



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Bacheloroppgave 2018/2019

NMBU Veterinærhøgskolen

John James Debenham

Anestesi og analgesi hos kanin

Anesthesia and analgesia in pet rabbits

Katarina Holen
Anine Z. Ingvaldsen
Tina J. Isaksen

Bachelor Dyrepleie

Institutt for sports-og familiedyrmedisin

SAMMENDRAG

Tittel: Anestesi og analgesi hos kanin

Forfattere: Katarina Holen, Anine Z. Ingvaldsen, Tina J. Isaksen

Veileder: John James Debemham, Institutt for sports- og familiedyrmedisin

Kanin er et populært kjæledyr i Norge, men har en mye høyere rapportert mortalitet forbundet med anestesi sammenlignet med hund og katt. Kompetanse om denne arten innenfor veterinærindustrien er derfor essensiell. Dette litteraturstudiet gir et overblikk over induksjon, anestesi og analgesi av kanin med fokus på medikamentene involvert. Vårt mål er å gi en nyttig oversikt over anestesi og analgesi hos denne arten som kan benyttes av dyrepleiere i klinikkpraksis. Smertevurdering er en kritisk del av dette. Alfa-2-agonister som dexmedetomidin og xylazin er blitt undersøkt i forbindelse med sedasjon, og meloksikam og buprenorfin er de mest sentrale medikamentene når det kommer til analgetika til kanin. Mye tyder på at kanin trenger en høyere dose meloksikam enn andre arter for å oppnå analgetisk effekt, mens buprenorfin har god analgetisk effekt med lang varighet. Lokalanestetiske midler som lidokain og bupivakain er blitt sett på, og dette er kostnadseffektive metoder for tilleggsanalgesi. Når det gjelder smertevurdering kan en sammensatt smerteskala som kombinerer endringer i ansiktsuttrykk, aktivitet og atferd være den beste metoden for smertevurdering av kanin. En multimodal analgesi der ulike typer analgetika kombineres, er anbefalt. Inhalasjonsanestetika, alfaksalon, propofol og ketamin har blitt undersøkt i forbindelse med induksjon og vedlikehold av anestesi.

INNHALDSFORTEGNELSE

Sammendrag.....	2
1.0 Definisjoner og Begreper.....	4
2.0 Innledning	7
2.1 Problemstillinger	8
2.2 Formål	8
3.0 Materiale og metoder.....	9
4.0 Forberedelse til Anestesi	12
4.1 Sedasjonsmidler.....	12
4.1.1 Alfa-2, agonister og antagonister	12
5.0 Smerte og analgesi.....	17
5.1 Smertefysiologi	18
5.1.1 Ubehandlet smerte.....	19
5.2 Smertevurdering	20
5.2.1 Tegn på smerte	21
5.2.2 Smertescore på kanin – Rabbit Grimace Scale	25
5.3 Smertebehandling	28
5.3.1 Opioider.....	28
5.3.2 Andre analgetika.....	34
5.3.3 NSAIDs	36
5.3.4 Lokalanestesi.....	40
5.4 Multimodal analgesi	44
6.0 Induksjon og vedlikehold av anestesi	46
6.1 Inhalasjonsanestetika	46
6.2 Intravenøs anestesi.....	48
6.2.1 Propofol.....	48
6.2.2 Alfaksalon	52
6.3 Dissosiative anestetika.....	56
6.3.1 Ketamin	56
7.0 Diskusjon.....	58
8.0 Konklusjon	59
Takk til bidragsytere.....	61

Summary	61
Referanser	62

1.0 DEFINISJONER OG BEGREPER

Anestesi	Fravær av bevissthet og smertepersesjon
Analgesi	Smertefrihet
Anoreksi	Spisevegring
ABP	Arterielt blodtrykk (Arterial Blood Pressure)
Acidose	Lav pH i blodet.
Apnè	Pause eller total stans av aktiviteten til respirasjonsmusklene, noe som fører til at det også blir pause/total stans av lungenes ventilasjon.
Bradykardi	Lav hjerterefrekvens
Bruksisme	Overdreven gnissing eller skjæring av tenner
DBR	Dutch Belted Rabbits
Dissociatives	Analgetikum med bedøvende effekt
Endotoksemi	Lipopolysakkarider (LPS) passerer over i sirkulasjonen og binder seg til spesifikke reseptorer i bl.a. lever og forårsaker systemisk inflammasjon i hele kroppen.
Epiduralanestesi	Regional bedøvelse hvor lokalanestetika eller andre medikamenter injiseres inn i epiduralrommet og bedøver nervene som passerer

gjennom dette rommet.

FCM	Fecal Glucocorticoid Metabolites
FOBT	Fecal Occult Blood Test
GS	Grimace Scale
Gastrointestinal stase	Tarmmotikken reduseres eller stopper opp. Også kalt ileus, hypomotilitet.
Hyperkapni	Høy konsentrasjon av karbondioksid i kroppen
Hypoksi	Lavt oksygeninnhold i vev
Hypoksemi	Lavt oksygeninnhold i blodet
Hypotensjon	Lavt blodtrykk
Hypotermi	Nedsatt kroppstemperatur
i.o	Intraossøs, i marghulen
i.m	Intramuskulær
i.v	Intravenøs
Intratekal	Betyr egentlig "inne i en skjede". Begrepet brukes om injeksjon eller plassering av sonde i subaraknoidalrommet.
Lokalanestetika	Legemidler til ulike former for lokalbedøvelse
Meningitt	Hjernehinnebetennelse

Nosiseptor	Spesialiserte perifere sensoriske neuroner
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. Anti-inflammatoriske midler som ikke inneholder steroider eller kortikosteroider.
NZWR	New Zealand White Rabbits
OHE	Ovariehysterektomi
Opioider	Stoffer som virker på opioidreseptorer bl.a. i sentralnervesystemet. Analgetikum med sedativ effekt.
OTM	Transmukosalt, på slimhinner
p.o	Per oralt, i munnen
pO ₂	Partialtrykk av oksygen
RbtGS	Rabbit Grimace Scale
s.c	Subkutan (injeksjon i underhuden)
SRB	Sustained Release Buprenorphin
Subaraknoidal injeksjon	Injeksjon i subaraknoidalrommet, et væskefylt hulrom mellom spindelnevshinnen og årehinnen i hjernen og ryggmargen.
Takykardi	Høy hjertefrekvens
Topikal	På kroppsoverflaten, ofte på huden
Transmisjon	Overføring

Vasodilatasjon Utvidelse av blodårer

Vasokonstriksjon Sammentrekning av blodårer

2.0 INNLEDNING

Kanin er det tredje mest populære kjæledyret i Storbritannia, og ettersom det ikke finnes noen studier for dette gjort i Norge kan man anta at det er representativt for dyreholdet her i landet óg (2). En stor andel av disse dyrene kommer til å undergå minst en potensiell smertefull prosedyre i løpet av levetiden, slik som kastrering, ovariehysterektomi (OHE), fjerning av fremmedlegeme, ortopedi og bløtvevskirurgi (3, 4). Det er dermed et stort behov for kompetanse om denne dyrearten innenfor veterinærindustrien.

Temaet til oppgaven ble valgt på bakgrunn av den rapporterte høyere mortaliteten hos kanin under og etter anestesi sammenlignet med hund og katt (5). I denne britiske studien som ble gjort på mortalitet forbundet med anestesi fant man at 1,39% (1 av 72, $n=8209$) av kaninene døde sammenlignet med 0,17 % (1 av 601, $n=98\ 036$) av hundene og 0,24 % (1 av 419, $n=79\ 178$) av kattene. Dette er en statistisk relevant forskjell, og sannsynligvis er disse tallene lignende situasjonen her i Norge. Dette kan være årsaken til at anestesi på kanin blir ansett som mer risikofylt både av dyrehelsepersonell og eiere.

Den dokumenterte risikoen for død relatert til anestesi hos mennesker ligger mellom 0,02-0,005 % (5). Denne er mye lavere sammenlignet med risikoen for smådyr, og spesielt kanin. Bakgrunnen for dette kan være mangel på kunnskap, mindre forskning og flere ufaglærte som utfører anestesi på kanin.

Målet med denne oppgaven er å kunne tilby dyrepleiere i klinikkpraksis grunnleggende kunnskap for å kunne praktisere optimal anestesi og analgesi på kanin. Dette skal gjennomføres med hjelp av protokoller og anbefalinger funnet hovedsakelig i forskning, men

også litteratur der temaet ikke er dekket av forskning. Vi skal studere og sammenligne ulike legemidler brukt til sedasjon, induksjon og vedlikehold av anestesi. Vi skal se på ulike metoder for smertevurdering av kanin, og deretter studere og sammenlikne ulike legemidler brukt til analgesi.

2.1 PROBLEMSTILLINGER

- Hvilke legemidler er egnet for sedasjon og premedisinering av kanin?
- Hvilke verktøy kan brukes for smertevurdering av kanin?
- Hvilke legemidler kan brukes til analgesi på kanin?
- Hvilke legemidler er egnet for induksjon og vedlikehold av anestesi hos kanin?

2.2 FORMÅL

Det overordnede formålet med denne oppgaven er å gi en oversikt over anestesi og analgesi av kanin med fokus på medikamentene involvert.

3.0 MATERIALE OG METODER

Dette er en tradisjonell litteraturstudie. Det passet best til temaet ettersom målet med denne oppgaven er å få en bred forståelse og oversikt over emnet. En systematisk litteraturstudie er preget av å ha et smalt fokus og en streng fremgangsmåte og det var ikke hensiktsmessig med temaet for oppgaven. Planleggingen i en tradisjonell studie er ikke dokumentert på samme måte og det gir en mulighet for utforskning i søken etter kilder. Enkelte retningslinjer er derimot blitt fulgt for å få et strukturert litteratursøk, og disse er nevnt i Tabell 1.

Tabell 1. Litteratursøkets retningslinjer.

Kriterier og begrensninger	Beskrivelse
Inklusjonskriterier	Studier utført på kanin. Lærebøker og annen litteratur som omhandler kanin.
Tidsbegrensning	1980 – 2019
Språkbegrensning	Norsk, svensk, engelsk
Databaser	PubMed, PMC, Google Scholar, Oria.
Søkeord	Aktuelle søkeord og antall treff i PubMed er listet i Tabell 2.

Det er ikke blitt satt for strenge inklusjonskriterier men utvelgelsen av kilder har blitt gjennomført med et kritisk blikk. Det er blitt etterstrebet å bruke randomiserte kontrollerte kliniske studier utført på kanin, og det er undersøkt om studien har blinding, eventuelt ensidig eller tosidig, og om det er brukt kontrollgruppe. Resultater og påstander er også sett i sammenheng med størrelsen på studieutvalget og eventuell finansiering.

Såfremt det er mulig er det blitt brukt forskningsartikler for å besvare problemstillingene i denne oppgaven, men i tilfeller der det ikke har vært tilstrekkelig har lærebøker og annen relevant fagbasert litteratur blitt inkludert. Referanselister fra hver studie er blitt benyttet for å

forhindre utelukkelse av kilder på grunn av søkeord. Aktuelle søkeord med antall treff i pubmed er nevnt i Tabell 2.

Det er satt et relativt stort sprang i tidsbegrensning, men det er blitt etterstrebet å bruke nyere studier med god kvalitet.

Det er gjort noen unntak i artsbegrensning. Enkelte studier referert til i oppgaven er utført på andre arter enn kanin. Et eksempel finnes under temaet alfa-2-agonister, der studier gjort på hund og katt men likevel ble vurdert som relevant for oppgaven.

PubMed har vært den primære databasen i litteratusøket, men i tilfeller der søkeresultatet har vært utilstrekkelig har vi også brukt databasene PMC, Google Scholar og Oria.

Tabell 2: Liste over aktuelle søkeord og antall treff i PubMed. Litteratursøket er gjort uten tidsbegrensning i databasen.

Søkeord i PubMed	Antall treff	Søkeord i PubMed	Antall treff
Rabbit* analgesia	679	Rabbit* AND xylazine	185
Rabbit* AND pain AND analgesia	241	Rabbit* AND atipamezole	12
Rabbit* AND nociception AND pain	48	Rabbit* AND medetomidine AND analgesia	5
Rabbit* grimace scale	4	Rabbit* AND medetomidine	106
Rabbit* AND buprenorphine	54	Rabbit* AND dexmedetomidine AND analgesia	3
Rabbit* AND butorphanol	20	Rabbit* AND dexmedetomidine	57
Rabbit* AND fentanyl AND analgesia	52	Rabbit* AND ketamine	
Rabbit* AND morphine AND analgesia	129	Rabbit* AND ketamine AND analgesia	20
Rabbit* AND tramadol AND analgesia	6	Rabbit* hematocrit reference	42
Rabbit* AND tramadol	30	Rabbit* AND desflurane	39
Rabbit* AND multimodal analgesia	9	Rabbit* AND sevoflurane	105
Rabbit* propofol	219	Rabbit* AND isoflurane AND anesthesia	196
Rabbit* AND propofol AND anesthesia	120	Rabbit* AND isoflurane	377
Rabbit* AND propofol AND induction	29	Rabbit* AND inhalant AND anesthesia	126
Rabbit* AND propofol AND cardiovascular	70	Rabbit* AND alfaxalone AND anesthesia	32
Rabbit* AND alfaxalone	46	Rabbit* AND alfaxalone AND induction	7

4.0 FORBEREDELSE TIL ANESTESI

Dyrepleieren må gjøre forberedelser før kaninen kan gjøres klar til å legges i anestesi.

Anestesi av dyr kan være nødvendig av hovedsakelig to årsaker: Immobilisering av dyret for å kunne foreta en klinisk eksaminasjon eller mindre inngrep, eller for å gjennomføre kirurgiske inngrep på en human måte. Dette innebærer tap av bevissthet, i tillegg til et visst tap av smertefølelse. Før kaninen kan legges på operasjonsbordet, eller før den kliniske eksaminasjonen kan begynne, er det vanlig at dyrepleier i samarbeid med veterinæren premediserer dyret. Dette innebærer ofte en kombinasjon av medikamenter som gir en sederende samt smertelindrende effekt.

4.1 SEDASJONSMIDLER

Under forberedelse til anestesi er det viktig å være klar over hvilke medikamenter man har til disposisjon, for å kunne gjennomføre en sikrest mulig anestesi med tilstrekkelig smertelindring. Flere kombinasjoner kan bli gitt som premedikasjon, eller for enkel sedasjon dersom kaninen kun skal gjennom et mindre inngrep. Dette gjelder også dersom dyret trenger og sederes for å kunne gjennomføre undersøkelser eller prøvetaking. Det er flere typer preparater som kan brukes, og det er dermed viktig å vite hvilke kombinasjoner som fungerer godt til kanin. Enkelte preparater som er vanlige å bruke til hund og katt egner seg ikke til bruk på kanin. Det er derfor viktig å vite hvilke preparater som kan brukes til hvilke arter.

4.1.1 Alfa-2, agonister og antagonist

Alfa-2 reseptoragonister gir uttalt sedasjon og analgetisk effekt som er svært doseavhengige. Alfa-2 reseptorer finnes både presynaptisk og postsynaptisk. Alfa-2 reseptoragonistene binder seg til de presynaptiske reseptorene, og dermed bremser de frigjøringen av noradrenalin på

samme måte som noradrenalin selv. Denne effekten kan reverseres av virkningsstoffet atipamezol, som er en alfa-2 reseptorantagonist (6).

4.1.1.1 Medetomidin og dexmedetomidin

Doseringen av medetomidin og dexmedetomidin er noe ulik hos kanin. I teorien skal dexmedetomidin være dobbelt så effektiv, ettersom dette er en løsning som inneholder kun dextro isomeren av medetomidin, hvilket vil si kun aktive molekyler. Medetomidin inneholder derimot en blanding av aktive dextro og inaktive levo-form av molekylet, hvilket gjør den mindre potent (7).

Medetomidin og dexmedetomidin kan på kanin brukes både alene, eller i kombinasjon med dissociatives eller andre medikamenter. Alene gir begge preparater sederende effekt, ved å hindre frigjøringen av noradrenalin hos de presynaptiske reseptorene. Dersom man har begge preparatene i klinikk, kan det være vanskelig å avgjøre hvilket man skal anvende av de to. 2 separate studier for hund og katt er blitt gjort, for å se effekten av de to legemidlene side om side (8, 9). I studien gjort på hund ser man at den analgetiske effekten var mer langvarig ved bruk av dexmedetomidin, noe som foreslår at dette preparatet kan være nyttig å bruke dersom dyret skal igjennom en noe smertefull prosedyre, ettersom den da vil ha fordel av den lengre analgetiske effekten (8, 9). Studien på katt konkluderer derimot med at dexmedetomidin gir lik grad av sedasjon og analgesi, gitt at den samme administrasjonsveien blir brukt (9). Det ble ikke funnet noen tilsvarende studier som ble gjort på kanin, men studien som ble gjennomført på katt bygget på et forsøk som ble gjennomført på kanin. De så her på forholdet mellom plasma og cerebrospinal væske-konsentrasjonen av medetomidin og hvordan disse konsentrasjonene varierer med nivå av sedasjon hos forsøkskaniner (9). Det konkluderes med at begge preparater er svært doseavhengig når det kommer til grad av sedasjon og analgetisk

effekt, og ettersom begge preparater blir brukt til kanin, vil man anta at disse studiene er representative når det kommer til valg av hvilket preparat man bør ta i bruk.

Det er verdt å merke seg er at doseringen av disse preparatene er signifikant høyere enn hos andre arter som hund og katt (7). Medetomidin er mest brukt i forskningsartiklene som er blitt sett på, og i disse ser man på virkningen i kombinasjoner med andre preparater. En vanlig forslått dosering ligger på 0.1-0.5mg/kg ved bruk alene (7). En vanlig trippelkombinasjon som brukes på kanin er medetomidin/ketamin/butorfanol, og her vil doseringen for medetomidin igjen variere. Ut ifra flere studier som er blitt sett på foreslås en dosering på 0.25-0.5mg/kg, avhengig av kombinasjon og dosering av de andre medikamentene (10-14). Dette må derimot sees på med kritiske øyne, da ingen pasienter er like, og ulike utfall og settinger alltid vil kunne oppstå. Veldig viktig å ha i bakhodet er også at disse studiene er gjennomført uten tilleggsanestesi slik som gassanestesi, og at det i klinisk praksis dermed vil være lite representative doseringer, ettersom man ofte vil bruke dette i tillegg. I en studie som ble gjennomført konkluderes det dessuten med at doseringer som ofte tas i bruk ved rutineinngrep som OHE, er høyere enn nødvendig for å oppnå kirurgisk anestesi (15). Dette var i kombinasjon med ketamin (15).

Administreringsvei ved premedikasjon kan være intramuskulær eller subkutan, men intramuskulær er foretrukket for raskere effekt. Doseringen av dexmedetomidin vil som nevnt være noe lavere grunnet bruken av kun dextro isomeren av medetomodin, og her foreslås en dosering på 0.15-0.2mg/kg i kombinasjon med andre preparater, som ketamin og buprenorfin. Andre studier viser derimot både høyere og/eller lavere doseringer, hvilket gir grunnlag for diskusjon om hva man egentlig bør forholde seg til.

4.1.1.2 Xylazin

Xylazin er en alfa-2-reseptoragonist som gir dyp sedasjon og minimal analgetisk effekt hos kanin (7). Xylazin i form av preparatet Rompun var den første alfa-2 agonistiske sedativa til å bli tatt i vid bruk i veterinærmedisin, og har i de siste årene blitt mye mindre vanlig å bruke på kanin, ettersom nye og bedre preparater har kommet på markedet for smådyr (16). Xylazin blir sjeldent brukt alene på kanin, men er ofte gitt i kombinasjon med ketamin for å gi anestesi (7).

En vanlig foreslått dosering i kombinasjon med ketamin ligger på 5mg/kg. Klinisk setting og kaninens helsestatus kan derimot ha stor innvirkning på dette. Xylazin blir også brukt sammen med andre preparater som acepromazin eller butorfanol, men da ofte i trippelkombinasjon sammen med ketamin (7). Som nevnt er det ikke lenger et like gunstig preparat å ta i bruk på kanin, ettersom bedre og tryggere preparater slik som dexmedetomidin og medetomidin er kommet på markedet. To studier sammenligner effektene av xylazin og medetomidin i kombinasjon med andre medikamenter (13, 17). Difulippo et al (2004) konkluderer med at medetomidin er trygt å bruke i anestesering av kanin, gir godkjente kardiovaskulære parametre, og induserer en lengre anestetisk periode sammenlignet med (13). Henke et al (2005) konkluderer at gruppen med kombinasjonen xylazin/ketamin hadde høyest grad av hypotensjon, i tillegg til at den kirurgiske anestesien var mye kortere sammenlignet med kombinasjonen medetomidin/ketamin. Kvaliteten av den kirurgiske anestesien var best hos gruppen som fikk medetomidin, i tillegg til at det arterielle mean-trykket var signifikant høyere i løpet av den første timen etter indusert anestesi (17).

4.1.1.3 Atipamezol

Atipamezol er en alfa-2-reseptorantagonist. Den fungerer som en antagonist til dexmedetomidin samt medetomidin, ved at den øker frigjøring og omsetning av noradrenalin

både i CNS og det perifere nervesystem. På denne måten vil den oppheve sedasjon/analgesi og føre til reetablering av normal tilstand hos dyret (18). Preparatet er registrert til bruk på hund og katt, men det kan også brukes til kanin, da det har den samme ønskede effekten.

Doseringen av atipamezol til kanin varierer fra dosering til hund og katt. Hos hund gis ofte samme volum atipamezol som initial-volumet med dexmedetomidin eller medetomidin, mens det hos katt ofte gis halve volumet av initial alfa-2 agonisten. En studie ser på den optimale reverseringsdosen av atipamezol på en medetomidin/ketamin kombinasjon av anestesi på kanin (19). Etersom dette er en av de vanligste kombinasjonene å bruke til kanin, kan dette forsøket være representativt for hvilken dosering man bør ta i bruk i klinikk. Forsøket konkluderte med at den optimale doseringen atipamezol for å oppnå tilstrekkelig reversering er lik eller dobbel det initiale volumet av medetomidin. Med disse doseringene ble det en drastisk bedring av hjertefrekvens og blodtrykk i løpet av absorpsjonstiden (19).

5.0 SMERTE OG ANALGESI

Over tid ble det observert en økning i administrering av systemisk analgesi til kaniner som gjennomgikk kirurgiske prosedyrer, likevel mottok ikke alle kaniner som gjennomgikk eksperimentell kirurgi analgesi (20). Den underliggende fysiologiske og anatomiske likheten mellom alle pattedyr tyder på at kaniner opplever smerte på samme måte som mer familiære arter. Grunner til at kaniner risikerer utilstrekkelig analgesi kan inkludere mindre kjennskap til arten, mindre kunnskap angående analgetisk dose, effektivitet og sikkerhet, potensielle bivirkninger, og vanskeligheter med å vurdere smerte og effektiv smertebehandling hos denne arten (21). Ukontrollert og dårlig perioperativ smertelindring, forlenget oppvåkning og postoperativ gastrointestinal stase er vanlige årsaker for mortalitet hos kjæledyrkaniner (22). Analgesi bør brukes i behandlingen av både akutte- og kroniske sykdomsprosesser (23). Akutt smerte kan forekomme ved kirurgiske prosedyrer, traume, og ulike medisinske tilstander, spesielt tilstander assosiert med en inflammatorisk komponent (21). Ortopedi er ofte en av de mest smertefulle prosedyrene (22). Kirurgi induserer fysiologisk stressrespons som resulterer i nevralt og endokrine forandringer, og vevsskade stimulerer aktivering av nosiseptorer (24).

Pasienter som gjennomgår anestesi og smertefulle prosedyrer bør motta analgesi både pre-, intra- og postoperativt (21). Preventiv analgesi kan redusere nervesystemets respons til skadelig input, postoperativ smerte, mengde analgetika (21, 24) og postkirurgisk hypersensitivitet (20), og kan resultere i en jevnere anestesi og oppvåkning (23). Perioperativ analgesi kan redusere negative effekter og komplikasjoner av kirurgi, og anestesirisiko (22). Dersom det er tvil om kaninen opplever smerte bør analgesi alltid administreres (23).

5.1 Smertefysiologi

Forståelse av smertefysiologi er essensielt for evnen til å forhindre eller lindre smerte (21). Smerte er definert som en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse assosiert med faktisk eller potensiell vevsskade (22). Smerteveien starter med nervesystemets oppdagelse av en skadelig stimulus (transduksjon) (21). Denne informasjonen blir så overført til sentralnervesystemet (transmisjon) hvor informasjon integreres og behandles, og etter hvert overføres videre til høyere sentre der det tolkes som smerte (persepsjon). Analgetika angriper smerteveien ved en eller flere av de nevnte stegene (multimodal analgesi). Persepsjon avskaffes ved generell anestesi fordi disse medikamentene gir ubevissthet, men mange generelle anestetika inhiberer ikke prosesseringen av skadelig stimuli av det perifere nervesystemet eller ryggmargen, og forhindrer dermed ikke videre endringer i nervesystemet (sensitivisering). Forhøyet persepsjon, for eksempel grunnet frykt og/eller angst, vil sannsynligvis øke smertepersepsjon og bør unngås (21).

Når dyret påføres smerte utløses en endokrin respons av kroppens smertelindrende tiltak. Frigjøring av glukokortikoider, katekolaminer og andre stressrelaterte hormoner skaper forskjellige fysiologiske, metabolske og inflammatoriske endringer som kan lede til feilfunksjon av organer og forvirre forskningsresultater (4). Smerte er en potent stressfaktor og kan indusere overdreven stimulering av hypotalamus-hypofyse-adrenale akse, som gir økt konsentrasjon av glukose og kortisol i blodet. Dette samsvarer med en studie der OHE resulterte i en signifikant økning i plasmakonsentrasjoner av kortisol og blodglukose (24).

5.1.1 Ubehandlet smerte

Ubehandlet smerte har flere uønskede bivirkninger (21). Aktivisering av det sympatiske nervesystemet kan resultere i takykardi, arytmier, vasokonstriksjon, endret hjerteminuttvolum, og økt myokardialt oksygenforbruk (21, 24). Endringer i organperfusjon, væske, elektrolytter og syre-base balansen kan forekomme. Smerte kan endre respirasjonsfrekvens og redusere tidalvolum, som kan intensifisere en allerede eksisterende respiratorisk komplikasjon (21). Persistent ubehandlet smerte kan resultere i skade på nervesystemet og utvikling av nevropatisk smerte. Andre skadelige effekter av ubehandlet smerte inkluderer induksjon av en katabolsk tilstand, redusert appetitt eller anoreksi, forsinket sårheling, nedsatt immunrespons, og forlenget hospitalisering. Smerte kan også redusere gastrointestinal motilitet. Samtidig reduksjon i matinntak, dehydrering og sykdomsprosesser som enterotoksemi og hepatisk lipidose kan alle videre fremkalle gastrointestinal stase og indusere livstruende problemer hos kaninen (21). Kaniners sensitivitet til stress gjør dem spesielt utsatt for gastrointestinale lidelser (25) og sekundære tilstander kan utvikles dersom smerte ikke kontrolleres (26). Gastrointestinal stase er muligens den vanligste og mest alvorlige postoperative komplikasjonen hos kanin (25, 27). Analgesi er kritisk når tilstanden er sekundær til smerte (24). I en studie hvor NZWR (New Zealand White Rabbits) gjennomgikk trakealkirurgi hadde enkelte kaniner diare, vekttap og depresjon postoperativt, nesten alle hadde anoreksi (25). Tre av kaninene som fikk diare etter den første postoperative uken, døde som følge av gastrointestinale lidelser.

Kritisk syke eller traumatiserte pasienter har de færreste fysiologiske reservene til å håndtere komplikasjoner av ubehandlet smerte. Flere analgetika er assosiert med bivirkninger, men med forsiktig dosering og monitorering er disse lite sannsynlig å være så skadelig for pasienten som smerte er (21).

5.2 SMERTEVURDERING

Smertevurdering hos kanin er utfordrende (22-24, 28-31). Kaninen har utviklet seg som byttedyr og viser derfor begrensede tegn på smerte og ubehag fordi det ville hatt en negativ effekt på deres overlevelse i naturen (22, 23, 29-32). De unngår rovdyr ved å opprettholde tilsynelatende normal tilstand (21, 31). Kaniner vil mest sannsynlig respondere på stress og ubehag ved å bli immobile (21, 24, 33). Det samme gjelder dersom kaninen er nervøs eller redd (21) eller ved nærvær av en observatør (31, 33) (også hos godt sosialiserte kaniner (34)). Respons til skadelig stimuli er ofte subtil (24, 31), og klinikerer er ofte ukjent med artens normalatferd (31).

Hospitalisering i seg selv er assosiert med stress, i tillegg kan lukt, syn eller lyder av andre pasienter (som kan være rovdyr) påvirke kaninens atferd (34). En studie undersøkte effekten av rovdyr på ville europeiske kaniner, og fant at nærvær av rovdyr induiserte en fysiologisk stressrespons hos kaninen (35). Kaniner i områder med høyt rovdyrpress hadde opptil 4 ganger høyere FCM (Fecal Glucocorticoid Metabolites) nivåer enn kaniner i områder med lavt rovdyrpress. Hospitalisering i seg selv er assosiert med stress, i tillegg kan lukt, syn eller lyder av andre pasienter (som kan være rovdyr) påvirke kaninens atferd (34). En studie undersøkte effekten av rovdyr på ville europeiske kaniner, og fant at nærvær av rovdyr induiserte en fysiologisk stressrespons hos kaninen (35). Kaniner i områder med høyt rovdyrpress hadde opptil 4 ganger høyere FCM (Fecal Glucocorticoid Metabolites) nivåer enn kaniner i områder med lavt rovdyrpress.

En frisk kanin er vanligvis våken, oppmerksom, aktiv og ekstremt nysgjerrig (21, 24).

Individens respons til smertefull stimulus kan variere kraftig og individuelle forskjeller kan gi store atferdsvariasjoner. For å sikre at kaninen utviser normal atferd er det viktig at den er i et

miljø der den føler seg trygg og ekstern kontakt er begrenset (21, 24). Kaniner bør holdes unna rovdyr for å redusere frykt og oppmuntre til normal aktivitet og matlyst (23). Dersom et område kan være fritt for både lukt og lyder fra rovdyr og observasjon gjøres indirekte ved hjelp av et kamera (21, 23, 34), vil det tillate bedre vurdering og mer pålitelige observasjoner (23, 34). Samtidig reduseres risikoen for stress-relaterte problemer som gastrointestinal stase (34).

5.2.1 Tegn på smerte

Smerteopplevelsen er multidimensjonal og involverer endringer i både fysiologi og atferd (22). Disse endringene kan identifiseres og brukes som vurderingsverktøy. Gjenkjennelse av smerte kan påvirkes av faktorer som individet, alder og observatørens subjektivitet.

Atferdsendringer er en verdifull og pålitelig metode for vurdering av smerte hos kaniner (22).

Smerte kan uttrykkes gjennom generell atferd eller endringer spesifikt til regional smerte (1).

Retur til normal atferd anses som en pålitelig indikator for at smerte ikke lenger er tilstede eller at den analgetiske behandlingen er effektiv (22). Liste over mulige tegn på smerte kan sees i Tabell 3.

En av de mer vanlige indikatorene på sykdom hos kaninen er tap av appetitt og vekt (32). I ulike studier viste kaninene signifikant vekttap, redusert mat- og vanninntak, redusert avføring og redusert aktivitetsnivå postoperativt (24, 32, 33, 36). Nedsatt vann- og matinntak på grunn av smerte er et alvorlig problem. Opphørt drikking kan raskt lede til signifikant dehydrering, redusert eller opphørt matinntak kan predisponere til utvikling av hypoglykemi og livstruende gastrointestinale lidelser hos kaniner (34).

Disse tegnene er likevel ikke spesifikke fordi smerte ikke er den eneste potensielle årsaken til redusert matinntak (21). Nedsatt eller opphørt appetitt kan også være bivirkninger av et opioid

(31). I tillegg er slike endringer ofte synlig i ettertid, og vil kanskje ikke være nyttig for vurdering av et dyr i akutt smerte (21).

En studie undersøkte atferdsendringer hos kanin etter OHE og fant at inaktiv smerteatferd var en pålitelig indikator for smerte (33). Redusert aktivitet kan skyldes stressresponsen relatert til kirurgi og anestesi, eller være en direkte respons til postoperativ smerte (36).

Aktivitetsatferd kan være utfordrende å bruke til smertevurdering hos kanin (21). Det er tydelig variasjon mellom individer og det krever lengre perioder med indirekte observasjon.

Ulike faktorer kan hindre dyret fra bevegelse eller utforsking, men er ikke alltid assosiert med smerte. Effekt av smerte på aktivitetsnivå kan variere med tid på døgnet og intensiteten av stimulusen (21). Kaniner oppstallet i grupper kan samle seg i klynger dersom en eller flere har smerter (31).

Andre utfordringer med å bruke aktivitetsatferd er hvordan disse atferdene vil bli påvirket av medikamenter, anestesi, eller sykdom (systemisk svekkelse) (21). Forbedret smertebehandling bør resultere i mindre redusert aktivitet men noen analgetika, spesielt opioider, kan resultere i sedasjon (4, 36).

Fysiologiske parametere har også en begrenset funksjon (22). Endringer i hjerterefrekvens, respirasjonsfrekvens, og blodtrykk kan være konsistent med smerte men kan også skyldes en mengde andre faktorer (21). Disse parametrene er under kompleks fysiologisk kontroll og kan påvirkes av medikamenter, sykdomsprosesser, stress og frykt (21), og kan dermed maskere endringer som skyldes smerte (22).

Bruk av atferdsindikatorer kan være subjektive og er avhengig av både kunnskap om arten og individet som studeres, og observatørens erfaring (22). En mer objektiv tilnærming, slik som en sammensatt smerteskala spesifikk for kanin, vil potensielt forbedre smerteidentifisering og bruk av analgesi. Smerteskala kan brukes til å utføre en mer strukturert smertevurdering av dyret og tillater kvantifisering av smertens intensitet. Det kan hjelpe å avgjøre om suksessfull behandling er oppnådd eller om videre analgesi er nødvendig. Karakteristikken av en sammensatt skala er at den bør være pålitelig, mulig å gjenta, og lett å bruke. I tillegg bør den kvantifisere smerte og tillate en nøyaktig intervensjonsanalgesi ved behov (22).

Tabell 3: Mulige tegn på smerte hos kanin

Liste over mulige tegn på smerte hos kanin	
Unormal atferd (34) eller fravær av normal atferd (30)	Endret eller unormal kroppsholdning (21, 23, 34)
Anoreksi (21, 30)	Voktende (21, 23, 34) eller sammenkrøpen
Vekttap (21, 34)	kroppsholdning (30, 34)
Immobilitet (23, 30, 34)	Gjemmer abdomen (30)
Ukarakteristisk aggresjon (23, 30, 31, 34)	Presser abdomen mot underlaget (23, 31, 34).
Endret eller unormal gange eller bevegelse, halthet (21, 31, 34)	Kontraksjon av abdominalmuskel, får en uthuling i flanken (34)
Ustødig eller vakler (34)	Nedsatt interesse for omgivelser (31)
Redusert eller økt aktivitet (21)	Redusert spontan eller sosial aktivitet (31)
Redusert eller opphørt avføring (30)	Sakte posisjonsendringer (31)
Mindre avføringskuler (30)	Letargi eller motvillig til bevegelse (30)
Overengasjert pelsstell (31)	Apatiske eller aggressiv ved håndtering (34)
Redusert eller opphørt pelsstell (23, 31, 34)	Isolere eller gjemme seg (23, 30, 31, 34)
Endret respirasjonsfrekvens (21, 23) eller respirasjonsmønster (31)	Endret ansiktsuttrykk (23)
Endret hjerterefrekvens (21, 23)	Halvt lukkede, matte eller ufokuserte øyne (30).
Vokalisering (30, 34)	Slikking, tygging eller hårnapping ved smertefullt område (31).
Rastløshet (23)	Vokalisering, biting eller immobilitet ved
Bruksisme (23, 30, 34)	manipulering av smertefullt område (34).

5.2.2 Smertescore på kanin – Rabbit Grimace Scale

Dyrenes ansiktsuttrykk er antatt å korrelere med følelser (37) og såkalte «Grimace Scales» (GS) bruker endringer i ansiktsuttrykk for å kvantifisere smerte (22). I kaninens GS graderes ansiktsuttrykk fra 0-2, der 0 er normal, 1 moderat, og 2 er alvorlig (37). Kaninens endringer i ansiktsuttrykk virker å være liknende de som er tidligere identifisert hos rotter. Det er subtile variasjoner mellom arter, men kaninens GS deler større likheter med rottens GS fordi kaniner viser en utbuling ved kinn og nese ved hvile som blir progressivt flat eller spiss ettersom intensiteten av smerte øker (1). Kaninens GS og typiske tegn på smerte kan vurderes sammen med objektive funn som temperatur, respirasjonsfrekvens og hjertefrekvens. Scores fra flere målinger kan kompiles i en samlet score for å estimere dyrets totale intensitet av smerte eller ubehag (37).

Målinger av kliniske tegn eller kroppsvekt og mat- og vanninntak er klinisk nyttig, men kan i noen tilfeller fortelle lite om intensiteten av smerten som registreres (1). Atferds-baserte smertescore-systemer overkommer lettere disse utfordringene, men er likevel ikke uten egne begrensninger. De krever blant annet lang observasjonstid som kan begrense bruksmuligheten (1). En fordel med RbtGS er at den kun er basert på 5 ansiktsenheter (22). Det kan gjøre vurderingen mer nøyaktig og er mindre tidskrevende enn å vurdere flere atferdsindikatorer. RbtGS er blitt validert som en effektiv metode for å vurdere akutt smerte hos forsøkskaniner. Den største begrensningen med denne metoden er at den kun er basert på en rase kanin (NZWR). Selv om dette ikke er et problem i laboratoriesammenheng, kan det begrense bruken i veterinærpraksis der det presenteres flere kaninraser med forskjellige typer ører og ansiktsformer. En metode for å unngå denne begrensningen er å utføre en preoperativ smertevurdering når kaninen kommer til klinikken. Det vil gjøre det lettere å identifisere atferd og anatomiske egenskaper spesifikt til den individuelle kaninen, som ikke nødvendigvis

vil endres på grunn av smerte (22). Ansiktsuttrykk kan også være mindre utsatt til å påvirkes av analgetika (34).

Forklaring av RbtGS:

Normal (0): Ørene er oppreist og oppmerksomme. Øynene er åpne. Værhårene har en mild nedovervendende kurve. Kinnene er luftige, ikke sammentrukket eller flate. Nesen virker avslappet med en U-form (37).

Moderat (1): Ørene henger svakt ned. Øynene er delvis lukket, orbital stramming. Værhårene ligger flatt mot kinnene. Kinnene er svakt flatet ut og det er mindre definert mellom kinn og nese. Neseborene former en v- form (37).

Alvorlig (2): Ørene ligger flatt ned. Øyne er eller helt lukket eller viser tydelig orbital stramming. Værhårene og kinnene er markert flate. Nesen er dratt ned mot haken, hodet er presset mot brystet (37).

Rabbit Grimace Scale virker å være en pålitelig og nøyaktig metode for å vurdere akutt smerte hos kanin (1). Liknende endringer i ansiktsuttrykk ser ut til å forekomme ved forskjellige typer og årsaker til smerte (34), men videre forskning er nødvendig for å avgjøre om kaniner også utviser disse endringene i mindre akutte smertetilstander (1). Bruk av GS sammen med andre indikatorer kan være den beste metoden for å vurdere smerte (34). RbtGS er demonstrert i figur 1 nedenfor.



Figur 1: Rabbit Grimace Scale med bilder og forklaringer til hver av de 5 enhetene for ansiktshandling (Facial Action Units (FAU)): orbital stramming, kinn utflating, neseform, posisjon av værhår og posisjon av ører. Hver FAU scores ut ifra om den er ikke tilstede (0), moderat tilstede (1) og tydelig tilstede (2) (1).

5.3 SMERTEBEHANDLING

Smertebehandling kan bestå av både farmakologiske og ikke-farmakologiske metoder.

Farmakologiske metoder inkluderer ulike analgetika fra ulike medikamentgrupper.

5.3.1 Opioider

Opioider er effektive analgetika, med både analgetiske og sedative egenskaper (22). Opioider er førstevalg for behandling av moderat til alvorlig smerte og gir analgesi ved å binde seg til μ - og/eller κ -opioidreseptorer i CNS (21). Partielle μ -agonister (buprenorfin), agonist-antagonister (butorfanol) (4, 22) og rene μ -agonister (fentanyl) er mest brukt og rapportert til kanin (22). Morfin, metadon og oksymorfon har også blitt brukt til behandling av alvorlig akutt smerte, men lite er kjent om klinisk relevans og effekt til kanin (22). Opioider kan administreres systemisk, oralt, lokalt (eks. intra-artikulært), epiduralt eller intratekalt (21, 34).

Bivirkninger inkluderer respirasjonsdepresjon, sedasjon, forstoppelse, og anoreksi (21, 22, 27). Bradykardi, hypotermi, døsighet, nedsatt ABP, økt arterielt CO_2 og fall i arterielt pO_2 kan forekomme (22). Negative effekter relatert til det gastrointestinale systemet inkluderer anoreksi og gastrointestinal stase (4, 27). Inhibering av gastrointestinal peristaltikk skjer ved aktivering av μ - og/eller κ -opioidreseptorer uttrykt av enteriske neuroner og intestinale muskelceller (21). Effektiv smertelindring vil oppmuntre dyret til å spise tidligere som hjelper med å gjenopprette normal tarmfunksjon (34). Gastrointestinal stase må identifiseres tidlig (21). Vanligvis er kombinasjonen av assistert foring og væsketerapi tilstrekkelig (4) for å motvirke tilstanden dersom det skyldes bruk av opioider, men prokinetiske midler som cisaprid, alternativt ranitidin, kan også administreres (34).

I en studie ble kaniner enten behandlet med buprenorfin (0,02mg/kg SC q12h i 3dager), fentanyl (25µg plaster applisert 24t preoperativt) eller ketoprofen (1mg/kg SC q24h i 3dager) postoperativt etter OHE (36). Det var ingen forskjell i produksjon av avføring selv om to av gruppene ble behandlet med opioider, og det var heller ingen av behandlingene som viste en signifikant bedre effekt enn de andre behandlingene.

Opioider kan brukes som en del av premedisineringen, eller i kombinasjon med andre medikamenter for å danne generell anestesi eller sedasjon (23). Mengde sedasjon eller inaktivitet kan påvirkes av den individuelle kaninens systemiske helse og smertenivå (21).

Administrering av et opioid i premedisineringen kan potensere effekten av anestetika administrert intraoperativt og tillater effektiv anestesi med lavere doser anestetika som virker mindre deprimerende på kroppens systemer, og resulterer i en jevn oppvåkning (34). Effektiv smertelindring i oppvåkingsperioden avhenger av både det aktuelle opioidets varighet, dose, og prosedyre.

Agonist-antagonister (f.eks. butorfanol) eller partielle-agonist opioider (f.eks. buprenorfin) viser en «ceiling effect» i mengde analgesi og er derfor passende for behandling av mild til moderat smerte (21). Rene μ -agonister, som fentanyl, morfin, oksymorfon og hydromorfon, er den mest effektive behandlingen av akutt (21) eller alvorlig (23) smerte, og gir hurtiginnsattende, doseavhengig analgesi (21).

Kaniner bør overvåkes for uønskede effekter av opioider, men smerte kan også resultere i respirasjonsdepresjon, unormal atferd, nedsatt matinntak og gastrointestinal stase.

Bekymringer for disse effektene bør ikke resultere i tilbakehold av analgesi til kaniner i smerte (21).

5.3.1.1 Buprenorfin

Buprenorfin er en partiell μ -opioid agonist med høy affinitet til reseptoren og lang halveringstid (21-24, 27, 32). Det kan administreres i.v, i.m, og s.c (22). S.c og OTM er vurdert som mindre pålitelige ruter med dårlig absorpsjon hos kanin (22).

Buprenorfin er et av de mest adminstrerte analgetika til kanin (22, 24) og har vist seg å være effektiv mot postoperativ smerte (24, 27, 32, 38). Det har antatt lavere insidens av bivirkninger sammenliknet med andre μ -agonist opioider (21). Høy affinitet til reseptoren og sakte dissosiasjonsrate (27) gir buprenofin lang varighet (21, 27, 34). Sammen med mangel på alvorlige negative effekter observert kan dette være årsaker til utbredt bruk hos kanin (27). I motsetning til andre opioider gir ikke analgetiske doser buprenorfin tydelig sedasjon hos friske kaniner (24). Varighet er doseavhengig (34) og klinisk varierende (21).

Analgetisk effekt vedvarer i 6-12 timer etter subkutan injeksjon (4). Rapportert dosering til kanin ligger vanligvis mellom 0,02 og 0,1mg/kg (38). Enkelte publiserte kliniske doser varierer fra 0,01 til 0,05mg/kg s.c, i.v hver 6 til 12 time (27, 34).

Buprenorfin har direkte virkning på μ -opioidreseptorer i tarmkanalen (24). I en studie ga buprenorfin (0,03mg/kg i.m q12h i 48timer) minimale gastrointestinale bivirkninger postoperativt etter OHE (32). Selv om ingen av kaninene utviklet gastrointestinal stase, indikerte matinntak og avføringsmengde og redusert appetitt svakt redusert tarmmotilitet. Det er mulig at et doseringsintervall på hver 12. time ikke var tilstrekkelig for å oppnå kontinuerlige terapeutiske nivåer ved denne dosen, og at målingene derfor var relatert til smerte og ikke buprenorfin (32).

Enkelte studier brukt i ettertid har undersøkt effekten av buprenorfin ved høyere doser. En studie undersøkte den gastrointestinale effekten av buprenorfin og effekten av kombinasjon med methylnaltrexon hos friske NZWR (39). Kaniner som ble behandlet med buprenorfin (0,05mg/kg s.c q12h i 2 dager) hadde nedsatt mat- og vanninntak, forlenget fordøyelsestid og nedsatt mengde avføring, sammenliknet med kontrollgruppen. Kombinasjon med methylnaltrexone (1mg/kg s.c) hadde ingen virkning på disse negative effektene (39). Dette samsvarer med en annen studie der buprenorfin (0,06mg/kg i.v q8 i 48 timer) ble assosiert med redusert matinntak og nedsatt produksjon av avføringskuler i 24 timer etter administrering (24). I denne studien mottok kaninene kortere doseringsintervall og høyere dose, samtidig som at buprenorfin ble gitt intravenøst. Dette kan tenkes å være mulige faktorer som påvirket den gastrointestinale effekten av buprenorfin.

I en annen studie hadde en enkelt høy dose buprenorfin (0,1mg/kg i.m) likevel ingen negativ effekt på gastrointestinal motilitet hos friske kaniner (38). Kaninene i denne studien mottok kun en enkelt injeksjon med buprenorfin og ble ikke utsatt for kirurgiske inngrep, i motsetning til to av de andre studiene (24, 32), hvor kaninene gjennomgikk OHE. Det kan tenkes at gjentatt dosering med 0,1mg/kg ville gitt et annet resultat.

Buprenorfin kan gi redusert ABP, økt arterielt CO₂, fall i respirasjonsfrekvens, og redusert arterielt O₂ som kan resultere i mild hypoksemi. Denne effekten kan være klinisk viktig hos pasienter som er i risiko for å utvikle hypotensjon eller respirasjonsdepresjon (4). I en studie ga buprenorfin (0,016-0,02mg/kg s.c eller i.v) nedsatt respirasjonsfrekvens og mild hypoksemi hos usederte kaniner som pustet inn romluft (40). Baseline respirasjonsfrekvens i denne studien ble ikke målt ved hvile i buret, det kan derfor være mulig at den egentlig var forhøyet, og at respirasjonsdepresjonen etter buprenorfin resulterte i hvilende respirasjonsfrekvens.

En studie testet et nyere preparat som gir sakte frigjøring av buprenorfin ((SRB) Sustained Release Buprenorfin) til kaniner som gjennomgikk ortopedi (27). SRB ga klinisk effektive serumkonsentrasjoner uten negative effekter i minst 72 timer ved en enkelt dose (0,12 mg/kg s.c) som tilsvarte vanlig dosering buprenorfin (0,02 mg/kg s.c q12h i 3 dager). SRB kan være å foretrekke over vanlig buprenorfin fordi det involverer færre injeksjoner, mindre håndtering, og potensielt mer konsistent analgesi over den postoperative perioden. Potensialet for negative effekter og manglende data har forhindret bruk til kanin (27). Det kan tenkes at andre faktorer som kostnad og tilgjengelighet også spiller inn. Samtidig har denne administrasjonsmåten er kritisk begrensning ved at det ikke er mulig å seponere behandlingen på samme måte som ved gjentatt dosering.

5.3.1.2 Butorfanol

Butorfanol er en partiell opioid agonist-antagonist med agonist aktivitet på K-opioidreseptoren (41) og antagonist aktivitet på μ -reseptoren (22). Halveringstiden er kort og varighet ofte begrenset til omkring 3 timer (4, 21). Det kan administreres s.c, i.m og i.v. Vanlig rapportert dosering er 0,1-0,5 mg/kg med en varighet på 2-4 timer hos kanin (22).

Butorfanol inkluderes ofte i anestesi protokoller til kanin for intraoperativ analgesi (41). En studie kombinerte butorfanol (0,4 mg/kg s.c/i.m) med ketamin og medetomidin, som resulterte i en viss forlenget varighet av anestesi og mild respirasjonsdepresjon (14). I en annen studie resulterte administrering av butorfanol (0,4 mg/kg i.v) i en konsistent og signifikant reduksjon i MAC₅₀ (41). Butorfanol og μ -agonister kan gi markert redusert aktivitetsnivå og moderat til markert sedasjon, spesielt ved høye doser (21).

5.3.1.3 Fentanyl

Fentanyl er en potent, ren μ -opioid agonist med kortvarig effekt (21, 22, 42). Det antas å ha minimale kardiovaskulære effekter men gir tydelig respirasjonsdepresjon (42). Høye doser gir hypoventilering og apné, og periodisk overtrykksventilering kan bli nødvendig (21, 43). Fentanyl brukes ofte i kombinasjon med fluanisone i preparatet Hypnorm (21, 23).

Fentanyl CRI har blitt brukt intraoperativt til kaniner for å redusere mengde anestesimiddel og gi analgesi (21). En studie undersøkte både isofluran-sparende effekt og kardiovaskulære effekter av fentanyl til isofluran-anesteserte kaniner (43). De to eksperimentene ble utført separat men på samme studieutvalg. I det første eksperimentet reduserte fentanyl MAC_{iso} med 56% ved den høyeste plasmakonsentrasjonen (18,40 ng/ml). I det andre eksperimentet resulterte administrering av fentanyl til isofluran anesteserte kaniner (1,3xMAC_{iso}) i økt ABP og hjerteminuttvolum, men ga signifikant laverte hjertefrekvens (43).

I en annen studie reduserte fentanyl isofluran MAC med omtrent 60% hos NZWR (42). Ved den høyeste plasmakonsentrasjonen ($36,8 \pm 2,4$ ng/ml) ble MAC_{iso} redusert med hele 63%. Effekten av fentanyl på MAC_{iso} kunne ikke måles hos tre av kaninene ved høyeste plasmakonsentrasjon, blant annet på grunn av spontane bevegelser og muskelstivhet. Videre studier er nødvendig for å undersøke kardiorespiratoriske effekter av isofluran- og fentanylkombinasjoner til kanin (42).

Transdermale fentanylplaster er et alternativ til buprenorfin for postoperativ analgesi (44) og har blitt rapportert til kanin (27). De inneholder tilstrekkelig med fentanyl for kontinuerlig frigjøring i en periode på 72 timer (44), men må appliseres på huden 24 timer før smerte inntreffer for at en terapeutisk serumkonsentrasjon skal akkumulere (27).

En studie konkluderte med at fentanylplastre (25µg/h) trygt kan brukes til kaniner, men hurtig tilbakevekst av pels kan bli en komplikasjon som vil hindre videre absorpsjon av medikamentet (44).

Partielle agonister eller antagonister som buprenorfin eller butorfanol kan brukes for å antagonisere rene µ-opioider og redusere uønskede effekter, men likevel opprettholde analgesi (22, 23). På grunn av sin høye affinitet til µ-reseptoren kan buprenorfin delvis eller fullstendig erstatte fentanyl, og dermed reversere respirasjonsdepresjon og andre effekter produsert av fentanyl (43).

5.3.2 Andre analgetika

Tramadol

Tramadol er et syntetisk opiat som virker som agonist på µ-reseptoren (45). Det gir analgesi ved å øke frigjøring og redusere gjenopptak av serotonin og norepinefrin i ryggmargen (46). Tramadol inhiberer også gjenopptak av noradrenalin (21, 22, 29).

En studie undersøkte den isoflurane-sparende effekten av tramadol og fant at tramadol 4,4mg/kg gitt i.v ikke hadde negative effekter, men reduksjonen av MAC_{iso} var for liten til å være klinisk relevant (46). I en annen studie ble kaniner behandlet med tramadol (3mg/kg i.m q24h i 3 dager) postoperativt etter trakealkirurgi men viste likevel symptomer på gastrointestinale lidelser (25). En tredje studie undersøkte effekten av tramadol postoperativt etter gastronomi, og fant at en preoperativ s.c administrering av tramadol ved doser på 10 og 20mg/kg kan gi tilstrekkelig analgesi i den postoperative perioden, sammenliknet med kontrollgruppen (45). Begge doseringer ble gitt 30min før anestetisk induksjon og hadde ingen negative effekter på biokjemiske parametre målt i studien.

Ulikt en del andre opioider kan tramadol også administreres oralt (47) og kan være et alternativ til pasienter som trenger forlenget smertebehandling hjemme, muligens i kombinasjon med et NSAID (34). Oral dosering som overstiger 11mg/kg kan være nødvendig. En studie undersøkte effekten av tramadol 11mg/kg p.o hos NZWR (47). Ingen negative effekter ble oppdaget, men en plasmakonsentrasjon med analgetisk effekt hos mennesker ble ikke oppnådd. Videre forskning er nødvendig (47) og frem til klinisk effektivitet er demonstrert til kanin, bør tramadol kun brukes når andre analgetika er vurdert som upassende (34).

Morfin

Morfin er en μ -opioid agonist (21) som kan brukes til kontroll av akutt klinisk smerte (48). En studie undersøkte effekten av morfin på kaninens tolererte grense for varm termal stimuli (48). Morfin (3mg/kg i.m) resulterte i en signifikant økt toleranse (fra 30min til 240min) sammenliknet med kontrollgruppen. Administrering av tilsvarende volum saltvannsløsning via den samme ruten hadde ingen effekt på kaninens toleranse. Analgetisk effekt av morfin varte i ca. 4 timer ved dosering på 3mg/kg i.m (48). Dosering på 2 mg/kg s.c, i.m q3-4h er funnet i litteraturen (34).

Epidural administrasjon av morfin (fri for konserveringsmidler) kan være nyttig for perioperativ analgesi hos kaniner som gjennomgår ortopedi eller annen omfattende kirurgi, med minimale systemiske effekter og ingen hindring av bevegelse. Tiltredelse av effekt er sakte (opptil 1 time), men systemisk opptak er begrenset og varighet av effekt er lang (opptil 20 timer hos noen arter) (21).

5.3.3 NSAIDs

En av de mest brukte medikamentgruppene i veterinærmedisin for analgesi er NSAIDS (49). NSAIDs virker sentralt og perifert (30, 49), og har både analgetiske, anti-inflammatoriske og antipyretiske egenskaper (21, 22). De er nyttige for behandling av mild til moderat akutt eller kronisk smerte, spesielt dersom en inflammatorisk komponent er involvert (21). De reduserer effektivt tegn på smerte og inflammasjon (26) og brukes mye til å forhindre postoperativ smerte, ofte assosiert med muskel- og skjelettskader (49). Oral administrering er nyttig for utvidet postoperativ smertelindring og håndtering av kronisk smertefulle tilstander (21). Vanlige NSAID rapportert til kanin er carprofen og meloksikam. Flunixin meglumine og ketoprofen er også rapportert men lite er kjent om deres effektivitet hos denne arten (22).

Bivirkninger involverer vanligvis skade på det gastrointestinale systemet. NSAIDs påvirker prostaglandinsyntesen hos kaniner (4). Inhibering av trombocyttenes funksjon og nedsatt nyre- eller leverfunksjon kan forekomme (21). Gastrointestinal perforering, sårdannelse og blødning har vært assosiert med NSAID-indusert depresjon av prostaglandiner som bidrar til beskyttelse av slimhinner (49). De fleste av disse bivirkningene er doseavhengige (50). Analgesi skyldes primært inhibering av cyklooksygenase-2 (COX-2). COX-2-selektive NSAIDs er assosiert med færre gastrointestinale komplikasjoner. Toksiske effekter er vanligst assosiert med uselektiv inhibering av både COX-1 og COX-2 (49). Verdien av NSAID til postoperativ smerte er godt dokumentert, men effekten er for liten til å gi tilstrekkelig analgesi i alvorlige smertetilstander (4).

Preoperativ administrering av NSAID kan resultere i en mer effektiv postoperativ analgesi, men den potensielle insidensen av nyreskade hos småpattedyr som kanin, spesielt hos eldre dyr, er av bekymring. Preanestetisk analyse av nyrenes funksjon gjøres ikke alltid, og for dyr

som er spesielt utsatt kan det derfor være tryggere å utsette administreringen til slutten av operasjonen eller under oppvåkningen (34). Preoperativt bruk av NSAIDs er fortsatt kontroversielt grunnet potensialet for skade, men den kliniske betydningen har ikke blitt godt undersøkt hos kanin (21).

NSAIDs er generelt kontraindisert hos drektige dyr, dyr med nedsatt lever- eller nyrefunksjon, økt blødningsrisiko, hypotensjon, kjent gastrointestinal sårdannelse, eller tilstander som gir redusert organperfusjon (4, 22). For kaniner som står på kronisk NSAID-terapi kan jevnlig kontroll med blodanalyser og fekale prøver ((FOBT) Fecal Occult Blood Test) være nødvendig. Relativt lite informasjon er publisert men NSAIDs har likevel blitt brukt ekstensivt hos kanin (21). Mye av kunnskapen er basert på klinisk erfaring og kunnskap hentet fra andre arter (4).

5.3.3.1 Carprofen

Carprofen er et NSAID med svake COX-inhiberende egenskaper som kan brukes til behandling av mild til moderat akutt og kronisk smerte. Det kan administreres IV, SC og PO til kaniner ved en dose på 2-4mg/kg. Ingen kjente farmakokinetiske studier er blitt utført til kanin, og doseringene er dermed usikre (22).

I en studie ble NZWR behandlet med carprofen (5mg/kg s.c q24h i 5 dager) og buprenorfin (0,05-0,01mg/kg s.c q6h i 3dager) etter sinus-prosedyre (51). Carprofen hadde ingen effekt på postoperativ FG-score sammenliknet med gruppen som mottok buprenorfin og saltvannsløsning. Carprofen hadde heller ingen negativ effekt på beindannelsen over tid.

5.3.3.2 Meloksikam

Meloksikam er et av de mest brukte NSAID til kanin (4, 22, 33, 34), og er godt testet til selskapsdyr (22). Det er en selektiv COX-2-hemmer (4, 33, 49, 50) med antipyretisk, analgetisk og antiinflammatorisk virkning (4, 30, 32), og høy anti-nosiseptiv potens (33). Meloksikam administreres ofte s.c, i.m eller p.o (22), men kan også gis i.v. Det blir metabolisert i leveren og elimineres hovedsakelig gjennom nyrene (4). Fordi meloksikam selektivt inhiberer COX-2 kan det assosieres med færre negative gastrointestinale effekter enn andre typer NSAIDS (28, 32, 49), i tillegg til færre negative effekter på nyrene og blodplatenes funksjon (30). Slike negative effekter er doseavhengige, og meloksikam har redusert COX-2-selektivitet ved høye doser (28).

Meloksikam virker å være passende alternativ eller tilleggsanalgetika til buprenorfin for postoperativ smertelindring med minimal risiko for anoreksi eller stase. I en studie ble DBR (Dutch Belted Rabbits) behandlet med enten meloksikam (0,2mg/kg i.m q12h i 48 timer) eller buprenorfin (0,03mg/kg i.m q12 i 48 timer) etter OHE (32). Begge behandlingene ga minimale gastrointestinale bivirkninger.

Meloksikam har høy biotilgjengelighet ved oral administrering og relativt lang halveringstid (41, 50). Den lange halveringstiden leder til færre doseringer og potensielt færre stressende interaksjoner mellom kaninen og mennesket (32). Meloksikam administreres ofte per oralt til kaniner fordi det er tilgjengelig i en smakelig mikstur som er lett å administrere (28, 32, 34, 49). Oral administrering er godt tolerert av kaninen og er en nyttig rute for klinisk smertebehandling (33).

I en studie ble kaninene behandlet med meloksikam (0,2mg/kg) p.o q24h i 10 dager (30).

Kaninens maksimale plasmakonsentrasjon var 3-8 ganger mindre enn effektive konsentrasjoner hos mennesker, halveringstiden var omtrent 8 timer (30). I en annen studie ble maksimal plasmakonsentrasjon oppnådd etter 6-8 timer etter en enkelt dose meloksikam på 0,3 eller 1,5mg/kg p.o (50). Plasmanivåer sank hurtig til nesten umålbare ved 24 timer og halveringstid for eliminering var omtrent 8 timer ved begge doseringer. Dette kan tyde på at metabolismen ikke ble mettet selv ved den høye dosen (50) og at dosering en gang daglig kanskje ikke er tilstrekkelig til kanin.

Farmakokinetiske data indikerer at kaniner trenger en høyere dose meloksikam for å oppnå lik plasmakonsentrasjon på grunn av hurtig metabolisme (24, 49). En studie undersøkte atferdsendringer hos kanin etter ulike doser meloksikam (33). Resultatene indikerte at høyeste dose (startdose 1mg/kg p.o, deretter 0,5 mg/kg/dag) induerte en viss grad analgesi, men var utilstrekkelig for å fullstendig kontrollere postkirurgiske smerter etter OHE. Dette samsvarer med resultater fra en annen studie der plasmakonsentrasjon hos kanin (0,83ng/ml) etter en dose på 1mg/kg meloksikam, tilsvarte plasmakonsentrasjon ved klinisk effektive doser hos andre arter (28). Maksimal plasmakonsentrasjon ble nådd 6,5 timer etter per oral administrering. Denne doseringen (1mg/kg p.o q24h) er høyere enn effektiv dose meloksikam hos andre arter. En dose på 1mg/kg kan være nødvendig for å oppnå klinisk effektiv sirkulerende konsentrasjon av meloksikam til kanin (28).

Mye tyder på at meloksikam kan være passende for behandling av kronisk smerte til kanin, men videre forskning er nødvendig (22). En studie konkluderte med at meloksikam 1mg/kg p.o q24h trygt kunne gis i opptil 29 dager sammenhengende til friske kaniner (49). En annen studie ga kaninene samme dose i 5 dager uten negative effekter (28). I sistnevnte studie var

det likevel indikasjoner på akkumulering i plasma etter 5 dager med oral administrering av 1mg/kg meloksikam. En tredje studie konkluderte med at kaniner trygt kan behandles med meloksikam i opptil 5 dager sammenhengende ved enten 0,3 eller 1,5mg/kg p.o, uten akkumulering (50). Det var en viss aldersforskjell mellom kaninene brukt i de to sistnevnte studiene, som kan være en mulig forklaring på forskjellen i akkumulering.

5.3.4 Lokalanestesi

Lokalanestetika blokkerer overføringen fra det smertefulle fokus (23) ved å blokkere kalsiumkanaler og transmisjon av smertefull stimuli til sentralnervesystemet (22).

Lokalanestesi kan være nyttig sammen med generell anestesi der det vil gi analgesi, redusere mengden anestetika nødvendig, og redusere behov for postoperativ analgesi (21, 23).

Lokalanestetika kan appliseres topikalt, infiltreres i vev, injiseres direkte i et ledd eller regionalt som nerveblokk. Lokalanestetika kan også administreres som «splashblokkade» eller intratekalt ved epidural eller subaraknoidal injeksjon (21, 23, 34). Lokalanestesi kan benyttes til blokkering av spesifikke sensoriske nerver (34) eller som en linjeblokk over den planlagte kirurgiske snittlinjen, og er mest nyttige når de appliseres før prosedyren utføres (23). Lokal nerveblokk brukes ofte til dentale prosedyrer (23). Retningslinjer for å utføre infraorbital, mental, mandibular og maxillær nerveblokk er beskrevet hos kanin (21).

Vanlige lokalanestetika brukt til kanin er lidokain, bupivakain og EMLA-krem. Lidokain (2-4mg/kg) og bupivakain (0,5-1mg/kg) kan brukes for lokal infiltrering, nerveblokk ved dental ekstraksjon, intratestikulær injeksjon under kastrering og epidural analgesi (22).

Snittlinjeblokkade og sårinfiltrering er enkle, kostnadseffektive metoder for analgesi. Doser på 2mg/kg lidokain og 1mg/kg bupivakain kan være passende for slike prosedyrer (21).

Lokalanestetiske kremer er nyttige for å forhindre smerte ved venepunksjon (34). Ved plassering av nesesselgsonde kan lokalanestetika appliseres intranasalt ved bruk av lidokain gel, lidokainspray eller andre lokalanestetiske midler. Nesesselgsonden kan plasseres 3 minutter etter applisering (23).

Epiduralanestesi kan brukes til kirurgiske pasienter, postoperativ smerte, eller kronisk smerte (23), og kan være spesielt nyttig ved ortopediske prosedyrer (20). Epiduralanestesi tillater lavere doser og kan oppnå en høyere grad av analgesi sammenliknet med systemisk terapi (23). Lokalanestetika er vanligst brukt til epiduralanalgesi, men opioide agonister, alfa-2-agonister og ketamin kan også brukes. Ved bruk av opioide agonister vil sensorisk tap forekomme men funksjon av bakdel beholdes. Ved bruk av lokalanestetika, enten alene eller med opioider, produseres motorisk og sensorisk tap, som ofte skaper paralyse av bakdelen (23). Svekkelse av bakkdelmotorikk hos våkne kaniner kan føre til alvorlig stress og selvskading (21). Epiduralanestesi er kontraindisert hos kaniner med endotoksemi, meningitt og koagulasjonsavvik (23).

Lokalanestetika har dose-relaterte toksiske bivirkninger på både sentralnervesystemet og det kardiovaskulære systemet (21). Toksisiteten av lokalanestetika er additiv (34). Dødelig dose (LD) lidokain til kanin er relativt høy (20mg/kg) sammenliknet med andre arter (24). Selv om det ikke er godt dokumentert, bør doser under 4- og 2mg/kg for infiltrering eller regional blokk, unngå toksikose (21). 1mg/kg av hvert medikament kan kombineres i samme sprøyte og administreres etter behov (23). Fortynning kan være nyttig ved små distribusjonsvolum, men varighet vil reduseres (34).

5.3.4.1 Lidokain

Lidokain er et lokalanestetikum med hurtiginsettende effekt. Varighet er begrenset til 2-3 timer (23, 34). Lidokain gir analgesi ved å blokkere natriumkanaler i sensoriske nervefibre, og inhiberer dermed aktiviteten, amplituden, og ledningen av elektriske impulser. Disse effektene er doseavhengige og inntreffer hurtig i fibre ansvarlige for overføring av smerteopplevelser (24, 52). Lidokain gir også suppresjon av sensitivering i ryggmargen, inhibering av spinale visceralmotoriske neuroner (24, 52), og interagerer med ulike kanaler, blant annet kalium og NMDA, som resulterer i redusert postoperativ smerte (24). I tillegg fjerner lidokain frie radikaler, har antiinflammatoriske effekter, og har en direkte eksiterende effekt på glatt muskulatur i tarmen (24, 52).

Det er et nyttig analgetikum på grunn av sine flere handlingsområder (24). Lidokains positive bidrag til normal avføring etter CRI kan være et resultat av analgetisk effekt eller den intestinale prokinetiske effekten. På grunn av potensielle fordeler kan intravenøs administrering av lidokain være et nyttig verktøy for å lindre postoperativ smerte og gastrointestinal stase (24). Potensielle bivirkninger av intravenøs administrering inkluderer blant annet desorientering, vokalisering, anfall, muskelrykninger, respirasjonsdepresjon, bradykardi, hypotensjon og nedsatt hjerteminuttvolum, men disse negative effektene er vanligvis rapportert i tilfeller der store bolusdoser lidokain er gitt intravenøst (52).

En studie sammenliknet effekten av buprenorfin og lidokain CRI postoperativt etter OHE (24). Kaniner som fikk lidokain CRI viste høyere gastrointestinal motilitet, matinntak og produksjon av avføring, og hadde markert lavere glukosekonsentrasjon sammenliknet med buprenorfingruppen. Prevalensen av atferd assosiert med bevegelse og avslapning var også høyere de første 48 timene hos lidokaingruppen.

Lidokain virker å være et passende alternativ til buprenorfin for lindring av postoperativ smerte med minimal risiko for anoreksi og gastrointestinal ileus. CRI kan være et nyttig verktøy til en mer balansert anestesi- og analgesiprotokoll hos kanin (24). I en annen studie reduserte lidokain CRI (50 og 100µg/kg/min) MAC₅₀ hos kaniner med 10,5 og 21,7% (52). Lidokain distribueres hurtig, og en intravenøs startbolus før CRI er nødvendig for å oppnå steady-state plasmakonsentrasjon med terapeutisk effekt (52).

EMLA (Eutecic Mixture of Local Anesthetics) krem er en blanding av 2,5% prilokain og 2,5% lidokain som kan appliseres topikalt (1). Kremen er rapportert som et effektivt lokalanestetikum og brukes til prosedyrer som øretatovering, venepunksjon og innleggelse av venekateter (22). En studie undersøkte effekten av EMLA-krem ved øretatovering hos NZWR (1). Kaniner som fikk øretatovering uten EMLA krem viste mer motstand og vokalisering, høyere score på RbtGS, høyere hjertefrekvens, og høyere systolisk og mean ABP sammenliknet med kaniner som ble behandlet med EMLA-krem topikalt på øret 20min i forkant av prosedyren.

Lidokain 2% kan administreres epiduralt ved 0,4ml/kg. Analgetisk effekt skjer innen 5-15min og varer fra 60-90min (23).

5.3.4.2 Bupivakain

Bupivakain er et langtidsvirkende lokalanestetikum (32, 34). Rapportert varighet av effekt varierer mellom 3-8timer (32) og 2-6timer (23). Bruk av et lokalanestetika som bupivakain ved for eksempel sårinfiltrering, kan gi verdifull tilleggsanalgesi, spesielt i kombinasjon med systemisk analgesi (20). Epiduralt kan lavere konsentrasjoner bupivakain danne en mer diskriminativ blokkade, med lengre analgesi og minimale motoriske effekter, men bupivakain er ikke blitt godt undersøkt hos kanin (21).

5.4 MULTIMODAL ANALGESI

Smerte kan forhindres og reduseres på mange måter, og kan kontrolleres med både farmasøytiske og ikke-farmasøytiske metoder (22). Multimodal analgesi, der en eller flere typer analgetika kombineres, bør benyttes når smerten forventes å være moderat til alvorlig (20). En kombinasjon av lokalanestetika, NSAID og opioid er å foretrekke (27). Dissosiative anestetika som ketamin og alfa-2-agonister som dexmedetomidin, har også analgetiske egenskaper og kan inkluderes.

NSAIDs er et godt alternativ i en multimodal analgesi for postoperativ smerte (4, 28).

Kombinasjon med systemisk opioid kan ha synergisk effekt og tillate lavere dose opioid (4, 21), men hvilket NSAID man inkluderer bør vurderes nøye (22).

I en studie ble carprofen (5mg/kg s.c q24h i 5 dager) brukt sammen med buprenorfin (0,05-0,01mg/kg s.c q6h i 3dager), men carprofen hadde ingen effekt på postoperativ FG-score sammenliknet med målinger fra kaniner som mottok buprenorfin og saltvannsløsning (51).

En annen studie så på målinger av FCM og konkluderte med at en multimodal analgesi med kombinasjon av buprenorfin og meloksikam (0,01mg/kg buprenorfin og 0,1mg/kg meloksikam s.c q24h i 3 dager) effektivt demper postkirurgisk stress hos kanin (4). Kaninene som mottok denne behandlingen hadde minst vekttap og størst vektøkning 28 dager

postoperativt etter en minimalt invasiv vaskulær prosedyre, sammenliknet med kaniner som enten ble behandlet med buprenorfin (0,03mg/kg s.c q12h i 3 dager), meloksikam (0,2mg/kg s.c q24h i 3 dager) eller en enkelt dose bupivakain (0,5ml 0,5%) lokalt infiltrert i sårområdet.

En tredje studie undersøkte den isofluran-sparende effekten av meloksikam og effekten av kombinasjon med butofanol (41). Resultatene indikerte at meloksikam alene ikke har en isofluran-sparende effekt, men den prosentvise reduksjonen i MACIso var likevel større for

kaniner som fikk både butorfanol og meloksikam (0,3 eller 1,5mg/kg p.o) sammenliknet med kaniner som ble behandlet med butorfanol (0,4mg/kg iv.) og saltvannsløsning.

Multimodal analgesi er anbefalt, men lite er rapportert om effektive kombinasjoner til kanin.

Det er fremdeles et stort felt som ikke er undersøkt og videre forskning er nødvendig (22).

6.0 INDUKSJON OG VEDLIKEHOLD AV ANESTESI

6.1 INHALASJONSANESTETIKA

Sevofluran, isofluran, desfluran og halotan er potente inhalasjonsanestetika som kan bli gitt med en høy konsentrasjon av oksygen (53). Induksjon av upremedisinerte kaniner med isofluran eller sevofluran av kanin fører til flere uønskede bivirkninger som at de holder pusten, kjemper for å flykte fra gassen og alvorlig bradykardi (54, 55). Induksjon av upremedisinerte kaniner med inhalasjonsanestetika bør unngås ettersom bivirkningene utgjør en betydelig risiko og er voldsomt stressende for denne arten.

MAC for isofluran er rapportert til å være i gjennomsnitt 1,92%, 2,07% og 2,09% hos kanin. (42, 52, 56) MAC for sevofluran er rapportert til å være 3,7% og 4,1 %. (57-59) MAC for desfluran er rapportert til å være 8,9% (60). Dexmedetomidin (30 µg/kg/t i 10 min etterfulgt av en infusjon på 3.5 µg/kg/t) reduserer behovet for sevofluran med 33% (59).

Alle inhalasjonsanestetika gir en doseavhengig depresjon av blodtrykket og respirasjonssystemet (61-64). Desfluran er minst deprimerende på blodtrykket sammenlignet med sevofluran og isofluran (65). Sevofluran og desfluran påvirker ikke hjerterefrekvensen (63). Under anestesi med isofluran forblir hjerterefrekvensen den samme eller den vil stige noe (62).

I en studie hvor kaniner fikk en MAC på 2,11%, 3,14% og 4,15% førte økt dosering til en depresjon av respirasjonssystemet (64). I gruppen med en MAC på 4,15% med mekanisk ventilering førte det også til en alvorlig depresjon av kardiovaskulær funksjon.

Intermitterende positivt trykk ventilasjon kan svekke kardiovaskulær funksjon ved å øke intrathoracic trykk og dermed redusere venøs retur. Alternativt, eller i tillegg til, kan de

negative effektene av intermitterende positivt trykk ventilasjon være sekundært til fjerningen av de kardiovaskulære stimulerende effektene av høy PaCO₂. En unødvendig høy isoflurankonsentrasjon bør unngås til kanin, spesielt ved mekanisk ventilering (64).

En langvarig anestesi med sevofluran har ingen betydelig påvirkning på nyrefunksjonen hos friske kaniner eller på kaniner med leverfibrose (66). Desfluran, halotan og isofluran kan forårsake levertoksisitet (67). Forekomsten av leverskade avhenger av metaboliseringen. Mye høyere forekomst er sett med halotan sammenlignet med isofluran og desfluran. Sevofluran er ikke assosiert med levertoksisitet.

Oppvåkningen er rask (62). I en studie våknet kaninene mellom 1-11 minutter etter anestesi med isoflurangass.

6.2 INTRAVENØS ANESTESI

6.2.1 Propofol

Propofol er klassifisert som et anestetikum og indisert til bruk for induksjon og kortvarig anestesi (68). Den har en minimal kumulativ effekt som gjør at den kan brukes for å vedlikeholde anestesi (69).

Flere studier har sett på induksjon av upremediserte kaniner med propofol. Den nødvendige doseringen er definert som det som trengs for å intubere kaninen med trakealtube. I studien Allweiler et al (2010) trengte NZWRs gjennomsnittlig 16 mg/kg med en hastighet på 0,17 mg/kg/s (70). En dosering på 10 mg/kg ble gitt først, men siden denne dosen ikke var tilstrekkelig økte de trinnvis doseringen med 1-2 mg/kg til det var mulig å få ned en trakealtube. Ingen av kaninene fikk apné, og de fleste beholdt en reaktiv luftvei. I en eldre studie av Glen (1980) hvor kaninene fikk 20 mg/kg med en hastighet på 0,25-5 mg/kg/s produserte det dødelig apné hos seks av dem (69). Verken rase, alder, helsestatus eller antall forsøkskaniner er oppgitt i artikkelen. Den ble likevel tatt med her fordi det ikke ble funnet lignende studier med en så høy dosering til kanin. Årsaker til forskjellen av effekten for de to ulike doseringene kan være at infusjonshastigheten var raskere, at kaninene var av ulik rase eller alder, eller fordi 16 mg/kg ikke ble gitt som en dose, men gradvis økt fra 10 mg/kg.

I andre studier har doseringene 6,44 mg/kg (71) og mellom 4-8 mg/kg (72, 73) vært nødvendig for å få ned en trakealtube på NZWRs. Disse doseringene er mye lavere enn 16 mg/kg som er nevnt tidligere. Samme rase er brukt i forsøkene, men ulik strain av rasen kan være årsaken til forskjellen i nødvendig dose eller infusjonshastigheten kan ha vært ulik.

Propofol kan og benyttes som totalintravenøsanestesi (TIVA). I en studie kom de frem til en dosering på 102 mg/kg/time når kaninene ikke var premedisinert (59). Denne doseringen ble valgt fordi den tilsvarte en bispektral indeks (BIS) på 50. Dexmedetomidin reduserte behovet for propofol med 11%, som vil si 90 mg/kg/time. Et problem med denne studien er at kaninene ble mekanisk ventilert som vil si at vi ikke fikk vite noe om hvilken påvirkning en så høy dosering med propofol hadde på respirasjonen. I en annen studie som benyttet lik dosering på 90-102 mg/kg propofol som TIVA i kombinasjon med fentanyl eller metamizol ble kaninene også mekanisk ventilert (73). Propofolen er respirasjonsdeprimerende (74-77) og det trengs derfor mer forskning på hvordan en så høy dosering påvirker respirasjonssystemet på kanin.

En studie som så på 48 mg/kg/t propofol som TIVA i kombinasjon med 100 eller 200 µg /kg/t S (+)-ketamin fant at denne kombinasjonen ga et bedre vedlikehold av hjertefrekvens sammenlignet med propofol alene, men alle ga respirasjonsdepresjon (75). I gruppen hvor kaninene kun fikk propofol merket de et behov for en høyere dosering under kirurgien. En annen studie benyttet 50 mg/kg ketamin som premedikasjon og 54-70 mg/kg/time propofol som TIVA (78). Doseringen med propofol måtte justeres under kirurgien for 5 av 30 kaniner grunnet overfladisk plan av anestesi, og for 3 kaniner på grunn av for stor respiratorisk depresjon. Det kan settes spørsmål ved validiteten til forskerens observasjon av et overfladisk plan av anestesi da 50 mg/kg ketamin er en svært høy dosering (15).

En studie benyttet 12,5 mg/kg propofol gitt som bolus før 60 mg/kg/time ble gitt som vedlikehold (76). Øre- og tåklyprefleksen forsvant med denne doseringen, så anestesidybden ble sett på som tilfredstillende, men det ble observert en signifikant reduksjon i respirasjonsfrekvens.

Den siste studien som nevnes her brukte 24-48 mg/kg/time propofol med 30 mg/kg ketamin og 0,025 mg/kg fentanyl, men de ble observert respiratorisk acidose og hyperkapni under anestesen (79). Studiene om propofol som TIVA på kanin viser et stort spenn i doseringer fra 24-102 mg/kg/time, men felles for dem alle hvor kaninene fikk puste spontant er at propofolen hadde en stor påvirkning på respirasjonssystemet. Doseringer på opptil 50 mg/kg/t ser ut til å ikke være høy nok for alle kaniner, selv med premedisinering (78, 79). Propofol som TIVA kan ikke anbefales til lengre anestasier grunnet påvirkningen på respirasjonen, og hvilken dosering som er optimal er kontroversiell.

Intraossøs administrasjon av propofol har blitt vist at er like effektiv som propofol gitt intravenøst (76). Total intraossøs anestesi kan gjennomføres på kaniner hvor venetilgangen er begrenset.

I flere studier har propofolens effekt på sirkulasjons- og respirasjonssystemet blitt undersøkt. Propofolens deprimerende effekt på respirasjonssystemet er den mest rapporterte bivirkningen i smådyrspraksis (74). Denne effekten har blitt observert i flere studier på kanin (75-77), og respirasjonen holdt seg stabilt lavere til anestesislutt. På grunn av den respirasjonsdeprimerende effekten kan det skape problemer under induksjon med intubering da preparatet kan produsere apné ved for rask infusjon.

I en studie ble det observert en signifikant reduksjon i hjerterefrekvens 5-10 minutter administrasjon av propofol (77). Det samme ble observert inntil 4 minutter i en annen studie (80). I to andre studier har det derimot blitt observert en økning i hjerterefrekvens (75, 76). I en av studiene holdt den seg stabilt forøket til anestesislutt (76), mens i den andre var det en

statistisk signifikant økning 1-10 minutter etter administrasjon av propofol (75). I den ene (76) måtte mengden propofol økes gjentatte ganger fordi muskeltonus og spontan blinking ble observert. Acepromazin ble brukt som premedisinering og denne kan stimulere til en økning i hjertefrekvens ved redusert blodtrykk (76). Årsaken til økningen i hjertefrekvensen kan derfor være at kaninen ikke var på tilstrekkelig plan av anestesi eller den stimulerende effekten til acepromazin.

Flere studier har observert et redusert blodtrykk (75, 76, 80). I en studie ble det observert et blodtrykk som var statistisk signifikant redusert under hele anestesen (76). I andre studier har dette blitt observert kun de første 10 (75), og 4 minuttene (80). Årsaken til at det i en studie ble observert under hele anestesen og i de andre kun inntil de første 10 minuttene kan være at baseline verdiene ble målt i våken tilstand i det ene studiet (76) og i sedert tilstand i de to andre (75, 80).

I en studie tok det 7,5 minutter etter anestesislutt med propofol til tåklyprefleksjonen var tilbake (75). Oppvåkningen ble beskrevet som rask og begivenhetsløs så fort kaninene lå i bryst. Årsaken til at denne arten har en så rask oppvåkning er grunnet rask metabolisering og utskilling av propofol i denne arten (81). «Total body clearance» til kanin er 340 ml/min/kg hvor hund, gris og rotte har en «total body clearance» på mellom 50-80 ml/min/kg (82).

6.2.2 Alfaksalon

Alfaksalon er klassifisert som et generelt anestetikum og er et nevroaktivt steroid som er indisert til induksjon av anestesi eller for opprettholdelse av anestesi (83), men det kan og brukes som sedasjon (84, 85).

To studier har sett på effekten av alfaksalon gitt i.m som sedasjon. I en av dem fant de at 4 og 6 mg/kg i.m kan brukes til immobilisering av kanin, men en dosering på 8 mg/kg tilførte ingen kliniske fordeler og produserte en periode med apné etterfulgt av hjertestans for en av kaninene (85). Alfaksalonen ga en doseavhengig depresjon av respirasjonen, men apné ble bare observert i gruppen som gikk 8 mg/kg. Sedasjonslengden var på 37 minutter for gruppen som fikk 4 mg/kg og 52-58 minutter for de som fikk 6-8 mg/kg. I en annen studie ble det observert en kortere sedasjon: 40 minutter med 6 mg/kg i.m (84). I begge studiene ble fravær og retur av «rightning reflex» brukt som mål for å definere sedasjonslengden. Årsaker til ulik sedasjonslengde kan være kjønnsrelatert fordi den ene studien brukte hannkaniner (85), og den andre hunner (84), eller fordi det ene forsøket besto av færre kaniner (84).

Alfaksalon 6 mg/kg ble også i det ene forsøket studert sammen med dexmedetomidin 0,2 mg/kg (84). Denne kombinasjonen produserte en sedasjon på gjennomsnittlig 157 minutter, med bortfall av respons til skadelig stimuli i 4 av 6 kaniner. Alle kaninene hadde en markert nedgang i respirasjons- og hjerterefrekvens. Denne kombinasjonen vil ha en god nok effekt til induksjon og kirurgi hos noen, men ikke alle kaniner og videre forskning trengs derfor om høyere doseringer om man skal kunne benytte alfaksalon og dexmedetomidin med sikkerhet til mer enn sedasjon.

I en studie ble 5 mg/kg alfaksalon i.m undersøkt i kombinasjon med 0,25 mg/kg medetomidin s.c som induksjon til anestesi med isoflurangass (86). Denne kombinasjonen ga en jevn induksjon og et godt kirurgisk plan av anestesi. Siden de brukte maske og ikke trakealtube går det ikke an å trekke noen konklusjoner om induksjonen var tilstrekkelig til å få lagt ned et luftveisapparat. Hjerter- og respirasjonsfrekvens ble ikke rapportert i forkant av anestesen så det kan ikke trekkes noen konklusjon om hvordan denne protokollen påvirket sirkulasjonen og respirasjonen under anestesen.

I en studie ble det undersøkt induksjon med 2 (gruppe 1) og 3 (gruppe 2) mg/kg alfaksalon gitt i.v. over 60 sekunder i kombinasjon med 0,03 mg/kg buprenorfin som premedikasjon og isofluran som vedlikehold (87). Alle kaninene kunne intuberes etter induksjonen med alfaksalon, men flere kaniner fikk apné og lengden var tilsvarende i de to gruppene på ca. 45 sekunder. Parametrene (hjerterefrekvens, respirasjonsfrekvens, EtCO₂ og SpO₂) målt under anestesen var stabile og innenfor normalområdet. I en annen studie som benyttet 3,3 mg/kg alfaksalon som induksjon gitt i.v over 60 sekunder ble det derimot ikke rapportert apné (77). Årsaken til dette kan være at både buprenorfin og alfaksalon er respirasjonsdeprimerende (4).

I en studie hvor kaniner ble premedisinert med 0,0125 mg/kg fentanyl og 0,625 mg/kg droperidol og induert med alfaksalon 3 mg/kg i.v. førte det til hypoksi og alvorlig respirasjonsdepresjon for flere av kaninene (88). På det laveste ble en SpO₂ målt på 42%, mens den i to andre studier med alfaksalon var 94,5 (86) og 98,1-98,3% (87). Årsaken til hypoksien kan være at både fentanyl og alfaksalon er respirasjonsdeprimerende (42). At kaninene ikke fikk tilført oksygen under noen deler av studien kan ha vært en faktor som bidro til utviklingen av hypoksi.

I en studie ble det sett på en kombinasjon av morfin på 1 eller 2 mg/kg kombinert med medetomidin på 200 µg/kg gitt i.m etterfulgt av alfaksalon på 10 mg/kg gitt intravenøst for å indukere og opprettholde kortvarig anestesi hos kanin (89). Alle kaninene fikk apné under induksjonen og første spontane innpust skjedde 20-27 minutter senere i gruppene. Apné ble definert som 20 sekunder uten synlig respirasjon. MAP var under 60 mmHg store deler av anestesien, hjerte- og respirasjonsfrekvensen ble markert redusert (90). Årsaken til at kaninene fikk en så langvarig apné kan være at alfaksalondoseringen var for høy; i andre studier har 2, 3 og 3,3 mg/kg blitt brukt i.v til induksjon (77, 87, 88). En annen og sannsynligvis delaktig årsak er at både medetomidin, morfin og alfaksalon er respirasjonsdeprimerende og det er derfor ugunstig å bruke dem samtidig (12, 89, 91). Alfaksalon kan ikke anbefales som TIVA på kanin per nå da denne studien ikke hadde et tilfredsstillende resultat og det ikke ble funnet ytterligere studier til dette bruksområdet.

En kombinasjon med alfaksalon 6 mg/kg, 0,3 mg/kg butorfanol og 0,2 mg/kg dexmedetomidin gitt i.m. produserte en kirurgisk anestesi i gjennomsnittlig 56 min, men med en markert nedgang i respirasjons- og hjerterefrekvens (84). Som vist i tabell 4 er respirasjonsfrekvensen 10 minutter etter injeksjon lavere enn normalt for kanin under anestesi (92). Årsaken til dette kan være at butorfanol kan gi en mild respirasjonsdepresjon (14), i tillegg til at alfaksalon er respirasjondeprimerende i seg selv.

Tabell 4: Hjerter- og respirasjonsfrekvens som følge av en kombinasjon av alfaksalon, butorfanol og dexmedetomidin.

Tid	Hjertefrekvens/min	Respirasjonsfrekvens/min
Baseline	286	212
10 min etter injeksjon	153	22
Midtpunkt	193	35
Siste tidspunkt	190	48

6.3 DISSOSIATIVE ANESTETIKA

Dissosiative anestetika er NMDA-reseptorantagonister (93). Ketamin er det best kjente og mest brukte dissosiative anestetikumet i veterinærmedisin, og blir i klinisk sammenheng brukt på både mennesker og dyr som et generelt anestetikum. Det blir derimot oftest brukt i kombinasjon med andre preparater (94). Dissosiative anestetika gir anestesi og analgesi, med liten påvirkning på respirasjon (93). Det de derimot karakteriseres for, er at preparatene kan gi feiltolkede sanseinntrykk (alle sanser), hallusinasjon og psykose-/schizofrenilignende symptomer (93) I denne oppgaven tar vi for oss ketamin, da dette er den mest brukte dissosiativen på kanin.

6.3.1 Ketamin

Ketamin kan brukes til å indusere anestesi. Det er mest vanlig å bruke det i kombinasjon med andre preparater for induksjon og opprettholdelse ved eventuelle kirurgiske inngrep (7). Alene har ketamin en sympatomimetisk effekt, som kan føre til økt hjerterefreknens, økt hjerteminuttvolum (cardiac output) samt økt blodtrykk. Ketamin fjerner ikke palpebralrefleks, laryngal refleks eller svelgereffleks, og karakteriseres med dårlig muskelavslapning. Dette gjør ketamin et mindre attraktivt preparat å ta i bruk alene, i forbindelse med kirurgiske inngrep. I kombinasjon med andre preparater som medetomidin gir derimot ketamin kirurgisk anestesi (12, 13, 95, 96).

Det er relativt stor variasjon i doseringen av ketamin på kanin, men ettersom preparatet oftest brukes i kombinasjon med andre midler, vil dette være det mest hensiktsmessige å ta utgangspunkt i for å gi et bedre bilde på hva som vil være optimalt i klinisk praksis.

En studie ble gjennomført for å sammenligne fire ulike doseringer av ketamin i kombinasjon med medetomidin, for å se hvilke doseringer som gav den optimale induksjonen av anestesi

(15). Resultatet av dette studiet var at to kombinasjoner (15/0.25, 10/0.5) førte til moderat hypoksemi, hvorav de to andre (25/0.25, 15/0.5) førte til en alvorlig hypoksemi. Ut ifra resultatet var konklusjonen at nåværende anbefalte doser ved mindre inngrep slik som ovariehysterektomi (25mg/kg ketamin + 0.5mg/kg medetomidin) er unødvendig høye, og at en dose på 15/0.25 bør være tilstrekkelig for 15-30 minutters kirurgisk anestesi (15). Dette studiet kan gi en indikasjon på hva som eventuelt kan brukes i klinisk sammenheng, avhengig av hva slags prosedyre kaninen skal gjennomgå.

7.0 DISKUSJON

Majoriteten av forskningen som finnes er basert på forsøksdyr og ikke kjælekaniner (22).

Kaniner holdt som kjæledyr varierer i rase, størrelse, helsetilstand og alder mens forsøkskaninene er begrenset til et lite antall raser som blir holdt i et standardisert miljø.

Forsøkskaniner som brukes er unge og friske, derfor tar forskningen sjelden under vurdering forskjeller i alder og potensielle samtidige helseproblemer som er mer sannsynlig å se hos kjæledyrkaniner. Raser som er mye brukt i forsøk er NZWR og DBR. De har som regel anatomiske og fysiologiske forskjeller fra kjælekaninene som vil kunne påvirke anestesen.

NZWR har for eksempel en høyere hematokrit enn gjennomsnittet hos populasjonen av kaniner holdt som kjæledyr (97, 98). Selv om samme rase er brukt i mange av studiene som et forsøk på å standardisere forsøkene, har også ulik strain av rasen mye å si for toleransen av legemidlene og vil påvirke doseringen (99).

Smertelindring gis også til forsøkskaniner som gjennomgår smertefulle prosedyrer men valget av analgetikum kan dikteres etter behovet for å forhindre bivirkninger og komplikasjoner som kan interferere med studiens funn, istedenfor at kaninen fullstendig returnerer til normal atferd (22). På grunn av dette er studier på analgesi rapportert til laboratoriekkaniner muligens ikke passende for kjæledyrkaniner og typen kirurgiske prosedyrer som utføres i en veterinærklinikk.

De siste årene har flere studier blitt designet med tanken på kjælekaniner eller ved bruk av en kjæledyrpopulasjon, som kan tyde på en økt interesse for disse kjæledyrene og erkjennelse av deres spesifikke behov.

Andre utfordringer med studiene er at de fleste er små og at ikke alle har en kontrollgruppe.

Et lite studieutvalg gjør det vanskeligere å påvise en statistisk relevant forskjell. Mangel på en kontrollgruppe gjør det vanskelig å påvise den fulle effekten av medikamentet.

8.0 KONKLUSJON

Alfa-2 reseptoragonister og dissosiativer er medikamentgrupper som er brukt mye innen veterinærmedisin i forbindelse med sedasjon og premedisinering av kanin. Xylazin har i mange år blitt brukt i kombinasjon med andre medikamenter for premedisinering eller sedasjon, men etter at andre medikamenter er kommet på markedet er dette blitt tatt i bruk i mye mindre grad på smådyr, da spesielt kanin. Det er derimot fremdeles mye brukt på større dyr. Medetomidin og dexmedetomidin er blitt tatt mer og mer i bruk, og man ser at disse har like god om ikke bedre effekt. Ut ifra studier og forsøk som er blitt gjennomført kan det også tyde på at disse medikamentene fører til mindre påkjenning for kaninen, i forbindelse med anestesi.

En sammensatt smerteskala som inkluderer flere målingsenheter, slik som ansiktsuttrykk, aktivitet og atferd, kan være den beste metoden for smertevurdering av kanin.

NSAID, opioider og lokalanestetika er medikamentgrupper som er mye brukt i veterinærmedisin for analgesi. Meloksikam, buprenorfin, butorfanol og fentanyl, bupivakain og lidokain er aktuelle analgetikum som har god analgetisk effekt også hos kanin. Studier tyder på at kaniner trenger en høyere dose meloksikam enn andre arter. En dose som overstiger 1mg/kg og doseres oftere enn q24h kan være nødvendig. Buprenorfin gir god analgesi og har lang halveringstid. Rapportert dosering varierer mellom 0,02-0,1mg/kg q6-12h. Butorfanol inkluderes ofte i premedisineringen til kanin. Rapportert dosering varierer mellom 0,1-0,5mg/kg q2-4h. Fentanyl CRI kan være nyttig intraoperativt for god analgesi og for å redusere mengde anestesimiddel. Fentanylplastre kan brukes til kanin men hurtig tilbakevekst av pels kan hindre absorpsjon av medikamentet. Lokale anestetika som lidokain og bupivakain er kostnadseffektive midler for tilleggsanalgesi, og har utallige bruksområder sammenliknet med andre analgetika. Videre forskning er nødvendig for å avgjøre effektiv dose og sikkerhet

ved bruk av disse medikamentene til kanin, men studier tyder på at lidokain CRI kan være et godt alternativ for postoperativ analgesi med minimal risiko for anoreksi eller gastrointestinal stase. En multimodal analgesi som inkluderer flere typer analgetika er anbefalt.

Inhalasjonsgasser er velegnet til vedlikehold av anestesi på kanin, men ikke til induksjon av upremedisinerte kaniner da det påfører denne arten voldsomt stress og en alvorlig bradykardi. Propofol kan benyttes til induksjon. Doseringer mellom 4-16 mg/kg har blitt rapportert, men mellom 4-8 mg/kg har blitt observert som passende flest ganger. Dette preparatet kan og benyttes som TIVA i kortere anestestier, gjerne i kombinasjon med f.eks ketamin, men hvilken dosering som er optimal er fortsatt kontroversiell. Det er et behov for mer forskning av påvirkningen på respirasjonen ved høyere doseringer. Alfaksalon kan benyttes til induksjon med 2-3,3 mg/kg, men det har blitt observert apné i noen av tilfellene. Noen god protokoll for TIVA med alfaksalon har ikke blitt funnet, og mer forskning trengs på dette området.

Ketamin er den mest brukte dissociativen på kanin og brukes for å indusere anestesi, da oftest i kombinasjon med medikamenter som medetomidin eller dexmedetomidin. Ut ifra studier som er blitt gjennomført viser det seg at flere av doseringene som tas i bruk i klinisk praksis, er høyere enn nødvendig for å gi kortvarig kirurgisk anestesi. Dette gjelder spesielt ved rutineinngrep slik som OHE.

Målet med denne oppgaven var å gi en oversikt over medikamenter og metoder brukt til anestesi og analgesi hos kanin. Fordi dette ikke er en klinisk studie ble det ansett som upassende å gi en fast konklusjon på hva som bør brukes, og intensjonen var heller å belyse de aktuelle mulighetene.

TAKK TIL BIDRAGSYTERE

Vi vil takke vår veileder John James Debenham for god hjelp under skriveprosessen.

SUMMARY

Title: Anaesthesia and analgesia in pet rabbits

Authors: Katarina Holen, Anine Z. Ingvaldsen, Tina J. Isaksen

Supervisor: John James Debenham, Institute for sports- and companion-animal medicine.

Rabbits are a popular pet in Norway but have a much higher reported mortality associated with anesthesia compared to dogs and cats. Expertise on this species within the veterinary industry is therefore essential. This literary review provides an overview of the induction, anesthesia and analgesia of rabbits focusing on the drugs involved. Assessing pain is a critical part of this. Alpha-2 agonists such as dexmedetomidine and xylazine have been investigated for sedation, and meloxicam and buprenorphine are the two most central drugs that have been most used for analgesia in rabbits. Studies suggest that rabbits need a higher dose of meloxicam to achieve analgesic effects, whereas buprenorphine provides good analgesia with a long duration of effect. When it comes to local anaesthetics, lidocaine and bupivacaine are cost-effective for additional analgesia. Pain scoring is challenging, and a compounded pain scale that combines changes in facial expression, activity and behavior, may be the best method for assessing pain in rabbits. A multimodal analgesia where different types of analgesics are combined is recommended. Inhalation anesthetics, alfaxalone, propofol and ketamine have been investigated in conjunction with induction and maintenance of anesthesia.

REFERANSER

1. Keating SCJ, Thomas AA, Flecknell PA, Leach MC. Evaluation of EMLA Cream for Preventing Pain during Tattooing of Rabbits: Changes in Physiological, Behavioural and Facial Expression Responses. *PLOS ONE*. 2012;7(9):e44437.
2. YouGov. Animal Wellbeing Report People's Dispensary for Sick Animals 2012 [Available from: <https://www.pdsa.org.uk/get-involved/our-campaigns/pdsa-animal-wellbeing-report>].
3. Leach MC, Allweiler S, Richardson C, Roughan JV, Narbe R, Flecknell PA. Behavioural effects of ovariohysterectomy and oral administration of meloxicam in laboratory housed rabbits. *Research in Veterinary Science*. 2009;336-47.
4. Goldschlager GB, Gillespie VL, Palme R, Baxter MG. Effects of multimodal analgesia with LowDose buprenorphine and meloxicam on fecal glucocorticoid metabolites after surgery in New Zealand white rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2013;52(5):571-6.
5. Brodbelt DC, Blissit KJ, Hammond RA, Neath PJ, Young LE, Pfeiffer DU, et al. The risk of death: the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2008;38:365-73.
6. Arnemo JM, Ranheim B, Søli NE. CNS-farmaka som virker over presynaptiske alfa-2 adrenerge reseptorer. *Norsk Veterinærtidsskrift*. 1995;107(4):309-17.
7. Molly V. *Textbook of Rabbit Medicine*. England, UK: Butterworth Heinemann Elsevier; 2014. 494 p.
8. Murrell JC, Hellebrekers LJ. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2005;32(3):117-27.
9. Ansah OB. Use of the alpha-2-adrenoceptor agonists medetomidine and dexmedetomidine in the sedation and analgesia of domestic cats. *Faculty of Veterinary Medicine, University of Helsinki*. 2004:93.
10. Orr HE, Roughan JV, Flecknell PA. Assessment of ketamine and medetomidine anaesthesia in the domestic rabbit. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2005;32(5):271-9.
11. Murphy KL, Roughan JV, Baxter MG, Flecknell PA. Anaesthesia with a combination of ketamine and medetomidine in the rabbit: effect of premedication with buprenorphine. *Vet Anaesth Analg*. 2010;37(3):222-9.
12. Hellebrekers LJ, de Boer EJ, van Zuylen MA, Vosmeer H. A comparison between medetomidine-ketamine and medetomidine-propofol anaesthesia in rabbits. *Lab Anim*. 1997;31(1):58-69.
13. Difilippo SM, Norberg PJ, Suson UD, Savino AM, Reim DA. A comparison of xylazine and medetomidine in an anesthetic combination in New Zealand White Rabbits. *Contemp Top Lab Anim Sci*. 2004;43(1):32-4.
14. Hedenqvist P, Orr HE, Roughan JV, Antunes LM, Flecknell PA. Anaesthesia with ketamine/medetomidine in the rabbit: influence of route of administration and the effect of combination with butorphanol. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2002;29(1):14-9.
15. Hedenqvist P, Roughan J, Orr H, Antunes LM. Assessment of ketamine/medetomidine anaesthesia in the New Zealand White rabbit. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2001;28(1):18-25.
16. *Veterinary Anaesthesia*. In: Clarke KW, Trim CM, Hall LW, editors. *Veterinary Anaesthesia (Eleventh Edition)*. Oxford: W.B. Saunders; 2014. p. 673-94.
17. Henke J, Astner S, Brill T, Eissner B, Busch R, Erhardt W. Comparative study of three intramuscular anaesthetic combinations (medetomidine/ketamine,

- medetomidine/fentanyl/midazolam and xylazine/ketamine) in rabbits. *Vet Anaesth Analg*. 2005;32(5):261-70.
18. Arnemo JM, Ranheim B, Sjøli NE. CNS-farmaka som virker over presynaptiske alfa-2 adrenerge reseptorer 1995.
 19. Kim MS, Jeong SM, Park JH, Nam TC, Seo KM. Reversal of Medetomidine-Ketamine Combination Anesthesia in Rabbits by Atipamezole. *Experimental Animals*. 2004;53(5):423-8.
 20. Coulter CA, Flecknell PA, Leach MC, Richardson CA. Reported analgesic administration to rabbits undergoing experimental surgical procedures. *BMC veterinary research*. 2011;7:12-.
 21. Barter LS. Rabbit Analgesia. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*. 2011;14(1):93-104.
 22. Benato L, Rooney NJ, Murrell JC. Pain and analgesia in pet rabbits within the veterinary environment: a review. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2019;46(2):151-62.
 23. Meredith A, British Small Animal Veterinary A, Lord B. *BSAVA Manual of Rabbit Medicine*. Quedgeley, Gloucester: BSAVA [British Small Animal Veterinary Association]; 2014.
 24. Schnellbacher RW, Divers SJ, Comolli JR, Beaufrère H, Maglaras CH, Andrade N, et al. Effects of intravenous administration of lidocaine and buprenorphine on gastrointestinal tract motility and signs of pain in New Zealand White rabbits after ovariohysterectomy. *American Journal of Veterinary Research*. 2017;78(12):1359-71.
 25. Jang SJ, Kang SS, Son SJ, Lee JY, Kim G, Choi SH. Cortisol Levels and Gastrointestinal Disorders After Stressful Surgery in Rabbits. *In vivo*. 2017;31(4):637-40.
 26. Fredholm DV, Carpenter JW, KuKanich B, Kohles M. Pharmacokinetics of meloxicam in rabbits after oral administration of single and multiple doses. *American Journal of Veterinary Research*. 2013:636-41.
 27. DiVincenti L, Meirelles LAD, Westcott RA. Safety and clinical effectiveness of a compounded sustained-release formulation of buprenorphine for postoperative analgesia in New Zealand White rabbits. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2016;248(7):795-801.
 28. Fredholm DV, Carpenter JW, KuKanich B, Kohles M. Pharmacokinetics of meloxicam in rabbits after oral administration of single and multiple doses. *Shaumburg, IL* :2013. p. 636-41.
 29. Souza MJ, Greenacre CB, Cox SK. Pharmacokinetics of orally administered tramadol in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). [Chicago]2008. p. 979-82.
 30. Carpenter JW, Pollock CG, Koch DE, Hunter RP. Single and multiple-dose pharmacokinetics of meloxicam after oral administration to the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *J Zoo Wildl Med*. 2009;40(4):601-6.
 31. Wenger S. Anesthesia and Analgesia in Rabbits and Rodents. *Journal of Exotic Pet Medicine*. 2012;21(1):7-16.
 32. Cooper CS, Metcalf-Pate KA, Barat CE, Cook JA, Scorpio DG. Comparison of side effects between buprenorphine and meloxicam used postoperatively in Dutch belted rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2009;48(3):279-85.
 33. Leach MC, Allweiler S, Richardson C, Roughan JV, Narbe R, Flecknell PA. Behavioural effects of ovariohysterectomy and oral administration of meloxicam in laboratory housed rabbits. [London] :2009. p. 336-47.
 34. Flecknell P. Analgesics in Small Mammals. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*. 2018;21(1):83-103.

35. Monclús R, Palomares F, Tablado Z, Martínez-Fontúrbel A, Palme R. Testing the threat-sensitive predator avoidance hypothesis: physiological responses and predator pressure in wild rabbits. Berlin :2009. p. 615-23.
36. Weaver LA, Blaze CA, Linder DE, Andrutis KA, Karas AZ. A model for clinical evaluation of perioperative analgesia in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). Journal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS. 2010;49(6):845-51.
37. Hampshire V, Robertson S. Using the facial grimace scale to evaluate rabbit wellness in post-procedural monitoring. Lab Animal. 2015;44:259.
38. Deflers H, Gandar F, Bolen G, Farnir F, Marlier D. Influence of a single dose of buprenorphine on rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) gastrointestinal motility. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. 2018;45(4):510-9.
39. Martin-Flores M, Singh B, Walsh CA, Brooks EP, Taylor L, Mitchell LM. Effects of Buprenorphine, Methylnaltrexone, and Their Combination on Gastrointestinal Transit in Healthy New Zealand White Rabbits. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2017;56(2):155-9.
40. Shafford HL, Schadt JC. Respiratory and cardiovascular effects of buprenorphine in conscious rabbits. Oxford2008. p. 326-32.
41. Turner PV, Kerr CL, Healy AJ, Taylor WM. Effect of meloxicam and butorphanol on minimum alveolar concentration of isoflurane in rabbits. American journal of veterinary research. 2006;67(5):770.
42. Barter LS, Hawkins MG, Pypendop BH. Effects of fentanyl on isoflurane minimum alveolar concentration in New Zealand White rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). American journal of veterinary research. 2015;76(2):111.
43. Tearney CC, Barter LS, Pypendop BH. Cardiovascular effects of equipotent doses of isoflurane alone and isoflurane plus fentanyl in New Zealand White rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). American Journal of Veterinary Research. 2015;76(7):591-8.
44. Foley PL, Henderson AL, Bissonette EA, Wimer GR, Feldman SH. Evaluation of fentanyl transdermal patches in rabbits: blood concentrations and physiologic response. Memphis2001. p. 239-44.
45. Udegbumam RI, Onuba AC, Okorie-Kanu C, Udegbumam SO, Anyanwu MU, Ifeanyi OL. Effects of two doses of tramadol on pain and some biochemical parameters in rabbits post-gastrotomy.(Report). 2015;24(4):783.
46. Egger CM, Souza MJ, Greenacre CB, Cox SK, Rohrbach BW. Effect of intravenous administration of tramadol hydrochloride on the minimum alveolar concentration of isoflurane in rabbits. [Chicago]2009. p. 945-9.
47. Souza MJ, Greenacre CB, Cox SK. Pharmacokinetics of orally administered tramadol in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). American Journal of Veterinary Research. 2008:979-82.
48. Barter LS, Kwiatkowski A. Thermal threshold testing for evaluation of analgesics in New Zealand white rabbits. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2013;52(1):44-7.
49. Delk KW, Carpenter JW, KuKanich B, Nietfeld JC, Kohles M. Pharmacokinetics of meloxicam administered orally to rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) for 29 days. Shaumburg, IL :2014. p. 195-9.
50. Turner PV, Chen HC, Taylor WM. Pharmacokinetics of meloxicam in rabbits after single and repeat oral dosing. Pharmacokinetics of meloxicam in rabbits after single and repeat oral dosing. 2006;56(1):63-7.
51. Hedenqvist P, Trbakovic A, Thor A, Ley C, Ekman S, Jensen-Waern M. Carprofen neither reduces postoperative facial expression scores in rabbits treated with buprenorphine nor alters long term bone formation after maxillary sinus grafting. Research in Veterinary Science. 2016;107:123.

52. Schnellbacher RW, Carpenter JW, Mason DE, KuKanich B, Beaufrère H, Boysen C. Effects of lidocaine administration via continuous rate infusion on the minimum alveolar concentration of isoflurane in New Zealand White rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). Shaumburg, IL :2013. p. 1377-84.
53. Eger EI. Characteristics of anesthetic agents used for induction and maintenance of general anesthesia. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2004;61:3-10.
54. Flecknell PA, Roughan JV, Hedenqvist P. Induction of anaesthesia with sevoflurane and isoflurane in the rabbit. *Lab Anim*. 1999;33(1):41-6.
55. Flecknell PA. Induction of anaesthesia with halothane and isoflurane in the rabbit: a comparison of the use of a face-mask or an anaesthetic chamber. *Laboratory Animals*. 1995;30:67-74.
56. Imai A, Steffey EP, Ilkiw JE, Farver TB. Comparison of clinical signs and hemodynamic variables used to monitor rabbits during halothane- and isoflurane-induced anesthesia. *Am J Vet Res*. 1999;60(10):1189-95.
57. Yin Y, Yan M, Zhu T. Minimum alveolar concentration of sevoflurane in rabbits with liver fibrosis. *Anesth Analg*. 2012;114(3):561-5.
58. Scheller MS, Saidman LJ, Partridge BL. MAC of sevoflurane in humans and the New Zealand white rabbit. *Can J Anaesth*. 1988;35(2):153-6.
59. Terada Y. Optimal doses of sevoflurane and propofol in rabbits. *BMC Research Notes*. 2014.
60. Doorley BM. MAC of 1–653 in Beagle Dogs and New Zealand White Rabbits. *Anesthesiology*. 1988;69:89-91.
61. Hedenqvist P. Anaesthesia and analgesia for surgery in rabbits and rats: A comparison of the effects of different compounds. Stockholm: Karolinska Institutet; 2008.
62. Henke J, Koch M, Brill T, Bolkart B, Janczewski M, Erhardt W. [Isoflurane anesthesia in rabbits in a closed anesthetic system]. *Tierarztl Prax*. 1996;24(6):604-9.
63. Royse CF. Persistent depression of contractility and vasodilation with propofol but not with sevoflurane or desflurane in rabbits. *Anesthesiology*. 2008:87-93.
64. S. BL, E. ES. Cardiopulmonary effects of three concentrations of isoflurane with or without mechanical ventilation and supramaximal noxious stimulation in New Zealand white rabbits. *American Journal of Veterinary Research*. 2013;74:1274-80.
65. S. O, N. M, T. I. Effects on volatile anesthetics on oral tissue blood flow in rabbits: A comparison among isoflurane, sevoflurane and desflurane. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015;73(9):1714.
66. Zhang WY, Yang AM, Yin Y, Fang DF, Li Y. [The effects of prolonged sevoflurane anesthesia on renal function in liver fibrosis rabbits]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2011;42(4):523-6.
67. Fee JP, Thompson GH. Comparative tolerability profiles of the inhaled anaesthetics. *Drug Saf*. 1997;16(3):157-70.
68. Felleskatalogen. PropoVet Multidose 2019 [Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/propovet-multidose-zoetis-578544>].
69. Glen JB. Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35 868. *Br J Anaesth*. 1980;52(8):731-42.
70. Allweiler S, Leach MC, Flecknell PA. The use of propofol and sevoflurane for surgical anaesthesia in New Zealand White rabbits. *Lab Anim*. 2010;44(2):113-7.
71. Aeschbacher G, Webb AI. Propofol in rabbits. 1. Determination of an induction dose. *Lab Anim Sci*. 1993;43(4):324-7.
72. Baumgartner CM, Koenighaus H, Ebner JK, Henke J, Schuster T, Erhardt WD. Cardiovascular effects of fentanyl and propofol on hemodynamic function in rabbits. *Am J Vet Res*. 2009;70(3):409-17.

73. C. B. Comparison of dipyrone/propofol versus fentanyl/propofol anaesthesia during surgery in rabbits. *Laboratory Animals*. 2011;45:38-44.
74. Glowaski MM. Propofol: Application in veterinary sedation and anesthesia. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 1999;14:1-9.
75. Cruz FS, Carregaro AB, Raiser AG, Zimmerman M, Lukarsewski R, Steffen RP. Total intravenous anesthesia with propofol and S(+)-ketamine in rabbits. *Vet Anaesth Analg*. 2010;37(2):116-22.
76. Mazaheri-Khameneh R, Sarrafzadeh-Rezaei F, Asri-Rezaei S, Dalir-Naghadeh B. Comparison of time to loss of consciousness and maintenance of anesthesia following intraosseous and intravenous administration of propofol in rabbits. *J Am Vet Med Assoc*. 2012;241(1):73-80.
77. Gil AG. Heart and respiratory rates and adrenal response to propofol or alfaxalone in rabbits. *Veterinary Record*. 2012;170.
78. Pérez-Martínez A, González-Piñera J, Marco-Macián A, Carpintero-Moreno F, Moya-Marchante M. [Propofol in continuous perfusion as anesthetic in experimental surgery in the rabbit]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 1995;42(7):253-6.
79. Loy Y. Comparison of anesthesia induced by ketamine-fentanyl combination and maintained by propofol or etomidate in New Zealand white rabbits. *Laboratory Animal Science*. 1995;45:269-75.
80. Baumgartner C. Effects of propofol on ultrasonic indicators of haemodynamic function in rabbits. *Veterinary Anesthesia and analgesia*. 2008;35:100-12.
81. Meyer RE, Fish RE. *Anesthesia and analgesia in laboratory animals*. 2nd ed: Elsevier; 1998.
82. Cockshott ID. The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. *Xenobiotica*. 1992;22:369-75.
83. Felleskatalogen. Alfaxan: Felleskatalogen; 2019 [Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/alfaxan-jurox-613570>].
84. Bradley MP. Intramuscular Administration of Alfaxalone Alone and in Combination for Sedation and Anesthesia of Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2019;58:216-22.
85. Huynh M, Poumeyrol S, Pignon C, Le Teuff G, Zilberstein L. Intramuscular administration of alfaxalone for sedation in rabbits. *Vet Rec*. 2015;176(10):255.
86. Marsh MK, McLeod SR, Hansen A, Maloney SK. Induction of anaesthesia in wild rabbits using a new alfaxalone formulation. *Vet Rec*. 2009;164(4):122-3.
87. Grint NJ, Smith HE, Senior JM. Clinical evaluation of alfaxalone in cyclodextrin for the induction of anaesthesia in rabbits. *Vet Rec*. 2008;163(13):395-6.
88. Tutunaru AC, Sonea A, Drion P, Sertheyn D, Sandersen C. Anaesthetic induction with alfaxalone may produce hypoxemia in rabbits premedicated with fentanyl/droperidol. *Vet Anaesth Analg*. 2013;40(6):657-9.
89. Navarrete-Calvo R, Gómez-Villamandos RJ, Morgaz J, Manuel Domínguez J, Fernández-Sarmiento A, Muñoz-Rascón P, et al. Cardiorespiratory, anaesthetic and recovery effects of morphine combined with medetomidine and alfaxalone in rabbits. *Vet Rec*. 2014;174(4):95.
90. Meredith A, Lord B. *Manual of Rabbit Medicine and surgery*: BSAVA; 2000.
91. Tsujita M, Sakuraba S, Kuribayashi J, Hosokawa Y, Hatori E, Okada Y, et al. Antagonism of morphine-induced central respiratory depression by donepezil in the anesthetized rabbit. *Biol Res*. 2007;40(3):339-46.
92. Inglis S, Strunk A. *Rabbit Anesthesia*. *Lab Animal*. 2009;38:84-5.
93. Magne N. Dissosiative stoffer - behandlingsanbefaling ved forgiftning 2015 14.03.2019. Available from:

<https://www.helsebiblioteket.no/forgiftninger/rusmidler/dissosiative-stoffer-behandlingsanbefaling-ved-forgiftning>.

94. Ries R, American Society of Addiction M, Miller SC, Saitz R, Fiellin DA. The ASAM Principles of Addiction Medicine. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2014.
95. Ansah OB. Use of the alpha-2-adrenoceptor agonists medetomidine and dexmedetomidine in the sedation and analgesia of domestic cats. 2004;93.
96. Murphy KL, Roughan JV, Baxter MG, Flecknell PA. Anaesthesia with a combination of ketamine and medetomidine in the rabbit: effect of premedication with buprenorphine. Oxford 2010. p. 222-9.
97. Leineweber C, Müller E, Marschang RE. Blood reference intervals for rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) from routine diagnostic samples. Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere. 2018;46(6):393-8.
98. C. Ö. Normal values of haematological and some biochemical parameters in serum and urine of New Zealand White rabbits. World Rabbit Science. 2012;20:253-9.
99. Avsaroglu H, Versluis A, Hellebrekers LJ, Haberham ZL, van Zutphen LF, van Lith HA. Strain differences in response to propofol, ketamine and medetomidine in rabbits. Vet Rec. 2003;152(10):300.