potentiell mekanisk, termisk eller kemisk skada (Viñuela-Fernández et al., 2007). Nociceptorer skiljer sig från andra sorters mekaniska eller kemiska receptorer genom deras högre tröskelvärde för stimuli. Nociceptorerna ska bara aktiveras vid potentiell risk för skada inte av tryck eller värme generellt. Alla organ förutom hjärnan har nociceptorer.

### *Smärtimpulsen*

Smärtimpulsen kan delas upp i fyra delar där varje del kan påverkas med farmaka. Initiering av aktionspotential i nociceptorn är starten för nervimpulsen att fortplantas i nervfibern (Viñuela-Fernández et al., 2007). Transmission sker mellan synapser som leder nervimpulsen vidare. Modulering sker i ryggmärgen och består av omkoppling av nervfibrerna. Perception sker i hjärnan och är själva förmågan att känna smärtan (Rang et al, 2007). När smärtimpulsen nått hela vägen till högre centra i hjärnan kommer den leda till ett stresspåslag hos djuret. Sådana stresspåslag karaktäriseras av kardiovaskulära, metaboliska och endokrina

förändringar efter aktivering av sympatiska nervsystemet och frisättning av hormoner främst från binjurarna (Grant, 2006). Stresspåslaget syftar till att förbereda djuret inför ”flight or fight” genom djupt rotade fysiologiska mekanismer. Dessa mekanismer ger dock ingen fördel i kliniska situationer. Stresspåslaget är snarare negativt i slutändan och ger ökad sjuklighet, förlängda sjukhusvistelser och ökad dödlighet.

### *Sensitisering*

Vid massiv stimulering av smärtfibrer, genom exempelvis påverkan från många smärtsamma stimuli samtidigt, kan morfologiska förändringar ske som förstärker varje efterkommande signal om smärta (Grant, 2006). Detta kallas för sensitisering och den kan ske både perifert hos nociceptorerna och centralt i ryggmärg och hjärna. Sensitisering kan leda till att smärtsamma stimuli upplevs som mer smärtsamma än tidigare (hyperalgesi) och att tidigare icke-smärtsamma stimuli upplevs som smärtsamma (allodyni). Sensitiseringen kan även påverka kroppsdelar långt från skadan genom kontakt eller synapser mellan neuron på olika nivåer i ryggmärgen. Graden av sensitisering beror troligtvis på graden av smärtsamt stimuli från den ursprungliga skadan.

I de flesta fall har stimuleringen av nociceptorerna en kemisk bakgrund (Rang et al, 2007). Den akuta smärtan kan till exempel ha orsakats av mekaniska eller kemiska stimuli medan den fortsatta smärtan efter en skada, inflammation eller vid ischemiska förändringar i vävnaden beror på en förändrad kemisk situation runt de afferenta nervändarna. Bradykinin är en av de mest aktiva substanserna som produceras vid vävnadsskada. Bradykinin är mycket potent vid smärtreaktioner och kan självständigt orsaka smärta. Prostaglandin som frisätts vid inflammatoriska eller ischemiska processer orsakar inte självständigt smärta men förstärker kraftigt den smärtproducerande effekten av andra substanser som till exempel hydroxytryptamin och bradykinin som ger perifer sensitisering vilket uttrycks som hyperalgesi. Bradykinin kan även ge upphov till frisättning av prostaglandiner vilket skapar en självständigt stegrande sensitivitet för nociceptorerna.

Den totala smärtförmågan kan delas in i tre komponenter, nociception, medvetenhet och förändrat beteende (Grant, 2006). Vid jämförelse av djurs och människors smärtfibrer och nociceptorer har dessa visat sig vara nästan identiska. Medvetenheten av smärta är av naturliga skäl mycket lättare att mäta hos människa som kan beskriva sina som upplevelser jämfört med djur som inte kan prata. Däremot är beteendet en del som kan mätas hos djur för att få svar på hur smärtsam upplevelsen är genom att till exempel mäta hjärtfrekvens, blodtryck, reflexer och ofrivilliga rörelser vid smärtsamma stimuli (Grant, 2006).

### **Bedömning av smärta**

För att objektivt kunna bedöma smärta hos djur krävs goda kunskaper om djurs normala artspecifika beteenden i allmänhet och om den individuella patienten i synnerhet (Grant, 2006). Vid bedömning av symptom på smärta behövs även medvetenhet om att djur kan bli påverkade att förändra sitt beteende av många andra externa faktorer i miljön. Eftersom djur inte kan kommunicera sin smärta verbalt måste de observeras under en tillräckligt lång tidsperiod, både ostört, vid närmanden och genom palpation (Grant, 2006). Jämförelse kan ibland göras om motsvarande smärtsamma ingrepp finns på humansidan. Vid kirurgiska

ingrepp måste hänsyn även tas till den kirurgiska tekniken och kirurgens erfarenhet. Även individuella faktorer som påverkar smärtkänsligheten som sensitisering och annan sjukdom bör tas i beaktande.

## **Postoperativ smärtlindring**

Att ge smärtlindring till en tik med levande valpar efter utfört kejsarsnitt är en utmaning med tanke på risken för utsöndring av farmaka i mjölken som kan komma att påverka valparna (Tranquilli et al, 2007). Det finns studier som utförts på livsmedelsproducerande djur, främst nötkreatur, som beskriver utsöndringen av läkemedel i mjölk (EMEA, 2005). Informationen vi kan få från nötkreatur kan till viss del extrapoleras till andra djurslag med tanke på att mjölksyntesen i juverepitelet är likvärdig hos alla däggdjur (Sjaastad et al., 2003). Sammansättningen i mjölk av laktos, fett, protein och elektrolyter varierar mest beroende på utvecklingsgraden av avkomman vid födsel, men det är samma innehåll i mjölk från alla däggdjur dock i olika proportioner (Sjaastad et al., 2003).

De två olika läkemedelsgrupper som används för postoperativ analgesi är opioider och NSAID (Rang et al, 2007).

## **Opioider**

Opioider ger förutom smärtlindring även neurologisk påverkan i form av eufori, respiratorisk depression, nedsatt hostreflex och i vissa fall även illamående och kräkningar (Rang et al, 2007). Eufori är en viktig del av den analgetiska effekten därför att minskad oro och även minskade rörelser minskar smärtupplevelsen. Euforin påverkas av flera omständigheter. Patienter som är uppenbart stressade och oroliga visar påtaglig beteendeförändring medan patienter som har kronisk värk eller smärta vanligtvis inte uppvisar någon eufori. Skillnad finns även mellan olika opioider i fråga om biverkningar till exempel så har petidin rapporterats påverka sugbeteendet och vakenheten hos spädbarn efter upprepade doseringar i högre grad än morfin (Wittels et al, 1997). De beteendestörningar som kan ses vid behandling med opioider kan medföra att tiken tar sämre hand om sina valpar.

## **NSAID**

Gruppen NSAID är bland de mest använda läkemedlen vid smärtlindring (Rang et al, 2007). De terapeutiska egenskaper som NSAID har och som eftersträvas vid behandling är den antiinflammatoriska, analgetiska och antipyretiska effekten (Rang et al, 2007). De ger symtomatisk smärtlindring och minskad svullnad vid kroniska ledsjukdomar som osteoartrit och akut smärtlindring vid frakturer, stukningar och mjukdelsskador. De ger även smärtlindring under och efter kirurgiska ingrepp samt vid tandvärk och huvudvärk.

NSAID har dock även negativa och oönskade effekter som irritation av magsäcken, försämring av det renala blodflödet och påverkan på trombocyternas funktion vilket kan ge en ökad blödningstid (Rang et al, 2007). Andra biverkningar som kan förekomma vid behandling med NSAID är kräkning, diarré, inappetens, slöhet samt lever och njurskador (Fass, 2012).

NSAID verkar primärt genom att inhibera enzymet cyklooxygenas (COX) som katalyserar infogandet av molekyllärt syre i arakidonsyra som senare ska bilda prostanoider vilken

uppdelas i tromboxaner, prostacykliner och prostaglandin D, E och F (Ricketts, 1998). Det finns tre kända isoformer: COX-1, COX-2 och COX-3 (Rang et al, 2007). De former som är bäst beskrivna är COX-1 och COX-2 och i fortsättningen kommer endast de två formerna att diskuteras. COX-1 och COX-2 är lika i sin uppbyggnad. De delar över 60 % av gensekvensen och katalyserar samma biokemiska reaktion men det är stora och viktiga skillnader i uttryck och betydelse av dessa två isoformer av COX. COX-1 är ett grundläggande enzym som uttrycks i de flesta vävnader, även i trombocyter och som har en viktig roll inom homeostasen. Det är ansvarigt för produktionen av prostaglandin som är viktig för skydd av magsäckens slemhinna, trombocyternas aggregation, autoreglering av renalt blodflöde och initiering av förlossning. COX-2 är ett induktionsenzym som induceras vid inflammation. De inflammatoriska cellerna utsöndrar flertalet cytokiner, bland andra IL-1(Interleukin-1) och TNF- $\alpha$  (Tumour Necrosis Factor-alfa), när de aktiveras och dessa cytokiner inducerar COX-2 men även hypoxi i hjärnan och stress kan verka som stimuli till COX-2.

De första NSAID som producerades hämmar både COX-1 och COX-2 men graden av hämning av de två isoformerna varierar (Phizer Animal health, 2005). Det är antaget att den antiinflammatoriska och analgetiska effekten är kopplat till hämningen av COX-2 och de icke önskvärda effekterna är kopplade till hämningen av COX-1. Senare typer av NSAID är mer selektivt inriktade på att hämma COX-2 vilket är bra för att minska bieffekterna men det har även påvisats att selektiva COX-2-hämmare innebär en ökad kardiovaskulär risk (Rang et al, 2007). Specificiteten för COX-1 eller COX-2 är olika för de olika preparaten och skiljer sig även vid behandlingar av olika djurarter.

De olika önskvärda farmakologiska effekterna hos NSAID erhålls främst genom hämning av prostaglandin (Rang et al, 2007). Feber orsakas av en störning i hypotalamus temperaturregleringscenter, främst på grund av förekomst av bakteriella endotoxiner. Den antipyretiska effekten av NSAID hämmar prostaglandinproduktionen i hypotalamus och temperaturen kan återställas genom normala regleringsmekanismer som dilatation av ytliga kärl och svetting. En Inflammation kännetecknas bland annat av vasodilatation, ökad vaskulär permeabilitet och ökad cellinfiltration vilka orsakas av flera olika separata mekanismer. NSAID påverkar de funktioner som styrs av prostaglandin bland annat vasodilatation och ödem. NSAID dämpar smärta, svullnad och ökat blodflöde som är kopplat till inflammation men har liten eller ingen effekt på fortskridandet av den underliggande processen som orsakar inflammationen. NSAID påverkar inte andra aspekter av inflammation som leukocytmigration, sekretionen av lysosomala enzymer eller påverkan från fria radikaler som bidrar till vävnadsskada vid kroniska inflammationer. NSAID är effektiva mot lindrig till måttlig smärta framför allt om den orsakas av inflammation eller vävnadsskada.

Två verkningsätt för den analgetiska effekten hos NSAID finns beskrivna, perifer och central verkan (Rang et al, 2007). Den perifera effekten uppkommer genom en minskad produktion av prostaglandin vilket ger minskad sensitivitet för inflammatoriska mediatorer hos nociceptorerna. Genom att minska sensitiviteten hos nociceptorerna blir NSAID verksamma mot artroser, bursiter, muskulär och vaskulär smärta, tandvärk och postpartum smärta. Den centrala effekten är mindre uttalad. Inflammatoriska lesioner ökar frisättningen av prostaglandin i ryggmärgen vilket underlättar transmissionen av smärta i afferenta nervfibrer

till neuron i ryggmärgen. Hämning av prostaglandinproduktionen i ryggmärgen ger en minskad uppfattning av smärtan.

## **Carprofen**

Carprofen ingår i gruppen NSAID och används till flera djurslag såsom hund, katt och nöt (Ricketts et al, 1998).

Carprofen har en oral biotillgänglighet på 90 % (Phizer Animal health, 2005). Carprofen når den högsta genomsnittliga koncentrationen på 16,9 µg/ml i blodet, vid en peroral singeldos, en halv till tre timmar efter administrering. Vid enstaka subkutan injektion nås den högsta genomsnittliga koncentrationen på 8,0 µg/ml efter en och en halv till åtta timmar efter administrering (Clark et al., 2003). Den maximala genomsnittliga koncentrationen av carprofen vid steady-state för per oral och subkutan administrering skiljer sig inte lika mycket, 18,7 µg/ml inom en halv till tre timmar för per oral administrering och 14,7 µg/ml inom en och en halv till fyra timmar för subkutan administrering. Det finns dock inga bevis för att den fördröjda och lägre maxkoncentrationen vid singeldoser skulle vara kopplat till en sämre behandlingseffekt. Det finns heller inga bevis för att den lägre nivån vid steady-state för subkutan administrering skulle vara kopplat till sämre behandlingseffekt. Halveringstiden för carprofen är cirka åtta timmar och carprofen är mer än 99 % bundet till plasmaproteiner (Phizer Animal health, 2005). Carprofen metaboliseras främst via biotransformation i levern och metaboliterna utsöndras därefter snabbt via träck (70-80 %) och urin (10-20 %). En liten andel metaboliter verkar ha en enterohepatisk recirkulation.

Toxikologiska studier visar att carprofen tolereras väl i doser upp till fem gånger de rekommenderade under 52 veckor (Phizer Animal health, 2005). Det finns dock inga studier gjorda på dräktiga eller lakterande tikar eller valpar under sex veckor vilket betyder att försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Studier som utvärderar carprofen i mjölk hos behandlade nötkreatur har visat att nivåerna är under detekterbara (< 0,022 µg/ml) efter en enstaka subkutan injektion (Lohuis et al, 1991). Efter en experimentell induktion av mastit, uppmättes carprofen till låga nivåer i mjölken (0,16 µg/ml), 12 timmar efter en enstaka injektion och minskade sedan till under detekterbara gränser (< 0,022 µg/ml) efter 24 timmar. Jämfört med kontroldjur med inducerad mastit som inte behandlats med carprofen förbättrades flera parametrar signifikant. Hjärtfrekvens och rektaltemperatur sänktes och svullnaden över det affekterade området minskade. European Medicines Agency (EMA), som fastställer karenstider, har i ett flertal studier visat att utsöndring av carprofen i mjölk hos nötkreatur är extremt låg (EMA, 2005). Oftast ligger nivåerna under vad som är detekterbart (< 25 ng/ml) (Ludwig et al., 1989). Accepterat Dagligt Intag (ADI), som beräknas på det högsta uppmätta värdet av carprofen i mjölk vid intravenös behandling, är 49,6 ng/ml.

## MATERIAL OCH METODER

I studien ingick två tikar som blev kejsarsnittade på grund av dystoki vid Universitetsdjursjukhuset (UDS) vid Sveriges lantbruksuniversitet i Uppsala under sommaren och hösten 2011. Den ena tiken var en 4 år gammal Pomeranian (tik 1) och den andra var en 4 år gammal Cane corso (tik 2). Båda tikarna behandlades med carprofen (Rimadyl vet, Orion Pharma Animal Health, Sollentuna) postoperativt. Dosen var 4 mg/kg per dygn och gavs peroralt fördelat på två doseringstillfällen. Behandlingen pågick under 5 dagar med första behandlingsdag samma dag som kejsarsnittet utfördes för tik 1 och en dag senare för tik 2. Mjolkprover samlades manuellt från båda tikarna i Ependorf-rör. Tik 1 provtogs dag 3, 5 och 10 efter det utförda kejsarsnittet. Vid varje provtagningstillfälle samlades ca 1 ml mjölk från de bakersta spenarna. Tik 2, som inte hade levande valpar vid kejsarsnittet, provtogs endast en gång på dag 4 för att testa analysmetoden på hundmjölk. Mjolkproverna förvarades i en frys (ca -20° C) tills de transporterades för analys.

### Analysmetod

Det fanns ingen tillförlitlig analysmetod för att mäta carprofen i hundmjölk innan denna studie genomfördes. En analysmetod utvecklades därför av professor Ulf Bondesson vid Statens veterinärmedicinska Anstalt (SVA) i Uppsala för att kunna användas i denna studie. Metoden som användes var baserad på vätskekromatografi i kombination med tandemmasspektrometri (LC –MSMS). Förkortningen LC härrör ifrån engelskans *Liquid Chromatography* (Simonsen, 2005). Vätskekromatografi kommer ifrån grekiskans *chroma* som betyder färg och *graphein* som betyder att skriva och ordagrant blir översättning färgskrift och härrör från tidigare separation av färgade substanser med en vätskefas. LC är en separationsteknik där man vill kunna skilja olika molekyler ifrån varandra. Tekniken består av en stationär och en mobil fas. Den stationära fasen har till uppgift att binda till sig de olika molekylerna i provet och denna bindning sker olika starkt. Den mobila fasen, som är en vätska, ska få dessa substanser att separera under transporten genom den stationära fasen. Den mobila fasen kan vara en kombination av olika lösningsmedel som ska transportera provkomponenterna genom den stationära fasen som är packad i en kolonn. På detta sätt kan man få olika molekyler att vandra genom den stationära fasen, kolonnen, med olika hastighet och därmed passera kolonnen vid olika tidpunkter. Uppdelningen av komponenterna kan därmed erhållas.

För att visualisera resultaten från LC användes tekniken i kombination med masspektrometri (Simonsen, 2005). Masspektrometri bygger på att dela upp molekyler beroende på deras massa och laddning. Den molekyl som ska analyseras joniseras och sprayas in i masspektrometern. De joniserade molekylernas massa mäts och registreras. För att säkerställa att rätt molekyl bestäms gör man jämförelser med en referens av substansen. Då kan man se om passertiden och massan överensstämmer mellan standard och provkomponent.

Till 200 µL mjölk från hund tillsätts 50 µL intern standard (<sup>2</sup>H<sub>3</sub>-carprofen 0.27 µg/mL) och 1.0 ml. H<sub>2</sub>O (Bondesson, 2011). Allt blandades genom omrörning med Vortex i 1 min. Blandningen hälldes på en fastfaskolonn (Absolut kolonn; Nexus 3 mL760µg). Kolonnen behandlades med 1.0 ml. H<sub>2</sub>O varefter den torkades i 2 minuter med hjälp av vakuum.



Därefter eluerades kolonnen i ett centrifugrör med 1.0 ml. metanol. Metanolen indunstades med N<sub>2</sub> vid 50° C. Återstoden löstes i 100 uL av en blandning av 0.1% myrsyra i H<sub>2</sub>O och metanol (9:1) och fördes därefter över i vialer för analys med vätskekromatografi – tandemmasspektrometri.

Analysen av carprofen i extraherat prov utfördes genom injektion av 20 uL i en masspektrometer kopplat med vätskekromatografi (Bondesson, 2011). Instrumentet var en Waters Ultima Pt, kopplad med ett Acquity UPLC-system. Provet injicerades i en vätskekromatografisk kolonn, Acquity UPLC BEH Phenyl, 1,7 um; 2.1x50 mm. Kromatografin skedde med en gradient där sammansättningen av den mobila fasen varierade under analys tiden. Initialt bestod den mobila fasen av 0.1 % myrsyra och metanol i förhållandet 85:15 med en flödes hastighet av 200 uL/min. Efter 2 minuter förändras sammansättningen till förhållandet 10:90 vilket sedan behölls under resterande kromatografisk tid det vill säga upp till 5.5 minuter. Den mobila fasen electrosprayades in i masspektrometern och instrumentet var inställt på att detektera övergångar från masstalen 271,7 till 227,8 för carprofen och 274,8 till 230,8 för intern standard. Analysen utfördes med negativa joner med en konspänning av 35 eV och en kollisionens energi av 13 eV.

Som matris till standardkurvan användes 3 % mjölk eftersom något blankmaterial inte var tillgängligt (Bondesson, 2011). Genom att samtidigt analysera prover bestående av blank mjölk där man tillsatt kända koncentrationer av carprofen och att dessa genomgått samma behandling som provmaterialet användes dessa resultat till att bestämma koncentrationerna i de aktuella proverna.

## RESULTAT

Tik 1, som hade två levande valpar, visade inga kliniska tecken på postoperativ smärta under de 9 veckor som tiken följdes upp. Hon låg gärna på rygg med valparna på magen och valparna fick ”böka runt” när de skulle dia utan att hon reagerade. Hon visade heller inga tecken på postoperativa komplikationer som till exempel metrit eller mastit. Valparna var pigga under hela behandlingstiden och fram till dess att de lämnade uppfödaren vid nio veckors ålder. De visade gott sugbeteende och växte normalt. Tik 2, som hade dödfödda valpar, visade inte heller några tecken på postoperativa komplikationer under de veckor tiken följdes upp.

Nivåerna av halten carprofen i mjölkproverna som togs på tik 1 var lägst på dag 3 och 10 och högst på dag 5 efter kejsarsnittet. Tik 2 som inte hade några levande valpar vid kejsarsnittet provtogs bara vid ett tillfälle och då på dag 4. Tik 2 hade haft ordentlig mjölkproduktion fram till och med dag 3. Vid provtagningsstillfället på dag 4 hade laktationen avtagit markant och det sekret som kom ut vid provtagningsstillfället såg inte ut som ren mjölk. Anledningen till att tik 2 provtogs trots att hon inte hade levande valpar var för att ”testköra” analysmetoden.

*Tabell 1. Koncentrationen av carprofen i mjölk hos en lakterande tik mätt vid tre tillfällen efter utfört kejsarsnitt*

		<i>Carprofen (ng/ml)</i>
<b>Tik 1</b>		
	<i>dag 3</i>	<i>&lt; 1,18</i>
	<i>dag 5</i>	<i>3,56</i>
	<i>dag 10</i>	<i>&lt; 1,18</i>

## DISKUSSION

Initialt var syftet med studien att mäta mängden carprofen i mjölk från 10 lakterande tikar som postoperativt behandlats med carprofen efter utfört kejsarsnitt. Eftersom hundarna skulle provtas i hemmet vid tre olika tillfällen utfördes studien av praktiska skäl på hundar som behandlats vid Universitetsdjursjukhuset vid SLU i Uppsala. Personalen vid djursjukhuset informerades om studien vid ett personalmöte. Trots detta uppstod problem när ansvaret för behandlingen hamnade på den enskilda veterinären, eftersom det var privatägda patienthundar som skulle delta i studien. Flertalet av veterinärerna som under den här perioden tjänstgjorde vid UDS var inte villiga att behandla kejsarsnittade tikar med carprofen beroende på att tillverkaren av Rimadyl avråder från att ge preparatet till lakterande tikar. Detta resulterade i att endast en hund blev behandlad med carprofen under den begränsade tid som studien pågick (tik 1). Ytterligare en hund behandlades i syfte att utvärdera den metod som sattes upp

för studien (tik 2). Den hunden hade fått dödfödda valpar varför vi utgick ifrån att hennes mjölkproduktion skulle avta kort tid efter kejsarsnittet. Vid provtagningsstillfället hade mjölkproduktionen avtagit markant och det gick endast att få ut en mindre mängd sekret som användes till att testköra metoden.

Resultaten från proverna som togs från hund 1 visade mycket låga värden av carprofen i mjölken vilket väl överensstämmer med tidigare publicerade studier som utförts på nöt(Lohuis et al, 1991). I en studie som utfördes på hanhundar av rasen beagle uppmättes nivåerna av carprofen i plasma till 14,7 -18,7 µg/ml under steady-state beroende på administreringsätt (Clark et al. 2003). Detta kan jämföras med de högsta nivåerna i mjölk på tik 1 som uppmättes till 3,56 ng/ml. Skillnaden är mer än en tiopotens, alltså 1000 gr högre nivåer i plasma än vad som utsöndrades i mjölken. Önskvärt vore att mäta carprofen i både plasma och mjölk hos samma individer.

Enligt Lohuis et al (1991), som uppmätte < 0,022 µg/ml i ”frisk” mjölk från ko och 0,16 µg/ml i mastitmjölk, definierades 160 ng/ml (0,16 µg/ml) som låga nivåer. Enligt Ludwig et al. som uppmätt nivåerna av carprofen i mjölk generellt till under detekterbara (< 25 ng/ml) definierade resultatet som ringa utsöndring. I denna pilotstudie mättes nivåerna av carprofen som högst till 3,65 ng/ml hos den lakterande tiken med levande valpar vilket kan anses motsvara mycket låga nivåer av carprofen som utsöndrades i mjölken.

I en studie där man jämfört halten carprofen i mjölk mellan kor som var friska med kor med juverinflammation (mastit) sågs en lindrig ökning i carprofennivåerna i mastitmjölken jämfört med den ”friska” mjölken. Sannolikt råder samma förhållanden hos hund vilket man bör ha i åtanke när man överväger att behandla valptikar med carprofen

Valpdödligheten hos hund anges i litteraturen vara cirka 30 % räknat från födelse till avvänjning (Nelson et al., 2009). De tikägare som har anmält sin behandlande veterinär till Ansvarsnämnden för djurens hälso- och sjukvård var sannolikt inte medvetna om detta när de gjorde sin anmälan. I många fall kommer en eller flera valpar inte att överleva till åtta veckors ålder vilket kan upplevas som negativt eftersom vinsten från uppfödningen minskar.

Den största enskilda parametern för att utveckla komplikationer vid dystoki är tiden. En utdragen förlossning gör att båda tik och valpar försvagas vilket ger valparna sämre möjligheter att överleva och tiken ökad risk för att få komplikationer som till exempel metrit och mastit. Det kan vara mycket värt att istället påverka tidsfaktorn som sannolikt ger högre valpdödlighet än vad carprofen som smärtlindrande preparat ger. Här behövs mer utbildning och information till såväl djurägare som kliniskt verksamma smådjursveterinärer.

Analgesi har historiskt sett varit ett outvecklat område vad avser både djur och barn. Dessa har behandlats på ett likartat sätt ända fram till sent 1900-tal. Det var först på 1980-talet som man helt slutade att utföra kirurgiska ingrepp på barn utan anestesi eller med bara neuromuskulära blockare. Att förmänskliga djurs beteende ifråga om smärta är relativt vanligt. Till exempel är det många som tror att djuren ska vokalisera när de upplever smärta

som vi människor gör när vi klagar. De flesta djur ”klagar” dock inte sannolikt som en ren överlevnadsinstinkt. Missförstånd uppstår när symtomen på smärta inte överensstämmer med de förväntade symtomen på smärta med risk för att djuren inte får den smärtlindring som de kan behöva.

Vid utvärdering av behovet av smärtlindring efter kejsarsnitt kan etologiska studier vara av värde att genomföra. Genom att postoperativt iaktta och mäta till exempel andningsfrekvens, hjärtfrekvens, reflexer, ofrivilliga rörelser, tryckkänslighet, värme, svullnad runt såret etc. kan en indikation erhållas på den mängd smärta som tikarna upplever. Detta kan i sin tur jämföras med tikar som får smärtlindring för att se om några objektiva skillnader kan påvisas. För att kunna utvärdera ett djurs beteende är det viktigt att känna till det aktuella djurslagets normala beteenden i olika situationer för att veta vad som är onormalt.

Vidare behövs större farmakologiska studier för att kunna dra slutsatser om hur mycket carprofen som verkligen utsöndras i mjölken och riskerar att påverka valparna.

Ett nästa steg i processen är att utveckla studien till att omfatta fler tikar innan man kan uttala sig om carprofen kan användas som smärtlindring till lakterande tikar. Dessa tikar behöver inte kejsarsnittas om målet är att endast mäta utsöndrad carprofen i mjölk. Om försöket däremot ska kombineras med studier om postoperativ smärta är det nödvändigt att använda tikar som blivit kejsarsnittade. Målsättningen bör vara att inom en snar framtid kunna ge kejsarsnittade tikar den adekvata smärtlindring de behöver för att kunna ta hand om sina valpar på bästa möjliga sätt.

## **KONKLUSION**

Materialet i denna studie var för litet för att några säkra slutsatser skulle kunna dras från resultaten. Resultatet antyder dock att carprofen endast utsöndras i en liten mängd via mjölken hos lakterande tikar vilket överensstämmer med studier utförda på andra djurslag. För att säkerställa resultaten bör en liknande studie utföras på en betydligt större försöksgrupp.

## **TACK**

Jag vill tacka min handledare Anne-Sofie Lagerstedt som har hjälpt mig genom den här resan. Jag vill även tacka Ulf Bondesson på SVA för att ha tagit fram en metod för att kunna analysera carprofen i mjölk och för att Ulf svarat på alla mina frågor. Jag vill tacka min familj och mina vänner som stöttat mig genom hela veterinärbildningen och gjort det möjligt för mig att komma så här långt och nu även klarat av den sista delen för att kunna ta examen.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Bergström. A., Fransson. B., Lagerstedt. A-S., Olsson. K., (2006) Primary uterine inertia in 27 bitches: aetiology and treatment. *Journal of small animal practice*, 47, pages 456-460.
- Bergström A., Nodtvedt A., Lagerstedt. A-S., Egenvall A. (2006). Incidence and breed predilection for dystocia and risk factors for cesarean section in a Swedish population of insured dogs. *Veterinary Surgery Volume: 35, Pages: 786-791*
- Bondesson, U., Personligt meddelande, 2011.
- Clark, T.P., Chieffo, C., Huhn, J.C., Nimz, E.L., Wang, C., Boy, M.G., (2003) The steady-state pharmacokinetics and bioequivalence of carprofen administered orally and subcutaneously in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics*, 26, pages 187-192
- Dowling. G., Malone. E., Harbison. T., Martin. S., (2010) Analytical strategy for the determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs in plasma and improved analytical strategy for the determination of authorised and non-authorised non-steroidal anti-inflammatory drugs in milk by LC-MS/MS. *Food Additives and Contaminants. Volume 27, No. 7, July 2010, Pages: 962-982*
- EMEA (2005) COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, CARPROFEN (Extension to dairy cattle) SUMMARY REPORT (3), *EMEA/MRL/914/04-FINAL*, November 2004
- Fossum. T.W., Hedlund. C.S., Johnsson A.L., Schulz. K.S., Seim. III. H.B., Willard. M. D., Bahr. A., Carrol. G. L., Small Animal Surgery. (2007) *Mosby Elsevier 3<sup>rd</sup>. Missouri, USA, pages 718-720*
- Funkquist, M. E., Nyman, G. C., Löfgren A-M. J., Fahlbrink, E. M. (1997) Use of propofol-isoflurane as an anesthetic regimen for cesarean section in dogs. *Journal of the American Medical Association, Volume: 211 Number: 3 August 1 pages: 313-317.*
- Grant, D., (2006) Pain management in small animals. *Butterworth Heinemann Elsevier. Pages: 30-32,*
- Gendler, A., Brouman, J.D., Graf, K.E., Canine Dystocia (2007): Medical and Surgical management. *Compendium on Continuing Education for Veterinarian, Vol 29(9) September 2007, pages: 551-561*
- Hedenqvist, P., Föreläsning: Smärta hos djur. SLU, Biovitrum AB, September 2009.
- Lohuis, J.A., Van Werven, T., Brand, A., et al (1991) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen, a non-steroidal anti-inflammatory drug, in healthy cows and cows with *Escherichia coli* endotoxin - induced mastitis. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, Volyme 14, Number 3, September, Pages 219-229*
- Ludwig, B., Jordan J.C., Rehm, W.F., Thun. R., (1989) Carprofen in veterinary medicine. I. Plasma disposition, milk excretion and tolerance in milk-producing cows. *Schweiz Arch Tierheilkd. 1989;131(2):99-106*
- Tranquilli, W.J., Thurmon, J. C., Grimm, K. A., (2007) Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia. *Blackwell publishing, Iowa, USA, pages 955-966*
- McKelvey, D., Hollingshead K.W. (2003) Veterinary Anesthesia and Analgesia. *Mosby inc. USA, 3<sup>rd</sup>, pages: 251-253*
- Nelson, R.W., Couto, C. G., Grauer. Hawkins. Johnson. Lappin. Scott- Moncrieff. Taylor. Ware. Watson. Willard. (2009) Small Animal Internal Medicine *Mosby Elsevier, Missouri, USA, 4<sup>th</sup>, pages 930-935*

- Phizer Animal Health. Rimadyl®(Carprofen) Sterile Injectable Solution. *Product information. Phizer inc. NY, September 2005*
- Plumb, D.C., Plumb's veterinary Drug Handbook, 6<sup>th</sup> ed (2008) *pages 136-138, 588-593*
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J., (2007) Rang et al's Pharmacology. *Churchill Livingstone Elsevier 6<sup>th</sup> ed, USA, pages: 226-230*
- Ricketts, A. P., Lundby. K. M., Siebel. S. B., (1998) Evaluation of selective inhibition of canine cyklooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American Journal of veterinary research 59:11 pp 1441-1446, November*
- Ryan, S.D., Wagner, A. E., (2006) Cesarean Section in Dogs: Anesthetic Management. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian, Volume 28(1) January pages: 44-54*
- Ryan, S.D., Wagner, A. E., (2006) Cesarean Section in Dogs: Physiology and Perioperative Considerations. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian, Volume 28(1) January pages: 34-41*
- Simonsen, F., (2005) Analystekniker: Instrument och metoder. Studentlitteratur Lund. Narayana press, Danmark. Kapitel 15-16. Sid: 257-280
- Viñuela-Fernández, I., Jones, E., Welsh, E.M., Fleetwood-Walker, S.M., (2007) Pain mechanisms and their implication for the management of pain in farm and companion animals. *The Veterinary Journal 174 (2007) 227-239*
- Sjaastad, Ø.V., Hove, K., Sand, O., (2003) Physiology of Domestic Animals. *Scandinavian Veterinary Press, Oslo, pages: 672-693*
- Wittels, B., Glostén, B., Faure, E.A., et al. (1997) Postcesarean analgesia with epidural morphine and intravenous patient-controlled analgesia: Neurobehavioral outcomes among nursing neonates. *Anesthesia and Analgesia 85: pages 600-606*

## **Elektroniska dokument**

- Läkemedelsverket (2011) Karenstider för veterinärläkemedel. [online]. Tillgänglig: [http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/forskrivning/vet-karenstider/gk\\_karenstider\\_2011-10-14.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/forskrivning/vet-karenstider/gk_karenstider_2011-10-14.pdf) [2011-12-12].
- Fass (2012) Rimadyl® vet, Orion Pharma Animal Health [online]. Tillgänglig: [http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel\\_produk.t.jsp?NplIID=20040604000130&DocTypeID=4](http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produk.t.jsp?NplIID=20040604000130&DocTypeID=4) [2012-01-25].