

Η επίδραση της δεξμεδετομιδίνης σε συνδυασμό με βουτορφανόλη στο καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό σύστημα στη γάτα

Κωνσταντίνος Βαρκούλης κτηνίατρος, Κυριακή Παυλίδου κτηνίατρος, PhD, Ιωάννης Σάββας κτηνίατρος, PhD

Κλινική Ζώων Συντροφιάς, Τμήμα Κτηνιατρικής, Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

SYSTEMATIC REVIEW – PEER REVIEWED

The effect of dexmedetomidine combined with butorphanol on cardiovascular and respiratory system in cats

Konstantinos Varkoulis DVM, Kiriaki Pavlidou DVM, PhD, Ioannis Savvas DVM, PhD

Companion Animal Clinic, School of Veterinary Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Περίληψη

Ο συνδυασμός α2-αδρενεργικών αγωνιστών με οπιοειδή παρέχει επαρκή ηρέμηση και αναλγησία στην κλινική πράξη. Πολύ χαμηλότερες δόσεις ενός α2-αγωνιστή μπορεί να πετύχουν αυτά τα αποτελέσματα όταν συνδυαστούν με οπιοειδή, εξαιτίας της συνεργικής δράσης των δύο φαρμάκων. Από όσο γνωρίζουν οι συγγραφείς, αυτή είναι η πρώτη συστηματική ανασκόπηση που αξιολογεί τα καρδιοαναπνευστικά αποτελέσματα της δεξμεδετομιδίνης σε συνδυασμό με βουτορφανόλη στη γάτα. Οι συγγραφείς διερεύνησαν τη σχετική βιβλιογραφία στο PubMed, το Google Scholar και το Scopus χρησιμοποιώντας λέξεις-κλειδιά. Ο αποκλεισμός μη σχετικών μελετών ως προς το θέμα υπό διερεύνηση οδήγησε σε 9 συμβατές περιλήψεις για κριτική αξιολόγηση. Μελέτες οι οποίες δεν αξιολογούσαν δυο ή περισσότερες καρδιοαναπνευστικές παραμέτρους, αποκλείστηκαν από τη συστηματική ανασκόπηση, με αποτέλεσμα δύο άρθρα τελικά να συμπεριληφθούν στην ανάλυση. Οι δύο μελέτες αξιολογήθηκαν για μεροληψία με βάση συγκεκριμένα κριτήρια. Ειδικότερα, έγινε ανάλυση της δημιουργίας τυχαίας ακολουθίας, καθώς και του σχεδιασμού της μελέτης σχετικά με την τυφλή δοκιμή των συμμετεχόντων και την αντικειμενική εκτίμηση του αποτελέσματος. Και τα δύο άρθρα έχουν κατηγοριοποιηθεί ως μέτριας/ισχυρής ποιότητας. Έξι παράγοντες ταυτοποιήθηκαν ότι επηρεάστηκαν με βάση τη

Abstract

The combination of α2-adrenergic agonists with opioids provides good sedation and analgesia in clinical practice. Much lower doses of an α2-agonist may attain these effects when combined with opioids, because of the synergistic actions of the two agents. To our knowledge, this is the first systematic review, which evaluates the cardiorespiratory effects of dexmedetomidine combined with butorphanol in cats. The authors searched for relevant literature in PubMed, Google Scholar and Scopus using keywords. The exclusion of non-relevant studies to the topic under investigation lead to 9 eligible abstracts for critical evaluation. Studies, which did not evaluate two or more cardiorespiratory parameters, were excluded from the systematic review, resulting in two articles finally being included for analysis. The two studies were assessed for bias based on specific aspects. Specifically, the random sequence generation as well as the study design in regard to blindness of participants and objective outcome evaluation, were analysed. Both articles were categorized as of moderate/strong quality. Six factors were identified as influenced by this drug combination. These factors were: heart rate,

δράση του συνδυασμού αυτών των φαρμάκων. Οι παράγοντες αυτοί ήταν: καρδιακή συχνότητα, αναπνευστική συχνότητα, αρτηριακή πίεση του αίματος, κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (SpO_2), χρόνος αναπλήρωσης των τριχοειδών και χρώμα βλεννογόνων. Οι περιορισμοί της μελέτης αυτής περιλαμβάνουν το μικρό μέγεθος του δείγματος των άρθρων που συμπεριλήφθηκαν και την αδυναμία να διερευνηθεί δημοσιευμένη βιβλιογραφία σε γλώσσες πέρα της Αγγλικής. Όλες οι επεμβάσεις στις μελέτες αυτές ήταν μη χειρουργικές. Ο συνδυασμός δεξμεδετομιδίνης με βουτορφανόλη είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης. Η αναπνευστική συχνότητα μειώθηκε σημαντικά σε μία μελέτη, αλλά παρέμεινε παρόμοια με τη μέτρηση πριν την χορήγηση των φαρμάκων στην άλλη. Ο μέσος κορεσμός της αιμοσφαιρίνης δεν διέφερε σημαντικά από τη μέτρησή του πριν τη χορήγηση. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες ώστε να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα.

respiratory rate, arterial blood pressure, oxygen saturation (SpO_2), capillary refill time and colour of mucous membranes. The limitations of this study are the small sample size of the included articles and the inability to search published literature in languages other than English. All procedures in these studies were non-surgical. The combination of dexmedetomidine with butorphanol resulted in a decrease of heart rate and blood pressure. The respiratory rate was reduced significantly in one study but remained similar to the baseline in the other. Mean SpO_2 did not differ significantly from baseline. Further studies are required in order to draw safe conclusions.

MeSH keywords: butorphanol, cats, dexmedetomidine

Εισαγωγή

Οι α_2 -αδρενεργικοί αγωνιστές χρησιμοποιούνται συχνά για ηρέμηση στην ιατρική της γάτας. Παρέχουν βαθιά ηρέμηση, αναλγησία καθώς και μυοχάλαση. Ένα από τα βασικά πλεονεκτήματα των φαρμάκων αυτών είναι η αντιστροφή της δράσης τους από ειδικούς ανταγωνιστές (π.χ. ατιπαμεζόλη). Ωστόσο, έχουν σημαντικές παρενέργειες όπως μειωμένη καρδιακή συχνότητα και καρδιακή παροχή, αυξημένη περιφερική αντίσταση, αναπνευστική καταστολή και έμετο (Sinclair 2003).

Η βουτορφανόλη είναι ένα συνθετικό οπιοειδές, με κ -αγωνιστή και μ -ανταγωνιστή δράση (Commiskey et al. 2005). Καθώς δεν περιλαμβάνεται μεταξύ των ελεγχόμενων ουσιών, συχνά προτιμάται από πιο ισχυρά παράγωγα των οπιοειδών, εξαιτίας εύκολης πρόσβασης σε αυτή. Κατόπιν ενδομυϊκής χορήγησης σε γάτες, ο ουδός του πόνου στη θερμότητα μειώνεται και ακολουθεί μια σύντομη διάρκειας αναλγητική δράση που ποικίλει σε ισχύ (Lascelles & Robertson 2004, Johnson et al. 2007). Ο συνδυασμός δεξμεδετομιδίνης με βουτορφανόλη παρέχει πιο βαθιά ηρέμηση και πιο έντονη μυοχάλαση, ενώ αντίθετα μόνη της η δεξμεδετομιδίνη έχει ταχύτερη έναρξη της κατάκλισης σε γάτες πειραματόζωα (Selmi et al. 2003).

Με την παρούσα συστηματική ανασκόπηση στοχεύουμε στην εκτίμηση των αποδεικτικών στοιχείων που είναι διαθέσιμα για τη δράση της δεξμεδετομιδίνης σε συνδυασμό με βουτορφανόλη ως προς το καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό στη γάτα. Από όσο γνωρίζουμε αυτή είναι η

Introduction

α_2 -Adrenergic agonists are commonly used for sedation in feline medicine. They provide profound sedation, analgesia as well as muscle relaxation. One of the major advantages of these agents is the reversal of their effects by selective antagonists (e.g. atipamezole). Nonetheless, they have significant side effects like decreased heart rate and cardiac output, increased peripheral vascular resistance, respiratory depression and vomiting (Sinclair 2003).

Butorphanol is a synthetic opioid, with κ -agonistic and μ -antagonistic effects (Commiskey et al. 2005). Being not listed among controlled substances, it is often preferred over more potent opioid derivatives, due to ease of access. After intramuscular administration in cats, the thermal nociceptive threshold is decreased and a brief variable analgesic effect is produced (Lascelles & Robertson 2004, Johnson et al. 2007). The combination of dexmedetomidine with butorphanol provides a deeper sedation and greater muscle relaxation, whereas dexmedetomidine alone has a more rapid onset of recumbency in experimental cats (Selmi et al. 2003).

With this systematic review we aimed to assess the current evidence on cardiovascular and respiratory effects of dexmedetomidine combined

πρώτη συστηματική ανασκόπηση που να αξιολογεί τη δράση του συγκεκριμένου συνδυασμού φαρμάκων στη γάτα.

Υλικά και μέθοδοι

Κατά την αναζήτηση της βιβλιογραφίας χρησιμοποιήθηκαν τα PubMed, Scopus και Google scholar από την 1 Ιανουαρίου 1980 έως τις 20 Δεκεμβρίου του 2019, σε επιστημονικές δημοσιεύσεις με πλήρες κείμενο στα αγγλικά. Οι όροι αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση περιλάμβαναν τα εξής: α 2-agonists, dexmedetomidine OR opioids, butorphanol OR συνδυασμός dexmedetomidine with butorphanol, cardiovascular effects of dexmedetomidine with butorphanol, respiratory effects of dexmedetomidine with butorphanol, cats.

Οι επιλογές των δημοσιεύσεων εστίασαν στο συνδυασμό δεξμεδετομιδίνης με βουτορφανόλη αποκλείοντας άλλους α 2-αγωνιστές ή οπιοειδή. Επιπρόσθετα, μόνο καρδιοαναπνευστικές παράμετροι μελετήθηκαν χωρίς να περιλαμβάνεται ηρέμηση ή άλλες δράσεις αυτού του συνδυασμού φαρμάκων. Εννέα άρθρα με πλήρες κείμενο αξιολογήθηκαν από δύο κριτές ανεξάρτητα, χρησιμοποιώντας κριτήρια αποκλεισμού. Αποτελέσματα που διαφωνούσαν μεταξύ των κριτών συζητήθηκαν με τον επιβλέποντα ερευνητή της ομάδας. Η βαθμολόγηση βασίστηκε στο σχεδιασμό της κάθε μελέτης και την ανάλυση των δεδομένων και κατηγοριοποιήθηκε ως φτωχή, μέτρια, ή ισχυρή. Η επεξεργασία των δεδομένων ακολούθησε εφόσον συμφωνήθηκαν κριτήρια, με βάση ειδικό λογισμικό (Review Manager 5.3, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration) ώστε να εκτιμηθεί ο σχεδιασμός των μελετών, η συλλογή των δεδομένων και η μέθοδος ανάλυσης, τα αποτελέσματα και η συζήτηση.

Αποτελέσματα

Από τις εννέα μελέτες που επιλέχθηκαν, μόνο δύο πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης πλήρως, ενώ οι υπόλοιπες επτά δεν ήταν ιδιαίτερα σχετικές με το θέμα της εργασίας (Εικόνα 1). Αποκλείστηκαν από τη μελέτη δημοσιεύσεις που δεν περιλάμβαναν ή δεν ανέλυαν παραμέτρους του καρδιοαναπνευστικού (n=4) και δεν χρησιμοποιούσαν αποκλειστικά τους παραπάνω συνδυασμούς φαρμάκων (n=3). Ειδικότερα, οι εξής μελέτες που αποκλείστηκαν «Sedative, hematologic and haemostatic effects of dexmedetomidine-butorphanol alone or in combination with ketamine in cats» (Volpato et al. 2015), «The effect of butorphanol on the incidence of dexmedetomidine-induced emesis in cats» (Papastefanou et al. 2015), «Comparison of intramuscular butorphanol and buprenorphine combined with dexmedetomidine for sedation in cats» (Bhalla et al. 2018) και «Comparison of two intramuscular sedation protocols on sedation, recovery and ease of venepuncture for cats undergoing blood donation» (Reader et al. 2019), δεν παρείχαν επαρκείς καρδιοαναπνευ-

with butorphanol in cats. To our knowledge this is the first systematic review evaluating the effects of this particular combination of drugs in cats.

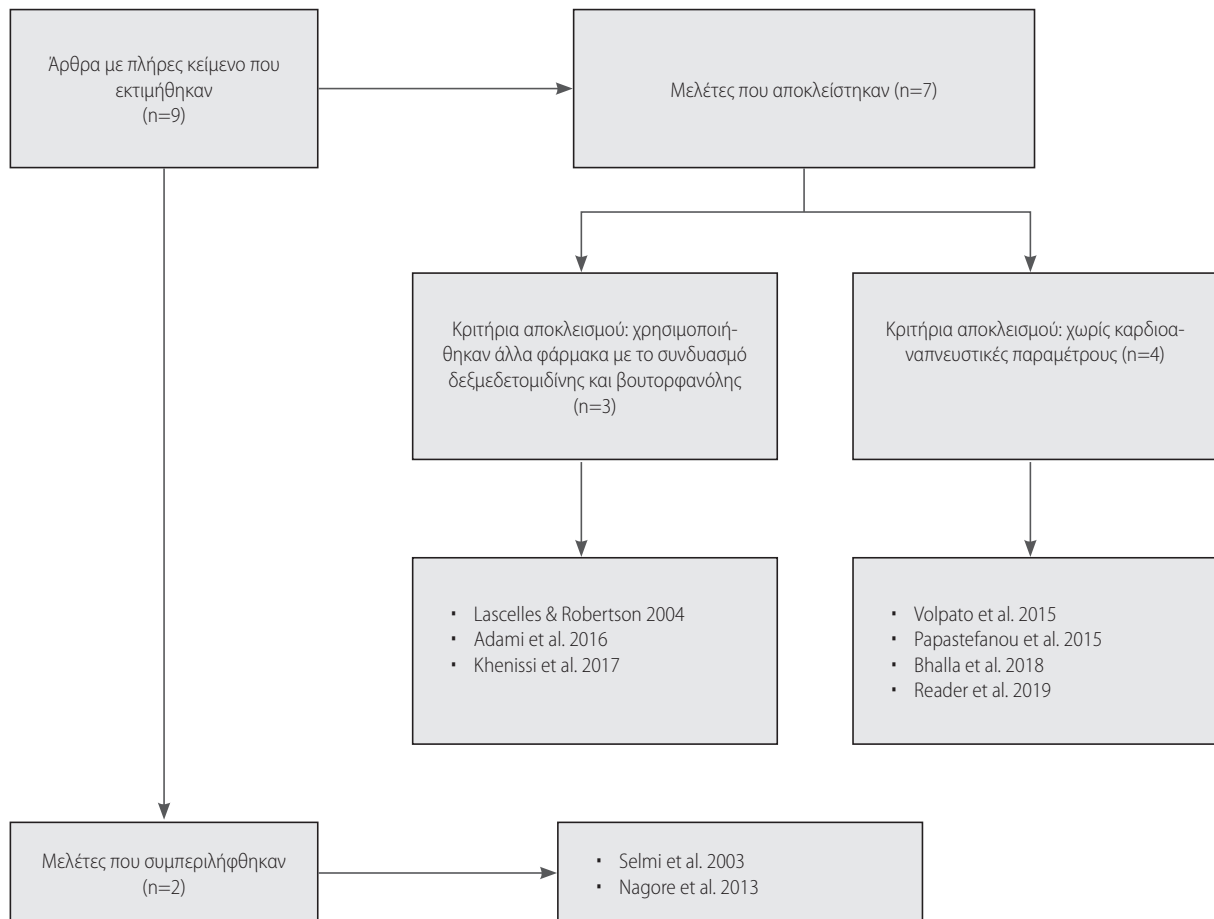
Materials and methods

The literature search used PubMed, Scopus and Google scholar from 1 January 1980 to 20 December 2019, in English full-text scientific publications. The search terms used in this review were: α 2-agonists, dexmedetomidine OR opioids, butorphanol OR combination of dexmedetomidine with butorphanol, cardiovascular effects of dexmedetomidine with butorphanol, respiratory effects of dexmedetomidine with butorphanol, cats.

The study selection was focused on the combination of dexmedetomidine with butorphanol excluding any other α 2-agonists or opioids. In addition, only cardiorespiratory parameters were studied without including sedation or any other effects of these drugs combined. Nine full-text articles were evaluated by two reviewers independently, using exclusion criteria. Discordant results among the two reviewers were discussed with the senior researcher in the team. The rating was related to study design and data analysis and categorised as poor, moderate, or strong. Data were processed after agreed criteria developed, utilizing a computer programme (Review Manager 5.3, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration) to assess study design, data collection and analysis method, results and discussion.

Results

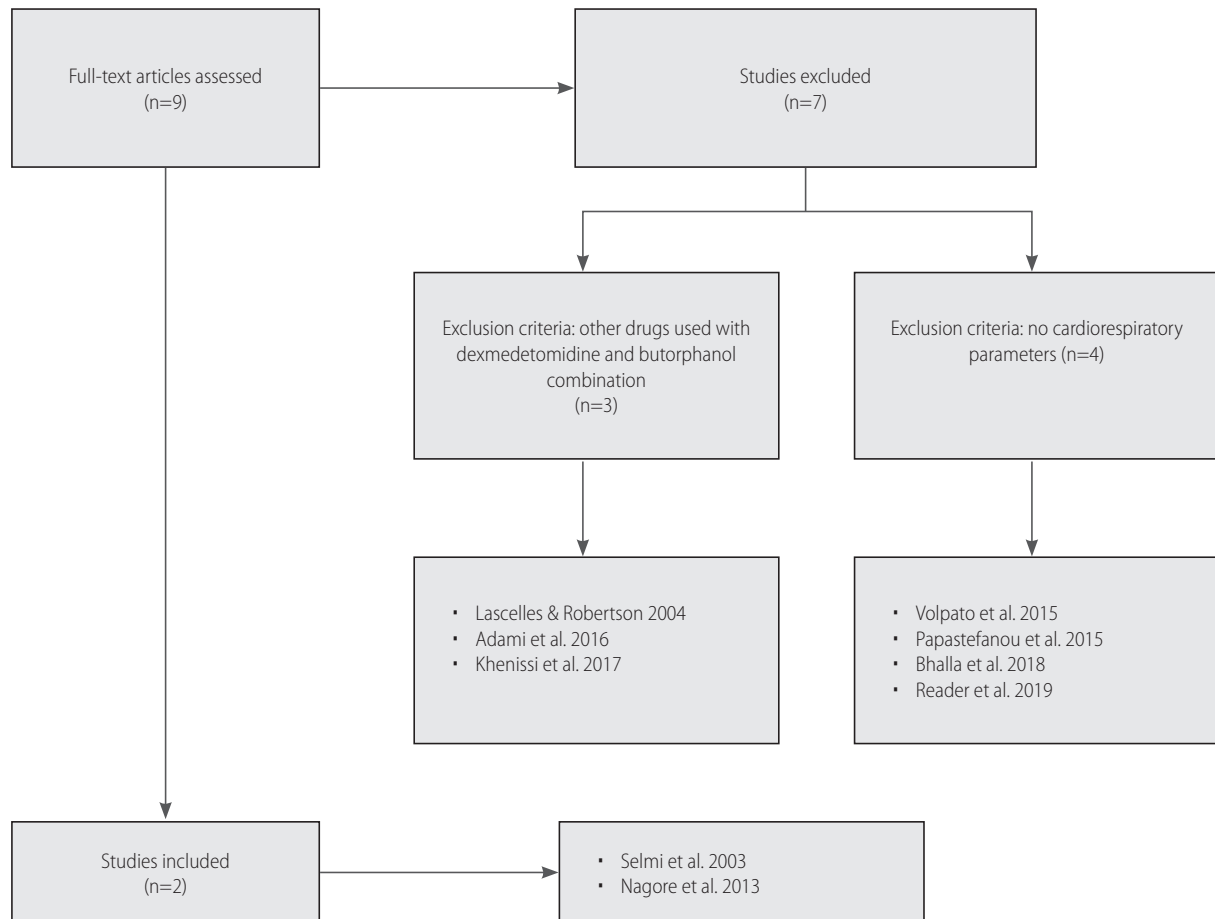
Out of the nine studies selected, only two were fully in agreement with the criteria, while the other seven were not strongly connected to the topic (Figure 1). Studies that did not present or analyse any cardiorespiratory parameters (n=4) and did not strictly use the above combination of drugs (n=3) were excluded. Specifically, for the studies excluded “Sedative, hematologic and haemostatic effects of dexmedetomidine-butorphanol alone or in combination with ketamine in cats” (Volpato et al. 2015), “The effect of butorphanol on the incidence of dexmedetomidine-induced emesis in cats” (Papastefanou et al. 2015), “Comparison of intramuscular butorphanol and buprenorphine combined with dexmedetomidine for sedation in cats” (Bhalla et al. 2018) and “Comparison of two intramuscular sedation protocols on se-



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής των μελετών που αποκλείστηκαν και συμπεριλήφθηκαν.

στικές παραμέτρους για το στόχο της παρούσας μελέτης. Επιπλέον, οι μελέτες «Use of thermal threshold response to evaluate the antinociceptive effects of butorphanol in cats» (Lascelles & Robertson 2004), «Combinations of dexmedetomidine and alfaxalone with butorphanol in cats: application of an innovative stepwise optimisation method to identify optimal clinical doses for intramuscular anaesthesia» (Adami et al. 2016) και «Comparison of intramuscular alfaxalone and ketamine combined with dexmedetomidine and butorphanol for castration in cats» (Khenissi et al. 2017) δεν χρησιμοποίησαν αποκλειστικά το συνδυασμό δεξμεδετομιδίνης με βουτορφανόλη. Τελικά, στην συστηματική μας ανασκόπηση δύο μελέτες συμπεριλήφθηκαν: μία τυχαίοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη που προσδιόριζε την ηρεμιστική και καρδιοαναπνευστική δράση της δεξμεδετομιδίνης μόνης ή και σε συνδυασμό με βουτορφανόλη ή κεταμίνη στις γάτες (Selmi et al. 2003) και μία προοπτική, τυχαίοποιημένη, τυφλή μελέτη που εκτιμούσε τα κλινικά αποτελέσματα της δεξμεδετομιδίνης μόνης ή και σε συνδυασμό με πεθιδίνη ή βουτορφανόλη, στις γάτες (Nagore et al. 2013).

ation, recovery and ease of venepuncture for cats undergoing blood donation” (Reader et al. 2019) did not provide sufficient cardiorespiratory parameters for the purpose of this study. Furthermore, the studies “Use of thermal threshold response to evaluate the antinociceptive effects of butorphanol in cats” (Lascelles & Robertson 2004), “Combinations of dexmedetomidine and alfaxalone with butorphanol in cats: application of an innovative stepwise optimisation method to identify optimal clinical doses for intramuscular anaesthesia” (Adami et al. 2016) and “Comparison of intramuscular alfaxalone and ketamine combined with dexmedetomidine and butorphanol for castration in cats” (Khenissi et al. 2017) did not strictly use the combination of dexmedetomidine with butorphanol. Eventually, in our systematic review two studies were included: a randomized crossover study that determined the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine alone and in combination with butorphanol or



Εικόνα 1. Flow diagram of excluded and included studies.

Στη μελέτη «Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol, and dexmedetomidine-ketamine in cats» (Selmi et al. 2003), συμπεριλήφθηκαν έξι ενήλικες γάτες κοινής βραχύτριχης φυλής, μέσης ηλικίας 3 ($\pm 0,2$) ετών και μέσου σωματικού βάρους 3,06 ($\pm 0,24$) kg. Οι παράμετροι της κλινικής εξέτασης αξιολογήθηκαν πριν (αρχική τιμή) και μετά τη χορήγηση των φαρμάκων. Στις γάτες χορηγήθηκε δεξμεδετομιδίνη ($10 \mu\text{g kg}^{-1}$, ενδομυϊκά-IM), δεξμεδετομιδίνη ($10 \mu\text{g kg}^{-1}$, IM) και βουτορφανόλη ($0,2 \text{ mg kg}^{-1}$ IM), δεξμεδετομιδίνη ($10 \mu\text{g kg}^{-1}$, IM) και κεταμίνη (5 mg kg^{-1} IM). Η επιλογή των φαρμάκων έγινε με τυχαιοποίηση και το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ διαφορετικών αγωγών ήταν μεγαλύτερο της μίας εβδομάδας. Οι παράμετροι της ηρέμησης που μελετήθηκαν περιλάμβαναν το χρόνο μέχρι την πλάγια και στερνική κατάκλιση, τη διάρκεια της πλάγιας κατάκλισης, το χρόνο από την ηρέμηση μέχρι την ανάνηψη και την εκτίμηση της ηρέμησης, της μυοχάλασης και της ανταπόκρισης στα ακουστικά ερεθίσματα. Η καρδιακή συχνότητα (ΚΣ), η αναπνευστική συχνότητα (ΑΣ), η θερμοκρασία απευθυσμένου (ΘΑ) και

ketamine in cats (Selmi et al. 2003) and a prospective randomized blind study that assessed the clinical effects of dexmedetomidine, alone and combined with pethidine or butorphanol, in cats (Nagore et al. 2013).

In the study “Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol, and dexmedetomidine-ketamine in cats” (Selmi et al. 2003), six experimental adult Domestic Short-Hair cats were included, with a mean age of 3 (± 0.2) years and a mean weight of 3.06 (± 0.24) kg. Physical parameters were evaluated before (baseline) and after drug administration. The cats were given dexmedetomidine ($10 \mu\text{g kg}^{-1}$, intramuscularly-IM), dexmedetomidine ($10 \mu\text{g kg}^{-1}$, IM) and butorphanol (0.2 mg kg^{-1} IM), dexmedetomidine ($10 \mu\text{g kg}^{-1}$, IM) and ketamine (5 mg kg^{-1} IM). The treatment selection was assigned randomly and the time interval between different treatments was longer than one week. The sedation param-

ο κορεσμός αιμοσφαιρίνης (SpO₂), καθώς και η συστολική (ΣΑΠ), η διαστολική (ΔΑΠ) και η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) καταγράφονταν πριν και στα 5, 10, 20, 30, 40, 50, και 60 λεπτά μετά τη χορήγηση της ηρέμησης. Σημαντική μείωση στην ΚΣ παρατηρήθηκε κατόπιν κάθε παρέμβασης. Η μείωση ήταν πιο εμφανής κατόπιν χορήγησης του συνδυασμού δεξμεδετομιδίνης-βουτορφανόλης. Η μέση ΚΣ μειώθηκε σημαντικά από την αρχική τιμή 5 λεπτά ύστερα από κάθε χορήγηση και ήταν εμφανές ότι η μείωση ήταν εντονότερη μετά το συνδυασμό δεξμεδετομιδίνης-βουτορφανόλης (χαμηλότερη τιμή ΚΣ: 64 παλμοί min⁻¹, 50 λεπτά μετά τη χορήγηση των φαρμάκων). Επιπλέον, υπήρχε σημαντική μείωση στη ΣΑΠ και τη ΔΑΠ 50 λεπτά μετά από όλους τους συνδυασμούς φαρμάκων. Η μέση ΣΑΠ μειώθηκε σημαντικά συγκριτικά με την αρχική τιμή (118,6±2,6 mmHg) 50 λεπτά μετά (50 λεπτά: 103,7±11,2 mmHg, στα 60 λεπτά: 92,0±0,7 mmHg στην ομάδα που έλαβε δεξμεδετομιδίνη-βουτορφανόλη) με όλες τις αγωγές. Η μέση ΔΑΠ διέφερε σημαντικά από την αρχική τιμή (89,2±9,3 mmHg) 40 λεπτά μετά στις γάτες που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη και βουτορφανόλη (στα 40 λεπτά: 64±17 mmHg, στα 50 λεπτά: 58,2±14,8 mmHg, στα 60 λεπτά: 46,5±9,2 mmHg). Η μέση ΜΑΠ στην ομάδα που έλαβε συνδυασμό δεξμεδετομιδίνης-βουτορφανόλης μειώθηκε σημαντικά συγκριτικά με την αρχική τιμή (100,4±5,3 mmHg) 50 λεπτά μετά τη χορήγηση (στα 50 λεπτά: 72,2±13,8 mmHg, στα 60 λεπτά: 63,5±9,1 mmHg). Σε όλα τα φάρμακα, η ΜΑΠ παρέμεινε πάνω από 60 mmHg σε όλες τις χρονικές στιγμές. Επιπλέον, η μέση ΑΣ μετά τη χορήγηση του συνδυασμού δεξμεδετομιδίνης-βουτορφανόλης μειώθηκε σημαντικά από την αρχική τιμή (43,2 min⁻¹) 20 με 50 λεπτά (στα 20 λεπτά: 33,6 min⁻¹, στα 30 λεπτά: 30 min⁻¹, στα 40 λεπτά: 29 min⁻¹, στα 50 λεπτά: 32,5 min⁻¹). Ο μέσος κορεσμός αιμοσφαιρίνης δεν διέφερε σημαντικά συγκριτικά με την αρχική τιμή σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατόπιν χορήγησης φαρμάκων, και δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα φάρμακα. Η μέση θερμοκρασία απευθυσμένου δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των φαρμάκων μέχρι τα 50 λεπτά. Οι γάτες εμφάνιζαν σημαντική μείωση, συγκριτικά με την αρχική τιμή, στη θερμοκρασία απευθυσμένου 40 λεπτά μετά τη χορήγηση δεξμεδετομιδίνης-βουτορφανόλης (χαμηλότερη θερμοκρασία: 35,9°C).

Στη δεύτερη μελέτη, «Sedative effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-pethidine and dexmedetomidine-butorphanol in cats» (Nagore et al. 2013) συμπεριλήφθηκαν 30 γάτες κοινής βραχύτριχης φυλής, 15 από τις οποίες ήταν θηλυκές και 15 αρσενικές. Η ηλικία τους ήταν από 1 έως 8 ετών και το σωματικό τους βάρος ήταν μεταξύ 1,3 και 5,2 kg (2,3±1,1 kg). Όλες οι γάτες ήταν φυσικής κατάστασης ASA I. Χρησιμοποιώντας πολυπαραγοντική κλίμακα, συγκρίθηκαν οι ακόλουθοι παράμετροι: ποιότητα ηρέμησης, μυοχάλαση και αναλγησία. Η κατανομή των γατών τυχαιοποιήθηκε σε 3 ομάδες (10 γάτες ανά ομάδα). Τα ζώα της πρώτης ομάδας έλαβαν δεξμεδετο-

ters observed were the time to lateral and sternal recumbency, the lateral recumbency duration, time till the animal recovered from sedation and assessment of sedation, muscle relaxation, and response to auditory stimulus. Heart (HR) and respiratory (RR) rate, rectal temperature (RT) and haemoglobin saturation (SpO₂), as well as systolic (SBP), diastolic (DBP) and mean arterial blood pressure (MBP) were recorded before and 5, 10, 20, 30, 40, 50, and 60 minutes after sedation. A significant decrease on HR was observed after each intervention; the reduction was more noticeable after dexmedetomidine-butorphanol treatment. Mean HR was reduced significantly from baseline 5 minutes after each administration and it was clear that the reduction was more profound after the dexmedetomidine-butorphanol treatment (lowest HR: 64 beats min⁻¹, 50 minutes after drug administration). Furthermore, there was a significant reduction in SBP and DBP 50 minutes after all treatments. Mean SBP decreased significantly from baseline (118.6±2.6 mmHg) after 50 minutes (50 min: 103.7±11.2 mmHg, at 60 min: 92.0±0.7 mmHg in dexmedetomidine-butorphanol group) with all treatments. Mean DBP differed significantly from baseline (89.2±9.3 mmHg) after 40 minutes when cats received dexmedetomidine and butorphanol (at 40 min: 64±17 mmHg, at 50 min: 58.2±14.8 mmHg, at 60 min: 46.5±9.2 mmHg). Mean MBP in dexmedetomidine-butorphanol group significantly decreased from baseline (100.4±5.3 mmHg) after 50 minutes (at 50 min: 72.2±13.8 mmHg, at 60 min: 63.5±9.1 mmHg). With all treatments, MBP remained above 60 mmHg at all time points. Moreover, mean RR after administration of dexmedetomidine-butorphanol decreased significantly from baseline (43.2 min⁻¹) 20 to 50 min (at 20 min: 33.6 min⁻¹, at 30 min: 30 min⁻¹, at 40 min: 29 min⁻¹, at 50 min: 32.5 min⁻¹). Mean SpO₂ did not differ significantly from baseline at any time point in any treatment, and no significant differences were found among treatments. Mean rectal temperature did not differ significantly among treatments until 50 minutes. The cats had a significant decrease, compared with baseline, in rectal temperature 40 minutes after receiving dexmedetomidine-butorphanol (lowest temperature: 35.9°C).

In the second study, “Sedative effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-pethidine and dexmedetomidine-butorphanol in cats” (Nagore et al. 2013) 30 Domestic Short-Hair cats were included, 15 of which were females and 15 males.

μίδίνη (20 $\mu\text{g kg}^{-1}$ IM), τα ζώα της δεύτερης ομάδας έλαβαν δεξμεδετομιδίνη (10 $\mu\text{g kg}^{-1}$ IM) και πεθιδίνη (2,5 mg kg^{-1} IM), και της τελευταίας δεξμεδετομιδίνη (10 $\mu\text{g kg}^{-1}$ IM) και βουτορφανόλη (0,4 mg kg^{-1} IM). Σε όλες τις ομάδες παρατηρήθηκε αυξημένη ηρεμιστική δράση, καθώς και αναλγησία και μυοχάλαση. Όσον αφορά την ΑΣ, υπήρχε μείωση στην ομάδα που έλαβε συνδυασμό δεξμεδετομιδίνης-βουτορφανόλης. Σχετικά με την ΚΣ, υπήρχε μείωση στην ομάδα που έλαβε δεξμεδετομιδίνη-βουτορφανόλη ($94 \pm 14 \text{ min}^{-1}$) συγκριτικά με τις αρχικές μετρήσεις ($108 \pm 26 \text{ min}^{-1}$) 5 λεπτά μετά τη χορήγηση. Δεν υπήρχε σημαντική μεταβολή στην ΑΣ συγκριτικά με τις αρχικές τιμές (40-44 min^{-1}) σε καμία από τις δύο ομάδες. Ο χρόνος αναπλήρωσης των τριχοειδών (ΧΑΤ), ο σφυγμός και το χρώμα των βλεννογόνων επίσης δεν εμφάνισαν διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες. Οι γάτες όλων των ομάδων εμφάνισαν πιο έντονα ωχρούς βλεννογόνους 5 λεπτά μετά την ηρέμηση συγκριτικά με την τιμή πριν τη χορήγηση, ωστόσο αυτό υποχώρησε 15 λεπτά μετά την επέμβαση. Αντίθετα, ο σφυγμός και ο ΧΑΤ παρέμειναν ίδιοι συγκριτικά με την αρχική τιμή και κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

Συζήτηση

Από όσο γνωρίζουμε αυτή είναι η πρώτη συστηματική ανασκόπηση στην κτηνιατρική που να αξιολογεί τη δράση της δεξμεδετομιδίνης σε συνδυασμό με βουτορφανόλη στο καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα στη γάτα. Ο τελικός αριθμός μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπησή μας ήταν δύο. Παρόλο που και οι δύο μελέτες ήταν παρόμοιες σε σχεδιασμό και πληθυσμό, είναι εμφανές ότι το μικρό δείγμα των άρθρων που συμπεριλήφθηκαν δεν επαρκεί για να φτάσουμε σε ασφαλές συμπέρασμα. Οι περισσότερες δημοσιευμένες έρευνες σχετικές με τη δεξμεδετομιδίνη-βουτορφανόλη εξετάζουν το ηρεμιστικό αποτέλεσμα των φαρμάκων χωρίς να αναφέρουν τιμές καρδιαγγειακών παραμέτρων. Έτσι το μέγεθος των μελετών που συμπεριλήφθηκαν είναι πολύ περιορισμένο.

Σχετικά με τα υλικά και τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν και στις δύο μελέτες, χορηγήθηκαν παρόμοιες δόσεις με την ίδια οδό χορήγησης. Στην πρώτη μελέτη «Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol, and dexmedetomidine-ketamine in cats» (Selmi et al. 2003), χορηγήθηκαν 10 $\mu\text{g kg}^{-1}$ δεξμεδετομιδίνης (IM) σε συνδυασμό με 0,2 mg kg^{-1} βουτορφανόλη (IM), ενώ στη δεύτερη «Sedative effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-pethidine and dexmedetomidine-butorphanol in cats» (Nagore et al. 2013), χορηγήθηκαν 10 $\mu\text{g kg}^{-1}$ δεξμεδετομιδίνης (IM) και 0,4 mg kg^{-1} βουτορφανόλης (IM).

Their age ranged from 1 to 8 years and their weight between 1.3 and 5.2 kg (2.3 ± 1.1 kg). All cats were of physical status ASA I. By utilizing a multifactorial scale, the following parameters were compared: quality of sedation, muscle relaxation, analgesia and muscle relaxation. The cats were randomly allocated to 3 groups (10 cats each). The animals of the first group received dexmedetomidine (20 $\mu\text{g kg}^{-1}$ IM), the animals of the second one received dexmedetomidine (10 $\mu\text{g kg}^{-1}$ IM) and pethidine (2.5 mg kg^{-1} IM), and of the last one dexmedetomidine (10 $\mu\text{g kg}^{-1}$ IM) and butorphanol (0.4 mg kg^{-1} IM). In all groups there was an increasing sedation effect, as well as analgesia and muscle relaxation. As far as RT is concerned, there was a decrease in dexmedetomidine-butorphanol treatment group. Regarding HR, there was a reduction in the dexmedetomidine-butorphanol group ($94 \pm 14 \text{ min}^{-1}$) compared with baseline measurements ($108 \pm 26 \text{ min}^{-1}$) 5 minutes after treatment. There was no significant change in RR compared to baseline (40-44 min^{-1}) in any group. Capillary refill time (CRT), pulse and colour of mucous membranes also showed no differences among the three groups. The cats in all groups were presented with a greater pallor of mucous membranes, 5 min after they were sedated in comparison to the baseline, but it was resolved 15 minutes after the intervention. On the other hand, pulse and the CRT remained unchanged in comparison to baseline during the whole procedure.

Discussion

To our knowledge this is the first systematic review in veterinary medicine assessing the effects of dexmedetomidine with butorphanol on the cardiovascular and respiratory system in cats. The final number of studies that were included in our review were two. Although both studies were similar in design and population, it is obvious that the small sample of articles included, is not adequate in order to draw a safe conclusion. Most studies, related to dexmedetomidine-butorphanol, are examining the sedation effects of the drugs without reporting cardiovascular parameter values. Thus, the size of included studies is very limited.

Regarding the methods and materials used in the two studies, similar doses and same route of administration were used. In the first study “Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol, and dexmedetomidine-ketamine in cats” (Selmi et al. 2003), 10 $\mu\text{g kg}^{-1}$ of dexmedetomidine (IM) was used in combination with 0.2 mg kg^{-1} of butorphanol (IM), while in the second one “Sedative effects of dexme-

Ο στόχος και των δύο ερευνών ήταν όχι μόνο να διερευνηθούν την καρδιοαναπνευστική επίδραση του συνδυασμού δεξμεδετομιδίνης-βουτορφανόλης αλλά και να αξιολογήσουν το ηρεμιστικό αποτέλεσμα αυτού του συνδυασμού φαρμάκων. Οι κύριες παράμετροι που εκτιμήθηκαν και στις δύο μελέτες ήταν η ΚΣ, η ΑΣ, ο κορεσμός αιμοσφαιρίνης και οι μη επεμβατικές αρτηριακές πιέσεις. Περαιτέρω παράμετροι του καρδιαγγειακού που απαιτούν πιο επεμβατικές μεθόδους μέτρησης, όπως η καρδιακή παροχή, η άμεση μέτρηση αρτηριακής πίεσης ή η κεντρική φλεβική πίεση δεν αξιολογήθηκαν. Δύο καρδιοαναπνευστικοί παράγοντες ήταν κοινοί στις δύο μελέτες (ΚΣ και ΑΣ). Η ΚΣ μειώθηκε σημαντικά και στα δύο, ενώ η ΑΣ μειώθηκε στην πρώτη μελέτη (Selmi et al. 2003) και δεν μεταβλήθηκε σημαντικά στη δεύτερη (Nagore et al. 2013).

Ο βαθμός μεροληψίας επιλογής και εκτέλεσης ήταν σχετικά χαμηλός και στις δύο μελέτες, λαμβάνοντας υπόψη ότι το πρώτο άρθρο (Selmi et al. 2003), είναι τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη και η δεύτερη (Nagore et al. 2013) είναι προοπτική, τυχαιοποιημένη, τυφλή μελέτη. Παρόλο που υπάρχουν περιορισμοί και στις δύο μελέτες, δεν αναφέρονται από τους συγγραφείς. Η πρώτη μελέτη (Selmi et al. 2003) έχει πολύ μικρό μέγεθος δείγματος, ενώ η δεύτερη (Nagore et al. 2013) δεν περιλαμβάνει άλλες καρδιαγγειακές παραμέτρους πέραν της ΚΣ και της ΑΣ.

Ο κύριος περιορισμός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι ο μικρός αριθμός μελετών που συμπεριλήφθηκαν. Ερευνήθηκε η βάση δεδομένων PubMed, καθώς καλύπτει μεγάλο εύρος της κτηνιατρικής βιβλιογραφίας. Επιπλέον, αναζήτηση έγινε και στο Google Scholar και το Scopus χωρίς την προσθήκη νέων άρθρων. Οι συγγραφείς δεν μπορούν να αποκλείσουν την πιθανότητα να υπάρχουν επιπλέον μελέτες που δεν συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Τα άρθρα υπό αξιολόγηση περιορίστηκαν σε αυτά που είχαν γραφτεί στην αγγλική γλώσσα και μόνο.

Συμπέρασμα

Συμπερασματικά η χορήγηση συνδυασμού δεξμεδετομιδίνης με βουτορφανόλη οδηγεί σε έντονη μείωση της ΚΣ και της αρτηριακής πίεσης του αίματος. Η ΑΣ μειώθηκε σημαντικά στη μία μελέτη ωστόσο δεν μεταβλήθηκε στην άλλη. Ο μέσος κορεσμός αιμοσφαιρίνης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά από την αρχική τιμή του πριν τη χορήγηση φαρμάκων. Σχετικά με το ΧΑΤ και το χρώμα των βλενογόνων δεν υπήρξε αξιοσημείωτη μεταβολή. Συνολικά υπάρχουν περιορισμένες ενδείξεις, τόσο σε ποσότητα όσο και ποιότητα, γεγονός που τονίζει την ανάγκη για μελλοντικές δημοσιεύσεις ερευνητικών μελετών σχετικά με την καρδιοαναπνευστική δράση του συνδυασμού δεξμεδετομιδίνης-βουτορφανόλης. Κατά τη γνώμη των συγγραφέων, ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων συνιστάται στην κλινική πράξη για σχετικά μικρές χειρουργικές επεμβάσεις

detomidine, dexmedetomidine-pethidine and dexmedetomidine-butorphanol in cats” (Nagore et al. 2013), 10 $\mu\text{g kg}^{-1}$ of dexmedetomidine (IM) and 0.4 mg kg^{-1} of butorphanol (IM) were used.

The purpose of both studies was not solely to investigate the cardiorespiratory effects of dexmedetomidine-butorphanol but also to evaluate the sedation effect of this drug combination. The main parameters assessed in both studies were HR, RR, SpO_2 and non-invasive blood pressures. Further cardiovascular parameters requiring more invasive techniques, like cardiac output, direct arterial blood pressures or central venous pressure were not evaluated. Two cardiorespiratory factors were in common in both studies (HR and RR). HR was decreased significantly in both, while RR decreased in the first study (Selmi et al. 2003), and it did not alter significantly in the second one (Nagore et al. 2013).

The level of selection and performance bias in both studies is relatively low, taking into account that the first article (Selmi et al. 2003), is a randomized crossover study and the second one (Nagore et al. 2013), a prospective randomized blind study. Even though there are limitations in both studies, these are not mentioned by the authors. The first study (Selmi et al. 2003) has a very small sample size, while the second one (Nagore et al. 2013) does not include other cardiovascular parameters other than HR and RR.

The major limitation of this systematic review is the small number of studies included. PubMed database was searched, as it covers a great proportion of veterinary literature. In addition, a search was conducted in Google Scholar and Scopus without any new addition of articles. The authors cannot exclude the possibility that more studies exist which were not included in this systematic review. Articles under evaluation were limited to English language only.

Conclusion

It is concluded that treatment using dexmedetomidine and butorphanol leads to a profound reduction in HR as well as in arterial blood pressure. RR decreased significantly in one study but did not change in the other one. Mean SpO_2 did not differ significantly from baseline. Regarding the CRT and colour of mucous membranes there was no noticeable alteration. Overall, there is limited evidence, in both quantity and quality, that highlights the need for future research studies regarding the cardiorespiratory effects

και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για τα καρδιοαναπνευστικά του αποτελέσματα.

Σύγκρουση συμφερόντων

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων.

of dexmedetomidine-butorphanol combination. In the authors' opinion, this drug combination is recommended in clinical practice for rather minor surgical procedures and further investigation is required in order to draw safe conclusions about its cardiorespiratory effects.

Conflict of interest

The authors declared no conflicts of interest.

Βιβλιογραφία / References

- Adami C, Imboden T, Giovannini AE et al. (2016) Combinations of dexmedetomidine and alfaxalone with butorphanol in cats: application of an innovative stepwise optimisation method to identify optimal clinical doses for intramuscular anaesthesia. *J Feline Med Surg* 18, 846–853.
- Bhalla RJ, Trimble TA, Leece EA et al. (2018) Comparison of intramuscular butorphanol and buprenorphine combined with dexmedetomidine for sedation in cats. *J Feline Med Surg* 20, 325–331.
- Commiskey S, Fan LW, Ho IK et al. (2005) Butorphanol: Effects of a prototypical agonist-antagonist analgesic on κ -opioid receptors. *J Pharmacol Sci* 98, 109–116.
- Johnson JA, Roberston SA, Pypendop BH (2007) Antinociceptive effects of butorphanol, buprenorphine, or both, administered intramuscularly in cats. *Am J Vet Res* 68, 699–703.
- Khenissi L, Nikolayenkova-Topie O, Broussaud S et al. (2017) Comparison of intramuscular alfaxalone and ketamine combined with dexmedetomidine and butorphanol for castration in cats. *J Feline Med Surg* 19, 791–797.
- Lascelles BDX, Robertson SA (2004) Use of thermal threshold response to evaluate the antinociceptive effects of butorphanol in cats. *Am J Vet Res* 65, 1085–1089.
- Nagore L, Soler C, Gil L et al. (2013) Sedative effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-pethidine and dexmedetomidine-butorphanol in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 36, 222–228.
- Papastefanou AK, Galatos AD, Pappa E et al. (2015) The effect of butorphanol on the incidence of dexmedetomidine-induced emesis in cats. *Vet Anaesth Analg* 42, 608–613.
- Reader RC, Barton BA, Abelson AL (2019) Comparison of two intramuscular sedation protocols on sedation, recovery and ease of venipuncture for cats undergoing blood donation. *J Feline Med Surg* 21, 95–102.
- Selmi AL, Mendes GM, Lins BT et al. (2003) Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidinebutorphanol, and dexmedetomidine-ketamine in cats. *J Am Vet Med Assoc* 222, 37–41.
- Sinclair MD (2003) A review of the physiological effects of α_2 -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can Vet J* 44, 885–897.
- Volpato J, Mattoso CRS, Beier SL et al. (2015) Sedative, hematologic and hemostatic effects of dexmedetomidine-butorphanol alone or in combination with ketamine in cats. *J Feline Med Surg* 17, 500–506.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Κωνσταντίνος Βαρκούλης
varkoulisvet@gmail.com

Corresponding author:

Konstantinos Varkoulis
varkoulisvet@gmail.com