



Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# Premedicinering och perioperativt stressvar hos hundar

*Therese Svedehag*



---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 34

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2012

---



Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## Premedicinering och perioperativt stressvar hos hundar

Premedication and perioperative stress response in dogs

*Therese Svedehag*

**Handledare:**

Mia Holmberg, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

**Examinator:**

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2012

**Omslagsbild:** Jeannine Jettchen

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 34  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

**On-line publicering:** <http://epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** Perioperativt stressvar, premedicinering, sedativa läkemedel, analgetika, antikolinergika, dopaminantagonister, alfa2-agonister, opioider

**Key words:** Perioperative stress response, premedication, sedatives, analgesics, anticholinergics, dopamine antagonists, alfa2-agonists, opioids

## **INNEHÅLLSFÖRTECKNING**

SAMMANFATTNING	s. 1
SUMMARY	s. 2
INLEDNING	s. 3
MATERIAL OCH METODER	s. 3
LITTERATURÖVERSIKT	s. 4
Perioperativt stressvar	s. 4
Aktivering av sympatiska nervsystemet	s. 4
Endokrint stressvar	s. 4
Immunologiska och hematologiska ändringar	s. 5
Premedicinering	s. 5
Sedativa läkemedelsklasser	s. 6
Dopaminantagonister	s. 6
Alfa2-agonister	s. 7
Analgetika	s. 8
Antikolinergika	s. 10
DISKUSSION	s. 13
REFERENSLISTA	s. 15

## **SAMMANFATTNING**

En operation framkallar en icke önskvärd fysiologisk reaktion hos patienten som benämns som kroppens stressvar. Stressvaret innebär att sympatiska nervsystemet aktiveras och att endokrina ändringar erhålls, bland annat minskning i sekretionen av TSH och insulin samt ökning i sekretionen av ACTH, kortisol och ADH.

En viktig uppgift för en veterinär är att välja premediceringsläkemedel innan en operation. Premedicineringsläkemedel har som främsta uppgifter att motverka det perioperativa stressvaret hos djuret, minska smärta och förstärka anestesimedlens effekt. Syftet med det här arbetet är att beskriva vad som händer i kroppen vid ett perioperativt stressvar och hur svaret kan motverkas med hjälp av premediceringsläkemedel.

Premedicineringsläkemedel väljs och kombineras från klasserna sedativa, analgetika och antikolinergika. De vanligaste använda sederande läkemedlen på svenska veterinärkliniker är dopaminantagonisten acepromazin och alfa2-agonisten medetomidin. De kan med fördel kombineras med analgetiska opioider för att få ökade sederande egenskaper.

En studie kom fram till att acepromazin i kombination med metadon ger bäst sedering och minst biverkningar. Fördelar med acepromazin, förutom den sederande effekten, är att det är antiemetiskt, vilket förebygger opioidinducerade kräkningar effektivt. Dock ger acepromazin perifer vasodilatation och som svar på det kan en ökad hjärtfrekvens erhållas och i allvarigare fall ett kraftigt blodtrycksfall. Därför bör inte acepromazin administreras till hundar som är hypovolemiska eller har en hypotension, inte heller till gamla eller högrisk patienter.

Medetomidin ger sedering, analgesi och muskelavslappning. Medetomidins sederande effekt kan bevaras i många timmar, medan analgesin är mer kortlivad. Vid längre operation är kombination ihop med analgetika, t.ex. en opioid, ett måste. En studie visade att kombinationerna medetomidin-hydromorfin och medetomidin-butorfanol gav en förbättrad analgesi och sedering. Det bör dock observeras att medetomidin påverkar cirkulation och respiration negativt. Inom några minuter efter att medetomidin administreras erhålls bradykardi. Ett sätt att effektivt förebygga bradykardi är att administrera antikolinergikan atropin minst 5 minuter innan medetomidin administreras.

## **SUMMARY**

An operation produces an undesirable physiological response referred to as the body's stress response. The stress response involves activation of the sympathetic nervous system and endocrine changes such as reduction in the secretion of TSH and insulin, and increase in the secretion of ACTH, cortisol and antidiuretic hormone.

A big challenge for a veterinarian is to choose the right premedication to achieve a balanced anesthesia and a decrease in stress response and pain. Premedication is selected and combined from the pharmaceutical classes sedatives, analgesics and anticholinergics. The aim of this literature review is to describe the physiological changes that occur during a perioperative stress response and how premedication can be used to counteract the stress response.

The most commonly used sedative drugs in veterinary clinics in Sweden are the dopamine antagonist acepromazine and the alpha<sub>2</sub>-agonist medetomidine. They can be combined with an analgesic opioid to increase their sedative properties. One study established that acepromazine in combination with methadone seems to give the best sedation and minimum adverse effects. A benefit of acepromazine, in addition to being sedative is that they have anti-emetic effect, which effectively prevents opioid induced vomiting. However, acepromazine gives peripheral vasodilatation, an increased heart rate and in severe cases, excessive hypotension. This is why acepromazine should not be administered to hypovolemic dogs or dogs with hypotension, and not to old or high-risk patients.

The main qualities of medetomidine are that it is sedative, analgesic and muscle relaxant. The sedative effect of medetomidine may be kept for several hours, whereas the analgesia is more short-lived. To get a prolonged analgesia, medetomidine can be combined with an analgesic, such as an opioid. One study found that combinations of medetomidine-hydromorphone and medetomidine-butorphanol gave an enhanced analgesia and sedation. It should be noted that medetomidine has negative effects on the circulation and respiration. Within minutes after a medetomidine administration bradycardia is obtained. One way to effectively prevent bradycardia is by administering anticholinergic atropine at least 5 minutes before medetomidine is administered.

## INLEDNING

En operation framkallar en icke önskvärd fysiologisk reaktion hos patienten som bland annat är associerad med ändringar i kardiovaskulära funktionerna och hormonsekretionen. Denna reaktion benämns som kroppens stressvar (Huttunen et al., 2002). En av de största utmaningarna för en veterinär är att välja en så balanserad anestesi det går för att dämpa stressvaret och även positivt påverka sin patients smärtnivå pre, peri- och postoperativt. Val av premediceringsläkemedel är då essentiellt. Premedicineringsläkemedel väljs och kombineras ur följande grupper; sedativa/lugnande (alfa2-agonister, dopaminantagonister och benzodiazepiner), analgetika (opioider och NSAID) och antikolinergika. Det är en balansgång mellan de positiva och de negativa effekterna som de sedativa läkemedlen ger. Målet är att maximera kvalitén på sedering, analgesi och anestesi och samtidigt minimera de negativa bieffekterna (Keegan & Kuo, 2004).

Denna litteraturöversikt tittar närmare på vad som händer i kroppen vid ett perioperativt stressvar och hur svaret kan motverkas med hjälp av sedativa dopaminantagonister och alfa2-agonister. Fokus ligger på svenska veterinärklinikers mest använda läkemedel inom de klasserna, vilket är dopaminantagonisten acepromazin och alfa2-agonisten medetomidin och hur de kan kombineras med analgetika och/eller antikolinergika för att erhålla den optimala anestesi.

## MATERIAL OCH METODER

De databaser som användes till denna litteraturöversikt var PubMed och Web of Knowledge. I ämnesraden på Web of Knowledge användes sökorden "effects of acepromazine AND vomiting AND opioid", "perioperative stress response AND medetomidine AND acepromazine" och "medetomidine AND butorphanol AND dogs". Sökorden som användes i PubMeds databas var "medetomidine AND atropine AND dogs", "acepromazine AND blood pressure AND dogs". Artiklar hittades även i andra artiklars referenslistor. Böckerna *Veterinary anaesthesia* och *Veterinary anesthesia and analgesia* lånades på veterinärmedicinska biblioteket vid Statens Veterinärmedicinska Anstalt.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Perioperativt stressvar

I en artikel av Desborough (2000) beskrivs kroppens stressvar som den systemiska reaktion som fås i kroppen under en operation. Stressvaret omfattar aktivering av det sympatiska nervsystemet, ett endokrint stressvar samt immunologiska och hematologiska ändringar.

#### ***Aktivering av sympatiska nervsystemet***

Hypothalamus aktiveras av det sympatiska autonoma nervsystemet och det resulterar i en ökad sekretion av katekolaminer från binjuremärgen och noradrenalin från presynaptiska nervterminaler. Den ökade sympatiska aktiviteten ger takykardi och hypertension. Sympatiska nervsystemet aktiverar även RAAS; renin-angiotensin2-aldosteron-systemet. Nettoeffekten av aktiveringen blir att Na<sup>+</sup>- och vattenreabsorptionen ökar i njurarnas distala tubuli för att vätskevolymen och kardiovaskulära homeostasen ska förbli stabil. Även ADH (antidiuretiskthormon) bidrar till detta, se nedan.

#### ***Endokrint stressvar***

Det endokrina stressvaret aktiveras av afferenta neurala impulser från operationsstället. Impulserna förs längs sensoriska nervbanor till ryggmärgen och sedan vidare till hypothalamus. Hypothalamus påverkar hypofysens sekretion, vilket leder till sekundära effekter på utsöndringen från målorgan i kroppen.

#### ***Adenohypofysen***

Adenohypofysen ökar ACTH-sekretionen, vilket leder till en ökning av kortisol. Kortisolkoncentrationen regleras vanligtvis av en feedback-mekanism, vilket innebär att ACTH inhiberas vid en ökad plasmakoncentration av kortisol. Under en operation verkar dock detta inte fungera, vilket resulterar i förhöjda halter av både ACTH och kortisol. En operation är således en potent aktivator av kortisol och en ökad plasmakoncentration kan mätas inom minuter efter operationens start. Detta måste justeras med läkemedel eftersom kortisol initierar proteinnedbrytning, glukoneogenes, lipolys och inhiberar cellers glukosanvändning. Kortisol har också anti-inflammatoriska egenskaper genom att inhibera ackumulering av makrofager och neutrofiler till inflammationsområden och kan även påverka syntesen av inflammatoriska mediatorer som prostaglandiner.

Adenohypofysen minskar även TSH-sekretionen, vilket ger minskning av thyroideas hormon T<sub>3</sub> (tri-jodtyronin) och T<sub>4</sub> (tyroxin). Dessa hormon stimulerar syrekonsumtionen hos de flesta metaboliskt aktiva vävnader i kroppen med undantag av hjärna, mjälte och adenohypofysen. Resultatet av minskningen blir en minskad metabolism och värmeproduktion.

### *Neurohypofysen*

Neurohypofysens sekretion av ADH ökar i samband med en operation. ADH verkar direkt på njurarna och initierar vattenretention och en ökad urinkoncentrering. Denna ökning av ADH kan bibehållas i 3-5 dagar efter en operation beroende på operationens storlek och om det tillkommer eventuella komplikationer.

### *Pancreas*

Insulin är ett anabolt hormon som utsöndras från pancreas beta-celler efter foderintag. Insulin har till uppgift att initiera upptag av glukos till muskel/fettvävnad, omvandla glukos till glykogen/triglycerider, stimulera glykogenbildningen i levern och inhibera proteinkatabolismen och lipolysen. Under en operation minskar insulinkoncentrationen och ett underskott av insulin uppstår. Dessutom erhåller cellerna en insulinresistens, vilket medför att deras vanliga svar på insulin misslyckas.

## **Immunologiska och hematologiska ändringar**

### *Cytokinproduktion*

Cytokiner är en grupp proteiner som produceras av aktiverade leukocyter, fibroblaster och endotelceller som svar på vävnadsskada. De utgör en stor roll i att mediera och bibehålla det inflammatoriska svar som uppstår vid en operation eller skada. De cytokiner som huvudsakligen frigörs från aktiverade makrofager och monocyter vid framförallt mer omfattande operationer är IL-1 och TNF-alfa, som i sin tur stimulerar frigörning av IL-6.

### *Akutfasreaktion*

Cytokin IL-6 har ansvar för induceringen av de systemiska ändringar som mer är känt som en akutfasreaktion. Inom 30-60 minuter efter en operations start ökar plasmakoncentrationen av IL-6 och blir signifikant efter 2-4 timmar. Hur stor ökningen blir beror på graden av vävnadsskada som operationen innebär, ökningen blir större ju mer omfattande operationen är. Akutfassvaret innebär ett flertal förändringar. Levern börjar producera akutfasproteiner som är ett samlingsnamn för bland annat C-reactive protein (CRP), fibrinogen,  $\alpha$ 2-makroglobulin med flera. Dessa proteiner agerar inflammatoriska mediatorer, anti-proteinaser och har del i vävnadsläkningen. Leverns produktion av andra proteiner som albumin och transferrin minskar under akutfassvaret, vilket leder till minskade koncentrationer av cirkulerande katjoner som zink och järn i blodet.

## **Premedicinering**

Premedicineringen har till syfte att framförallt:

- Minska stress/rädsla hos djuret och motverka det uppkomna stressvaret (Benson et al., 2000).
- Minska och förebygga smärta och obehag under operation och den postoperativa perioden. Förhindrar även ”wind-up” dvs. sensitisering av perifera nervfibrer orsakad av upprepad stimulering, vilket leder till en successivt ökad smärta (Benson et al., 2000).



- Förstärka anestesimedlens effekt, vilket medför att dosen läkemedel som behövs för att inducera och underhålla anestesi minskar (Alderson et al., 2010).
- Motverka anestesimedlens bieffekter t.ex. muskelstyvhet orsakat av ketamin (Hollingshead & McKelvey, 2003).

## **Sedativa läkemedelsklasser**

### ***Dopaminantagonister***

Dopaminantagonister används frekvent inom veterinärmedicinen. Alla läkemedel inom denna klass har en stor bredd av centrala och perifera effekter, dock skiljer sig graden av aktivitet mellan substanserna (Clarke & Hall, 1991).

#### *Verkningsmekanism*

Dopaminantagonister blockerar dopaminreceptorer, men även histamin1-, muskarin3-, 5HT- och alfa1-receptorer. Blockeringen av alfa1-receptorer ger en oönskad vasodilatation som resulterar i ett blodtrycksfall och efterföljande hypotension (Alderson et al., 2010).

#### *Kliniska effekter*

Dopaminantagonisters kliniska fördelar:

- Sederande - dopaminantagonisterna påverkar retikulära aktiveringscentrat i hjärnan, vilket ger sedering i upp till 24h vid högre doser (Hollingshead & McKelvey, 2003). Gradens av sedering skiljer sig dock markant mellan de olika substanserna (Clarke & Hall, 1991). Sederingen minskar patientens upplevda stress eftersom förmågan att uppfatta stressfaktorer minskar (Benson et al., 2000).
- Antiemetisk effekt - dopaminantagonister hjälper till att förhindra kräkningar under anestesi (Brotherson et al., 2004). De är speciellt effektiva mot opioid-inducerade kräkningar (Clarke & Hall, 1991).
- Antiarytmisk effekt - vissa anestesimedel ger hjärtarrytmier som kan leda till en minskad cardiac output. Dopaminantagonisterna motverkar till viss del detta.
- Antihistamin effekt - dopaminantagonisterna förhindrar frigöring av histamin och hjälper därmed till att hindra eventuella allergiska reaktioner (Brotherson et al., 2004).
- De är effektiva och har en bred säkerhetsmarginal (Hollingshead & McKelvey, 2003).

Dopaminantagonisters kliniska nackdelar:

- Cirkulations- och respirationspåverkan - dopaminantagonisterna ger perifer vasodilatation (Brotherson et al., 2004) och som svar på det kan en ökad hjärtfrekvens erhållas och i allvarigare fall ett kraftigt blodtrycksfall (Huttunen et al., 2002). Vasodilatationen kan även resultera i ökad värmeförlust som kan leda till hypotermi (Hollingshead & McKelvey, 2003).
- Persolighetspåverkan - dopaminantagonister kan i vissa fall ge excitation istället för sedering (Brotherson et al., 2004).
- Saknar analgetiska egenskaper (Huttunen et al., 2002).
- Antidot saknas och hundar av rasen boxer är känsliga för dopaminantagonister (Hollingshead & McKelvey, 2003).

### *Acepromazin (Plegicil vet.)*

Dopaminantagonisten acepromazin är en av de mest använda sedativa premediceringssubstansen på veterinärkliniker i Sverige. Acepromazin ger en markant sedering och jämfört med många andra dopaminantagonister fås sällan excitation (Clarke & Hall, 1991). Den allvarligaste biverkningen acepromazin ger är en snabb sänkning av blodtrycket. Baumgartner et al. (2005) utförde en studie på tolv friska hundar med syfte att undersöka effekterna på systoliska/diastoliska blodtrycket, hjärtfrekvens och andningshastighet efter administrering av i acepromazin i låg dos. Resultatet blev att acepromazin orsakade en signifikant minskning av blodtrycket och fem av hundarna fick andningspåverkan. Hjärtfrekvensen hos hundarna påverkades inte nämnvärt. Slutsatsen blev därför att acepromazin inte bör administreras till hundar som är hypovolemiska eller har en hypotension, inte heller till gamla eller högriskpatienter.

### **Alfa2-agonister**

Olika alfa2-agonister utövar överlag liknade effekter, dock förekommer skillnader i verkningstid och omfattning av bieffekter (Clarke & Hall, 1991).

#### *Verkningsmekanism*

Alfa2-agonister stimulerar alfa2-receptorer (autoreceptorer) som finns presynaptiskt i alla nerv-effektorceller i sympatiska autonoma nervsystemet. En stimulering innebär en minskad exocytos av transmittorsubstansen noradrenalin, då alfa2-receptorer är negativt kopplade till adenylatcyklas. Detta leder till en minskning av cAMP och då kan ingen fosforylering av kalciumkanaler ske och därmed ingen exocytos av kalcium. Frånvaro av kalcium gör att nervsignalen inte kommer att kunna fortgå.

#### *Kliniska effekter*

Alfa2-agonisters kliniska fördelar:

- Sederande och analgetiska, vilket minskar stress (Keegan & Kuo, 2004) (inhiberar ACTH/kortisol (Benson et al., 2000)) och smärta.
- Muskelavslappnande (Keegan & Kuo, 2004).
- De verkar snabbt och är mycket potenta (Huttunen et al., 2002).
- Reversibla, antidot finns (Hollingshead & McKelvey, 2003).
- Reducerar kraftigt mängden anestesimedel som behövs (Keegan & Kuo, 2004).
- Reducerar stressvaret medierat av sympatiska nervsystemet som orsakats av stimuli från operationssåret (Desborough, 2000).
- Inhiberar ADH och bidrar därför till upprätthållande av njurfunktionen (Benson et al., 2000).

Alfa2-agonisters kliniska nackdelar:

- Cirkulationspåverkan - ger olika grad av bradykardi pga. central stimulering som medieras av nervus vagus, minskad cardiac output (Alderson et al., 2010) och sekundära hjärtblockeringar pga. att elektriska impulser mellan högra förmaket och kamrarna störs. Alfa2-agonisterna kan även göra hjärtat mer känsligt för adrenalins

arrytmiska effekt. Initialt fås även en blodtryckshöjning som senare återvänder till normalt tryck (Hollingshead & McKelvey, 2003).

- Respirationsdepression - omfattning av depressionen skiljer sig mellan raser och individer, men ofta ger alfa2-agonisterna en allvarligare andningsdepression när de kombineras med andra läkemedel. Framförallt brackycefala hundraser kan i sällsynta fall drabbas av cyanos (Hollingshead & McKelvey, 2003).
- Ökad risk för kräkningar (Keegan & Kuo, 2004).
- Temporära personlighet- och beteendeändringar (Hollingshead & McKelvey, 2003).
- Minskad tarmmotilitet (Clarke & Hall, 1991).
- Vissa alfa2-agonister orsakar livmoderstimulering och bör därför inte ges till dräktiga pga. risken för abort (Clarke & Hall, 1991).

#### *Medetomidin (Domitor vet.)*

Medetomidin är en potent och selektiv alfa2-agonist som ofta används som premedicinering. Benson et al. (2000) utförde en studie för att vidare undersöka hundars perioperativa stressvar och medetomidins effekt på dessa svar. I studien deltog tolv friska tikar som delades upp i två grupper, sex stycken i varje där ena gruppen premedicerades med medetomidin och den andra gruppen placebo. Prover togs för analys och resultatet av blodproverna visade att koncentrationerna av adrenalin, noradrenalin, ACTH och kortisol var signifikant lägre hos de hundar som administrerats med medetomidin jämfört med placebo under större delen av operationen. Slutsatsen Benson et al. (2000) drog var att premedicinering med medetomidin förhindrade eller försenade på ett säkert sätt operationens inducerade stressvar.

#### **Analgetika**

Opioider är framförallt en analgetisk läkemedelsgrupp, men har även sedativa egenskaper, speciellt i kombination med sedativa läkemedel. Det har hittills identifierats fyra typer av opioidreceptorer: my ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ), sigma ( $\sigma$ ) och delta ( $\delta$ ) (Hollingshead & McKelvey, 2003) och dessa finns huvudsakligen utspridda i hjärnan och ryggmärgens dorsalthorn (Campagnol et al., 2009). Opioiderna skiljer sig i sitt agerande och analgetiska potens, se tabell 1. De kan vara agonister (stimulerare) eller antagonist (blockerare) på varje typ av receptor och har därför olika effekt i kroppen. Bieffekter som kan förekomma är respirationsdepression (Hollingshead & McKelvey, 2003) och kräkningar i olika grad beroende på typ av opioid. Vasodilatation och blodtrycksfall kan också fås på grund av en histaminfrisättning. Detta kan undvikas om opioiden administreras intramuskulärt istället för intravenöst och under en längre tid (Campagnol et al., 2009).

Tabell 1. Opioider som kan kombineras med acepromazin alternativt medetomidin (Alderson et al., 2010; Campagnol et al., 2009; Keegan & Kuo, 2004).

Namn	Verkningsmekanism	Analgetisk potens	Övrigt
Morfin (mest effektiva smärtstillande opioiden)	$\mu$ -agonist	1*	*Morfin är prototyp vilken alla andra opioider jämförs med och benämns därför med en analgetisk potential på 1.
Metadon	$\mu$ -agonist (hög affinitet)	1	Analgetiska effekten är ett resultat av aktivering av $\kappa$ - receptorer men har även affinitet för $\mu$ -receptorer där den agerar antagonistiskt.
Butorfanol	Både $\kappa$ -agonist och- $\mu$ -antagonistegenskaper	3-5	
Hydromorfon	$\mu$ -agonist	8	
Oxymorfon	$\mu$ -agonist		

#### *Kombination med en opioid*

Sedativa dopaminantagonister och alfa2-agonister kombineras vanligtvis med en analgetisk opioid för att skapa bästa möjliga premedicineringen. När dessa läkemedel kombineras med analgetika verkar en synergism skapas, vilket gör att graden av sedering och analgesi optimeras (Campagnol et al., 2009).

#### *Acepromazinkombinationer*

När acepromazin kombineras med en opioid potentieras de sedativa och analgetiska effekterna åtskilligt (Hollingshead & McKelvey, 2003). I Sverige används som premedicinering ett extemporepreparat som kallas Fahrs blandning. En milliliter injektionsvätskelösning av Fahrs blandning innehåller 0,5mg acepromazin, 0,5mg metadon och 0,5mg haloperidol (Samuelsson, M., Apotekets Kundservice, pers. medd., 2012-02-14).

Campagnol et al. (2009) utförde en studie i syfte att jämföra effekterna av opioiderna morfin, metadon och butorfanol i kombination med acepromazin. De utförde testet på sex stycken vuxna blandraser och för att undvika individuella variationer i största mån använde de equipotenta doser, administrerade premedicineringen intravenöst för att minska skillnader i absorptionstid/biotillgänglighet och samma person var observatör under hela försöket. Hundarna administrerades med acepromazin och 15 minuter senare gavs de slumpmässigt en av opioiderna. Opioiderna administrerades långsamt under 5 minuter för att minimera histaminfrisättning. Observatören dokumenterade hundarnas grad av sedering, kardiorespiratoriska variabler och förekomst av kräkningar. Resultatet av studien blev att i kombination med acepromazin verkar metadon ge bäst sedering följt av morfin och sämst gav butorfanol. Detta bekräftas av Bettini et al. (2008). En minskning av blodtrycket erhöles vid alla kombinationer av opioider men lägst sänkning med morfin. Den opioid som gav den mest

uttalade andningsdepressionen var butorfanol. Morfin och butorfanol gav de största sänkningarna av hjärtfrekvensen. Slutsatsen drogs att metadon ger minst kardiovaskulär påverkan (Campagnol et al., 2009).

En annan bieffekt opioider har är att de ger kräkningar, speciellt efter administrering av opioider med låg fettlöslighet som morfin, hydromorfon och oxymorfon (Brotherson et al., 2004). Detta stämmer enligt Blancquaert et al. (1986) och Berg et al. (1994) som konstaterande i sina studier att metadon och butorfanol inte inducerar kräkningar. Kräkningar tros resultera av att opioider stimulerar  $\delta$ -receptorer i chemoreceptor trigger zone (CTZ) (Campagnol et al., 2009). Brotherson et al. (2004) konstaterade i sin studie att ungefär 75 % av de hundar som administreras intramuskulärt med morfin kräks. I en studie av Campagnol et al., (2009) kräktes en av sex hundar efter administrering av morfin och ingen av hundarna som administrerats med metadon eller butorfanol, vilket tyder på att morfin har högre potential att inducera kräkningar än de andra två opioiderna. Dock förekom i samma studie en låg incidens av morfininducerade kräkningar, vilket troligen beror på att acepromazin har antiemetiska egenskaper. Brotherson et al. (2004) utförde en studie för att undersöka acepromazins antiemetiska verkan. Resultatet blev att när acepromazin administrerades 15 minuter innan en opioid så minskade de opioidinducerade kräkningarna.

#### *Medetomidinkombinationer*

Medetomidins sederande effekt kan upprätthållas i många timmar, medan analgesin är mer kortlivad och därför krävs kombination ihop med annat analgetiskt läkemedel som en opioid vid längre ingrepp (Hollingshead & McKelvey, 2003).

Opioiderna hydromorfon och butorfanol valdes att administreras i kombination med medetomidin i en studie av Keegan & Kuo (2004) för att undersöka om kombinationerna förbättrade medetomidins sederande och analgetiska egenskaper och samtidigt bevarade den kardiovaskulära stabiliteten. I studien deltog sex friska blandraser som behandlades totalt tre gånger med en vecka mellan varje behandling. Resultatet av studien tydde på att kombinationerna medetomidin-hydromorfin och medetomidin-butorfanol gav en förbättrad analgesi och sedering och att liknande negativa kardiovaskulära effekter erhöles som vid enbart administrering av medetomidin.

#### **Antikolinergika**

Antikolinergika är en parasympatisk blockerare som har till uppgift att hindra neurotransmittorn acetylkolins agerande på muskarinreceptorer. Muskarinreceptorer finns bland annat i magtarmkanalen, bronkerna, hjärtat och i ett flertal körtlar. Effekterna blir minskad salivering och magtarmaktivitet, bronkdilatation, takykardi och även en blockering av vagusnerven. De två vanligaste använda antikolinergikapreparaten i Sverige är atropin och glykopyrrolat (Hollingshead & McKelvey, 2003).

### *Medetomidin kombinerat med atropin*

Studier har visat att premedicinering med medetomidin medför negativa bieffekter på respiration och cirkulation. Detta konstaterade bland andra Fox et al. (2001) när tolv hundar administrerades med tre olika doser medetomidin och alla utvecklade bradykardi inom 5 minuter oberoende av dos de fått. Detta stämmer även överens med tidigare rapporter om snabb (inom minuter) medetomidin-inducerad bradykardi (Bailey et al., 1996; Benson et al., 1994a, b). Att bradykardi erhålls så snabbt efter medetomidinadministreringen är ett resultat av att medetomidin snabbt tränger in i hjärnan och agerar. Antikolinergikan absorberas långsammare och dess effekt fås senare (Fox et al., 2001).

Short (1991) visade att administrering av atropin eller glykopyrrolat 5 minuter innan administrering av medetomidin förhindrade den medetomidininducerade bradykardin och drog därför slutsatsen att antikolinergika är mer effektivt i att förhindra än att behandla medetomidininducerad bradykardi. Fox et al. (2001) gjorde därför en studie för att konstatera att Short (1991) hade rätt i sin slutsats och samtidigt bestämma de kardiovaskulära effekterna. Fox et al. (2001) utförde studien på tolv friska vuxna hundar som genomgick totalt sex stycken behandlingar. Varje behandling bestod av administrering av atropin eller placebo och medetomidin gavs 10 minuter senare. Kardiorespiratoriska effekterna fastställdes före och efter administreringen av atropin och medetomidin. Resultatet var att bradykardi sågs hos alla hundar som fick placebo och medetomidin. Slutsatsen drogs att atropin effektivt förebyggde bradykardi och sekundära hjärtblockeringar och att denna skyddande effekt mot bradykardi varade i 50 minuter. Bieffekter var ökat blodtryck som följdes av en samtidig ökning av hjärtfrekvensen och hundarna fick även ”pulsus”-förändringar. ”Pulsus”-förändringar karakteriseras av en växling mellan stark och svag puls under jämn hjärtrytm (Fox et al., 2001). Alibhai et al. (1996) drog slutsatsen att rutinemässigt användande av antikolinergika inte alltid är till fördel pga. framförallt det resulterande förhöjda blodtrycket.

### ***Jämförelse mellan preoperativ administrering av acepromazin alternativt medetomidin***

Huttunen et al. (2002) utförde en studie för att ta reda på utveckling och storlek av det perioperativa stressvaret hos 42 stycken friska medelålders hundar som antingen fick medetomidin eller acepromazin som en del av den preoperativa medicineringen. Hypotesen för studien var att de två olika substanserna på olika sätt skulle påverka utvecklingen av kroppens stressvar. Propofol användes som induktion och isofluran som underhåll. Huttunen et al., (2002) fann dessa skillnader:

#### *Anestesiska variabler*

De hundar som premedicerades med acepromazin behövde betydligt mer propofol vid induktionen och även en högre koncentration av isofluran under anestesin. En av hundarna som administrerats med acepromazin exciterade.

#### *Hormonkoncentrationer*

Plasmakoncentrationerna av adrenalin och noradrenalin var signifikant lägre hos de hundar som medicinerats med medetomidin jämfört med acepromazin. Även

kortisolkoncentrationerna var signifikant lägre hos medetomidin gruppens hundar. Dock sågs en kortisolökning under operationen hos båda grupperna och koncentrationen stannade efter 24h vid eller något över den initiala kortisolkoncentrationen.

#### *Hjärtfrekvens och MAP (Mean Arterial Pressure)*

Båda grupperns hjärtfrekvens och MAP ökade under anestesi, men hundarna som medicinerats med medetomidin hade en lägre hjärtfrekvens och signifikant högre MAP än de hundarna som medicinerats med acepromazin.

#### *Bedömning av seder och smärta/ängslan*

En timme efter operationens avslut var fortfarande de flesta sederade och hade minimala tecken på stress/smärta. Ingen betydande skillnad mellan grupperna. Hundarna som medicinerats med medetomidin blev dock djupare sederade medan de som medicinerats med acepromazin visade tecken på seder under en längre period. Sex timmar efter operationsavslut bedömdes medetomidin gruppen ha signifikant högre smärta/ängslan än acepromazingruppens hundar.

Resultatet indikerar att medetomidin jämfört med acepromazin har större förmåga att minska det inducerade stressvarets hormoner (Huttunen et al., 2002).

## **DISKUSSION**

### **Stressvaret**

Det operationsinducerade stressvaret har en stor påverkan i kroppen och ger bland annat endokrina förändringar som påverkar kolhydrater, proteiner och fett. Ett antal slutsatser kan dras avseende:

Kolhydrater - resultat blir att blodglukoskoncentrationen ökar när operationen börjar på grund av en minskning av insulin och även en utvecklad insulin-resistens, vilket gör att den perifera användningen av glukos minskar. Kortisol är även en främjare av ökad glukosnivå eftersom kortisol initierar glukoneogenesen och inhiberar cellers glukosanvändning. Mycket tyder på att blodglukoskoncentrationen är relaterad till hur omfattande operationen är.

Proteiner - resulterar i en proteinkatabolism som mer eller mindre ger viktnedgång och muskelförtvining pga. att skelettmuskler bryts ned till aminosyror som kan användas till energi eller i levern för att bygga nya proteiner, speciellt akut-fas proteiner.

Fett - den initierade lipolysen omvandlar fett (triglycerider) till glycerol och fettsyror. Glycerol kan användas som substrat i glukoneogenesen och fettsyrorna kan lagras eller oxideras i levern/muskulerna.

### **Premedicinering**

Denna litteraturöversikt har fokuserat på de sedativa premediceringsläkemedlen. Det kan vara svårt att mäta sedering, då det är en subjektiv variabel vilket jag tycker man bör ha i åtanke. Det är därför viktigt att de som utför olika studier räknar med detta och använder sig av åtgärder för att minimera de individuella variationerna så mycket det går så ett så riktigt resultat som möjligt erhålls. Detta gjorde Campagnol et al., (2009) men ingen utav de andra studierna, vilket jag tycker kan bidra till en viss osäkerhet hos de andra studierna.

När en måttlig till intensiv sedering önskas bör dopaminantagonisterna administreras i kombination med ett sedativt läkemedel som en opioid. Campagnol et al. (2009) visade på att bästa sedering erhålls när acepromazin administreras i kombination med metadon jämfört med morfin och butorfanol. Det som ytterligare talar för opioiden metadon är att Campagnol et al. (2009) visade att metadon gav minst kardiovaskulär påverkan och Blancquaert et al. (1986) och Berg et al. (1994) konstaterande att metadon inte inducerar kräkningar som andra med lägre fettlöslighet gör (Brotherson et al., 2004). Därför drar jag slutsatsen att premedicinering med extemporepreparatet Fahrs blandning är ett mycket bra alternativ.

Enligt en studie av Benson et al. (2000) är även premedicinering med medetomidin både säkert och effektivt för att dämpa det inducerade stressvaret. Medetomidins sederande effekt kan bevaras i många timmar, medan analgesin är mer kortlivad. Keegan & Kuo (2004) visade att hydromorfon och butorfanol förbättrade signifikant medetomidins sedativa och analgetiska effekter och ingen ytterligare kardiovaskulär påverkan adderades. Dock kan medetomidin ge bieffekten bradykardi. Användande av antikolinergika som atropin eller glykopyrrulat i samband med medetomidininducerad bradykardi är vida diskuterat i vetenskapliga artiklar huruvida antikolinergikan har någon effekt eller ej. Jag kom fram till gällande atropin att troligast är att inte atropin är särskilt effektiv på att trycka ned en redan klar bradykardi utan



det mest optimala är att ge atropin ungefär 5-15 minuter innan medetomidin administreras och då utnyttja atropins förebyggande egenskaper mot bradykardi. Detta konstaterade Short (1991) och Fox et al. (2001) som utförde liknande studier och fick samma resultat. Bådas studier bedömer jag som pålitliga.

Huttunen et al. (2002) jämförde administrering av acepromazin och medetomidin. Resultatet indikerade att medetomidin jämfört med acepromazin hade större förmåga att minska det inducerade stressvarets hormoner. En timme efter operationens avslut fanns ingen betydande skillnad mellan grupperna, sex timmar efter operations avslut bedömdes dock medetomidin gruppen ha signifikant högre smärta/ängslan än acepromazingruppens hundar.

Det är svårt att generellt säga vilken kombination av premedicinering som är den optimala, eftersom det till allra största del beror på patientens behov och hälsotillstånd.

## REFERENSLISTA

Alderson, B., Dugdale, A.H.A., & Grint, N.J. (2010). A comparison of acepromazine-buprenorphine and medetomidine-buprenorphine for preanesthetic medication of dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 12, 1431-1437.

Alibhai, H.I.K., Clarke, K.W., Lee, Y.H., & Thompson, J. (1996). Cardiopulmonary effects of combinations of medetomidine hydrochloride and atropine sulphate in dogs. *Veterinary Record*, 138, 11–13.

Bailey, J.E., Heaton-Jones, T.G., Ko, J.C., & Pablo, L.S. (1996) Comparison of sedative and cardiorespiratory effects of medetomidine and a medetomidinebutorphanol combination in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 57, 535–540.

Baumgartner, C., Eberspächer, E., Erhardt, W., & Henke, J. (2005). Invasive Blutdruckmessung nach intramuskulärer Verabreichung von Acepromazin als Narkoseprämedikation beim Hund. *Tierärztliche Praxis Kleintiere*, 1, 27-31.

Benson, G.J., Ko, J.C., Olson, W.A., Thurmon, J.C., & Tranquilli, W.J. (1994) Hemodynamic and analgesic effects of propofol infusion in medetomidine-premedicated dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 55, 363–367.

Benson, G.J., Ko, J.C., Olson, W.A., Thurmon, J.C., Tranquilli, W.J., & Vahavahe, A.T. (1994) Hemodynamic and anesthetic effects of etomidate infusion in medetomidine-premedicated dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 55, 842–846.

Benson, G.J., Grubb, T.L., Lindner, D.L., Neff-Davis, C., Olson, W.A., Thurmon, J.C., Tranquilli, W.J., & Vanio, O. (2000). Perioperative Stress Response in the Dog: Effect of Pre-Emptive Administration of Medetomidine. *Veterinary Surgery*, 29, 85-91.

Berg, J., Moore, A.S., & Rand, W.M. (1994) Evaluation of butorphanol and cyproheptadine for prevention of cisplatin-induced vomiting in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 205, 441–443.

Bettini, C.M., Campagnol, D., Choma, J.C., Figueroa, C.D.N., & Monteiro, E.R. (2008). Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35, 519-527.

Blancquaert, J.P., Lefebvre, R.A., & Willems, J.L. (1986) Emetic and antiemetic effects of opioids in the dog. *European Journal of Pharmacology*, 128, 143–150.

Brotherson, C., Cantwell, S., Hernández, J., & Valverde, A. (2004). Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 31, 40-45.

Campagnol, D., Gomes Quitzan, J., Martins Quirilos, H., Raposo Monteiro, E., & Rodrigues Junior, A. (2009). Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36, 25-33.

Clarke, K.W., & Hall, L.W. (1991). *Veterinary anaesthesia*. London: Baillière Tindall

Desborough, J.P. (2000). The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 85, 109-117.

Fox, R., Jeff, C.H., Mandsager, E., & Steven, M. (2001). Effects of preemptive atropine administration on incidence of medetomidine-induced bradycardia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218, 52-58.

Hollingshead, K.W., & McKelvey, D. (2003). *Veterinary anesthesia and analgesia*. St. Louis: Mosby Inc.

Huttunen, P., Kirves, P., Kuusela, E., Leppäluoto, J., Raekallio, M., Vainio, O., & Väisänen, M. (2002). Evaluation of the perioperative stress response in dogs administered medetomidine or acepromazine as part of the preanesthetic medication. *American Journal of Veterinary Research*, 36, 969-975.

Keegan, R.D., & Kuo, W-C. (2004). Comparative cardiovascular, analgesic, and sedative effects of medetomidine, medetomidine-hydromorphone, and medetomidine-butorphanol in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 65, 931-937.

Short, C.E., (1991) Effects of anticholinergic treatment on the cardiac and respiratory system in dogs sedated with medetomidine. *Vet Rec*, 129, 310–313.