



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet

Fordypningsoppgave 2024
Differensiering i smådyrmedisin

Analgetisk effekt av opioider administrert subkutant, intramuskulært eller intravenøst til hund – en litteraturgjennomgang

Analgesic Effect of Opioids Administered via The
Subcutaneous, Intramuscular Or Intravenous Route in
Dogs – A Literature Review

Simone Haugen Bjerrum, Kaja Moland Karlsen,
Fredrikke Lie
Kull 2018

Veileder: Henning Andreas Haga

Innhold

| | |
|---|----|
| Sammendrag..... | 4 |
| Definisjoner og forkortelser | 5 |
| Innledning..... | 6 |
| Smertefysiologi og -patofysiologi | 6 |
| Metoder for smertevurdering | 11 |
| Hva er opioider?..... | 14 |
| Farmakodynamikk..... | 16 |
| Farmakokinetikk..... | 18 |
| De ulike opioidene | 19 |
| Formål | 26 |
| Materiale og metoder | 27 |
| Resultater..... | 29 |
| Morfin..... | 29 |
| Metadon..... | 32 |
| Fentanyl..... | 35 |
| Buprenorfin | 37 |
| Butorfanol..... | 40 |
| Tramadol | 43 |
| Remifentanil | 48 |
| Diskusjon..... | 48 |
| Bløtvevsprosedyrer..... | 51 |
| Ortopediske prosedyrer | 56 |
| Eksperimentelle forsøksmodeller..... | 58 |

| | |
|-----------------------------|----|
| Konklusjon | 58 |
| Takk til bidragsyttere..... | 59 |
| Summary | 59 |
| Referanser..... | 60 |

Sammendrag

Tittel: Analgetisk effekt av opioider hos hund administrert subkutant, intramuskulært eller intravenøst – en litteraturgjennomgang

Forfattere: Simone Haugen Bjerrum, Kaja Moland Karlsen og Fredrikke Lie

Veileder: Henning Andreas Haga, Institutt for sports- og familiedyrmedisin

Formålet med denne oppgaven var å gjennomgå tilgjengelig litteratur vedrørende den analgetiske effekten av opioider brukt i klinisk praksis i Norge, og på denne måten kunne legge frem anbefalinger om hvilke opioider som bør velges i klinikk. Smerte er en individuell og subjektiv opplevelse og er en utfordring å vurdere hos dyr. Sammensatte smerteskalaer for spesifikke arter er utviklet for å best kunne evaluere dette. Opioider inngår ofte i en multimodal analgesiprotokoll. Opiatresetorene my (μ), kappa (κ) og delta (δ) finnes både pre- og postsynaptisk spinalt og supraspinalt. Opioidene kan enten være fulle agonister, partielle agonister, antagonister, eller en kombinasjon av disse. Disse legemidlene kan også gi andre sideeffekter, som naturligvis må tas i betraktning når man skal velge analgesiprotokoll. Vanlige administrasjonsveier er intravenøst, intramuskulært og subkutant, men noen av opioidene kan også gis epiduralt, transdermalt eller transmukosalt. Tramadol kan også gis peroralt. Søkemotoren vi har brukt er PubMed, og det ble totalt inkludert 47 artikler. Fulle μ -agonister som metadon, morfin og fentanyl er effektive for å lindre moderate til sterke smerter. Derimot gir butorfanol og buprenorfin alene ikke tilstrekkelig analgesi for et slikt smertenivå, men kan vurderes ved milde til moderate smerter. Tramadol kan også vurderes ved milde til moderate smerter.

Definisjoner og forkortelser

| | |
|------------------------------|---|
| My(μ)-agonist | Medikament som virker på μ -opioid-reseptor |
| Kappa(κ)-agonist | Medikament som virker på κ -opioid-reseptor |
| Delta(δ -)agonist | Medikament som virker på δ -opioid-reseptor |
| IV | Intravenøs administrasjonsvei |
| IM | Intramuskulær administrasjonsvei |
| SC | Subkutan administrasjonsvei |
| PO | Peroral administrasjonsvei |
| EPI | Epidural administrasjonsvei |
| CRI | Kontinuerlig infusjon |
| q..t (<i>eksempel q2t</i>) | Administreres hver .. time (<i>eksempel hver andre time</i>) |
| NRS | Numerisk graderingsskala - en enkel skala fra 0-10 for vurdering av smerte |
| VAS | Visuell analog skala - en enkel skala fra 0-100 for vurdering av sedasjon eller smerte |
| DIVAS | Dynamisk interaktiv visuell analog skala - en modifisert visuell analog skala som inkluderer interaktive evalueringer |

Innledning

Smertefysiologi og -patofysiologi

Hva er smerte?

The International Association for the Study of Pain (IASP) har definert smerte hos mennesker som “an unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage” (IASP, 2020). Dette er en omformulering av tidligere definisjon fra 1979 som baserte seg på individuelle beskrivelser av smerte.

Resultatet av dette ble en alternativ definisjon for dyr, utarbeidet av Molony og Kent fra 1997: “Animal pain is an aversive sensory and emotional experience representing an awareness by the animal of damage or threat to the integrity of its tissues; it changes the animal’s physiology and behaviour to reduce or avoid damage, to reduce the likelihood of recurrence, and to promote recovery” (Molony & Kent, 1997). Denne definisjonen inkluderer fysiologi og atferdsendringer hos dyr. I mangel på kommunikasjon er det en utfordring å vurdere smerten hos et dyr, og observasjon av atferdsendringer vil være nødvendig for evalueringen.

Smerte kategoriseres klinisk som nevropatisk, nosiseptiv og nosiplastisk smerte (IASP, u.å.). Sistnevnte er, i motsetning til de andre, sjeldent diagnostisert hos dyr da smerten ikke kan lokaliseres til vevsskade eller nerveskade (Duke-Novakovski et al., 2016). Nevropatisk smerte skyldes skade eller dysfunksjon i nervesystemet som gir endringer i både affekterte og ikke-afekterte nevroner. Smerte som har en lengre varighet enn forventet rekonvalesenstid sees ofte i sammenheng med endringer i sentrale områder av nervebanen (Phillips & Clauw, 2013). Nosiseptiv smerte er en akutt, midlertidig smerte (Duke-Novakovski et al., 2016), og er proporsjonal med varigheten og intensiteten (Latrempoliere & Woolf, 2009). Dette resulterer

vanligvis i at individet igangsetter en beskyttende respons, som for eksempel å bevege seg bort fra en varm ovn, som respons på termisk stimuli. Smerte er en bevisst opplevelse og et resultat av hjernens prosessering av ulike overnevnte stimuli. Nosisepsjon derimot er omdanning av et potensielt skadelig stimulus perifert og hele prosessen frem til signalet har nådd cortex av hjernen hvor bevisstheten utløser resultatet smerte (Duke-Novakovski et al., 2016).

Prosessering av nosisseptiv informasjon

Nosiseptorene, som er reseptorer for nosisseptiv stimuli, befinner seg i huden, muskulatur, ledd og indre organer. I hjernen finner man disse kun i meningene (Bear et al., 2007). Responsen av en stimulus varierer med vevstype (Julius & Basbaum, 2001), plassering, type stimulus og styrke (Duke-Novakovski et al., 2016).

Nosiseptornevroner består av nosiseptorer, aksonfiber, cellekropp i dorsalrotganglion eller i trigeminale ganglion, og nerveende i ryggmargens dorsalhorn eller hjernestammens kaudale trigeminale subnukleus. Ganglion i ryggmargens dorsale horn er nervebanen for nevroner som innerverer mesteparten av kroppen, mens nevroner som innerverer hodet går via trigeminale ganglion i hjernestammen (Duke-Novakovski et al., 2016). Nosiseptornevrontet er pseudounipolart med felles akson i to grener; en gren mot periferien for å motta sensoriske stimuli og den andre i retning sentralnervesystemet for å overføre informasjonen til neste nevron (Basbaum et al., 2009).

Den nosisseptive prosessen starter ved at nosiseptorer mottar en stimulus perifert før signalet videre ledes til sentralnervesystemet via aksoner til ryggmargens dorsale horn og deretter i nervebane til thalamus. Den spinocervikothalamiske nervebanen er vurdert til å ha størst

betydning hos karnivore, i motsetning til den spinothalamiske nervebanen, som er den mest dominerende hos gnagere og primater (Shilo & Pascoe, 2013). Fra thalamus sendes signalene videre til ulike deler av hjernens cortex hvorav de viktigste er de primære og sekundære somatosensoriske, den insulære og den fremre cingulate cortex. Spinale signaler sender nosiseptiv informasjon også til andre viktige deler av hjernen som retikulærsubstansen, medulla, pons, den periakveduktale trakt (PAG), hypothalamus, basalganglion og amygdala (Duke-Novakovski et al., 2016). Da de nosiseptive signalene affiserer ulike deler av hjernen, bestemmes smerteopplevelsen ut ifra den sensorisk-diskriminerende, affektiv-motivasjonelle, og kognitiv-evaluerende dimensjonen (Ettinger et al., 2017). De to sistnevnte aspektene er en utfordring hos dyr, og kan bare i beste tilfelle vurderes av klinikere eller eieres oppfatning (Duke-Novakovski et al., 2016).

Transduksjon og transmisjon

De fleste nosiseptorene reagerer på flere typer potensielt skadelige stimuli som kjemiske, termiske og mekaniske. De fleste er polymodale, som betyr at de responderer på flere former for stimuli. De ulike stimulusene aktiverer ulike transdusere som dermed medfører at ionekanaler for natrium og følgelig kalium åpnes. Om stimulusen er kraftig nok vil et aksjonspotensial dannes og det nosiseptive signalet når ryggmargen. Signalet transmitteres perifert til ryggmargens dorsalhorn normalt sett av to typer fibre; A δ -fibre og C-fibre. A δ -fibre deles igjen inn i tre typer, hvor type 2 ikke er sensitiv overfor mekanisk stimuli med mindre det har skjedd en vevsskade. A δ -fibre har større diameter enn C-fibre og har i tillegg et svakt myelinisert akson, og med denne kombinasjonen av aksonstørrelse og myelin, er det A δ -fibre som raskest (~20 m/s) sender aksjonspotensial. De er ansvarlige for å lede første smerte. C-fibre er umyeliniserte og har mindre diameter, og har da følgelig en langsommere overføringshastighet (~2 m/s), og er assosiert med andre smerte. Mennesker har beskrevet

opplevelsen av første smerterespons som skarp, prikkende og stikkende, mens andre smerte er beskrevet som sakte og brennende. Ved visceral nosisepsjon, altså stimuli fra indre organer, kan signalene fra A δ - og C-fibre bli blandet, noe som resulterer i at vi ikke får en distinkt forskjell i disse to formene for smerte (Duke-Novakovski et al., 2016). Det er også flere andre strukturelle forskjeller fra somatisk smerteopplevelse, noe som resulterer i at det kan være vanskelig å lokalisere den viscerale smerten (Ettinger et al., 2017). En tredje fibertype, A β , finnes også, men den vil normalt sett ikke reagere på potensielt skadelige stimuli, men derimot andre sensoriske stimuli som trykk og proprioepsjon (Duke-Novakovski et al., 2016).

Modulerende mekanismer og sensibilisering

Når aksjonspotensialet har nådd nerveenden er transmisjonen gjennomført og neste steg er modulering av signalet i dorsalthornet til neste nevron. Her vil signalet enten stoppes, reduseres eller overføres med samme eller økt intensitet. Ved depolarisering av membranen i nerveenden vil kalsium strømme inn når ionekanaler åpnes. Videre vil vesikler med neurotransmittere fusjonere med terminalens membran og disse frigjøres i synapsen for så å binde seg til reseptorer postsynaptisk (Duke-Novakovski et al., 2016). I dorsalthornet er det glutamat som utgjør størsteparten av de eksitatoriske neurotransmitterne (Muir and Woolf, 2001). Denne binder til flere ulike reseptorer, inkludert N-metyl-D-aspartat reseptor (NMDA). En annen eksitatorisk neurotransmitter er Substans P. Inhibitoriske neurotransmittere er gammaaminobutansyre (GABA), enkefalin og glysin. Glysin er primært en inhibitor, men kan også fungere som kofaktor med glutamat. GABA-reseptorer finnes både presynpatisk og postsynaptisk, hvor GABA aktiverer disse. Enkefaliner har affinitet til presynpatiske spenningsstyrte kalsiumkanaler i nosiseptornevrontet (Duke-Novakovski et al., 2016).

Inhibering eller facilitering av nosisepsjon skjer via nervefibre som går i descenderende retning av det nosisепtive signalet. Mesencefalon står sentralt i denne prosessen, med periakveduktale grå substans (PAG) og rostroventrale medulla (RVM). Herfra utløper det nervefibre som kan modulere den nosisепtive prosessen i det dorsale hornet. Nervebaner fra PAG ender i nevroner i hvert sitt spinale segment med neurotransmitteren enkefalin, og inhiberer nosisепtiv transmisjon via internevroner. Internevroner er en av de tre funksjonelle gruppene av nevroner som befinner seg i dorsalhornet. Adrenerge og serotonerge nervebaner fra hjernestammen kan også aktivere enkefalinerge nevroner i dorsalhornet. PAG-RVM-systemet mottar informasjon fra områder i hjernen som står for emosjonelle og kognitive prosesser, som dermed har en innvirkning på moduleringen. Inhibitoriske neurotransmittere i disse descenderende nervebanene er blant andre endogene opioider, serotonin, dopamin, noradrenalin og GABA. Det er i hovedsak nosisепtive signaler fra C-fibre som blir inhibert (Duke-Novakovski et al., 2016). Endogene opioider er peptider som virker på opiatreseptorer og gir en analgetisk effekt. β -endorfin er det endogene opioidet som har høyest affinitet til μ -reseptorer. Leukin- og methinon-enkefalin er endogene ligander for δ -reseptoren, og Dynorfin A er ligand for κ -reseptoren (Riviere & Papich, 2018).

I bevisstløs tilstand, som ved generell anestesi, vil de nosisепtive signalene fortsatt fyre, men dyret vil ikke ha evnen til å oppleve smerte på det aktuelle tidspunktet eller huske smerte, da prosesser i cerebral cortex er midlertidig opphørt (Sjaastad et al., 2016). Når dyret får tilbake bevisstheten vil de nosisепtive signalene tolkes i hjernen og dyret opplever smerte. For å redusere den postoperative smerten er det essensielt med analgetiske midler for å stoppe transmisjonen av nosisепtive signaler til hjernen. Multimodal analgesi, hvor flere legemiddelgrupper kombineres, er avgjørende for minst mulig postoperativ smerte da de

virker på ulike nivåer av nervebanene (Duke-Novakovski et al., 2016). Tidligere var det anbefalt å gi analgesi før et kirurgisk inngrep, men ny forståelse av nosisepsjon i forbindelse med kirurgi når dyret er under anestesi, viser at preemptiv analgesi ikke er like viktig som å fortsette tilstrekkelig smertelindring under og etter prosedyren (Ettinger et al., 2017).

Smerte kan noen ganger være uhensiktsmessig fysiologisk, i form av at individet får en mer intens respons på en nosiseptiv stimulus, omtalt som hyperalgesi, eller at stimuli som normalt sett ikke oppleves smertefullt blir smertefullt, kalt allodyni. En slik økt smerte skyldes sensibilisering, en reduksjon i terskelen for avfiring av aksjonspotensialet, og følgelig en overdreven respons på potensielt skadelige stimuli eller ikke-skadelige stimuli. Perifer sensibilisering skjer i nosiseptornevront, mens sentral sensibilisering oppstår på nivå med ryggmargens dorsalhorn. Perifer sensibilisering kan oppstå som følge av økt mengde inflammasjonsmediatorer i vev på grunn av for eksempel skade eller infeksjon. Det er en av grunnene til at det er viktig å holde inflammasjonen i snittlinjen nede etter kirurgi. Sentral sensibilisering sees oftest i forbindelse med kroniske tilstander. En prosess som antas å være relatert til sentral sensibilisering kalles «windup», som beskriver at når C-fibre blir utsatt for repeterende impulser med samme styrke, gir det en økt aktivering av nevroner i dorsalhornet. Om man ikke demper denne gjentatte aktiviteten med analgetiske medikamenter under kirurgi vil det medføre økt smerte postoperativt. NMDA-reseptor har en sentral rolle her, da den gir en mer langvarig depolarisering (Duke-Novakovski et al., 2016; Rygh et al., 2005).

Metoder for smertevurdering

Smertevurdering av dyr er en utfordring da de ikke uttrykker hva de opplever på en måte som

for oss er lett å forstå. Atferd varierer mellom arter og individer, og det er ingen enkeltstående parameter som gjør det mulig å måle smerte. Uttrykk for smerte kan variere mellom raser, kjønn, alder, temperament, allmenntilstand og omgivelser. Smerte er veldig individuelt, både i form av at smerte er koblet til tidligere hendelser og emosjoner, samt at enkelte individer kan ha utviklet patofysiologisk smerte som gjør dem mer sensitive for stimuli (Duke-Novakovski et al., 2016).

Objektive data, subjektive data og sammensatte metoder for vurdering av smerte

Objektive data som fysiologiske og biokjemiske målinger kan være indikatorer på smerte, men vil ikke alene kunne si om dyret opplever smerte eller i hvor stor grad. Fysiologiske data som benyttes er hjertefrekvens, respirasjonsfrekvens, blodtrykk og kroppstemperatur, som vil påvirkes av sympatikusaktivering. Da også stress og frykt, eller andre eksisterende sykdomstilstander også stimulerer sympatikus, er ikke disse spesifikke nok. For biokjemisk data kan man måle adrenalin, noradrenalin og kortisol i plasma, da dette er hormoner som produseres under påvirkning av sympatikus. Atferd kan gi oss både objektive og subjektive vurderinger av smerte. Eksempler på objektive målinger er halthet, nosisepsjon og aktivitet (Duke-Novakovski et al., 2016). Kvantitativ sensorisk testing (QST) måler nosisepsjon ved at man tilfører mekanisk, termisk, vibrasjons- eller berøringsstimuli (Lascelles, 2013). Et algometer tester den nosisensitive terskelen til dyret ved å måle trykket som må til for å få en respons, for eksempel i form av tilbaketrekking av smertefullt område. Subjektive vurderinger som baserer seg på endret atferd kan være kroppsstilling, aktivitet, kroppsspråk, vokalisering, endret ansiktsuttrykk, appetitt, respons på manipulering av smertefullt område eller endring i defekasjon og urinering (Duke-Novakovski et al., 2016).

Det er utviklet skalaer for å vurdere akutt smerte. Smerteskalaer ble opprinnelig utviklet for humanmedisinen, men har senere blitt overført til veterinærmedisinen. Simple deskriptive skalaer (SDS), numerisk graderingsskala (NRS) og visuell analog skala (VAS) er simple skalaer hvor SDS er den simpleste med fire kategorier, mens NRS graderes 0-10, hvor 0 er ingen smerte og 10 er verst tenkelige smerte. VAS er en lineær skala som går fra 0-100 og er lett å bruke for å vurdere grovt om smerte blir verre eller avtar, men den er ikke artsspesifikk. DIVAS er en modifisert versjon av VAS med dynamiske interaktive målinger. Denne vurderingen innebærer å observere pasienten uforstyrret fra avstand, interagere med dyret og palpere det smertefulle området. SDS, NRS og VAS er såpass uspesifikke at observatørens subjektive vurderinger vil kunne resultere i svært ulike scoringer. Det er derfor utviklet sammensatte metoder for å kunne komme nærmest mulig den faktiske smerteopplevelsen for dyret, hvor hovedmålet er en grenseverdi på når man bør gi nødanalgesi. En beskrivelse av dyrets atferd opp mot en graderingsskala skal bidra til en mer objektiv måling fra personell, selv om det i realiteten vil være grad av subjektive vurderinger også her. Som nevnt varierer jo atferd mellom arter, noe som gjør at også skalaene må tilpasses hver enkelt art (Duke-Novakovski et al., 2016). Hos NMBU Dyresykehuset - smådyr benyttes kortversjon av Glasgow Composite Measure Pain Scale for hund, som er den eneste validerte smerteskalaen. Denne er utarbeidet for å gi en rask og pålitelig vurdering i klinisk praksis for akutt postoperativ smerte. Det innebærer å observere og interagere med pasienten, samt gjøre en vurdering av det smertefulle området (Duke-Novakovski et al., 2016). Det anbefales å gi ytterligere analgesi om score $\geq 6/24$ for ambulatoriske hunder eller $\geq 5/20$ for ikke-ambulatoriske (Holton et al., 2001). Andre sammensatte skalaer som benyttes på ulike klinikker er University of Melbourne Pain Scale med veiledende grenseverdi $\geq 5/27$ avhengig av dyrets lynne, og Colorado Acute Pain Scale med veiledende grenseverdi $\geq 2/4$ (Duke-Novakovski et al., 2016).

Hvor ofte skal smerte vurderes?

Hvor ofte man burde vurdere smerte hos et individ, avhenger ulike perioperative faktorer, som type medisinsk prosedyre som skal utføres og varighet av den, samt av eventuelt underliggende sykdom. Hvert kvarter er anbefalt den første timen, før man forlenger intervallet med én gang i timen for de første 4-6 timene. Det vil kunne være nødvendig med justeringer i intervallene for hver enkelt pasient basert på kliniske tegn. Om smertescore er lav, men klinisk presentasjon likevel tilsier at dyret er smertefullt, skal tvilen komme dyret til gode, og man gir da en dose med analgesi (Duke-Novakovski et al., 2016).

Hva er opioider?

Med “opioider” menes både opiat, som er derivater av opiumsvalmuen (*Papaver somniferum*), slik som morfin, kodein og tebain, men også syntetiske stoffer som likedan virker på opiatreseptorer, slik som eksempelvis metadon, fentanyl og buprenorfin, men som ikke er kjemisk beslektet med morfin (Riviere & Papich, 2018). Den første registrerte bruken av opium i veterinærmedisin var i 1815, og morfin ble for første gang anbefalt brukt til hester for analgesi og mot kolikk og hoste i en veterinær farmakologibok fra 1930 (Stalheim, 1990). Morfin regnes som det prototypiske opioidet, og andre opioider sammenlignes med morfin med hensyn på potens (Duke-Novakovski et al., 2016).

Opioider regnes som effektive legemidler å bruke for å lindre milde til sterke smerter. I tillegg til å gi analgesi, kan opioider også virke beroligende eller gi sedasjon, virke euforisk, brukes

som behandling mot diaré da de hemmer motilitet i gastrointestinaltraktus, brukes som behandling mot hoste da de har en antitussiv effekt, og kan brukes som en del av en generell og balansert anestesi. Dog kan de være forbundet med potensielt alvorlige sideeffekter slik som respirasjonsdepresjon, men også mindre alvorlige slik som dysfori. En annen ulempe ved bruk av opioider innenfor humanmedisin er at de er forbundet med et visst misbrukspotensial, da de virker avhengighetsskapende (Riviere & Papich, 2018). Dette er naturligvis ikke et like stort problem innenfor veterinærmedisin, men muligheten for at dyreeier kan misbruke opioider forskrevet til hunden sin, er alltid til stede. En av fordelene med opioider er at virkningen kan reverseres av antagonist (Riviere & Papich, 2018). Legemiddelgruppen ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs) gir i likhet med opioider effektiv analgesi og er vanlig brukte analgetika i veterinærmedisinen.

Det finnes tre hovedklasser av opiatreseptorer; my (μ), kappa (κ) og delta (δ). En karakteriserer opioider basert på hvilken reseptor eller hvilke reseptorer de interagerer med, og hvilken effekt denne bindingen får. De kan enten være fulle agonister, partielle agonister, antagonist, eller en kombinasjon av disse. En full agonist vil ha potensialet til å gi maksimal effekt, avhengig av dose. En partiell agonist vil derimot nå sitt platå ved en lavere respons enn man ville sett ved en full agonist, og en får dermed ikke ytterligere analgesi ved økende dosering, også kalt "ceiling effect". Antagonister vil konkurrere med agonister ved å binde til reseptoren, men fører ikke til reseptoraktivering. Det kan i noen tilfeller føre til at agonisten blir fortrent fra reseptoren, som fører til reversering av effektene av agonisten. Et eksempel er nalokson, som primært er antagonist på μ -reseptor, men som også har antagonistiske effekter på κ - og δ -reseptorer (Riviere & Papich, 2018).

Kliniske effekter ved binding til μ -reseptorer er analgesi på spinalt og supraspinalt nivå, respirasjonsdepresjon, sedasjon eller eksitasjon (dose- og artsavhengig), eufori, nedsatt motilitet og sekresjon i gastrointestinaltraktus, antidiurese, økt appetitt, miose eller mydriase (artsspesifikk), med flere. Binding til κ -reseptor gir likedan analgesi på spinalt og supraspinalt nivå, nedsatt motilitet og sekresjon i gastrointestinaltraktus, økt appetitt, sedasjon, diurese, miose eller mydriase (artsspesifikk) og enten kvalme eller en antiemetisk virkning (medikamentspesifikk). Binding til δ -reseptor gir analgesi spinalt og supraspinalt, økt appetitt og immunmodulering. Hos hund har man sett ulike kliniske effekter av opioider som binder til μ -reseptor. En og samme dose kan gi ulike effekter hos ulike individer. Det har blitt identifisert flere subtyper av opiatreseptorer, men betydningen av disse er ikke fullt forstått hos hund (Riviere & Papich, 2018).

Farmakodynamikk

μ -, κ - og δ -opioidreseptorer finnes både pre- og postsynaptisk spinalt og supraspinalt (Riedl et al., 2009). Ved binding av et opioid til spinal opioidreseptor vil G-koblede proteiner aktiveres, som inhiberer adenylylsyklase. Videre vil ligandstyrte kaliumkanaler aktiveres og spenningsstyrte kalsiumkanaler vil inhiberes. Presynaptiske μ -, κ - og δ -reseptorer finnes i dorsale horn i ryggmargen. Ved presynaptisk binding vil kalsium-influks bli redusert, noe som vil minske frigjøringen av eksitatoriske neurotransmittere. Postsynaptiske μ -reseptorer finnes på samme måte i dorsale horn. En binding fører til økt ledningshastighet i kaliumkanaler, som fører til redusert forplantning av det nosiseptive signalet ved hyperpolarisering av nevronet (Riviere & Papich, 2018). Derimot er prosessen ved binding av

supraspinale opioidreseptorer mindre forstått, men det er en hypotese om at når det samtidig er binding på spinalt nivå, så vil det føre til en slags synergistisk antinoseptiv effekt (Roerig & Fujimoto, 1989; Yeung & Rudy, 1980). Hoveddelen av μ -reseptorer finnes i PAG i midthjernen (Duke-Novakovski et al., 2016).

Opioider gitt systemisk vil hovedsakelig kun gi effekt på C-fiber-nosiseptorer, mens A δ -fibre ikke blir vesentlig påvirket av systemiske opioider. Dette er grunnen til at opioider gitt alene ikke er tilstrekkelig for analgesi under invasiv kirurgi, og understreker behovet for anestesi. Opioider gitt epiduralt kan dog hemme både C- og A δ -fibre, som vil gi bedre analgesi, men trumfer likevel ikke lokalanestetika gitt epiduralt for invasiv kirurgi, da dette fullstendig blokker neurotransmisjonen på spinalt nivå kaudalt for injeksjonsstedet (Riviere & Papich, 2018). Opioider gir analgesi på systemisk nivå ved å binde til spinale og supraspinale reseptorer, men de kan også ha en perifer effekt. Intraartikulær injeksjon av opioider gir lokal analgesi, uten systemiske effekter. Denne effekten kan også reverseres ved systemisk injeksjon av antagonistene nalokson (Stein et al., 1991).

Andre farmakodynamiske effekter av opioider som respirasjonsdepresjon, sentralnervøs eksitering, antidiurese, urinretensjon, antitussive effekter, effekter på immunsystemet, det kardiovaskulære systemet og det gastrointestinale systemet, samt utvikling av toleranse og avhengighet (Riviere & Papich, 2018), vil ikke bli nærmere gjennomgått for å begrense oppgaven.

Farmakokinetikk

Opioider som administreres intramuskulært, subkutan og peroralt har vanligvis god absorpsjon til blodet. Ved peroral administrering absorberes opioidene gjennom tarmslimhinnen over til vena porta, og transporteres deretter til lever. I lever vil en betydelig mengde av opioidene metaboliseres før de når det store kretsløpet, noe som fører til en begrenset biotilgjengelighet og dermed redusert analgetisk effekt av opioidet. Dette kalles førstepassasje-effekten. Samme prinsipp gjelder ved rektal administrering hos dyr, men vi ser da en marginal økning i biotilgjengelighet sammenlignet med peroral administrering (Riviere & Papich, 2018). Noen opioider kan også ha høy biotilgjengelighet og gi tilfredsstillende analgesi ved administrering nasalt eller bukkalt. Ved behov for langvarig analgesi kan transkutan administrering være et alternativ (Duke-Novakovski et al., 2016). Hvis det gis gjentakende doseringer eller kontinuerlig infusjon (continuous rate infusion, CRI) vil konsentrasjonen akkumulere og effekten forlenges (Riviere & Papich, 2018).

Opioider er lipofile, og har derfor god distribusjon i kroppen, da det gir økt passiv passasje gjennom cellemembraner og dermed økt konsentrasjon intracellulært i effekt-organet. Dette gjør at distribusjonsvolumet kan overstige det totale kroppsvannet, selv om det kan være høy grad av binding til plasmaproteiner. Lipofilisiteten, eller fettløseligheten, kan angis ved logaritmen av oktanol/vann-fordelingskoeffisienten, og betegnes LogP. Jo høyere LogP er, jo mer fettløselig er opioidet. Opioider med høy fettløselighet vil også raskere distribuere seg fra vev med høy perfusjon, som for eksempel CNS, til vev med mindre perfusjon, som muskel og fett. I praksis vil det bety en raskere inntreden av effekt, og et raskere fall av konsentrasjonen i blodet. Dermed har de fleste opioider høy systemisk clearance rate hos dyr, som gjør at opioidet raskere elimineres fra kroppen enn hvis clearance var lav. De fleste opioider

metaboliseres til polare metabolitter i lever, primært via konjugeringsreaksjoner, men oksidasjonsreaksjoner med cytokrom P450 (CYP) forekommer også. Konjugerte opioider, for eksempel glukuronidkonjugater, kan være farmakologisk aktive, men fordi de er mer vannløselige vil de trolig ikke krysse blod-hjerne-barrieren. CYP-mediert metabolisme er mer sammensatt og spesifikk for hver enkelt art. De polare metabolittene vil skilles ut i urin eller galle, men en liten mengde uforandret legemiddel kan også skilles ut i urin eller avføring (Riviere & Papich, 2018).

De ulike opioidene

Morfin

Morfin er prototypen av opioider, som de andre opioidene sammenlignes med ut fra potens. Det er en full agonist med høy affinitet til μ -reseptor og lav affinitet til κ - og δ -reseptor (Duke-Novakovski et al., 2016; Riviere & Papich, 2018).

Da morfin er mindre fettløselig, er det særlig egnet til epidural administrering (Duke-Novakovski et al., 2016). Det metaboliseres hovedsakelig via hepatisk og ekstrahepatisk glukuronidkonjugering til morfin-3-glukuronid (M3G) og morfin-6-glukuronid (M6G) (Court & Greenblatt, 1997). Siden det også metaboliseres utenfor lever har morfin høy clearance rate (Riviere & Papich, 2018). Ved intravenøs CRI er det derfor nødvendig med høy infusjonsrate (Guedes et al., 2007; KuKanich et al., 2005).

Ifølge Riviere & Papich er anbefalt dosering av morfin til hund 0,25-0,5 mg/kg intravenøst (IV) q2-3t, og 0,25-1 mg/kg intramuskulært (IM) og subkutant (SC) q2-4t (Riviere & Papich, 2018). I annen litteratur er anbefalt dosering 0,1-1 mg/kg q2-6t ved de tre nevnte administrasjonsmåtene (Duke-Novakovski et al., 2016). Ved intravenøs CRI anbefales 0,1-0,2 mg/kg/t (Riviere & Papich, 2018), men i annen litteratur oppgis 0,12-0,34 mg/kg/t (Duke-Novakovski et al., 2016). Det er langsom penetrasjon til CNS, så maksimal effekt vil ikke oppnås før etter 30-45 minutter etter IV administrering. Halveringstiden er kort på 1,2 timer (Riviere & Papich, 2018).

Andre effekter morfin kan gi er mild sedasjon, hypotermi, oppkast, forstoppelse, defekasjon, dysfori, pesing, miøse, respirasjonsdepresjon og diurese (Duke-Novakovski et al., 2016; Riviere & Papich, 2018). Ved intravenøs administrering er det sett at morfin kan føre til frisetting av histamin, som kan føre til blodtrykksfall og en forbigående eksitering (Guedes et al., 2008; Robinson et al., 1988).

Metadon

Metadon er en full agonist på μ -reseptor. Den fungerer også som en antagonist på NMDA-reseptorer og inhiberer opptak av noradrenalin og serotonin, som i variabel grad også kan bidra til analgesi. Metadon er en racemisk blanding av L-enantiomeren og D-enantiomeren. L-enantiomeren er den isomeren som er farmakologisk aktiv på μ -reseptoren, men både L- og D-enantiomeren kan binde seg til NMDA-reseptoren. Metadon har en lavere clearance rate enn morfin, og dermed en lengre halveringstid på 2-4 timer, noe som resulterer i lengre doseringsintervaller (Riviere & Papich, 2018). Ifølge Duke-Novakovski et al. er anbefalt dosering 0,1-0,5 mg/kg q4-8t IV, IM og SC (Duke-Novakovski et al., 2016), og samme

dosering bruker vi ved NMBU Dyresykehuset - smådyr. Metadon sammen med morfin har vist å gi synergistisk analgetisk effekt, og med fentanyl ses en additiv effekt (Bolan et al., 2002).

Andre sideeffekter ved metadon er en doseavhengig respirasjonsdepresjon, sedasjon, redusert cardiac output og økt total perifer motstand, og mulig dysfori, saliviering og vokalisering (Duke-Novakovski et al., 2016; Riviere & Papich, 2018).

Fentanyl

Fentanyl er et syntetisk opioid med høy potens som virker på μ -reseptoren. Da fentanyl er svært fettløselig, mer enn 1000 ganger mer enn morfin, vil det raskt diffundere inn i CNS. Opioidet er godt egnet for transdermal administrering ettersom det er så fettløselig og potent. Fentanyl administrert subkutan eller intramuskulært er ikke vanlige administrasjonsveier i klinisk praksis i dag i Norge. Det metaboliseres i lever gjennom hydroksylering og dealkaliseringsreaksjoner. Den gjennomsnittlige halveringstiden er 3-6 timer. Virkningstiden er derimot kort etter IV administrering, på 20-30 minutter, som følge av rask redistribusjon fra CNS (Duke-Novakovski et al., 2016).

Anbefalte doseringer hos hund, i følge Riviere og Papich, er for intravenøs administrering 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q1-3t, for kontinuerlig intravenøs infusjon 2-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{t}$ og for intramuskulær og subkutan injeksjon 5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q1-3t (Riviere & Papich, 2018). Duke-Novakovski et al. anbefaler en intravenøs bolus-injeksjon på 2-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, samt en infusjonsrate på 5-40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{t}$ intraoperativt og 3-6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{t}$ postoperativt (Duke-Novakovski et al., 2016).

Fentanyl gir som andre μ -agonister en doseavhengig respirasjonsdepresjon, men er forbundet med lavere forekomst av dysfori, kvalme og oppkast sammenlignet med andre opioider. Dette opioidet har i tillegg minimale kardiovaskulære effekter og gir varierende grad av sedasjon (Duke-Novakovski et al., 2016; Riviere & Papich 2018).

Remifentanil

Remifentanil er et derivat av fentanyl, i likhet med alfentanil og sufentanil, og er agonist på μ -reseptoren (Riviere & Papich, 2018). Det er potent og kortvirkende (Duke-Novakovski et al., 2016). Opioidet har lignende farmakodynamiske effekter som fentanyl, men ulike farmakokinetiske effekter, da det blir metabolisert på en helt annen måte. Remifentanil blir ikke metabolisert i leveren i motsetning til alle andre opioider, på grunn av esteraser i vev og plasma, og har derfor kort halveringstid på 3-6 minutter (Riviere & Papich, 2018). Det vil ikke akkumuleres ved forlenget administrasjon. Da det ikke krever metabolisme i lever eller eliminering via nyrer, er det dermed trygt å gi til pasienter med lever- og nyresykdom (Duke-Novakovski et al., 2016).

Remifentanil er ikke like vanlig brukt klinisk som fentanyl. På grunn av den korte halveringstiden, kan remifentanil gis som en kontinuerlig intravenøs infusjon, men egner seg ikke som bolus. Dersom den postoperative infusjonen av remifentanil stoppes i bare noen minutter, vil konsentrasjonen falle svært raskt. Doseringer av remifentanil har blitt ekstrapolert fra humanmedisin. Duke-Novakovski et al. anbefaler et doseringsintervall på 5-40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{t}$ for en CRI, og at en bolus med fentanyl på 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ administreres først, på grunn av den korte virkningstiden av remifentanil (Duke-Novakovski et al., 2016). Det er i likhet med fentanyl forbundet med respirasjonsdepresjon (Riviere & Papich, 2018).

Buprenorfin

Buprenorfin er en partiell agonist med høy affinitet til μ -reseptorer, og antagonist på κ -reseptorer (Johnson et al., 2005). Som nevnt har partielle agonister en "ceiling effect". Høy affinitet vil også gjøre at det kreves en større dose med nalokson for å reversere effekten (Riviere & Papich, 2018).

Ved absorpsjon via munnslimhinnen er biotilgjengeligheten 30-60% hos hund (Abbo et al., 2008; Krotscheck et al., 2010). Buprenorfin har høy plasmaproteinbinding, men siden det er svært lipofilt, er distribusjonsvolumet fortsatt stort. Metabolismen foregår hovedsakelig via glukuronidkonjugering, og metabolittene skilles ut via galle (Riviere & Papich, 2018). Noen studier antyder også at glukuronidkonjugatene kan ha en analgetisk effekt (Brown et al., 2011).

Buprenorfin er omtrent 25 ganger så potent som morfin. Anbefalt dosering til hund er 0,01-0,04 mg/kg IV, IM og SC (Riviere & Papich, 2018), og samme dosering benyttes ved NMBU Dyresykehuset - smådyr. Siden buprenorfin er svært lipofilt forventes en rask inntreden av effekt, men det er derimot sett at det ikke er tilfellet (Riviere & Papich, 2018). Ut ifra en studie gjort på rotter kan dette forklares med en treg distribusjon til CNS (Yassen et al., 2005). Halveringstiden er 5 timer, men den analgetiske effekten til buprenorfin varer lengre enn hva plasmakonsentrasjonen tilsier, som forklares med høy affinitet til μ -reseptorene og treg diffusjon ut fra CNS (Riviere & Papich, 2018). I litteraturen spriker det anbefalte doseringsintervallet fra 4-8 timer (Riviere & Papich, 2018), og opp mot 12 timer (Duke-Novakovski et al., 2016).

Andre effekter vi kan se av buprenorfin er sedasjon, eufori, respirasjonsdepresjon, økning i total perifer motstand og en sjelden gang kvalme og oppkast (Riviere & Papich, 2018).

Butorfanol

Butorfanol er en agonist på κ -reseptor, og avhengig av hvilken studie en går ut ifra, er den også en partiell agonist eller antagonist på μ -reseptor. Som ved andre partielle agonister har dette opioidet en "ceiling effect" (Riviere & Papich, 2018). Hvis man vil reversere uønskede effekter av fulle μ -agonister kan man gi butorfanol, da får man i stedet analgesi som er mediert av κ -reseptoren (Dyson et al., 1990; McCrackin et al., 1994).

Det er ulike formeninger om hvor potent butorfanol er hos hunder når det gjelder analgesi, men har blitt rapportert til å være 5-7 ganger så potent som morfin (Riviere & Papich, 2018). Anbefalt dosering er 0,2-0,4 mg/kg IV, IM og SC q1,5-2t (Duke-Novakovski et al., 2016). Det er en kort halveringstid på 1,6 timer (Riviere & Papich, 2018).

I tillegg til analgesi ser vi mange av de samme effektene som oppstår hos andre opioider, som sedasjon, dysfori, redusert gastrointestinal motilitet og forstoppelse, og det har dessuten en antitussiv effekt (Duke-Novakovski et al., 2016; Riviere & Papich, 2018). Vi ser derimot mindre respirasjonsdepresjon sammenlignet med fulle μ -agonister, og det forekommer minimalt med kardiovaskulære bivirkninger (Riviere & Papich, 2018).

Tramadol

Tramadol er et sentraltvirkende analgetikum som skiller seg fra de andre opioidene ved å være agonist på μ -reseptorer, en serotonin-reopptakshemmer på 5-hydroksytryptamin-reseptorer, en noradrenerg reopptakshemmer på alfa-2-reseptorer og en muskarinerg

antagonist på M1-reseptorer. Tramadol administreres som en racemisk blanding, der den ene isomeren står for agonismen på μ -reseptoren, hvor affiniteten er lav, og dessuten en inhibitorisk effekt på reopptak av serotonin (Riviere & Papich, 2018). Den andre isomeren inhiberer reopptak av noradrenalin på alfa-2-reseptorer, og har dermed noe analgetisk effekt via disse reseptorene. Tramadol metaboliseres i leveren via demetylering og glukoronidering, og skilles ut over nyrene (Duke-Novakovski et al., 2016). Dette opioidet metaboliseres til mer enn 30 ulike metabolitter, der man regner med at hvertfall 11 av dem gir en analgetisk effekt. Den viktigste av dem er den aktive metabolitten O-desmethyltramadol (M1), som har høy affinitet til μ -reseptorer, med en 200-300 ganger høyere potens sammenlignet med det tramadol har. Disse mekanismene sett sammen taler for at tramadol kan gi en multimodal analgetisk effekt, foruten en viss grad av sedasjon (Riviere & Papich, 2018).

Tramadol er svært lipofilt og er dessuten egnet for oral administrering da biotilgjengeligheten regnes å være god sammenlignet med andre opioider. Etter peroral administrering regnes biotilgjengeligheten å være ca. 65% hos hund (KuKanich & Papich, 2004), men det er i en studie sett å være så lav som 4 +/- 3 % (Riviere & Papich, 2018). Halveringstiden i plasma for tramadol er 0,8 timer etter intravenøs administrering og 1,7 timer etter oral administrering, og for den aktive metabolitten M1 1-2 timer etter oral administrering (Riviere & Papich, 2018). Tramadol metaboliseres hovedsakelig til den inaktive metabolitten N-desmethyltramadol, mens det kun produseres lave konsentrasjoner av den aktive metabolitten M1 hos hund (Duke-Novakovski et al., 2016). Det er derfor noe usikkert i hvor stor grad tramadol gir analgesi hos hund, og det forskes mye på dette opioidet.

Duke-Novakovski et al. anbefaler en dosering på 1-4 mg/kg IV q6-8t (Duke-Novakovski et al., 2016). For PO administrering er en dosering på 3 mg/kg q6-8t som et minimum anbefalt,

men det oppgis to ganske ulike øvre referanseverdier i litteraturen, henholdsvis opptil 5 mg/kg (Riviere & Papich, 2018) og 10 mg/kg (Duke-Novakovski et al., 2016).

Tramadol er forbundet med sideeffekter som sedasjon, kvalme og oppkast, men gir ikke stor grad av respirasjonsdepresjon og har heller ikke en stor effekt på motilitet i gastrointestinal-traktus (Riviere & Papich, 2018). Selv om det ikke har blitt bekreftet at tramadol kan fungere som en serotonin-reopptakshemmer hos dyr, bør en likevel være forsiktig med administrering av tramadol til dyr som står på andre medikamenter som interfererer med opptak og reopptak av serotonin, på grunn av faren for serotonergt syndrom (Mohammad-Zadeh et al., 2008). En bør være forsiktig med å gi gjentakende høye doser av tramadol til epileptikere, da det kan senke terskelen for anfall (Riviere & Papich, 2018).

Formål

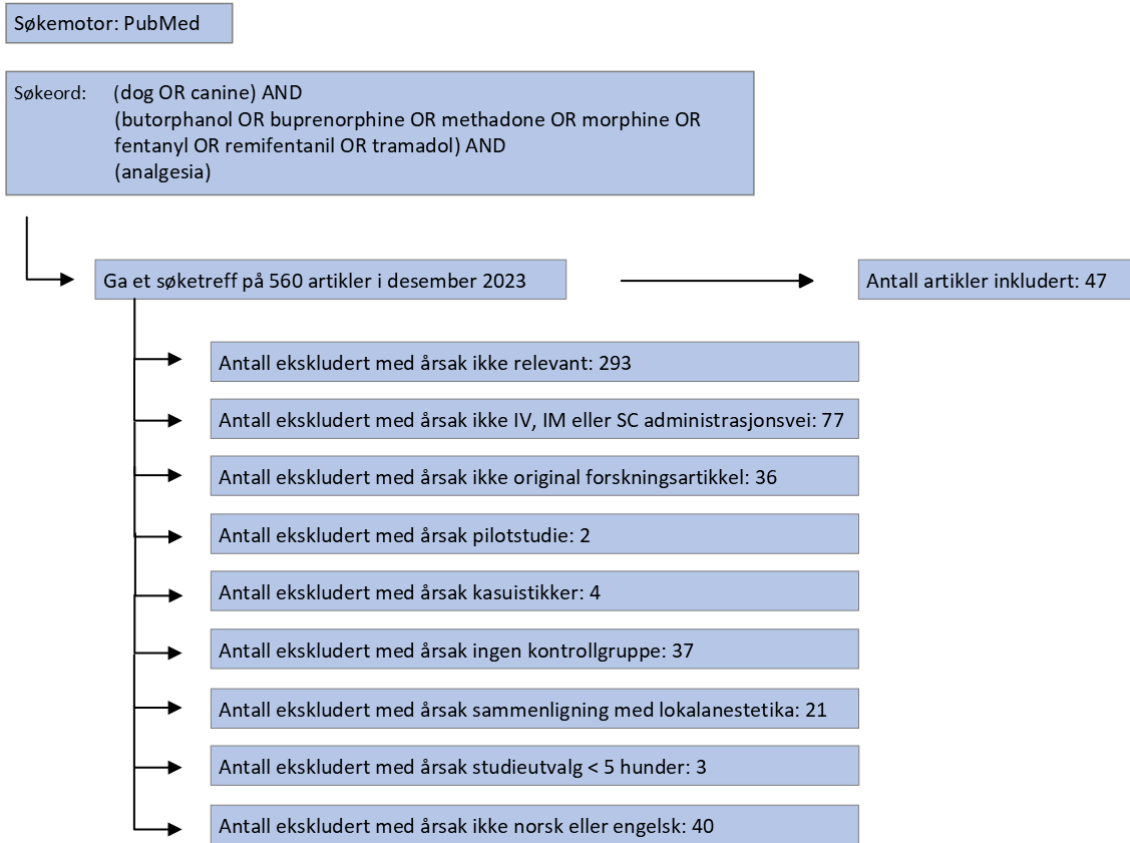
Formålet med denne litteraturstudien var å undersøke den analgetiske effekten av opioider hos hund, og deretter gi anbefaling om hvilke opioider som er fornuftig å velge i klinisk praksis. Kunnskap om smertenivået ved ulike sykdomstilstander og prosedyrer, og individuell vurdering av pasientene, kombinert med kunnskap om de ulike analgetikaene vi kan benytte oss av, er grunnlaget for å gi tilfredsstillende analgesi hos hver enkelt pasient. Opioider er en av legemiddelgruppene med analgetisk effekt som er mye brukt i klinisk praksis i veterinærmedisin. Et slikt litteraturstudium, hvor den analgetiske effekten av opioider undersøkes, er derfor svært aktuelt.

Materiale og metoder

Denne oppgaven omhandler aktuelle opioider for bruk i klinisk praksis i Norge. Vi brukte ATC-koden for opioider QN02A for å finne registrerte veterinærmedisinske preparater via det europeiske legemiddelverket «European Medicines Agency» (Veterinary Medicines, u.å.), og i den norske Felleskatalogen (Veterinærkatalogen, u.å.). Funnene var butorfanol, buprenorfin, metadon, fentanyl og tramadol. I tillegg valgte vi å inkludere morfin, da det er et relativt vanlig brukt opioid i veterinærmedisinen, og dessuten remifentanil, ettersom dette er et forholdsvis nytt opioid som er på vei inn i klinisk praksis.

Inklusjonskriterier for oppgaven var opioider registrert i EU/EØS til hund og artikler som undersøkte den analgetiske effekten av opioidet administrert intramuskulært, subkutant eller intravenøst. Artikler som ble ekskludert var artikler på andre språk enn norsk eller engelsk, ikke originale forskningsartikler, pilotstudier, kasuistikker, studier med et utvalg mindre enn fem hunder, studier uten noe form for kontrollgruppe eller der hvor opioidet ble sammenliknet med lokalanestetika uten en placebogruppe.

Innhenting av forskningsartikler ble gjort fra søkemotoren PubMed. Søket «(dog OR canine) AND (butorphanol OR buprenorphine OR methadone OR morphine OR fentanyl OR remifentanil OR tramadol) AND analgesia» ga et funn på totalt 558 artikler november 2023. I desember 2023 var det kommet ytterligere to nye artikler som ble tatt med i vurderingen. Det ble til slutt inkludert 47 artikler. Figur 1 viser søkestrategien med søkeord, kriterier for søket og antall artikler som til slutt ble inkludert.



Figur 1

Resultater

Morfin

Dzikiti et al. sammenlignet den postoperative analgetiske effekten ved ovariehysterektomi (OHE) på 45 tisper, av morfin 0,4 mg/kg SC ved premedikasjon og deretter 0,2 mg/kg SC q4-6t, eller karprofen 4 mg/kg SC ved premedikasjon, eller en kombinasjon. Effekten ble vurdert inntil 20 timer etter operasjonen med én modifisert, sammenslått versjon av smerteskalaene Melbourne og Glasgow. Det ble ikke funnet en signifikant forskjell i smertescore mellom behandlingene (Dzikiti et al., 2006). Det ble ikke utført en poweranalyse.

I en studie av Wagner et al. ble den analgetiske effekten av morfin 0,5 mg/kg SC preoperativt sammenlignet med nalbufin 0,5 mg/kg SC preoperativt, ketoprofen 2 mg/kg SC ved ekstubering og en kontrollgruppe som ikke fikk noen analgesi, ved orkiektomi og OHE. Effekten ble vurdert med én modifisert og kombinert smerteskala av både Melbourne og Glasgow i 4 timer postoperativt. Kontrollgruppen hadde signifikant høyere smertescore enn de andre gruppene, og morfingruppen hadde signifikant mindre økning i total smertescore sammenlignet med de to andre testgruppene. Hundene i ketoprofengruppen spiste mer den første dagen enn de andre gruppene, og var mer aktive sammenlignet med gruppen som ikke fikk noen analgesi og gruppen som fikk morfin. Dette var basert på et spørreskjema som eier fylte ut dagen etter operasjonen (Wagner et al., 2008). Tre ulike personer evaluerte hundene, og det ble ikke undersøkt om det var en signifikant forskjell mellom dem. Selv om det var signifikant høyere smertescore i kontrollgruppen, var det ingen av disse individene som fikk nødanalgesi. Nødanalgesi kunne også gis på skjønn av ansvarlig veterinær. Gjennomføringen av denne studien med manglende standardiserte forhold, gjør at funnene vektlegges mindre.

I en studie av Lucas et al. ble to ulike administrasjonsveier av morfin sammenlignet hos totalt 20 hunder etter laparotomi. Morfin 0,12 mg/kg/t CRI IV ble gitt ved induksjon og med en varighet i 24 timer etter ekstubering versus morfin 1 mg/kg IM gitt ved induksjon, ekstubering og q4t i 24 timer. Graden av smerte ble vurdert i 24 timer med Melbourne smerteskala. Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene i smertescore på noen tidspunkt (Lucas et al., 2001). Anestesiprotokollen var ikke standardisert, da halvparten fikk ketamin til induksjon, og det er ikke analysert om dette utgjorde en forskjell i smertescore. Evalueringen er ikke gjort blindet og det oppgis ikke om det er utført en poweranalyse.

Valtolina et al. sammenlignet i en non-inferiority-studie den analgetiske effekten av morfinbolus på 2500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ etterfulgt av CRI på 2500 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{t}$ mot deksmedetomidinbolus på 25 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{t}$ IV etterfulgt av CRI på 25 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{t}$ gitt postoperativt, hos 40 kritisk syke hunder som gjennomgikk enten eksplorativ laparotomi, torakotomi eller ortopedisk kirurgi. Morfin ble valgt som positiv kontroll til deksmedetomidin. Til vurdering av smerte brukte de kortversjonen av Glasgow smerteskala og observasjonsperioden varte i 24 timer. Det ble ikke sett noen signifikant forskjell i smertescore mellom gruppene de første 12 timene, og deksmedetomidin er i denne perioden ikke et dårligere alternativ enn morfin. De siste 12 timene var det derimot signifikant lavere verdier i smertescore hos deksmedetomidingruppen, så morfin var i denne perioden dårligere enn deksmedetomidin (Valtolina et al., 2009). En poweranalyse er ikke rapportert å ha blitt gjort. Anestesiprotokollen var ikke standardisert, da den ble valgt på bakgrunn av dyrets ASA-status og type prosedyre som skulle gjennomføres, og det ble ikke analysert for en potensiell forskjell. Dette gir studien et svakere sammenligningsgrunnlag.

Alves et al. sammenlignet den analgetiske effekten av morfin 0,1 mg/kg/t CRI IV, lidokainbolus på 1 mg/kg etterfulgt av lidokain 50 µg/kg/min CRI IV og en kombinasjon av både morfin og lidokain, hvor alle startet preoperativt og ble gitt intraoperativt. Dette i forbindelse med operasjon av frakturer i femur, tibia, humerus eller radius på 24 hunder. Smertenivå ble vurdert i 24 timer etter operasjon ved hjelp av kortversjonen av Glasgow smerteskala og VAS. Det ble ikke oppdaget noen signifikante forskjeller i smertescore mellom behandlingene (Alves et al., 2014). Operasjon av frakturer i humerus og femur antas å være mer smertefullt enn tibia og radius (Alves et al., 2014), og det er ikke undersøkt for en mulig forskjell i smertescore på tvers av de ulike prosedyrene. Det var ikke utført noen poweranalyse.

Egger et al. sammenlignet den analgetiske effekten av transdermale fentanylplaster dosert etter kroppsvekt satt på 12 timer før premedisinering og i en periode på 72 timer, med én morfinitinjeksjon 0,5 mg/kg IM ved ekstubering, ved operasjon av kraniale korsbånd eller enkle brudd i pelvis hos 24 hunder. Effekten ble vurdert ut ifra VAS, en enkel deskriptiv smerteskala og en enkel deskriptiv skala for aktivitets- og sedasjonsnivå, hvor de to sistnevnte utgjorde en kumulativ score. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell mellom behandlingene de 72 timene postoperativ evaluering foregikk. Operasjonsprosedyren var ikke standardisert, da 3/24 hunder fordelt på de to gruppene ble operert for pelvisfraktur (Egger et al., 2007). Det var ikke utført en poweranalyse. Det var to observatører som evaluerte gruppene, og det ble ikke undersøkt om det var en forskjell mellom dem.

Brodbelt et al. sammenlignet den analgetiske effekten av morfin 0,3 mg/kg IM og buprenorfin 0,01 mg/kg IM, begge gitt som premedikasjon, ved artrotomi av kne på grunn av korsbåndskade, eller artrotomi av hase eller albue på grunn av osteokondrose hos 52 hunder.

Effekten ble vurdert med en VAS i 7 timer etter operasjonen. Den postoperative analgetiske effekten var ikke signifikant forskjellig mellom gruppene (Brodbelt et al., 1997). Det ble ikke utført en poweranalyse.

Metadon

Shah et al. sammenlignet den analgetiske effekten av metadon 0,3 mg/kg IM og buprenorfin 20 µg/kg IM, gitt i kombinasjon med enten acepromazin eller medetomidin som premedikasjon, i forbindelse med OHE. Alle hundene fikk en ny dose med det tilsvarende opioidet fem timer etter premedikasjonen. Effekten ble vurdert med kortversjonen av Glasgow smerteskala, DIVAS og mekaniske nosiseptive terskelverdier (MNT) åtte timer postoperativt. Metadon ga overlegen analgesi i forhold til buprenorfin, hvor buprenorfingruppen hadde både signifikant høyere smertescore og behov for nødanalgesi. Det var ingen signifikant forskjell i MNT mellom gruppene (Shah et al., 2018).

I en crossover-studie av Raillard et al. ble den analgetiske effekten av morfin 0,3 mg/kg IV sammenlignet med metadon 0,3 mg/kg IV, begge gitt som premedikasjon, ved laparoskopi med uttak av abdominale biopsier. Etter operasjonen ble de vurdert i 24 timer med 4Avet smerteskala, som går fra 0-18. Skalaen deles inn i en subjektiv vurdering av smerte, generell oppførsel, interaktiv oppførsel, hjerterefrekvens, respons ved palpasjon av sår og intensitet av responsen. Det var ingen signifikant forskjell i smertescore mellom morfin og metadon. Kun 9/12 hunder fullførte studien, ettersom prosedyren ble en laparotomi (Raillard et al., 2017). Ingen poweranalyse er beskrevet å ha blitt utført.

Det ble i en studie av Salla et al. undersøkt respons på å føre inn et endoskop i duodenum etter administrering av metadon 0,2 mg/kg med acepromazin IM og butorfanol 0,3 mg/kg med acepromazin IM. Hvor lett endoskopet passerte gjennom pylorus ble evaluert ved hjelp av en VAS. Kardiovaskulære parametre som hjerterefrekvens, blodtrykk og respirasjonsfrekvens ble også målt. Kortversjon av Glasgow smerteskala ble benyttet for evaluering av smerte en time etter ekstubering (Salla et al., 2020). Da størrelsen på det valgte konfidensintervallet utgjør en stor andel av maksimal VAS, må resultatet tolkes med forsiktighet. Resultatet fra studien sier at metadon i kombinasjon med acepromazin ikke er et vesentlig dårligere alternativ enn butorfanol i kombinasjon med acepromazin med dette intervallet (Salla et al., 2020).

Gutiérrez-Bautista et al. undersøkte i denne non-inferiority-studien om deksketoprofen kunne være et alternativ til metadon for analgesi postoperativt, i forbindelse med ti ortopediske prosedyrer av ulike årsaker. Metadon 0,2 mg/kg IV q4t ble sammenlignet med deksketoprofen 1 mg/kg IV q8t postoperativt. Effekten ble vurdert ved hjelp av DIVAS, kortversjon av Glasgow smerteskala og MNT. Her var det signifikant høyere smertescore i gruppen som fikk metadon sammenlignet med deksketoprofen, og metadon ga ikke adekvat analgesi i forbindelse med disse prosedyrene (Gutiérrez-Bautista et al., 2018). Det ble i studien ikke nevnt hvor mange smerteobservatører som ble brukt, noe som kan ha betydning for smerteevalueringen.

Det ble i en studie av Leibetseder et al. sammenlignet den analgetiske effekten av metadon 0,3 mg/kg gitt intravenøst og epiduralt (EPI) i 24 hunder som skulle få utført femoro-tibial leddkirurgi grunnet kranial korsbåndsruptur. Smertescore ble vurdert ved hjelp av NRS i intervallet 0-18. Det var ingen signifikant forskjell i smertescore mellom de to administreringsmåtene inntil seks timer postoperativt. For operasjoner av kort varighet var

hjerterefrekvens signifikant høyere intraoperativt for de i EPI-gruppen enn IV-gruppen (Leibetseder et al., 2006). Det er ikke informert noe om antall smerteobservatører. Ingen poweranalyse ble utført.

Det er én studie som sammenlignet metadon og tramadol. Cardozo et al. undersøkte den analgetiske effekten på postoperativ smerte etter TPLO-kirurgi (tibial plateau leveling osteotomy) ved tramadol 4 mg/kg IM og ved metadon i to ulike doseringer, 0,5 mg/kg og 0,7 mg/kg IM, hos hunder med kranial korsbåndsruptur. Dette ble gitt som premedikasjon. Postoperativ smerte ble evaluert over 24 timer ved hjelp av VAS, den modifiserte kortversjonen av Glasgow smerteskala og Colorado smerteskala. Metadon 0,7-gruppen hadde signifikant lavere smertescore basert på Glasgow. Det var signifikant høyere VAS-score ved 4 timer postoperativt hos tramadol- og metadon 0,5-gruppen. Så mye som 6/9 hunder i tramadolgruppen måtte ha nødanalgesi. Dette gjaldt også 1/10 hunder i metadon 0,5-gruppen, men 0/10 i metadon 0,7-gruppen. Metadon administrert preoperativt i doseringen 0,7 mg/kg ga bedre postoperativ analgetisk effekt enn de andre behandlingsalternativene (Cardozo et al., 2014).

Hunt et al. sammenlignet den analgetiske effekten av buprenorfin 20 µg/kg IM og metadon 0,5 mg/kg IM, gitt som premedikasjon og 5 timer senere, hos 38 hunder som gjennomgikk ortopediske operasjoner. Det var 19 av dem som ble operert for kranial korsbåndskade ved TTA (tibial tuberosity advancement) og åtte av dem som gjennomgikk artrotomi av albue. Effekten ble vurdert med DIVAS, kortversjonen av Glasgow smerteskala og MNT i åtte timer etter premedikasjon. Det ble ikke observert en signifikant forskjell i MNT mellom gruppene. Det var derimot signifikant lavere total smertescore og administrasjon av nødanalgesi hos dem som fikk metadon. I denne perioden etter ortopedi ga metadon derfor overlegen analgesi

sammenlignet med buprenorfin (Hunt et al., 2013).

Fentanyl

Gutierrez-Blanco et al. sammenlignet den analgetiske effekten av fentanyl, lidokain, ketamin og deksmedetomidin gitt alene, en kombinasjon av lidokain, ketamin og deksmedetomidin og en kontroll med butorfanol, gitt preoperativt til hunder som fikk utført OHE. Det ble i gruppene gitt IV bolus etterfulgt av CRI IV hvor de fikk enten fentanyl 5 µg/kg og 10 µg/kg/t, ketamin 1 mg/kg og 40 µg/kg/t, lidokain 2% 2 mg/kg og 100 µg/kg/t, deksmedetomidin 1 µg/kg og 3 µg/kg/t, eller en kombinasjon av de tre sistnevnte med overnevnte doseringer. Kontrollgruppen fikk en bolus med butorfanol 0,4 mg/kg IV etterfulgt av NaCl 0.9% CRI IV. Etter anestesislutt ble administrering av testanalgetika gitt i ytterligere fire timer med reduserte doser. Det ble benyttet kortversjon av Glasgow smerteskala, Melbourne smerteskala og NRS. Det ble observert en signifikant forskjell i nødanalgesi, da det ble gitt til 8/9 hunder i kontrollgruppen som fikk butorfanol, 0/10 i fentanylgruppen og 0/10 i kombinasjonsgruppen. Fentanyl og kombinasjonen av lidokain, ketamin og deksmedetomidin i angitte doseringer ga adekvat analgesi for postoperativt smerte hos hund etter OHE, mens de andre behandlingene ikke gjorde det. Basert på Melbourne-skalaen og NRS, var individene i lidokain-, ketamin- og deksmedetomidin gruppen mer smertelindret enn de i fentanylgruppen, da de hadde signifikant lavere smertescore ved flere tidspunkt (Gutierrez-Blanco et al., 2015). Det ble ikke nevnt noe om antall smerteobservatører, som er av kritikk til studien.

Fentanyl ble i en studie av de Moura et al. sammenlignet med ketamin gitt sammen eller hver for seg, i forbindelse med unilateral mastektomi. Effekten ble vurdert ved kortversjonen av

Glasgow smerteskalaen og MNT. I fentanylgruppen ble først en bolus på 5 µg/kg IV gitt, før en CRI på 5 µg/kg/t ble igangsatt intraoperativt og fortsatt postoperativt på 2 µg/kg/t IV. Ketamingruppen fikk likedan først en bolus 0,5 mg/kg IV og så en intra- og postoperativ CRI på 20 µg/kg/t IV. Kombinasjonsgruppen fikk medikamentene som beskrevet over. Ingen signifikante forskjeller i smertescore basert på Glasgow smerteskalaen ble funnet mellom gruppene. I ketamingruppen hypersaliverte halvparten av de seks hundene (de Moura et al., 2022).

Det ble i en studie av Lovell et al. sett på effekten av fentanyl sammenlignet med kombinasjonen av deksmedetomidin og ketamin i hunder som fikk utført torakolumbar spinalkirurgi etter intervertebral diskherniering. Det ble i den ene gruppen administrert bolus med fentanyl 2-5 µg/kg IV, deretter 3-20 µg/kg/t CRI IV. I den andre gruppen ble det administrert deksmedetomidin 0,5-1 µg/kg IV, etterfulgt av deksmedetomidin 0,5-1 µg/kg/t og en bolus ketamin 0,5-1 mg/kg IV, etterfulgt av 0,3-0,6 mg/kg/t CRI IV. I 24-28 timer postoperativt fikk fentanylgruppen CRI 3 µg/kg/t (variasjon 1-4 µg/kg/t) og deksmedetomidin-ketamin-gruppen startet med ketamin 0,3 mg/kg/t (variasjon 0,15-0,6 mg/kg/t) og deksmedetomidin 0,5 µg/kg/t (variasjon 0,25-1 µg/kg/t). Postoperativ smerte ble vurdert ved hjelp av Colorado smertescore og modifisert kortversjon av Glasgow smerteskala. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell mellom behandlingene (Lovell et al., 2022). Faktorer av kritikk er en variasjon i premedikasjon, der ikke alle fikk metadon før induksjon, og dessuten at antall smerteobservatører som er brukt ikke er oppgitt.

En studie av Biello et al. vurderte effekten av fentanyl sammenlignet med hydromorfon under oppsyn av hunder på intensivavdeling. Studien inkluderte totalt 29 hunder hvor 27 av dem hadde gjennomgått ulike kirurgiske inngrep og hvor to av dem var der for tilstander som ble

behandlet medisinsk. Basert på Colorado smerteskala, ble det i den ene studiegruppen administrert bolus med fentanyl 2,5 eller 5 µg/kg IV, deretter 3 µg/kg/t CRI IV. Den andre gruppen fikk en bolus hydromorfon 0,025 eller 0,05 mg/kg, etterfulgt av 0,03 mg/kg/t CRI IV. Grunnet tilstanden til disse hundene fikk de i tillegg andre analgetiske midler før eller samtidig med administrering av opioidet. Det ble ikke funnet noen forskjell mellom behandlingene (Biello et al., 2018). Kritikkverdige forhold ved studien er at det ikke ble utført en poweranalyse, og det var en stor variasjon i prosedyrer som ble utført og analgetika som ble gitt. Det er ikke oppgitt hvor mange smerteobservatører som ble brukt.

Buprenorfin

Shih et al. sammenlignet den analgetiske effekten av buprenorfin 0,02 mg/kg IM med karprofen 4 mg/kg SC og kombinasjonen av disse gitt preoperativt, i forbindelse med OHE hos 60 hunder. Effekten ble vurdert med DIVAS, kortversjonen av Glasgow smerteskala og behovet for nødanalgesi i 24 timer etter operasjonen. Det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller i total smertescore mellom behandlingene. Ved evaluering ved seks timer var det signifikant høyere smertescore for buprenorfingruppen sammenlignet med de to andre gruppene, men det var ingen signifikant forskjell mellom grupper som trengte nødanalgesi. Alle hundene fikk meloksikam IV etter 6 timer og de ble ikke evaluert igjen før 24 timer postoperativt. To ulike smerteobservatører ble brukt, og det ble vist at det var en signifikant forskjell mellom dem (Shih et al., 2008). Det er ikke oppgitt hvorvidt det ble gjort en poweranalyse, som er av kritikk til studien. Det var subjektivt hvor smertefulle hundene måtte være før de fikk nødanalgesi, da det ble basert på om de virket ukomfortable.

Subkutan og transdermal (TD) administrering av buprenorfin ble i en studie av Moll et al. sammenlignet, dette i forbindelse med OHE på 24 tisper. Buprenorfin subkutan ble gitt i doseringen 20 µg/kg q6t til den éne gruppen, mens den andre fikk et buprenorfinplaster med doseringen 70 µg/t. Plasteret ble satt på 48 timer før operasjonen, og satt på i totalt 86 timer. En negativ kontrollgruppe, som ikke fikk noen analgesi, ble også inkludert. For å vurdere effekten ble en NRS og en modifisert Melbourne smerteskala brukt. Individene som var uten smertelindring vokaliserte mer generelt under den 38 timers lange observasjonsperioden, men også under palpasjon av såret. Det var signifikant høyere smertescore i placebogruppen sammenlignet med de som fikk analgesi, men det ble ikke sett noen signifikante forskjeller mellom SC- og TD-gruppen (Moll et al., 2011). Ingen poweranalyse er oppgitt å ha blitt gjort.

I en studie av Steagall et al. sammenlignet de den analgetiske effekten av buprenorfin 0,02 mg/kg, ved tre ulike administrasjonsveier; IV, IM og SC, gitt som premedikasjon hos tisper som skal gjennomgå OHE. Effekten ble vurdert med kortversjonen av Glasgow smerteskala i 24 timer etter ekstuberering. Det var ingen signifikant forskjell i smertescore mellom gruppene, men en signifikant forskjell ble sett i nødanalgesi, da de som fikk buprenorfin administrert SC trengte mer nødanalgesi sammenlignet med de som fikk buprenorfin IV (Steagall et al., 2020).

I en non-inferiority-studie av Bustamante et al. ved OHE ble den analgetiske effekten av buprenorfin 0,02 mg/kg IM gitt preoperativt og 6 timer senere, sammenlignet med cimikoksib 2 mg/kg peroralt (PO) gitt preoperativt, og i kombinasjon. Hvis det var tegn på nosisepsjon fikk de fentanyl 2 µg/kg IV intraoperativt. Glasgow smerteskala var grunnlaget for å gi

nødanalgesi, og NRS og MNT ble vurdert 23 timer postoperativt. Det var jevn fordeling av fentanyladministrering intraoperativt, men det var signifikant lavere fentanyldoser i buprenorfingruppen. Cimikoksib viste seg å ikke være vesentlig dårligere enn buprenorfin basert på smertescore og MNT. Kombinasjonen hadde en signifikant bedre analgetisk effekt vurdert ved MNT. Behandling med cimikoksib ga en signifikant høyere andel av gastrointestinale sideeffekter som oppkast og diaré, sammenlignet med buprenorfin (Bustamante et al., 2018).

I en studie av Galosi et al. hvor det på hunder ble utført unilateral mastektomi, ble buprenorfin 5-6 µg/kg/t administrert transdermalt 40 timer før operasjonen, eller 20 µg/kg IV før induksjon og deretter q6t. Postoperativ smertelindring ble vurdert i 24 timer med kortversjonen av Glasgow smerteskala og Melbourne smerteskala. Det var ingen signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene basert på smertescore (Galosi et al., 2022).

Wegner et al. undersøkte responstiden til hunder i en eksperimentell forsøksmodell hvor bakbeina ble utsatt for termisk stimuli etter administrasjon av morfin 1 mg/kg IV, buprenorfin 0,03 mg/kg IV, butorfanol 0,4 mg/kg IV, fentanyl 0,01 mg/kg IV, hydromorfon 0,2 mg/kg IV, acepromazin 0,1 mg/kg IV, deksmedetomidin 0,01 mg/kg IV eller steril NaCl IV. Begge bakbeina ble i to omganger hver plassert på en varm glassplate. Det var signifikant forskjell i målingene mellom opioider og saltvann i responstid, men mellom de ulike opioidene var det ingen signifikante forskjeller (Wegner et al., 2008).

Butorfanol

Det ble i en studie av Vettorato og Bacco utført både OHE og ovariektomi, hvor 8 hunder fikk utført OHE og 20 hunder fikk utført ovarieektomi. De ble så inndelt i to grupper hvor den ene fikk administrert butorfanol 0,4 mg/kg IM og den andre fikk petidin 5 mg/kg IM preoperativt. Til smerteevaluering brukte de en Colorado smerteskala av Hellyer og Gaynor fra 1998 med grenseverdi 13/24, over en periode på 4 timer postoperativt. Det var ingen signifikant forskjell i postoperativ smerte mellom de to gruppene. Fem av hundene i petidingruppen kastet opp, noe ingen i butorfanolgruppen gjorde (Vettorato & Bacco, 2011). Ikke alle individer ble smerteevaluert ved alle planlagte tidspunkt, noe som er av kritikk til studien. Det ble ikke utført en poweranalyse i forkant av studien.

I en studie av Camargo et al. sammenlignet de den analgetiske effekten av butorfanol 0,2 mg/kg IM preoperativt med firokoksib 5 mg/kg IM eller PO gitt preoperativt hos 25 hunder som gjennomgikk OHE. Smerte ble vurdert med en DIVAS over en periode på 20 timer postoperativt. Det var en signifikant forskjell mellom gruppene, hvor butorfanolgruppen hadde høyere smertescore og fikk mer nødanalgesi (Camargo et al., 2011). Det ble også sett en dårlig effekt av butorfanol 0,2 mg/kg IM på postoperativ smerte etter OHE i en annen lignende studie på 30 individer, sammenlignet med meloksikam 0,2 mg/kg SC, begge gitt preoperativt (Caulkett et al., 2003). Effekten ble vurdert ved hjelp av en NRS, VAS og MNT. Det var signifikant lavere smertescore i meloksikamgruppen i 12 timer postoperativt basert på NRS og VAS, sammenlignet med butorfanol. Det var ingen signifikante forskjeller i MNT mellom behandlingsgruppene (Caulkett et al., 2003). Det ble ikke utført noen poweranalyse i disse to studiene.

Gültiken et al. sammenliknet den analgetiske effekten fire timer postoperativt av butorfanol 0,4 mg/kg IM gitt pre- eller postoperativt for 27 tisper som fikk utført OHE. De to gruppene ble sammenliknet med en placebogruppe og kortversjonen av Glasgow smerteskala ble brukt. Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene basert på smertescore (Gültiken et al., 2022). Ingen poweranalyse ble utført.

I en studie av Gomes et al. ble butorfanol 0,4 mg/kg IV sammenliknet med nalbufin 0,5 mg/kg eller 1 mg/kg IV og morfin 0,2 mg/kg IV gitt preoperativt i forbindelse med OHE. Det ble i denne studien benyttet DIVAS og den modifiserte kortversjonen av Glasgow smerteskala over en periode på seks timer etter ekstubering. Det ble heller ikke i denne studien sett en signifikant forskjell mellom de tre behandlingsgruppene (Gomes et al., 2020).

Fox et al. observerte 166 atferdsmønstre som tegn på postoperativ smerte relatert til OHE og vurderte effekten av butorfanol som analgetika. Det ble sett at individene som fikk analgesi beveget seg mindre etter operasjonen enn de som ikke fikk noe smertelindring, men det er ikke opplyst om dette var et signifikant funn. Analgesi i den postoperative perioden førte til at individene raskere fikk en normal atferd, men det ble heller ikke nevnt som signifikant (Fox et al., 2000). Det ble ikke gjort en poweranalyse.

Pibarot et al. undersøkte effekten av butorfanol over en periode på 12 timer postoperativt til ortopedi, hvor flertallet av hundene hadde en kranial korsbåndskade. I studien ble den analgetiske effekten av butorfanol 0,2 mg/kg sammenliknet med ketoprofen 2 mg/kg, oksymorfon 0,05 mg/kg og en kombinasjon av ketoprofen og oksymorfon med overnevnte doser, alle administrert IM. Medikamentene ble gitt på slutten av anestesian. Smerte ble vurdert på bakgrunn av hjerterefrekvens, respirasjonsmønster, vokalisering, grad av

oppvisselse, palpering og manipulering av affisert og friskt bein, og grenseverdi var satt til $\geq 9/13$. Butorfanolgruppen hadde signifikant høyere smertescore enn de andre gruppene postoperativt (Pibarot et al., 1997). Basert på lavere smertescores i ketoprofengruppen, har dette NSAIDet bedre effekt enn butorfanol.

Det ble i to studier undersøkt effekten av butorfanol hos hunder i anestesi ved å påføre mekanisk stimuli. Begge var crossover-studier med et studieutvalg på seks hunder, og hvor ingen poweranalyse ble utført. I studien av Grimm et al. ble den analgetiske effekten av butorfanol 0,2 mg/kg IM sammenlignet med medetomidin 5 µg/kg IM gitt ved start av anestesi, og en kombinasjon av de to, ved å utføre haleklemming. Respons ble registrert som grov målrettet bevegelse. Hundene som fikk kombinasjonen av butorfanol og medetomidin hadde over en lengre periode ingen respons, som var signifikant forskjellig fra de som kun fikk butorfanol eller medetomidin alene, og var derfor bedre smertelindret ved dette forsøket (Grimm et al., 2000). Cornick & Hartsfield sammenlignet den analgetiske effekten av butorfanol 0,22 mg/kg IV eller IM med oksymorfon 0,22 mg/kg IV, alle i kombinasjon med acepromazin, ved å vurdere responsen på tåklemming. Atferd som ble evaluert frem til hunden kunne stå eller gå var sedasjonsdybde, liggestilling, respons på støy og respons på smertefulle stimuli. Kombinasjonen med oksymorfon ga en signifikant bedre sedasjon og analgesi enn de to gruppene med butorfanol gjorde (Cornick & Hartsfield, 1992).

Det ble i en studie av Sawyer et al. undersøkt den analgetiske effekten av butorfanol i doseringene 0,025, 0,05, 0,1, 0,2, 0,4 og 0,8 mg/kg SC mot en placebogruppe i en forsøksmodell hvor trykk fra en ballong ble påført visceral mukosa i kolon. Det var åtte hunder inkludert i studien. Endringer i respirasjonsmønster, og indikasjon på ubehag som hodeløft eller endringer i ventilasjon i forbindelse med ballongoppblåsing, ble registrert og

gradert 0-3. Forsøket viste en signifikant forskjell i hjerterefrekvens og trykket påført mukosa i gruppene som fikk dosene 0,4 mg/kg og 0,8 mg/kg sammenliknet med placebogruppen, og disse to doseringene ser ut til å gi bedre analgesi enn lavere doseringer ved visceral smerte (Sawyer et al., 1991). Svakheter ved studien er graden av subjektiv måling på respons og at det ikke er nevnt noe om antall smerteobservatører.

Tramadol

En av studiene ser på effekten av tramadol versus buprenorfin, dette i forbindelse med OHE hos 75 tisper. Morgaz et al. sammenlignet den analgetiske effekten av tramadol 2 mg/kg IV q12t, buprenorfin 0,02 mg/kg IV q8t og deksketoprofen 1 mg/kg IV q8t over en periode på 48 timer postoperativt. Effekten ble evaluert ved DIVAS og kortversjonen av Glasgow smerteskala. En stor andel av hundene i buprenorfingruppen måtte ha nødanalgesi, og det ble funnet en signifikant forskjell mellom buprenorfin og deksketoprofengruppen basert på smertescore og behovet for nødanalgesi. Det var også signifikant høyere Glasgow smertescore i buprenorfingruppen sammenliknet med tramadolgruppen (Morgaz et al., 2013).

Tramadol 2 mg/kg IV er i en studie av Mastrocinque & Fantoni sammenliknet med morfin 0,2 mg/kg IV gitt preoperativt hos 30 tisper som gjennomgikk OHE i forbindelse med pyometra. Den analgetiske effekten ble vurdert ved hjelp av en deskriptiv smerteskala og VAS. Det ble ikke funnet noen forskjeller mellom behandlingene over den 6 timer lange observasjonsperioden, med unntak av at det var en signifikant respirasjonsdepresjon ved 15 og 30 minutter etter administrasjon av morfin (Mastrocinque & Fantoni, 2003). Ingen

poweranalyse ble gjort.

Kaka et al. sammenlignet tramadol alene og kombinasjonen av tramadol med en infusjon av lidokain og ketamin for analgesi i forbindelse med OHE hos 12 tisper. For å vurdere effekten ble Glasgow smerteskala brukt og MNT ble målt. Tramadol 4 mg/kg IV ble administrert som premedikasjon til begge grupper. Kombinasjonsgruppen fikk så etter induksjon en bolus av ketamin og lidokain på henholdsvis 0,5 og 2 mg/kg IV, før en CRI av ketamin på 50 µg/kg/min og lidokain 100 µg/kg/min ble startet. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene i smertescore ut fra Glasgow, men tramadolgruppen hadde intraoperativt signifikant høyere blodtrykk og respirasjonsfrekvens enn kombinasjonsgruppen (Kaka et al., 2018). Ingen poweranalyse er utført.

Teixeira et al. sammenlignet den postoperative analgetiske effekten av tramadol 3 mg/kg IV gitt alene, eller i kombinasjon med metamizol 30 mg/kg IV eller meloksikam 0,2 mg/kg IV, ved mastektomi med eller uten OHE. Tramadol ble videre gitt IM q8t. Effekten ble vurdert over 24 timer ved hjelp av VAS og den modifiserte kortversjonen av Glasgow smerteskala. Det var ingen signifikant forskjell mellom behandlingene (Teixeira et al., 2013). Det er ikke utført en poweranalyse.

To studier har undersøkt den analgetiske effekten av ulike administrasjonsveier av tramadol, hvor begge var i forbindelse med OHE. I den første studien, av Mastrocinque et al., ble effekten av tramadol gitt epiduralt eller systemisk ved intramuskulær administrering sammenlignet hos 20 hunder fordelt på to grupper, i forbindelse med OHE. Tramadol ble administrert i doseringen 2 mg/kg EPI og IM, der begge gruppene fikk lidokain 1,25 mg/kg EPI, dette preoperativt. Effekten ble vurdert av en NRS og Melbourne smerteskala. Det ble

ikke sett en signifikant forskjell i den analgetiske effekten av tramadol gitt IM versus EPI de 24 første postoperative timene ut fra smertescore. Det ble sett en signifikant høyere serum adrenalin-konsentrasjon ved tre av fire tidspunkt postoperativt i IM-gruppen, og den nevroendokrine responsen på smerte ble derfor bedre regulert ved den epidurale administrasjonsveien (Mastrocinque et al., 2012). I den andre lignende studien, av Buhari et al., ble den analgetiske effekten av IV administrering av tramadol sammenlignet med SC administrering, men i doseringen 3 mg/kg, hos 12 hunder i forbindelse med OHE. Tramadol ble gitt ved tidspunkt for premedikasjon. For å vurdere effekten ble fysiologiske parametre som hjerterefrekvens, respirasjonsfrekvens og rektaltemperatur målt, samt mekaniske smerteterskelverdier ved trykk rundt operasjonsstedet. Serumkonsentrasjoner av interleukin-6 og B-endorfin ble også målt. Ingen signifikant forskjell mellom behandlingene ble detektert i løpet av den åtte timers lange observasjonsperioden (Buhari et al., 2012). Det er ikke utført noen poweranalyse.

To lignende studier sammenlignet hvilken påvirkning tramadol og morfin har på elektroencefalografi-responser (EEG) intraoperativt som tegn på nosisepsjon, i forbindelse med orkiektomi eller ovariehysterektomi. I den ene studien, av Kongara et al., ble tramadol 3 mg/kg SC sammenlignet med morfin 0,5 mg/kg SC administrert preoperativt, i forbindelse med orkiektomi hos 16 hunder. I løpet av den ni timer lange observasjonsperioden ble det ikke oppdaget noen signifikante forskjeller i Glasgow smertescore mellom gruppene. Derimot var det en signifikant forskjell på elektroencefalografien, der det var større endringer i EEG-variabler sett ved tramadol, som kan være en indikasjon på nosisepsjon. Tre av åtte hunder i morfingruppen kastet opp, noe ingen i tramadolgruppen gjorde. Det var signifikant høyere sedasjonsscore i morfingruppen ved én time postoperativt (Kongara et al., 2013). En poweranalyse er ikke utført. I den andre studien, også utført av Kongara et al, ble på samme

måte kombinasjonen av morfin og tramadol testet, denne gangen i forbindelse med OHE. Morfin ble gitt alene i doseringen 0,5 mg/kg SC, tramadol alene i doseringen 3 mg/kg SC, begge administrert ved premedikasjon, og en siste gruppe fikk kombinasjonen av morfin 0,1 mg/kg SC preoperativt og tramadol 3 mg/kg IV ved ekstubering. Foruten responser på EEG-variabler intraoperativt, ble effekten av de analgetiske midlene også vurdert ved hjelp av kortversjonen av Glasgow-smerteskalaen, til og med ni timer postoperativt. Det ble sett at det var signifikant lavere smertescore for de som fikk både morfin og tramadol enn de som fikk disse analgetikaene alene. Kun én av åtte hunder i denne kombinasjonsgruppen måtte ha nødanalgesi, mot fire av åtte hunder i henholdsvis morfin 0,5-gruppen og i tramadolgruppen. Fem av åtte hunder i morfin 0,5-gruppen kastet opp, noe som ikke ble sett i kombinasjonsgruppen med en lavere dose av morfin eller i tramadolgruppen. De som fikk morfin alene var mer sederte postoperativt enn de som fikk tramadol (Kongara et al., 2012).

I en annen studie, av Cicirelli et al., ble den postoperative analgetiske effekten av tramadol 5 mg/kg SC q8t sammenlignet med fentanylplaster, ved mastektomi med eller uten ovariektomi hos 40 hunder. Fentanylplasteret ble påsatt 24 timer før operasjonen og satt på i 72 timer. For å vurdere smerte og effekten av behandlingene i de 24 postoperative timene, ble en NRS samt kortversjonen av Glasgow smerteskala benyttet. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell i smertescore eller nødanalgesi mellom de to behandlingene (Cicirelli et al., 2022). En poweranalyse er ikke oppgitt å ha blitt utført.

Gültekin undersøkte hvilken analgetisk effekt tramadol hadde på smerter relatert til fjerning av tumorer, og sammenlignet med morfin. Morfingruppen fikk 0,3 mg/kg morfin IV q4t, mens tramadolgruppen fikk 3 mg/kg tramadol IV q4t, som ble administrert ved ekstubering. Effekten ble vurdert ved hjelp av Melbourne smerteskala over en periode på 24 timer

postoperativt. Det ble ikke sett noen signifikante forskjeller i smertescore mellom gruppene. Halvparten av hundene som fikk tramadol var urolige etter operasjonen, noe som ikke ble sett i morfingruppen (Gültekin, 2021). En poweranalyse ble ikke gjort. Nok et kritikkverdig forhold ved studien er at det ikke oppgis hva slags type tumorer som fjernes, da det kan tenkes at fjerning av bløtvevstumorer gir en annen nosisepsjon enn fjerning av orale neoplasier, der det kan være behov for reseksjon av kjevebein i tillegg.

Martins et al. sammenlignet analgetisk effekt av tramadol 2 mg/kg SC q8t, kodein 2 mg/kg SC q8t og ketoprofen 2 mg/kg SC q24t hos 42 hunder med orale neoplasier, i forbindelse med maksillektomi eller mandibulektomi. De nevnte analgetikaene ble administrert hver for seg, og tramadol og kodein ble også gitt sammen med ketoprofen i hver sin gruppe. Alle ble gitt 30 minutter før operasjonen ble avsluttet. Effekten ble vurdert over 24 timer postoperativt ved å bruke en NRS og en deskriptiv skala for evaluering av smertenivå og behovet for nødanalgesi. Det ble ikke oppdaget noen statistisk signifikante forskjeller mellom behandlingene (Martins et al., 2010). Ingen poweranalyse ble utført, og mangel på bruk av en sammensatt smerteskala i denne studien er også av kritikk.

Det ble i en tredje studie sammenlignet ulike administrasjonsveier av tramadol, av Vettorato et al., hvor den analgetiske effekten av tramadol 2 mg/kg administrert IV ble sammenlignet med EPI, dette i forbindelse med TPLO. Effekten ble vurdert ved kortversjonen av Glasgow smerteskala over åtte timer postoperativt. Det var ingen signifikante forskjeller mellom behandlingene basert på smertescore. Det var kun ti hunder i studien, med seks individer i den éne gruppen og kun fire i den andre (Vettorato et al., 2010). I tillegg til denne skjevfordelingen, er det også av kritikk til studien at det ikke er utført en poweranalyse.

Det ble i en crossover-studie med totalt 15 hunder av Kögel et al. benyttet en eksperimentell forsøksmodell for å sammenligne den analgetiske effekten av tramadol, morfin og tapentadol, der hundene ble påført en termisk smertefull stimulus, og tiden det tok før de trakk halen tilbake, ble målt. Den prospektive studien testet i første omgang tramadol og morfin i ulike doseringer, henholdsvis tramadol 6,81 mg/kg og 10 mg/kg IV, og morfin 0,464 mg/kg, 0,681 mg/kg og 1,0 mg/kg IV. Senere ble tapentadol 2,15 mg/kg, 4,64 mg/kg og 6,81 mg/kg IV testet. Det var ingen målbar antinosisepsjon av tramadol i denne studien, på tross av de høye intravenøse doseringene. Det ble ikke oppdaget noen forskjeller mellom morfin og tapentadol (Kögel et al., 2014). Det er mulig at modellen brukt her som mål på akutt nosisepsjon ikke var sensitiv nok til å fange opp forskjeller. Ingen poweranalyse ble utført.

Remifentanil

Det ble ikke inkludert noen artikler om remifentanil.

Diskusjon

Opioider inngår ofte i en multimodal analgesiprotokoll, for å bidra til å dempe nosisepsjon på flere ulike nivåer av nervebanene. De kan brukes ved alt fra milde til alvorlige smerter. Det er viktig å ta høyde for at ulike prosedyrer kan produsere ulike typer smerte og i ulik intensitet, og dermed tilpasse analgesiprotokollen ut fra dette. Ifølge Verdens helseorganisasjons (WHO)

oversiktsprotokoll for behandling av smerte ut fra intensitet, er det ved mild smerte (steg 1) anbefalt å administrere et ikke-opioid-analgetikum, mens det ved mild til moderat smerte (steg 2) bør gis et opioid med svak analgetisk effekt i tillegg. Ved moderat til alvorlig smerte (steg 3) er det nødvendig med et opioid som har sterk analgetisk effekt utover et ikke-opioid-analgetikum. Fra mild til alvorlig smerte kan det ved behov også gis et legemiddel som kan gi ytterligere bidrag til smertelindring, som for eksempel kortison eller antidepressiva (Pergolizzi & Raffa, 2015). Vi må også ta i betraktning hvilke andre sideeffekter enn analgesi de ulike opioidene gir når vi skal velge hvilke legemidler vi skal bruke. Etersom vi i praksis vil kombinere opioider med andre legemidler for å oppnå multimodal analgesi, vil det kunne gis lavere doser av hvert enkelt legemiddel, og sideeffektene blir følgelig reduserte.

Vi skal nå ta for oss hvordan den analgetiske effekten av opioider kan undersøkes vitenskapelig. En poweranalyse i forkant av studien vil bidra til å øke den statistiske styrken da den estimerer hvor mange dyr som må inkluderes for å oppdage en klinisk signifikant forskjell, gitt at den finnes. For $\frac{3}{4}$ av de inkluderte studiene våre var det ikke utført en poweranalyse. I et flertall av studiene var det ikke funnet en signifikant forskjell, og vi vet dermed ikke noe mer enn tidligere. En negativ kontrollgruppe er som regel ikke inkludert i studiene, da det ikke er etisk forsvarlig å ikke gi noe analgesi i forbindelse med smertefulle prosedyrer. Studiene bør være blindet for å unngå placeboeffekt, slik at man ikke vurderer hundene til å være mindre eller mer smertefulle enn hva de egentlig er, etter hvilken type behandlingsprotokoll de er tildelt. Når forhold ved studien ikke er standardiserte, kan det påvirke den postoperative smerteevalueringen. Det er en fordel at samme kirurg utfører prosedyren, samt at operasjonstiden er av mest mulig lik varighet. Ved lang operasjonstid kan det være behov for ytterligere intraoperativ analgesi, da effekten av analgetika gitt preoperativt kan være utgått. Økt administrering av legemidler intraoperativt kan innebære en

større grad av sideeffekter postoperativt, og kan påvirke vår oppfatning av dyrets smertenivå. Et eksempel er at rene μ -agonister har en tendens til å kunne gi dysfori, og dette kan påvirke hvordan vi bedømmer individets smertenivå. Dersom det ikke gis ytterligere analgesi intraoperativt kan dette medføre økt nosisepsjon, som bidrar til sensibilisering og en større grad av postoperativ smerte.

Flere ulike faktorer kan påvirke evalueringen av smerte postoperativt. Smerte varierer fra individ til individ, og flere ulike faktorer som rase, kjønn, alder, gemytt og eventuelt underliggende komorbiditeter, er noe som kan påvirke persepsjonen og manifestasjonen av smerte, og smertetoleransen. Derfor er jevnlig monitorering og vurdering av hver enkelt pasient viktig. Evaluering av smerte er en subjektiv vurdering. For å sammenligne ulike behandlingsgrupper er det gunstig med én og samme observatør, men for å best få vurdert et individs reelle smertenivå kan bruk av flere observatører være gunstig. Den som bedømmer smerte må ha nødvendig kunnskap om hunders atferd og ha erfaring med smerteevaluering, for å lettere kunne identifisere forskjeller mellom individer. Evaluering av postoperativ smerte bør helst gjøres ved bruk av en sammensatt skala som er validert for dette formålet. For å få en helhetlig oppfatning av et individs smertenivå, burde flere ulike metoder for smerteevaluering inkluderes, både objektive målinger som mekaniske terskelverdier, og en sammensatt smerteskala. Glasgow-skalaen er den eneste som faktisk er validert for evaluering av akutt, postoperativ smerte, og vil være det beste alternativet. Der det er brukt enkle, deskriptive skalaer bør de hvertfall kombineres med mer sammensatte skalaer som Glasgow-, Colorado- eller Melbourne-skalaen, for å redusere graden av subjektivitet. Det er brukt varierende grenseverdi for administrering av nødanalgesi ved bruk av de ulike smerteskalaene. Er grenseverdien høy, er det en risiko for at individet sitt reelle smertenivå blir undervurdert.

Medikamenter gitt som premedikasjon som har analgetisk effekt, slik som alfa-2-agonister, vil naturligvis fortsatt ha en analgetisk effekt intraoperativt og også en stund i den postoperative fasen, som kan påvirke utfallet av smerteevalueringen. I studier hvor det er premedisinert med et medikament som kun har sedativ effekt, som for eksempel acepromazin, kan atferd som tolkes som smerte bli noe maskert da de kan ha en resterende sedativ effekt i den postoperative perioden. Om det derimot er gitt premedikasjon med et sedativ som også har analgetisk effekt, som for eksempel medetomidin, vil dette naturligvis kunne innvirke på smertenivå innenfor dens virketid, og dette må tas høyde for når man vurderer den analgetiske effekten av opioidet som er gitt. Om to ulike opioider gis i kombinasjon hver for seg med et annet medikament som premedikasjon, kan dette maskere en effekt av opioidet, på grunn av mulige legemiddelinteraksjoner. Utilstrekkelig intraoperativ analgesi kan føre til hyperalgesi postoperativt. NMDA-reseptoren har en viktig betydning for sentral sensibilisering. NMDA-antagonisten ketamin gitt pre- eller intraoperativt reduserer den postoperative smerten. Ketamin er også antatt å kunne interagere med opioidreseptorer (Duke-Novakovski et al., 2016), som kan forsterke den analgetiske effekten. En begrenset av perifer sensibilisering er også av betydning, jamfør prinsippet om multimodal analgesi, og legemidler som kan bidra til å redusere dette, er NSAIDs.

Bløtvevsprosedyrer

Kastrasjon

Ved ovariehysterektomi, ovariektomi og orkiektomi forventes mild til moderat postoperativ smerte (Ettinger et al., 2017) som kategoriseres som steg 2 av WHO's smerteprotokoll.

Det er sett en varierende effekt av buprenorfin etter OHE. Én studie viser dårlig effekt av buprenorfin 0,02 mg/kg IV q8t når det sammenlignes med tramadol og deksketoprofen. Tramadol 2 mg/kg IV q12t ga bedre effekt enn buprenorfin, men aller best effekt ble sett av deksketoprofen (Morgaz et al., 2013). Når buprenorfin sammenlignes med NSAIDs, er det funnet at cimikoksib gitt preoperativt ikke er et vesentlig dårligere alternativ enn buprenorfin 0,02 mg/kg IM gitt preoperativt og seks timer senere (Bustamante et al., 2018). Ved seks timer postoperativt har buprenorfin i samme dosering og ved samme administrasjonsvei ikke en like god effekt som karprofen (Shih et al., 2008), dette trolig på grunn av buprenorfin sin virkningstid på 4-12 timer. Det er sett en fordel av å administrere buprenorfin 0,02 mg/kg intravenøst fremfor subkutan (Steagall et al., 2020). Ut ifra disse funnene synes ikke buprenorfin alene å kunne gi tilsvarende analgesi som NSAIDs etter OHE, men må gis i kombinasjon med denne legemiddelgruppen. Med tanke på smertenivået denne prosedyren er forbundet med, kan det ut ifra disse funnene se ut til at en full μ -agonist vil være å foretrekke fremfor buprenorfin, og da i kombinasjon med et ikke-opioid-analgetikum som NSAIDs, ifølge WHO's anbefaling (Pergolizzi & Raffa, 2015). Noe som underbygger denne teorien er studien av Shah et al., hvor metadon 0,3 mg/kg IM ga overlegen analgesi i fem timer postoperativt sammenlignet med buprenorfin 0,02 mg/kg IM (Shah et al., 2018).

Fentanyl gitt som bolus 5 μ g/kg og CRI 10 μ g/kg/t IV intraoperativt og følgelig 2,5 μ g/kg/t CRI IV fire timer postoperativt gir adekvat analgetisk effekt (Gutierrez-Blanco et al., 2015), men da det har kort virkningstid er det nødvendig med ytterligere analgetika etter at CRI er

avsluttet. Tilsvarende effekt ble sett av å kombinere lidokain, ketamin og deksmedetomidin gitt som bolus og CRI.

Det er få og sprikende resultater om hvor effektivt morfin er i forbindelse med OHE. Morfin 0,5 mg/kg SC ga en analgetisk effekt sammenlignet med placebogruppen, og morfingruppen hadde et mer stabilt smertenivå ut fra smertescore sammenlignet med behandling med nalbufin eller ketoprofen (Wagner et al., 2008). Dog var det såpass mange kritikkverdige forhold ved denne studien at en sikker konklusjon ikke kan trekkes. Selv om det ikke ble sett en fordel av medikamentene gitt sammen i denne studien, er kombinasjonen av et NSAID og et opioid naturligvis å foretrekke fremfor et opioid gitt alene, så lenge bruken av et NSAID ikke er kontraindisert.

Det er i flere studier sett en bedre effekt av NSAIDs sammenlignet med butorfanol i forbindelse med OHE. Firokoksib og meloksikam har bedre effekt enn butorfanol 0,2 mg/kg IM gitt alene (Camargo et al., 2011; Caulkett et al., 2003). Butorfanol i doseringen 0,4 mg/kg IV ga utilstrekkelig analgesi i én studie, sammenlignet med fentanyl eller kombinasjonen av lidokain, ketamin og deksmedetomidin (Gutierrez-Blanco et al., 2015). Butorfanol, i likhet med buprenorfin, ansees ikke å være et godt alternativ for analgesi alene i forbindelse med OHE.

Ingen av de inkluderte studiene av tramadol i forbindelse med OHE har vist en god analgetisk effekt av dette opioidet alene (Cicirelli et al., 2022; Kaka et al., 2018; Kongara et al., 2012; Kongara et al., 2013; Teixeira et al., 2013). Det er derimot sett en god effekt av å kombinere morfin 0,1 mg/kg SC med tramadol 3 mg/kg IV (Kongara et al., 2012). Denne studien, og en annen studie av samme forfatter, fant at en betydelig andel hunder som fikk morfin alene i

doseringen 0,5 mg/kg SC kastet opp postoperativt. I tillegg var de som fikk morfin mer sederte enn de som fikk tramadol (Kongara et al., 2012; Kongara et al., 2013). En annen sideeffekt av morfin ble sett i en studie hvor det var en signifikant forekomst av respirasjonsdepresjon opp til 30 minutter etter administrering av morfin 0,2 mg/kg IV (Mastrocinque & Fantoni, 2003), som ofte sees ved bruk av fulle μ -agonister. Tramadol gitt alene i dosering 4 mg/kg IV er sett å gi økt blodtrykk og respirasjonsfrekvens sammenliknet med kombinasjonen av tramadol med ketamin og lidokain (Kaka et al., 2018), noe som kan indikere utilstrekkelig antinosisepsjon. Etersom den analgetiske effekten av tramadol kan variere fra individ til individ, da det må omdannes til aktive metabolitter, bør det heller brukes en full μ -agonist for å sikre analgesi etter OHE. Som tidligere beskrevet egner tramadol seg for oral administrering i motsetning til de andre opioidene. Dette er en fordel med tanke på at opioider enkelt kan administreres hjemme etter operasjon, men må forskrives med forsiktighet, da det er forbundet med et visst misbrukspotensial. NSAIDs er et godt og mye brukt alternativ, og representerer dessuten ikke et misbrukspotensial. I de inkluderte studiene om tramadol er det heller ikke funnet en signifikant forskjell i analgesien ved ulike administrasjonsveier, henholdsvis tramadol 3 mg/kg intravenøst versus subkutan, og tramadol 2 mg/kg intravenøst versus epiduralt (Mastrocinque et al., 2012; Buhari et al., 2012).

Ovariehysterektomi i norsk klinisk praksis

OHE er en hyppig forekommende kirurgisk prosedyre som krever tilstrekkelig postoperativ analgesi. Rutinemessig kastrasjon av hunder er ikke tillatt i Norge med mindre det er medisinsk nødvendig eller ved andre særlige grunner. Derfor gjennomføres ikke denne prosedyren like hyppig som i noen andre land, hvor rutinemessig kastrasjon er vanlig praksis. OHE er fortsatt en svært relevant prosedyre hos hunder i Norge, og utføres hyppigst i

forbindelse med pyometra. Disse individene er ofte allment påkjente, til forskjell fra hunder som får gjennomført rutinemessig kastrasjon. Dette må tas høyde for ved valg av analgesi. Likevel gjør dette ikke nødvendigvis store endringer for beslutningen om å benytte opioider, da de generelt ikke gir store kardiovaskulære bivirkninger, i motsetning til for eksempel alfa-2-agonister (Duke-Novakovski et al., 2016), og ansees som et trygt valg for perioperativ analgesi som ledd i en multimodal analgesiprotokoll, selv om pasienten kan være systemisk påkjent på grunn av eksempelvis pyometra.

Endoskopi

Gastroduodenoskopi er i humanmedisin forbundet med mild smerte. Metadon 0,2 mg/kg IM var ikke et vesentlig dårligere alternativ enn butorfanol 0,3 mg/kg IM ved denne prosedyren (Salla et al., 2020), men som nevnt tidligere er det grunn til å sette noe tvil ved dette resultatet, da konfidensintervallet utgjør en stor andel av maksimal VAS. Det er sannsynlig at bruk av en annen skala enn Glasgow hadde vært optimalt i dette tilfellet, siden den er validert for akutt postoperativ smerte. Økt tonus i pylorussfinkteren kan være forbundet med økt smerte, noe som er sett ved bruk av fulle μ -agonister hos hund (Duke-Novakovski et al., 2016), og av den grunn er det ikke sikkert at metadon er et riktig valg av analgetika ved duodenoskopi. Butorfanol er derimot ikke sett å vanskeliggjøre passering gjennom pylorussfinkteren (Duke-Novakovski et al., 2016), og kan være et godt alternativ ved denne prosedyren. I en forsøksmodell på stimulering av visceral smerte, har butorfanol i doseringene 0,4 mg/kg og 0,8 mg/kg SC vist seg å gi bedre analgesi enn i lavere doseringer (Sawyer et al., 1991). Det er på bakgrunn av disse to studiene vanskelig å komme med en anbefaling om hvilket opioid som bør velges ved denne prosedyren, men det hadde vært interessant med studier som undersøker effekten av buprenorfin for dette formålet.

Laparotomi

Deksmedetomidin CRI er ikke et vesentlig dårligere alternativ enn morfin 2500 µg/m²/t CRI for analgesi i 12 timer postoperativt i forbindelse med eksplorativ laparotomi (Valtolina et al., 2009). Etter 12 timer gir morfin dårligere analgetisk effekt enn deksmedetomidin. Da det ikke var en standardisert prosedyre eller anestesi som ble utført i denne studien, vektlegges dette funnet mindre. I denne studien ble også effekten testet ved ortopediske prosedyrer av ulike årsaker, der resultatet for morfin og deksmedetomidin var det samme.

Ortopediske prosedyrer

Ulike ortopediske tilstander og prosedyrer som frakturkirurgi, intraartikulær kirurgi eller spinalkirurgi gir moderat til svært alvorlig smerte (Ettinger et al., 2017), som tilsvarer steg 3 ifølge WHO's smertetrapp (Pergolizzi & Raffa, 2015).

Ortopedisk kirurgi av ulike årsaker

Deksketoprofen viste seg å ikke være vesentlig dårligere alternativ enn metadon 0,2 mg/kg IV q4t ved ulike ortopediske kirurgiske prosedyrer som patella- eller hofteleddsluksasjon, frakturkirurgi, artrotomi ved osteokondrose, kranial korsbåndsskade og osteotomi (Gutiérrez-Bautista et al., 2018), men metadon sin effekt var i denne studien dårlig, så dette funnet vektlegges ikke. Ingen kontrollgruppe ble dessuten inkludert. Vi kan dermed ikke trekke en konklusjon på bakgrunn av denne studien. Her var det flere ulike ortopediske prosedyrer som ble utført, men vi skal nå ta for oss studier som fokuserer på én type prosedyre.

Intraartikulær kirurgi

Ved TPLO ga metadon 0,5 mg/kg og 0,7 mg/kg IM bedre analgesi enn tramadol 4 mg/kg IM, men best effekt ble sett av metadon i den høyere doseringen (Cardozo et al., 2014). Det kan ikke utelukkes at tramadol i en høyere dosering ville gitt bedre analgesi, og ytterligere studier er nødvendig for å vurdere dette. Ketoprofen er et bedre alternativ enn butorfanol 0,2 mg/kg IM for operasjon av kranial korsbåndsskade (Pibarot et al. 1997), som forventet.

Sammenlignet med fulle μ -agonister gir ikke κ -agonisten butorfanol like god analgetisk effekt. Det er heller ikke overraskende at den fulle μ -agonisten metadon 0,5 mg/kg IM gir en mye bedre analgesi enn buprenorfin 0,02 mg/kg IM ved operasjon av kranial korsbåndsskade (tibial tuberosity advancement) og artrotomi av albue (Hunt et al., 2013).

Oppsummering

I de inkluderte studiene på ortopedi var det et stort sprik i hva slags type prosedyrer som ble gjennomført og antall individer i hver av disse gruppene. De færreste av studiene klarte å finne en signifikant forskjell mellom behandlingene. Det er på bakgrunn av dette vanskelig å komme med en klar anbefaling om hvilke opioider som er best ved ortopediske prosedyrer, men ettersom disse prosedyrene forventes å produsere alt fra moderat til svært alvorlig smerte, er det nødvendig med en full μ -agonist som metadon eller fentanyl og et ikke-opioid-analgetikum som et NSAID, utover et eller flere andre legemidler som bidrar til analgesi. Butorfanol eller buprenorfin er ikke et førstevalg ved ortopediske prosedyrer, som er å forvente da de ikke er fulle μ -agonister, med de kan likevel være å foretrekke i andre prosedyrer hvor det ikke er nødvendig med en like stor grad av smertelindring.

Eksperimentelle forsøksmodeller

I de inkluderte studiene som omhandler eksperimentelle forsøksmodeller er det undersøkt respons på nosisepsjon ved å påføre mekanisk eller termisk stimuli. Butorfanol 0,2 mg/kg gir dårligere analgetisk effekt enn i kombinasjon med medetomidin, hvor det da sees en additiv effekt (Grimm et al., 2000). Butorfanol viser seg i likhet med flere studier tidligere i denne oppgaven å ikke gi god analgesi alene, men bedre i kombinasjon med et annet analgetikum. Butorfanol 0,22 mg/kg IV eller IM i kombinasjon med acepromazin gir dårligere antinosisseptiv effekt og sedasjon sammenliknet med oksymorfon i kombinasjon med acepromazin (Cornick & Hartsfield, 1992). Ved termisk stimuli gir administrasjon av opioider en lengre tid til respons og følgelig bedre antinosisseptiv effekt enn en placebogruppe (Wegner et al., 2008). Det ble ikke funnet noen forskjell mellom alle de testede opioidene, som var både fulle μ -agonister, men også en partiell μ -agonist og κ -agonist, og det ser ut til at denne modellen for termisk stimuli ikke var sensitiv.

Konklusjon

Valg av opioider i klinikk avhenger av individet, type prosedyre og forventet smertenivå. Det kan ved mild til moderat smerte være tilstrekkelig å inkludere butorfanol eller buprenorfin alene eller som en del av en analgesiprotokoll, for eksempel ved endoskopi, men er ikke tilstrekkelig ved mer smertefulle tilstander eller prosedyrer. Ved mer smertefulle prosedyrer, som kirurgi, vil det være nødvendig å kombinere sterkere opioider, som fulle μ -agonister, sammen med andre analgetika. Ved prosedyrer som ovariehysterektomi og ortopedisk kirurgi kan fentanyl, metadon eller morfin være et godt alternativ. NSAIDs gir som kjent god analgetisk effekt, og vil alltid inngå i en multimodal analgesiprotokoll, så lenge det ikke er

kontraindisert. Selv om μ -agonistene gir best analgetisk effekt, er de også forbundet med respirasjonsdepresjon, som det må tas hensyn til. Det er også sett en høyere andel av oppkast ved disse opioidene enn de andre. Det er usikkert i hvor stor grad tramadol gir analgesi hos hund, og det er nødvendig med videre studier på dette. Det er rimelig å anta at remifentanil gir lignende effekt som fentanyl, men dette opioidet er generelt lite undersøkt, og ingen studier passet dessuten med våre inklusjonskriterier.

Takk til bidragsyttere

Takk til veileder Henning Andreas Haga som hadde idéen til oppgaven, og for hjelp og konstruktiv kritikk underveis i arbeidet. Dessuten vil vi rette en takk til de ansatte på NMBU Universitetsbiblioteket for hjelp med Zotero og referanser.

Summary

Title: Analgesic Effect of Opioids Administered via The Subcutaneous, Intramuscular Or Intravenous Route in Dogs – A Literature Review

Authors: Simone Haugen Bjerrum, Kaja Moland Karlsen and Fredrikke Lie

Supervisor: Henning Andreas Haga, Institutt for sports- og familiedyrmedisin

The purpose of this literature review was to evaluate the analgesic effect in dogs of commonly used opioids in clinical practice in Norway today, and thus hopefully providing recommendations as of which opioids to choose. Pain is an individual and subjective experience, and difficult to evaluate in animals. Therefore several species-specific composite pain scoring scales have been developed in veterinary medicine. Opioids are often a part of a

multimodal analgesic approach. The different opiate receptors μ (μ), κ (κ) and δ (δ) are located both presynaptic and postsynaptic at the spinal and supraspinal level. Opioids can either be full agonists, partial agonists, antagonists or a combination. They are also associated with other side effects, which naturally have to be considered. The common routes of administration are intravenously, intramuscularly and subcutaneously, and some of the opioids can also be given epidurally, transdermally or transmucosally. Tramadol can also be given orally. Pubmed was our search engine of choice, and a total of 47 articles were included. Full μ -agonists such as methadone, morphine or fentanyl are effective to alleviate moderate to severe pain. However, butorphanol and buprenorphine do not provide adequate pain relief for moderate to severe pain when given alone, but may be considered in cases where mild to moderate pain is expected. Tramadol may also be a suitable option for mild to moderate pain.

Referanser

- Abbo, L. A., Ko, J. C. H., Maxwell, L. K., Galinsky R. E., Moody, D. E., Johnson, B. M. & Fang, W. B. (2008). Pharmacokinetics of buprenorphine following intravenous and oral transmucosal administration in dogs. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*, 9 (2): 83–93. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18597246/>.
- Alves, I. P. G., Nicácio G. M., Diniz, M. S., Rocha T. L. A., Kanashiro, G. P. & Cassu, R. N. (2014). Analgesic comparison of systemic lidocaine, morphine or lidocaine plus morphine infusion in dogs undergoing fracture repair. *Acta Cirurgica Brasileira*, 29 (4): 245–251. doi: 10.1590/s0102-86502014000400005.
- Basbaum, A. I., Bautista D. M., Scherrer, G. & Julius D. (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 139 (2): 267–284. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.028.
- Bear, M. F., Connors, B. W. & Paradiso, M. A. (2007). *Neuroscience: Exploring the brain*. 3. utg. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins Publishers.

- Biello, P., Bateman, S. W. & Kerr, C. L. (2018). Comparison of fentanyl and hydromorphone constant rate infusions for pain management in dogs in an intensive care unit. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 45 (5): 673–683. doi: 10.1016/j.vaa.2018.05.005.
- Bolan, E. A., Tallarida, R. J. & Pasternak, G. W. (2002). Synergy between mu opioid ligands: evidence for functional interactions among mu opioid receptor subtypes. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 303 (2): 557–562. doi: 10.1124/jpet.102.035881.
- Brodbelt, D. C., Taylor, P. M. & Stanway, G. W. (1997). A comparison of preoperative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia for arthrotomy in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 20 (4): 284–289. doi: 10.1046/j.1365-2885.1997.00060.x.
- Brown, S. M., Holtzman, M., Kim, T. & Kharasch, E. D. (2011). Buprenorphine metabolites, buprenorphine-3-glucuronide and norbuprenorphine-3-glucuronide, are biologically active. *Anesthesiology*, 115 (6): 1251–1260. doi: 10.1097/ALN.0b013e318238fea0.
- Bustamante, R., Daza, M. A., Canfrán, S., García, P., Suárez, M., Trobo, I. & Gómez de Segura, I. A. (2018). Comparison of the postoperative analgesic effects of cimicoxib, buprenorphine and their combination in healthy dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 45 (4): 545–556. doi: 10.1016/j.vaa.2018.01.003.
- Camargo, J. B., Steagall, P. V. M., Minto, B. W., Lorena, S. E. R., Mori, E. S. & Luna, S. P. L. (2011). Post-operative analgesic effects of butorphanol or firocoxib administered to dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 38 (3): 252–259. doi: 10.1111/j.1467-2995.2011.00609.x.
- Cardozo, L. B., Cotes, L. C., Kahvegian, M. A. P., Rizzo, M. F. C. I., Otsuki, D. A., Ferrigno, C. R. A. & Fantoni, D. T. (2014). Evaluation of the effects of methadone and tramadol on postoperative analgesia and serum interleukin-6 in dogs undergoing orthopaedic surgery. *BMC veterinary research*, 10 (194): 1–7. doi: 10.1186/s12917-014-0194-7.
- Caulkett, N., Read, M., Fowler, D. & Waldner, C. (2003). A comparison of the analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariohysterectomy in dogs. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, 44 (7): 565–570. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC340207/>.
- Cicirelli, V., Aiudi, G. G., Mrenoshki, D. & Lacalandra, G. M. (2022). Fentanyl patch versus tramadol for the control of postoperative pain in canine ovariectomy and mastectomy. *Veterinary Medicine and Science*, 8 (2): 469–475. doi: 10.1002/vms3.691.
- Cornick, J. L. & Hartsfield, S. M. (1992). Cardiopulmonary and behavioral effects of combinations of acepromazine/butorphanol and acepromazine/oxymorphone in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200 (12): 1952–1956. doi: 10.2460/javma.1992.200.12.1952.
- Court, M. H. & Greenblatt, D. J. (1997). Biochemical basis for deficient paracetamol glucuronidation in cats: an interspecies comparison of enzyme constraint in liver microsomes. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 49 (4): 446–449. doi: 10.1111/j.2042-7158.1997.tb06822.x.

- Duke-Novakovski, T., de Vries, M. & Seymour, C. (2016). *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. 3. utg. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Dyson, D. H., Doherty, T., Anderson, G. I. & McDonell, W. N. (1990). Reversal of oxymorphone sedation by naloxone, nalmefene, and butorphanol. *Veterinary Surgery*, 19 (5): 398–403. doi: 10.1111/j.1532-950x.1990.tb01217.x.
- Dzikiti, T. B., Joubert, K. E., Venter, L. J. & Dzikiti, L. N. (2006). Comparison of morphine and carprofen administered alone or in combination for analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Journal of the South African Veterinary Association*, 77 (3): 120–126. doi: 10.4102/jsava.v77i3.358.
- Egger, C. M., Glerum, L., Haag, K. M. & Rohrbach, B. W. (2007). Efficacy and cost-effectiveness of transdermal fentanyl patches for the relief of post-operative pain in dogs after anterior cruciate ligament and pelvic limb repair. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 34 (3): 200-208. doi:10.1111/j.1467-2995.2006.00310.x.
- Ettinger S. J., Feldman, E. C. & Côté, E. (2017). *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the Dog and Cat*. 8. utg. St. Louis: Elsevier.
- Fox, S. M., Mellor, D. J., Stafford, K. J., Lowoko, C. R. & Hogde, H. (2000). The effects of ovariohysterectomy plus different combinations of halothane anaesthesia and butorphanol analgesia on behaviour in the bitch. *Research in Veterinary Science*, 68 (3): 265–274. doi: 10.1053/rvsc.2000.0375.
- Galosi, M., Troisi, A., Toniolo, P., Pennasilico, L., Cicirelli, V., Piccionello, A. P. & Di Bella, C. (2022). Comparison of the Transdermal and Intravenous Administration of Buprenorphine in the Management of Intra- and Postoperative Pain in Dogs Undergoing a Unilateral Mastectomy. *Animals*, 12 (24): 3468-3479. doi: 10.3390/ani12243468.
- Gomes, V. H., Barbosa, D. D. J., Motta, A. S., Corrêa, C. G., Moreno, D. J. C. & da Silva, M. FA. (2020). Evaluation of nalbuphine, butorphanol and morphine in dogs during ovariohysterectomy and on early postoperative pain. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 47 (6): 803–809. doi: 10.1016/j.vaa.2020.07.035.
- Grimm, K. A., Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C. & Benson, G. J. (2000). Duration of nonresponse to noxious stimulation after intramuscular administration of butorphanol, medetomidine, or a butorphanol-medetomidine combination during isoflurane administration in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 61 (1): 42–47. doi: 10.2460/ajvr.2000.61.42.
- Guedes, A. G. P., Papich, M. G., Rude, E. P. & Rider, M. A. (2008). Comparison of plasma histamine levels after intravenous administration of hydromorphone or morphine in dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 30 (6): 516–522. doi: 10.1111/j.1365-2885.2007.00911.x.
- Guedes, A. G. P., Papich, M. G., Rude, E. P. & Rider, M. A. (2007). Pharmacokinetics and physiological effects of two intravenous infusion rates of morphine in conscious dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 30 (3): 224–233. doi: 10.1111/j.1365-2885.2007.00849.x.

- Gültekin, Ç. (2021). Comparison of the analgesic effects of morphine and tramadol after tumor surgery in dogs. *Open Veterinary Journal*, 11 (4): 613–618. doi: 10.5455/OVJ.2021.v11.i4.11.
- Gültiken, N., Gürler, H., Yarim, G. F., Binli, F., Tuncay, M., Büyükbudak, F., Gökçeoğlu, A. & Anadol, E. (2022). Antioxidant and analgesic potential of butorphanol in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Theriogenology*, 190: 1–7. doi: 10.1016/j.theriogenology.2022.07.002.
- Gutiérrez-Bautista, Á. J., Morgaz, J., Granados, M. D. M., Gómez-Villamandos, R. J., Dominguez, J. M., Fernandez-Sarmiento, J. A., Aguilar-García, D. & Navarette-Calvo, R. (2018). Evaluation and comparison of postoperative analgesic effects of dexketoprofen and methadone in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 45 (6): 820–830. doi: 10.1016/j.vaa.2018.06.016.
- Gutierrez-Blanco, E., Victoria-Mora, J. M., Ibanovichi-Camarillo, J. A., Sauri-Arceo, C. H., Bolio-González, M. E., Acevedo-Arcique, C. M., Marin-Cano, G. & Steagall, P. V. (2015). Postoperative analgesic effects of either a constant rate infusion of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 42 (3): 309–318. doi: 10.1111/vaa.12215.
- Holton, L., Pawson, P., Nolan, A., Reid, J. & Scott, E. M. (2001). Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Veterinary Record*, 148 (17): 525–531. doi: 10.1136/vr.148.17.525.
- Hunt, J. R., Attenburrow, P. M., Slingsby, L. S. & Murrell, J. C. (2013). Comparison of premedication with buprenorphine or methadone with meloxicam for postoperative analgesia in dogs undergoing orthopaedic surgery. *The Journal of Small Animal Practice*, 54 (8): 418–424. doi: 10.1111/jsap.12103.
- IASP. (2020). *IASP Announces Revised Definition of Pain*. Tilgjengelig fra: <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/> (lest 03.01.2024).
- IASP. (u.å.). *Terminology*. Tilgjengelig fra: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/> (lest 03.01.2024).
- Johnson, R. E., Fudala, P. J. & Payne, R. (2005). Buprenorphine: considerations for pain management. *Journal of Pain and Symptom Management*, 29 (3): 297–326. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2004.07.005.
- Julius, D. & Basbaum, A. I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413 (6852): 203–210. doi: 10.1038/35093019.
- Kaka, U., Rahman, NA., Abubakar, A. A., Goh, Y. M., Fakurazi, S., Omar, M. A. & Chen, H. C. (2018). Pre-emptive multimodal analgesia with tramadol and ketamine-lidocaine infusion for suppression of central sensitization in a dog model of ovariohysterectomy. *Journal of Pain Research*, 11: 743–752. doi: 10.2147/JPR.S152475.
- Kögel, B., Terlinden, R. & Schneider, J. (2014). Characterisation of tramadol, morphine and tapentadol in an acute pain model in Beagle dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 41 (3): 297–304. doi: 10.1111/vaa.12140.

Kongara, K., Chambers, J. P., Johnson, C. B. & Dukkipati, V. S. R. (2013). Effects of tramadol or morphine in dogs undergoing castration on intra-operative electroencephalogram responses and post-operative pain. *New Zealand Veterinary Journal*, 61 (6): 349–353. doi: 10.1080/00480169.2013.780280.

Kongara, K., Chambers, J. P. & Johnson, C. B. (2012). Effects of tramadol, morphine or their combination in dogs undergoing ovariohysterectomy on peri-operative electroencephalographic responses and post-operative pain. *New Zealand Veterinary Journal*, 60 (2): 129–135. doi: 10.1080/00480169.2011.641156.

Krotscheck, U., Boothe, D. M., Little, A. A. & Erb, H. N. (2010). Pharmacokinetics of buprenorphine in a sodium carboxymethylcellulose gel after buccal transmucosal administration in dogs. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*, 11 (3): E1-8. Tilgjengelig fra <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20960411/>.

KuKanich, B., Lascelles, B. D. X. & Papich, M. G. (2005). Use of a von Frey device for evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine after intravenous administration as an infusion or multiple doses in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 66 (11): 1968–1974. doi: 10.2460/ajvr.2005.66.1968.

KuKanich, B. & Papich, M. G. (2004). Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27 (4): 239–246. doi: 10.1111/j.1365-2885.2004.00578.x.

Lascelles, B. D. X. (2013). Getting a sense of sensations. *The Veterinary Journal*, 197 (2): 115–117. doi: 10.1016/j.tvjl.2013.02.025.

Latremoliere, A. & Woolf, C. J. (2009). Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *The journal of pain*, 10 (9): 895–926. doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.012.

Leibetseder, E. N., Mosing, M. & Jones, R. S. (2006). A comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 33 (2): 128–136. doi: 10.1111/j.1467-2995.2005.00239.x.

Lovell, S., Simon, B., Boudreau, E. C., Mankin, J. & Jeffery, N. (2022). Randomized clinical trial comparing outcomes after fentanyl or ketamine-dexmedetomidine analgesia in thoracolumbar spinal surgery in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36 (5): 1742–1751. doi: 10.1111/jvim.16514.

Lucas, A. N., Firth, A. M., Anderson, G. A., Vine, J. H. & Edwards, G. A. (2001). Comparison of the effects of morphine administered by constant-rate intravenous infusion or intermittent intramuscular injection in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218 (6): 884-891. doi: 10.2460/javma.2001.218.884.

Martins, T. L., Kahvegian, M. A. P., Noel-Morgan, J., Leon-Román, M. A., Otsuki, D. A. & Fantoni, D. T. (2010). Comparison of the effects of tramadol, codeine, and ketoprofen alone or in combination on postoperative pain and on concentrations of blood glucose, serum cortisol, and serum interleukin-6 in dogs undergoing maxillectomy or mandibulectomy. *American Journal of Veterinary Research*, 71 (9): 1019–1026. doi: 10.2460/ajvr.71.9.1019.

- Mastrocinque, S., Almeida, T. F., Tatarunas, A. C., Imagawa, V. H., Otsuki, D. A., Matera, J. M. & Fantoni, D. T. (2012). Comparison of epidural and systemic tramadol for analgesia following ovariohysterectomy. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 48 (5): 310–319. doi: 10.5326/JAAHA-MS-5795.
- Mastrocinque, S. & Fantoni, D. T. (2003). A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 30 (4): 220–228. doi: 10.1046/j.1467-2995.2003.00090.x.
- McCrackin, M. A., Harvey, R. C., Sackman, J. E., McLean, R. A. & Paddleford, R. R. (1994). Butorphanol Tartrate for Partial Reversal of Oxymorphone-Induced Postoperative Respiratory Depression in the Dog. *Veterinary Surgery*, 23 (1): 67–74. doi: 10.1111/j.1532-950X.1994.tb00447.x.
- Mohammad-Zadeh, L. F., Moses, L. & Gwaltney-Brant, S. M. (2008). Serotonin: a review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31 (3): 187–199. doi: 10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x.
- Moll, X., Fresno, L., García, F., Prandi, D. & Andaluz, A. (2011). Comparison of subcutaneous and transdermal administration of buprenorphine for pre-emptive analgesia in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *The Veterinary Journal*, 187 (1): 124–128. doi: 10.1016/j.tvjl.2009.11.011.
- Molony, V. & Kent, J. E. (1997). Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements. *Journal of Animal Science*, 75 (1): 266–272. doi: 10.2527/1997.751266x.
- Morgaz, J., Navarrete, R., Muñoz-Rascón, P., Domínguez, J. M., Fernández-Sarmiento, J. A., Gómez-Villamandos, R. J. & Granados, M. M. (2013). Postoperative analgesic effects of dexketoprofen, buprenorphine and tramadol in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Research in Veterinary Science*, 95 (1): 278–282. doi: 10.1016/j.rvsc.2013.03.003.
- De Moura, R. S., Bittar, I. P., Gomes, J. H., de Oliveria, Y. V. R., de Sousa Filho, G. D., de Faria Soares, G. C. F., Lima, E. M. & Franco, L. G. (2022). Plasma concentration, cardiorespiratory and analgesic effects of ketamine-fentanyl infusion in dogs submitted to mastectomy. *BMC Veterinary Research*, 18 (1): 225. doi: 10.1186/s12917-022-03244-1.
- Pergolizzi, J. & Raffa, R. (2015). *The WHO Pain Ladder: Do We Need Another Step?* Tilgjengelig fra: <https://www.medcentral.com/pain/chronic/who-pain-ladder-do-we-need-another-step> (lest: 12.04.2024).
- Phillips, K. & Clauw, D. J. (2013). Review: Central pain mechanisms in the rheumatic diseases: Future directions. *Arthritis & Rheumatism*, 65 (2): 291–302. doi: 10.1002/art.37739.
- Pibarot, P., Dupuis, J., Grisneaux, E., Cuvelliez, S., Planté, J., Beauregard, G., Bonneau, N. H., Bouffard, J. & Blais, D. (1997). Comparison of ketoprofen, oxymorphone hydrochloride, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 211 (4): 438–444. doi: 10.2460/javma.1997.211.04.438.
- Raillard, M., Michaut-Castrillo, J., Spreux, D., Gauthier, O., Touzot-Jourde, G. & Holopherne-Doran, D. (2017). Comparison of medetomidine-morphine and medetomidine-

- methadone for sedation, isoflurane requirement and postoperative analgesia in dogs undergoing laparoscopy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 44 (1): 17-27. doi: doi.org/10.1111/vaa.12394.
- Riedl, M. S., Schnell, S. A., Overland, A. C., Chabot-Doré, A., Taylor, A. M., Ribeiro-da-Silva, A., Elde, R. P., Wilcox, G. L. & Stone, L. S. (2009). Coexpression of α 2A-adrenergic and δ -opioid receptors in substance P-containing terminals in rat dorsal horn. *Journal of Comparative Neurology*, 513 (4): 385–398. doi: 10.1002/cne.21982.
- Riviere, J. E. & Papich, M. G. (2018). *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. 10. utgave. New Delhi: WILEY Blackwell.
- Robinson, E. P., Faggella, A. M., Henry, D. P. & Russell, W. L. (1988). Comparison of histamine release induced by morphine and oxymorphone administration in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 49 (10): 1699–1701. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2461130/>
- Roerig, S. C. & Fujimoto, J. M. (1989). Multiplicative interaction between intrathecally and intracerebroventricularly administered mu opioid agonists but limited interactions between delta and kappa agonists for antinociception in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 249 (3): pp. 762–768. Tilgjengelig fra: <https://jpet.aspetjournals.org/content/249/3/762.long>
- Rygh, L. J., Hole, K. & Tjølsen, A. (2005). Molekylære mekanismer ved akutte og kroniske smerter. *Tidsskrift for Den norske legeforsening*. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2005/09/medisin-og-vitenskap/molekylaere-mekanismer-ved-akutte-og-kroniske-smerter> (lest 05.01.2024).
- Salla, K. M., Lepajoe, J., Candido, M. V., Spillmann, T. & Casoni, D. (2020). Comparison of the effects of methadone and butorphanol combined with acepromazine for canine gastroduodenoscopy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 47 (6): 748–756. doi: 10.1016/j.vaa.2020.03.008.
- Sawyer, D. C., Rech, R. H., Durham, R. A., Adams, T., Richter, M. A. & Striler, E. L. (1991). Dose response to butorphanol administered subcutaneously to increase visceral nociceptive threshold in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 52 (11): 1826–1830. doi: 10.2460/ajvr.1991.52.11.1826.
- Shah, M. D., Yates, D., Hunt, J. & Murrell, J. C. (2018). A comparison between methadone and buprenorphine for perioperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Journal of Small Animal Practice*, 59 (9): 539-546. doi: 10.1111/jsap.12859.
- Shih, A. C., Robertson, S., Isaza, N., Pablo, L. & Davies, W. (2008). Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35 (1): 69-79. doi: 10.1111/j.1467-2995.2007.00352.x.
- Shilo, Y. & Pascoe, P. J. (2013). Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of Pain. I: *Pain Management in Veterinary Practice*. 9–27. doi: 10.1002/9781118999196.ch2.

- Sjaastad, Ø. V., Sand, O., Hove, K. (2016). *Physiology of Domestic Animals*. 3. utg. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Stalheim, O. H. V. (1990). Flowers in the blood: Opium and veterinary medicine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 197 (10): 1324–1325. doi: 10.2460/javma.1990.197.10.1324.
- Steagall, P. V., Ruel, H. L. M., Yasuda, T., Monteiro, B. P., Watanabe, R., Evangelista, M. C. & Beaudry, F. (2020). Pharmacokinetics and analgesic effects of intravenous, intramuscular or subcutaneous buprenorphine in dogs undergoing ovariohysterectomy: a randomized, prospective, masked, clinical trial. *BMC Veterinary Research*, 16 (1): 154. doi: 10.1186/s12917-020-02364-w.
- Stein, C., Comisel, K., Haimerl, E., Yassouridis, A., Lehrberger, K., Herz, A. & Peter, K. (1991). Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. *The New England Journal of Medicine*, 325 (16): 1123–1126. doi: 10.1056/NEJM199110173251602.
- Teixeira, R. C., Monteiro, E. R., Campagnol, D., Coelho, K., Bressan, T. F. & Monteiro, B. S. (2013). Effects of tramadol alone, in combination with meloxicam or dipyrone, on postoperative pain and the analgesic requirement in dogs undergoing unilateral mastectomy with or without ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 40 (6): 641–649. doi: 10.1111/vaa.12080.
- Valtolina, C., Robben, J. H., Uilenreef, J., Murrell, J. C., Aspegren, J., McKusick, B. C. & Hellebrekers, L. J. (2009). Clinical evaluation of the efficacy and safety of a constant rate infusion of dexmedetomidine for postoperative pain management in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36 (4): 287–406. doi: 10.1111/j.1467-2995.2009.00461.x.
- Veterinary Medicines (u.å.). *Search medicines*. Tilgjengelig fra: https://medicines.health.europa.eu/veterinary/en/search-medicines?f%5B0%5D=atcvet_code%3A101403&f%5B1%5D=target_species%3A9992 (lest 08.02.2024).
- Veterinærkatalogen. (u.å.). *ATC-register*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/atc-register/QN02A> (lest 08.02.2024).
- Vettorato, E., Zonca, A., Isola, M., Villa, R., Gallo, M., Ravasio, G., Beccaglia, M., Montesissa, C. & Cagnardi, P. (2010). Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural tramadol in dogs. *The Veterinary Journal*, 183 (3): 310–315. doi: 10.1016/j.tvjl.2008.11.002.
- Vettorato, E. & Bacco, S. (2011). A comparison of the sedative and analgesic properties of pethidine (meperidine) and butorphanol in dogs. *The Journal of Small Animal Practice*, 52 (8): 426–432. doi: 10.1111/j.1748-5827.2011.01085.x.
- Wagner, A. E., Worland, G. A., Glawe, J. C. & Hellyer, P. W. (2008). Multicenter, randomized controlled trial of pain-related behaviors following routine neutering in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233 (1): 109–115. doi: 10.2460/javma.233.1.109.

Wegner, K., Horais, K. A., Tozier, N. A., Rathbun, M. L., Shtaerman, Y. & Yaksh, T. L. (2008). Development of a canine nociceptive thermal escape model. *Journal of Neuroscience Methods*, 168 (1): 88–97. doi: 10.1016/j.jneumeth.2007.09.019.

Yassen, A., Olofsen, E., Dahan, A. & Danhof, M. (2005). Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of the Antinociceptive Effect of Buprenorphine and Fentanyl in Rats: Role of Receptor Equilibration Kinetics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 313 (3): 1136–1149. doi: 10.1124/jpet.104.082560.

Yeung, J. C. & Rudy, T. A. (1980). Sites of antinociceptive action of systemically injected morphine: involvement of supraspinal loci as revealed by intracerebroventricular injection of naloxone. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 215 (3): 626–632.
Tilgjengelig fra: <https://jpet.aspetjournals.org/content/215/3/626.long>



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Postboks 5003
NO-1432 Ås
67 23 00 00
www.nmbu.no