

Slutrapport

18539000 Smärta - bedömning och behandling hos häst

Bakgrund

Syftet med projektet är att öka kunskaperna om smärtbehandling hos häst. Vi vill undersöka vilka doser och dosintervall metadon ska administreras för att få bra smärtlindring utan oacceptabla bieffekter och även hur metadon påverkar de variabler som används för smärtbedömning. Ännu en frågeställning är hur samtidig administrering av lugnande och smärtstillande läkemedel interagerar med metadon till häst.

Smärtlindring hos djur är mycket viktigt ur djurskyddssynpunkt men även för optimalt tillfrisknande och välbefinnande. Smärta kan medföra förlängd sjukdomstid pga stress, nedsatt aptit med risk för negativ energibalans, samt hämrat immunsystem, och i förlängningen sekundära sjukdomar. En av förutsättningarna för att kunna ge god smärtlindring är kunskap om vilken dos och med vilket dosintervall som läkemedlet ska ges till djurslaget i fråga. En annan nödvändig kunskap är objektiva metoder för att bedöma smärta (Flecknell, 1994, Taylor, 2002). Vid smärtbedömning finns olika metoder - både objektiva och subjektiva - beskrivna. Till de objektiva metoderna räknas fysiologiska variabler såsom mätning av hjärtfrekvens och olika markörer i plasma såsom adrenalin, kortisol, vasopressin och beta-endorfin (Taylor, 2002). Ett problem är att alla dessa variabler förändras vid ett sympatikuspåslag oavsett om det är smärta eller annan stress som är orsaken och att det finns stora individuella variationer. Subjektiva metoder som används kan vara beteendestudier och olika smärtskalor (Taylor, 2002; Ashley, 2005). Numera används i ökande omfattning kombinationer av de olika metoderna vid smärtbedömning. Vår forskargrupp har visat att opioider frisätter både kortisol och vasopressin hos get och hund (Ingvast-Larsson *et al.*, 2007, 2009) vilket innebär att det är viktigt att kartlägga läkemedlets effekt *per se* på de variabler som används vid smärtbedömning.

Det finns många läkemedel som ger effektiv smärtlindring när de doseras på ett riktigt sätt. Flera opioider (μ -agonister) som används till häst för behandling av svår smärta är dock endast godkända för användning till människa vilket innebär att grundläggande effekt- och kinetikstudier för dosering till häst ofta saknas. När dessa läkemedel används bygger doseringen på praxis och rekommenderade doser kan variera avsevärt. Det fungerar ofta inte optimalt och det finns många exempel på att både farmakokinetik och dynamik varierar mellan djurslag. Exempelvis finns det opioider som ge excitation hos häst men ha sederande effekt hos människa och hund (Bennet & Steffey, 2002; Robinsson & Natalini, 2002), det kan finnas skillnader i kinetik så som clearance och oral biotillgänglighet mellan häst och människa (Shilo, 2008), men även när kinetiken är liknande kan den koncentration i blodet som krävs för att ge smärtlindring vara avsevärt högre för häst än för katt och människa (Sanchez, 2007). Det är därför viktigt att omfattande farmakologiska studier utförs inom varje djurslag. Det är även angeläget att studera eventuella bieffekter av läkemedlet.

Metadon används ofta i kombination med acepromazin och/eller α_2 -agonister i samband med premedicinering inför operativa ingrepp och även i samband med annan smärtlindring. Acepromazin har en sederande effekt och α_2 -agonister har både en sederande och analgetisk effekt. I litteraturen finns ett flertal studier där man fokuserat på hur den sederande effekten interagerar men studier av eventuella interaktionseffekter på den analgetiska effekten är bristfälliga (Bennet & Steffey, 2002). Dessutom är inverkan på läkemedlets kinetik den vanligaste förekommande interaktionseffekten vilket gör det angeläget att utföra

undersökningar både hur omsättningen och den analgetiska effekten av metadon påverkas av acepromazin och α_2 -agonister.

Ytterligare en svårighet är att det i populationer alltid finns en viss variation i läkemedelsomsättning. Dessa variationer kan vara av olika karaktär såsom demografiska (ålder, kroppsvikt, kön, ras), genetiska (olika enzymuppsättningar), fysiologiska (njur-leverfunktion, sjukdomsstatus), miljöpåverkade (diet, stallmiljö) och så vidare. Man bör därför veta så mycket som möjligt om vad som påverkar den behandlade populationen för att kunna ge en optimal läkemedelsbehandling för varje individ eller "sub-population". För att undersöka denna variation kan man ta prover från patientdjur under pågående behandling (s.k. populations-farmakokinetiska studier). Med hjälp av simuleringar kan man sedan beräkna den optimala doseringen inom den behandlade populationen och dessutom få kunskap om vilka grupper som eventuellt behöver en justerad läkemedelsdosering.

För att nå målet att kunna ge rekommendationer för doser och dosintervall av metadon till häst för att uppnå bra smärtlindring utan oacceptabla bi- eller interaktionseffekter har vi utfört följande studier (med etiskt tillstånd C123/11):

- Ett pilotprojekt där vi förutom att preliminärt undersöka metadons kinetik även provade en utrustning med värmeprob som smärtstimuli för smärtbedömning för häst. Vi filmade hästarna för att kunna utarbeta ett beteende-protokoll till den experimentella studien.
- En utökad undersökning av smärtbedömningstestet som syftade till att dels bestämma optimala inställningar av utrustningen för försökets syfte och upplägg och dels bedöma vilka hästar som var lämpliga att ingå den experimentella studien.
- En experimentell mer omfattande studie på hästar som behandlats med metadon intravenöst och även intravenöst metadon i kombination med samtidig intramuskulär administration av acepromazin eller α_2 -agonisten detomidin. Kombination av dessa läkemedel är vanligt förekommande i klinisk praxis. Försöket var upplagt som en randomiserad, placebokontrollerad och blindad studie med *cross over*-design. Både farmakokinetiken och effekten av dessa behandlingar undersöktes med hjälp av läkemedelsanalyser i plasma, beteendestudier, EKG, mätning av aktivitet, kortisolhalter i blodet, hämatokrit, hudtemperatur, andningsfrekvens och som beskrivs vidare i detalj nedan.
- En populations-farmakokinetisk studie där vi samlat in prover från patienthästar för vidare analys.

Material och metoder

Metoder använda i studierna.

Metadonanalys i plasma - vätskekromatografi kopplad till masspektrometri. Som intern standard användes $^2\text{H}_3$ -metadon. Plasmaproverna extraherades, indunstades och löstes upp i den mobila fasen. De kvantitativa analyserna utfördes med hjälp av vätskekromatografi och elektropray- tandem-masspektrometri (LC-ESI-MS/MS). Denna analysmetod innebär att mycket låga koncentrationer av metadon kan kvantifieras på ett tillförlitligt sätt vilket är nödvändigt eftersom metadon är verksamt i mycket låga koncentrationer. Metoden har validerats för häst.

Hämatokrit – blodets hämatokrit mättes med hjälp av centrifugering och speglar bland annat adrenalinpåslag eller påverkan av farmaka.

Kortisol-analyser – kortisolhalter analyserades med ELISA kit (cortisol enzyme-linked immunosorbent assay, DEMEDITEC, Kiel, Germany). Metoden finns tillgänglig

kommersiellt. Vi har validerat den för häst och de kontrollerades även vid användningen både dag för dag och för varje test-kit.

Beteendestudier – dessa studier genomfördes med hjälp av direktobservationer. Hästarnas beteende studerades i perioder om 4 minuter enligt det framtagna ett standardiserade protokollet där olika beteenden finns definierade. Var 20 sekund antecknas vad hästen gör (ett streck sätts i rätt ruta under beteendekategori för pågående beteenden) och beteenden som inte är pågående noteras varje gång de förekommer under observationsperioden. Tydliga definitioner av beteenden har tagits fram för de olika beteendena och kategorierna. Inom pågående beteenden finns kategorierna gå (stadigt, vingligt, oroligt), stå (stadigt, vingligt, oroligt), position av huvud och hals (sänkt huvud, normalt vilande, tremor huvud, alert orolig, alert lugn), ligga (bröstläge, sida), dåsig, äter, födosök/höplock. För beteenden som inte är pågående (diskreta) noteras varje gång och där finns alternativen nickar, kliar, skakar hals, svansvift, böjer hals, dricker, skrapar med framhov och övrigt. Här kan man även upptäcka eventuell excitering/sedering.

Smärtbedömning - för att mäta läkemedlets effekter (dynamik, PD) på nociceptiv smärta användes en modell kallad Thermal Threshold Testing System (TTT, se även www.topcatmetrology.com). Via en värmeprob (som även innehåller en temperatursensor) som placeras mot på hästens (rakade) hud värms huden upp med hjälp av en fjärrkontroll så att hästen kan gå lös i boxen. Proben kan värmas med olika hastighet till en maximal temperatur inställd för att inte orsaka vävnadsskada. Proben är utformad för snabb avkyllning även det för att inte orsaka vävnadsskada. Hästarna reagerar genom exempelvis hudryck eller genom att vända huvudet mot proben. Vid reaktion stänger man av och avläser vid vilken temperatur reaktionen kom.

EKG – hjärtfunktionen mättes genom en icke invasiv metod som genomförs via telemetri för att kunna studera effekt på hjärtfrekvens och QT-intervallet. EKG har använts för att undersöka variationer i R-R intervallet (heart rate variability, HRV). Hos både djur och människa kan det användas för att undersöka sympatikus-parasympatikus förhållandet. Hos djur har man även använt HRV för att mäta stressrespons vid smärta.

Farmakokinetiska analyser – för att bestämning av de farmakokinetiska parametrarna (PK) har ett kommersiellt tillgängligt datorprogram använts (Pharsight Winnonlin). Olika farmakokinetiska modeller och viktningar har testats. Populationsfarmakokinetiken kommer att analyseras med hjälp av Monte Carlo simulering som finns tillgängligt via kommersiella datorprogram.

Pilotprojekt i Norge

Vi utförde pilotprojektet vid veterinärhögskolan i Norge. Vi hade tillgång till två kallblodstravare, båda ston, som var 6 respektive 8 år gamla och vägde 606 respektive 476 kg. De fick metadon intravenöst (iv) i två olika doser (0,1 respektive 0,2 mg/kg kroppsvikt) för att testa de doser som vi skulle använda senare i den experimentella studien och för att avgöra vid vilka tidpunkter vi skulle ta blodprover för att undersöka metadons kinetik. Dessutom testades utrustningen TTT för smärtbedömning tillsammans med tillverkarna (Dr Polly Taylor och Dr Michael Dixon, Topcat Metrology). Hästarna filmades under försöket för senare beteende-analyser och utarbetande av relevant beteendeprotokoll till huvudstudien.

Smärtbedömningstest

Vi testade TTT på 15 varmlodiga travare tillhörande Institutionen för kliniska vetenskaper vid SLU. Denna undersökning syftade till att dels bedöma vilka hästar som var lämpliga att ingå i vidare studier och dels för att bestämma optimala inställningar av utrustningen. Hästarnas reaktionstyp (såsom hudryck, svänga runt med huvud) och vid vilken temperatur de reagerade undersöktes. Vi provade två olika hastigheter för värmen till proben (0,5°C/s och 1,0°C/s) inför den experimentella studien.

Metadon samt kombinationsterapi metadon + acepromazin och metadon + detomidin – kinetik och dynamik (experimentell studie)

Åtta friska svenska varmlodiga travare (6 ston och 2 valacker), tillhörande Institutionen för kliniska vetenskaper vid SLU, Uppsala deltog i studien. De vägde mellan 444 och 586 kg och var i åldrarna 5 till 20 år. Hästarna stod under studien i individuella boxar men alltid med en sällskapande häst i boxen mittemot. De utfodrades kontinuerligt med hö och fick vatten via automatiska vattenkoppar. Hästarna stod installerade under den tid de ingick i försöket men gick i hage utomhus före och efter sin medverkan i försöket.

Försöket var en randomiserad, placebokontrollerad och blindad studie med *cross over*-design med minst en veckas *wash out*-period mellan försöksomgångarna. Alla hästar behandlades med fyra olika behandlingar: 1) metadon intravenöst (iv) 0,2 mg/kg kroppsvikt (Metadon recip, Recip, Solna, Sverige) kombinerat med NaCl (Natrium-klorid, Fresenius Kabi, Uppsala, Sverige, 9 mg/ml) intramuskulärt (im); 2) metadon iv 0,1 mg/kg kombinerat med acepromazin im 0,05 mg/kg (Plegicil vet., Pharmaxim, Helsingborg, Sverige), 3) metadon iv 0,1 mg/kg kombinerat med detomidin im 0,01 mg/kg (Domosedan vet., Orion Pharma Animal Health, Sollentuna, Sverige) och 4) NaCl iv och im som kontroll/placebo. Hästarna administrerades först im sedan gavs metadon iv under 5 minuter (med en total volym av 20 ml blandad med NaCl).

Blodprov togs via en permanentkateter totalt 13 ggr under 1 dygn efter läkemedelsgivan. Metadonhalterna bestämdes och användes för att beskriva farmakokinetiken av metadon, hämatokrit mättes och halter av kortisol analyserades från blodproverna. Vi undersökte behandlingarnas analgetiska effekt (genom TTT). Eventuell inverkan på fysiologiska parametrar mättes då EKG, andningsfrekvens och hudtemperatur registrerades. Dessutom genomfördes beteende observationer och hästarnas aktivitet mättes med hjälp av en stegräknare. Alla prover togs vid förutbestämda tidpunkter enligt ett provtagningschema.

Populationskinetik/fältstudie

I samband med att patienthästar har fått metadonbehandling på djursjukhus har vi tagit blodprover (1-4st) per häst med olika tidsintervall och uppgifter om eventuell annan läkemedelsbehandling, kön, ras, ålder och diagnos. Blodproven analyseras med avseende på läkemedelskoncentrationer. Dessa data ska användas i en populationskinetisk analys. Målet med detta delprojekt är att få ett underlag så att doseringen av metadon till häst kan anpassas efter exempelvis sjukdomstillstånd, längre tids medicinering och vid kombination med andra läkemedel. Sammanställning av denna del av studien pågår delvis just nu som ett examensarbete för veterinärstudenten Lisa Wilteus och beräknas vara färdigt i januari 2015.

Resultat

Pilotstudie med beteendevärdering och smärtbedömningstest

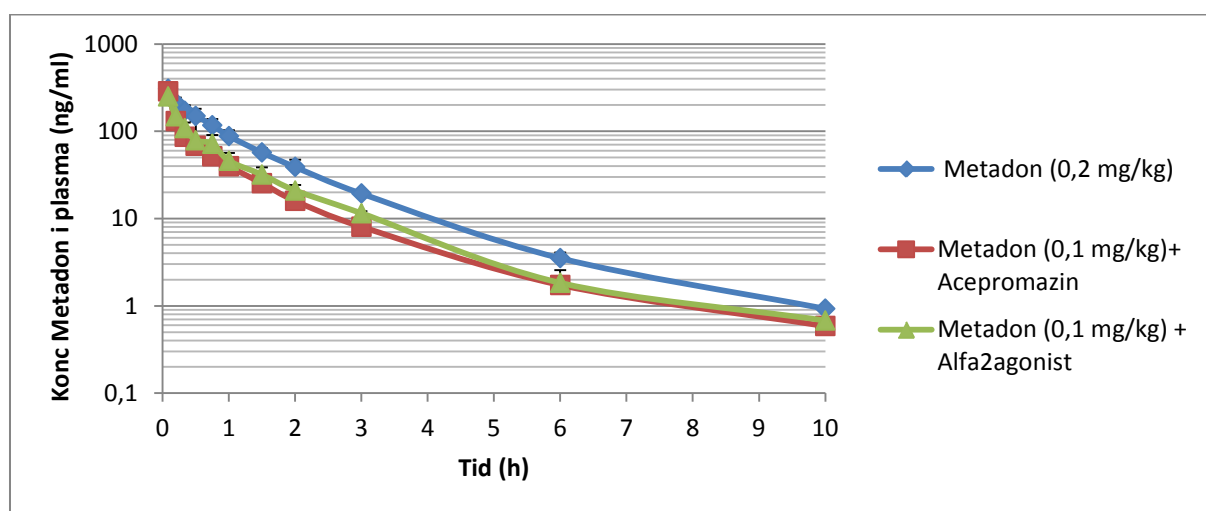
Från pilotförsöket fick vi en preliminär uppskattning av halveringstider för metadon som delvis låg till grund för de fortsatta försökens doseringar och provtagningsstillfällen. Pilotprojektet visade också att vi behövde utföra ett test (här kallat Smärtbedömningstest som utfördes på 15 hästar vid SLU) för att optimera inställning av apparaturen inför den experimentella delen och för att testa typ, känslighet och repeterbarhet av reaktion från de hästar som skulle ingå i den experimentella delen. Vi rankade sedan hästarna för att ingå i den experimentella delen och prioriterade de som reagerade vid lägst temperatur och ffa visade reaktion via hudreaktioner framför dem som reagerade ffa med huvudreaktioner. Tiden från start till stopp för hudreaktionen var kortare och med mindre variation än för huvudreaktion vilket gav ett mer jämförbart och robust resultat från TTT-mätningarna. Till den experimentella studien fick vi sedan tillgång till sex av de högst rankade hästarna från

smärtbedömningstestet. Vi inkluderade även två av de lägre rankade hästar då några av de högre rankade användes inom andra aktiviteter och som vi inte kunde få tillgång till.

Pilotförsöket genererade även ett examensarbete inom etologi av Maria Bornhede, 2012, där analyser av beteenden utfördes. Ett beteendeprotokoll som användes vid den experimentella delen togs fram utifrån resultat från examensarbetet som bygger på analys av videofilmning i samband med metadongivorna under pilotförsöket.

Metadon samt kombinationsterapi metadon + acepromazin och metadon + $\alpha 2$ -agonist – kinetik och dynamik (experimentella studier)

Metadonkoncentrationerna i plasman presenteras i fig 1. De viktigaste farmakokinetiska resultaten visas i tabell 1. Ingen skillnad i kinetiken kunde påvisas mellan metadon och metadon i kombination med acepromazin eller detomidin. Kinetiken för metadon stämmer väl överens med nyligen publicerade resultat (Linardi et al., 2012).



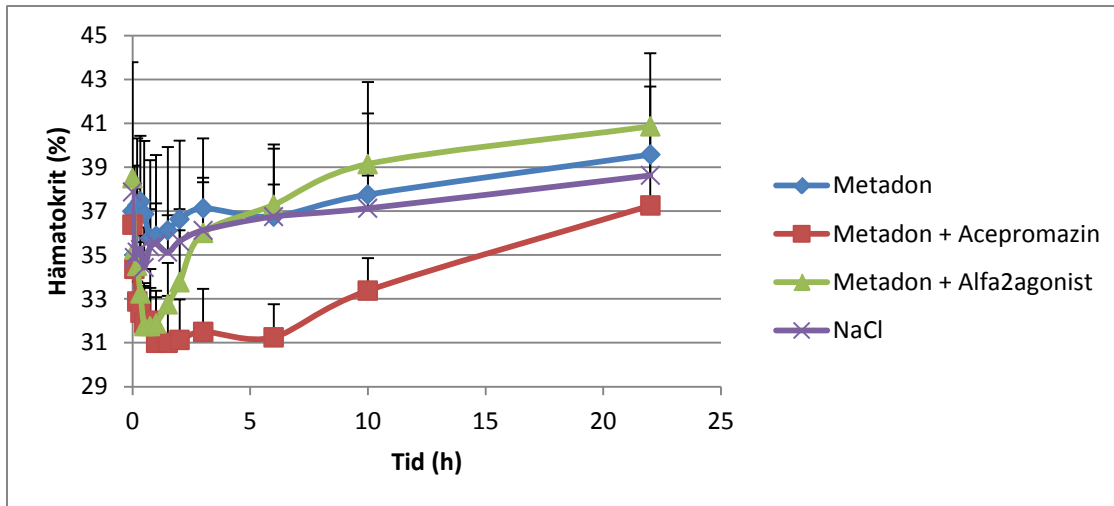
Figur 1 Medelkoncentration (+SD) metadon i plasma efter intravenös administrering av metadon 0,2 mg/kg (blå, n = 7), metadon 0,1 mg/kg + acepromazin (röd, n = 8) och metadon 0,1 mg/kg + detomidin (grön, n = 8).

Tabell 1. Farmakokinetiska resultat för de beskrivna behandlingarna till häst (n=8)

Parameter	Medel \pm SD Metadon	Median (intervall) Metadon	Medel \pm SD Metadon + detomidin	Median (intervall) Metadon + detomidin	Medel \pm SD Metadon + acepromazin	Median (intervall) Metadon + acepromazin
AUC (ng/mL/h)	290.2 \pm 57,9*	273.5 (192.5-356.5)	181.8 \pm 56.2	178.2 (118.2-298.6)	158.1 \pm 20.8	158.1 (120.0-188.2)
Cl (mL/h/kg)	0.71 \pm 0.16	0.64 (0.56-1.04)	0.59 \pm 0.16	0.57 (0.33-0.85)	0.64 \pm 0.09	0.64 (0.53-0.83)
V _d (L/kg)	0.95 \pm 0.27	0.95 (0.66-1.52)	0.69 \pm 0.21	0.69 (0.46-1.08)	0.74 \pm 0.12	0.74 (0.61-0.97)
T _{1/2,α} (h)	0.37 \pm 0.18	0.37 (0.14-0.71)	0.23 \pm 0.19	0.16 (0.09-0.63)	0.18 \pm 0.08	0.17 (0.10-0.31)
T _{1/2,β} (h)	1.43 \pm 0.58	1.32 (0.56-1.04)	1.42 \pm 0.97	1.14 (0.86-3.64)	1.29 \pm 0.30	1.18 (1.01-1.74)
MRT	1.34 \pm 0.25	1.34 (0.99-1.76)	1.19 \pm 0.25	1.18 (0.82-1.56)	1.16 \pm 0.12	1.16 (1.00-1.44)

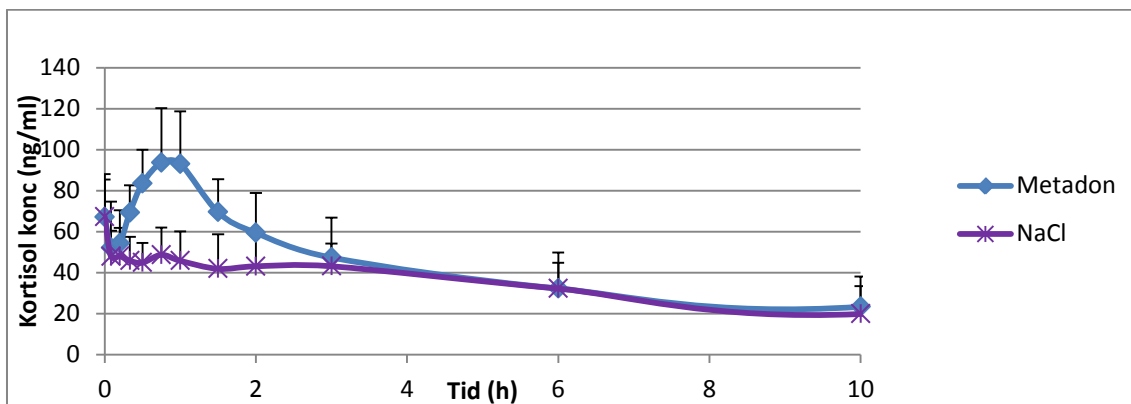
AUC, ytan under plasmakoncentrationskurvan från tiden 0 till oändligheten; Cl, totalt kropps clearance; V_d, distributionsvolym; t_{1/2, α} : distributionshalveringstid; t_{1/2, β} : terminal eliminationshalveringstid; MRT: mean residence time från tiden 0 till oändligheten; *(n=7)

Hämatokrit (fig 2) visade en signifikant lägre nivå från 10 min till 10 timmar efter behandling med metadon + acepromazin jämfört med NaCl behandling. För behandling med metadon + detomidin sågs en signifikant sänkning från 30 min till 1,5 h som sedan följdes av en ökning vid 10 h. Sänkta hämatokritnivåer är en känd effekt hos häst efter behandling både med acepromazin eller detomidin var för sig.



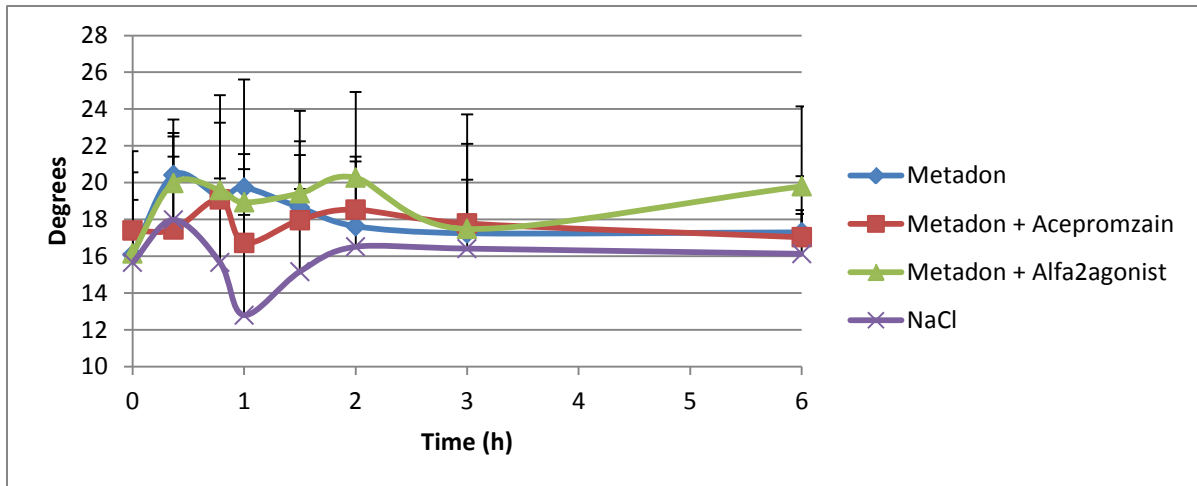
Figur 2. Hämatokritnivåer för de olika behandlingarna. Signifikant lägre hämatokrit (parat t-test) från 10 min till 10 timmar efter behandling med metadon + acepromazin och från 30 min till 1,5 h för behandling med metadon + detomidin (+ en ökning vid 10 h) jämfört med NaCl behandling.

Plasmakortisolhalter undersöktes med ett kommersiellt ELISA kit och en validering för häst utfördes. Metoden fungerade bra på hästplasma med kortisolhalter mellan 20-800 ng/ml. Variationskoefficienten, både inter-och intra-test, var låg och indikerar ett korrekt resultat. Efter metadongivan var det en statistisk signifikant ökning av kortisolkoncentrationen i plasman jämfört med NaCl ($p < 0,05$, fig 3). En signifikant skillnad med förhöjt kortisol, jämfört med NaCl, sågs också efter metadon + detomidin behandling men inte efter behandling med metadon + acepromazin.



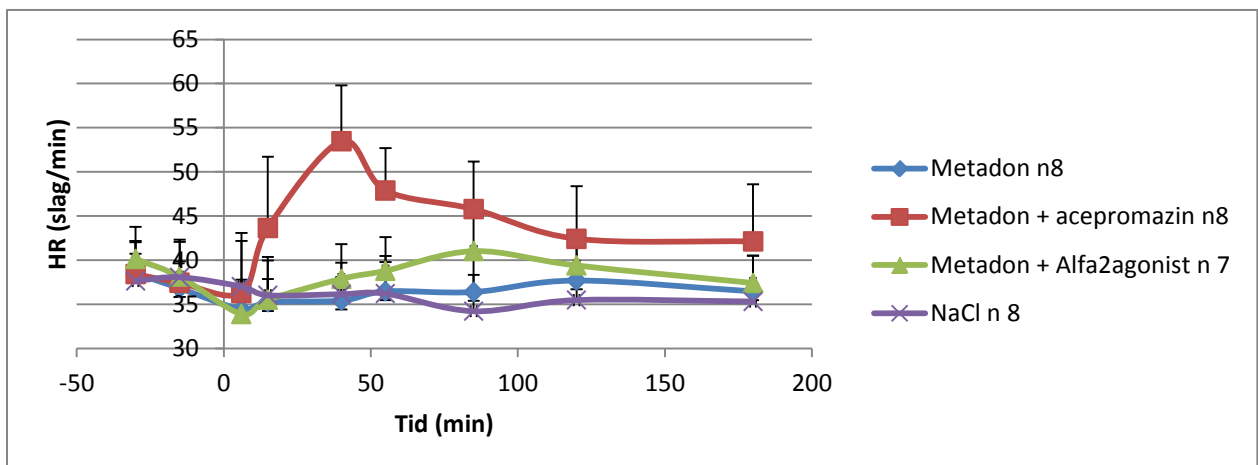
Figur 3. Kortisolhalten i plasma skiljer sig signifikant (parat t-test) för Metadonbehandling vs NaCl från 15 min till 2 h.

Vi mätte vid vilken temperatur hästarna reagerade för de olika behandlingarna med hjälp av TTT och även deltatemperatur (dvs antal grader skillnad mellan precis före och vid reaktionen, fig 4). De två hästar som vi rankat lägst vid smärtmätningstestet exkluderades i denna undersökning då de inte visade tillräckligt bra repeterbarhet och tydlighet i sina reaktioner. Vid en parat t-test indelad i block visades en signifikant ökning i både deltatemperatur och faktisk temperatur vid avvärjningsreaktion efter behandling med metadon och metadon + detomidin för blocket första timmen och även för blocket 3-6 h för behandlingen metadon + detomidin. Övriga tider och behandling med metadon + acepromazin var nära signifikansnivån medan inga skillnader fanns för mätningarna före jämfört med NaCl behandling.



Figur 4. Deltatemperatur dvs antal grader skillnad före och efter reaktion för de olika behandlingarna. Signifikant högre (parat t-test) vid reaktion vid behandling med metadon och metadon + detomidin för blocket första timmen och även för blocket 3-6 h för behandlingen metadon + detomidin jämfört med NaCl behandling.

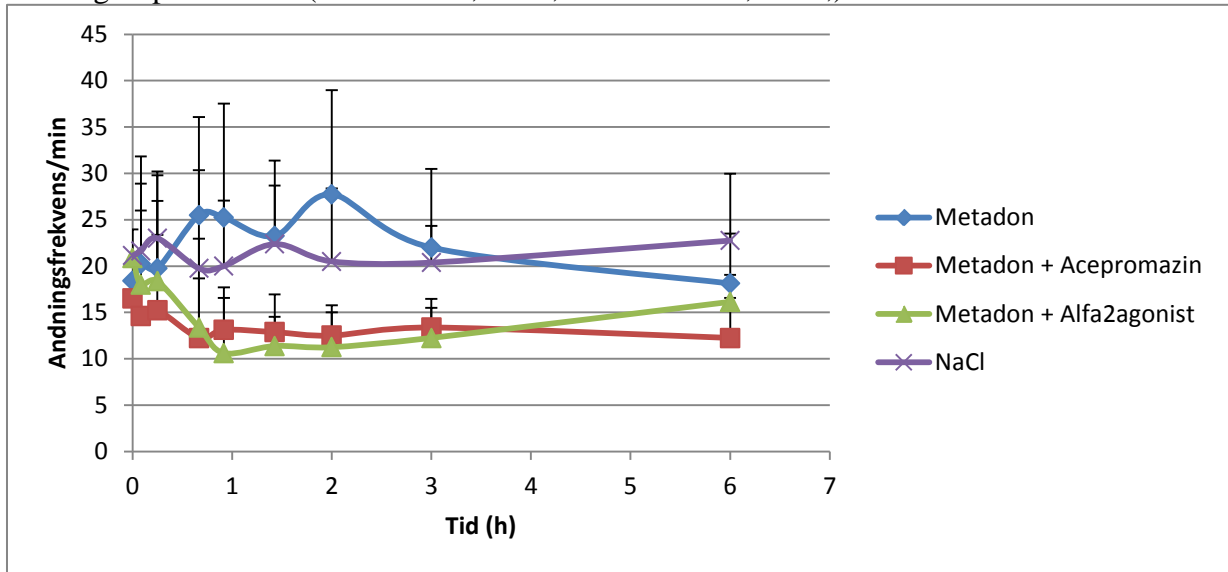
Vid analys av EKG beräknades bland annat hjärtfrekvensen (**HR**) under 5 minuters intervall vid de tidpunkter som beteendeobservationerna utfördes. Här sågs signifikanta skillnader framför allt för metadon + acepromazin som hade högre HR jämfört med NaCl från 15 min till 180 min (fig 5). Ytterligare analyser av EKG pågår.



Figur 5. Antal hjärtslag per minut för de olika behandlingarna. Signifikant högre HR (parat t-test) från 6 till 180 min efter behandling med metadon + acepromazin jämfört med NaCl behandling.

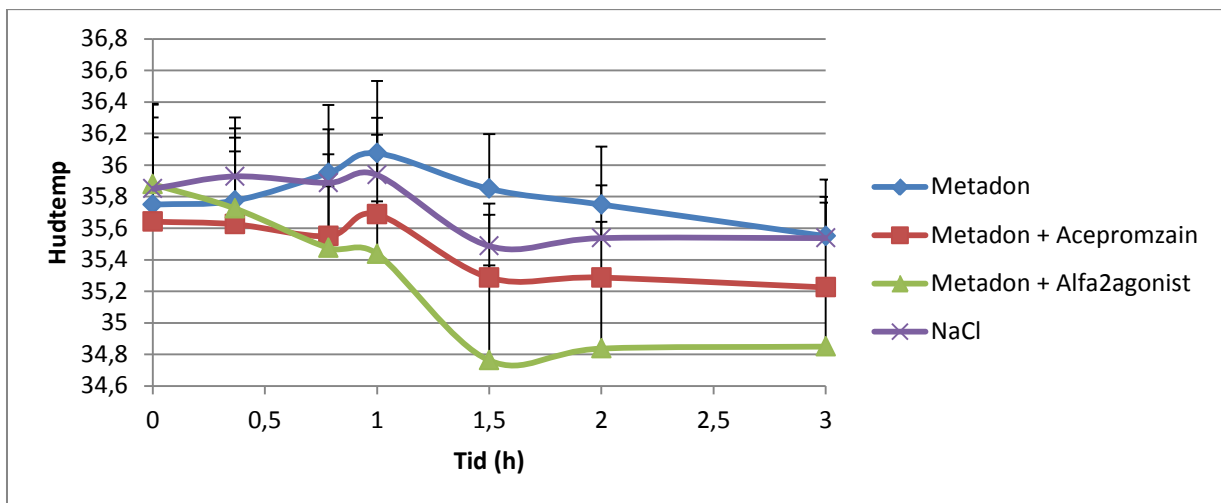
Andningsfrekvensen mättes och visas i figur 6, här sågs en signifikant lägre nivå från 15 min till 6 timmar efter behandling med metadon + acepromazin jämfört med NaCl behandling. Även för behandling med metadon + detomidin sågs en signifikant sänkning från 40 min till 3 h. Vi kunde däremot inte se någon sänkning av andningsfrekvensen efter behandling med metadon trots att en av metadonets beskrivna biverkningar är en sänkt känslighet i andningscentrum som därmed kan leda till andningsuppehåll och sänkt andningsfrekvens. Däremot sänktes andningsfrekvensen vid behandling med kombinationen metadon + acepromazin, detta tros då bero av acepromazin som i sig självt kan vara

andningsdeprimerande (Ballad et al., 1982; Sanchez et al., 2008;).



Figur 6. Andningsfrekvens för de olika behandlingarna. Signifikant lägre andningsfrekvens (parat t-test) från 15 min till 6 timmar efter behandling med metadon + acepromazin och från 40 min till 5 h för behandling med metadon + detomidin (Alfa2agonist) jämfört med NaCl behandling

Hudtemperatur registreras innan varje test med TTT och visas i figur7. Det var en signifikant lägre hudtemperatur (parat t-test) när hästarna behandlats med metadon + detomidin från 22 min till 3 h jämfört med NaCl. Temperatursänkningen kan anses bero på en perifer vasokonstriktion som effekt av detomidin.



Figur 7. Hudtemperatur uppmätta vid de olika behandlingarna. Signifikant lägre hudtemperatur (parat t-test) från 22 min till 3 timmar efter behandling med metadon + detomidin (Alfa2agonist) jämfört med NaCl behandling.

Beteende observationer genomfördes och är uppdelade i pågående beteenden och diskreta beteenden beskrivna enligt protokollet. Totalt under hela perioden av alla beteende observationer kan man sammanfattningsvis konstatera att hästarna nästan inte rör sig alls i boxen men när de gör det så går de stadigt, endast vid behandling med metadon går en häst oroligt/vingligt. De står stadigt största delen av tiden och endast vid behandling med metadon står någon häst vingligt. För metadon ses en vid de pågående beteendena en ökning av tremor huvud, alert orolig, födosök/höplöck, medan det finns en minskning av vilande bakben och normalt vilande huvud. När de får metadon ökar beteendena slicka, hudtryckningar, nicka, svansvift och skrapa framhov, de gnäggjar inte alls. Vid metadon + detomidin rör de sig nästan

inget men när de gör det så går de stadigt men de upplevs som dåsiga upp emot 2 h då de snarkar och vilar sig mot vägg eller krubba. De kliar, dricker och nickar mer. Vi såg även att några av hästarna svettades rikligt vid denna behandling. När hästarna behandlades med metadon + acepromazin verkar de utföra mer av de diskreta beteendena frusta, dricka, hudryckningar, skaka hals, nicka, svansvift. De gnäggar inte alls. Mindre av beteendena böja hals och klia. För både metadon + detomidin och framför allt av metadon + acepromazin noterades ett reversibelt penisframfall för de båda valackarna.

Hästarnas **aktivitet** mättes med hjälp av en stegräknare. Hästarna rörde sig inte mycket när de stod installerade i sina boxar men antalet steg var ändå störst vid behandling med metadon följt av NaCl och minst aktivitet för kombinationsbehandlingarna. Fram till 3 h var det ingen skillnad mellan dessa två men sedan rörde de sig lite mer när de fått metadon + detomidin även om de inte kom upp i samma antal steg som vid behandling med NaCl. Att aktiviteten går ner kan anses bero på kombinationsläkemedlets effekt och var därmed väntad.

För de ovan beskrivna resultaten är **statistik** utförd som parat t-test för varje delresultat för sig. Här är signifikansnivån satt till $p < 0,05$. Vi avser att göra en större statistisk undersökning av samtliga resultat i en och samma analys för att undvika att få felaktiga resultat på grund av upprepade analyser, dessa är dock inte genomförda i skrivande stund.

Slutsatser

Metadonbehandling iv ökade kortisolfrisättning vilket innebär att kortisol som markör för stress eller smärta vid metadonbehandling inte bör användas. Metadon iv har en snabb halveringstid och därmed en relativt kortvarig analgesi (2h med en dos av 0,2 mg/kg) som skulle kunna upprätthållas med infusion. Analgesin förlängdes vid kombinationsbehandling med detomidin. Den analgesiska effekten skulle därmed möjligen förlängas med samtidig behandling med detomidin. Ett observandum är dock att hästarnas andningsfrekvens gick ner vid kombinationsbehandlingarna med detomidin eller acepromazin. Vid analgetiska plasmakoncentrationer av enbart metadon sågs ingen effekt på andningsfrekvensen. En fördel med kombinationsbehandlingarna var att metadons exciterande effekt upphörde.

Publikationer

Vi avser att publicera minst fyra artiklar i internationella referee-granskade vetenskapliga tidskrifter vars ämnen täcker både farmakologi och djurvälstånd utifrån dessa resultat. För validering av smärtmätning med hjälp av TTT; resultat och effekt av behandling med metadon, metadon tillsammans med acepromazin och metadon tillsammans med detomidin. Fyra manuskript finns i dagsläget. Vi kommer även att publicera kommande resultat i en femte artikel utifrån den populationskinetiska studien som ännu inte är avslutad. Lisa Wilteus kommer att publicera sitt examensarbete under våren 2015. Vi planerar även att publicera i veterinärtidningen SVT.

Kandidatarbete: Wilteus, Lisa; Opioder som smärtlindring till häst, 2011.

<http://stud.epsilon.slu.se/3235/>

Examensarbeten: Bornhede, Maria; Evaluation of a behaviour protocol for use in recording the behaviour of horses following administration of methadone, 2012.

<http://stud.epsilon.slu.se/5125/>

Wellme Karlsson, Maria; Metadon: farmakokinetik vid intravenös administrering till häst, 2012. <http://stud.epsilon.slu.se/3905/>

Boman, Sandra; Plasma cortisol concentrations after treatment with methadone alone or together with acepromazine or detomidine in horses, 2013. <http://stud.epsilon.slu.se/5237/>

Populärvetenskapliga sammandrag och muntliga presentationer

Lisa Wilteus har presenterat sitt kandidatarbete på BVF-institutionen för personal och veterinärstudenter. Maria Bornhede har presenterat sitt examensarbete på institutionen för husdjurens miljö och hälsa (HMH) för personal och studenter, Maria Wellme-Karlsson och Sandra Boman har presenterat sina examensarbeten på BVF-institutionen för personal och veterinärstudenter.

Två presentationer planeras av projektet vid de sk Hippocampus seminarierna som anordnas av SVA/SLU det första kommer att hållas 15 oktober 2014. Två presentationer är också inplanerade att hållas på de sk Hästforskarträffarna (equine researchers meeting) som anordnas för hästforskare vid SLU där det första kommer att hållas 22 oktober 2014. Lisa Wilteus kommer att presentera sitt examensarbete på BVF-institutionen för personal och veterinärstudenter under januari 2015. Vi avser även att få resultat publicerade via HästSveriges hemsida samt på websidan Framtidens djurhälsa och djurvälstånd.

Referenser

- Ashley FH, Waterman-Pearson AE, Whay HR. 2005. Behavioural assessment of pain in horses and donkeys: application to clinical practice and future studies. *Equine Vet J.* 37, 565-75.
- Bennett RC1, Steffey EP. 2002. Use of opioids for pain and anesthetic management in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 18, 47-60.
- Flecknell P.A. 1994, Refinement of animal use – assessment and alleviation of pain and distress. *Lab. Animals*, 28, 222-231.
- Ingvast-Larsson C, Svartberg K, Hydbring-Sandberg E, Bondesson U, Olsson K. 2007. Clinical pharmacology of buprenorphine in healthy, lactating goats. *J Vet Pharmacol Ther.* 30,249-256.
- Ingvast-Larsson C, Holgersson A, Bondesson U, Lagerstedt AS, Olsson K. 2010. Clinical pharmacology of methadone in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 37,48-56.
- Linardi RL, Stokes AM, Keowen ML, Barker SA, Hosgood GL, Short CR 2012. Bioavailability and pharmacokinetics of oral and injectable formulations of methadone after intravenous, oral, and intragastric administration in horses. *Am J Vet Res.*
- Robinson EP1, Natalini CC. 2002. Epidural anesthesia and analgesia in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 18, 61-82.
- Sanchez LC, Elfenbein JR, Robertson SA 2008 Effect of acepromazine, butorphanol, or N-butylscopolammonium bromide on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious horses. *Am J Vet Res.*, 69, 579-585.
- Shilo Y, Britzi M, Eytan B, Lifschitz T, Soback S, Steinman A. Pharmacokinetics of tramadol in horses after intravenous, intramuscular and oral administration. *J Vet Pharmacol Ther.* 2008, 31, 60-5.
- Taylor P.M., Pascoe, P.J. and Mama K.R. 2002. Diagnosing and treating pain in the horse. Where are we today? *The Veterinary Clinics of North America, Equine Practice*, 18, 1-19.