

Żel z deksmedetomidyną do stosowania na błonę śluzową jamy ustnej zmniejsza strach i lęk u psów podczas wizyt weterynaryjnych: randomizowane, pilotażowe badanie kliniczne z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo

Osoba do korespondencji

M. Korpivaara, Orion Corporation, Espoo, Finland

e-mail do korespondencji:

mira.korpivaara@orionpharma.com

Informacje o finansowaniu

Orion Corporation, Orion Pharma, Espoo, Finland

Abstrakt

Wstęp: Wiele psów w klinikach weterynaryjnych jest zaniepokojonych i/lub wystraszonych oraz wykazuje zachowania unikowe i/lub obronne. Celem interwencji farmakologicznych jest zmniejszenie lęku oraz umożliwienie przeprowadzenia badań fizykalnych i zabiegów weterynaryjnych lub pielęgnacyjnych w przyjazny, mało stresujący dla pacjentów sposób.

Materiały i metody: Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, kliniczne badanie terenowe w grupach równoległych. Zakwalifikowane psy ($n=76$) zostały losowo przydzielone do grup otrzymujących deksmedetomidynę 0,1 mg/g w postaci żelu do stosowania na błonę śluzową jamy ustnej w dawce 125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ($n=27$) lub 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ($n=24$) lub równoważną objętość żelu placebo ($n=23$).

Wyniki: Możliwość wykonania przez badacza zaplanowanych procedur (badanie fizykalne i jeden krótki, drobny zabieg weterynaryjny lub pielęgnacyjny) została oceniona jako doskonała u 40,7% psów, które otrzymały deksmedetomidynę w dawce 125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ i u 33,3% psów, które otrzymały deksmedetomidynę w dawce 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ w porównaniu do zaledwie 4,3% psów otrzymujących placebo. Ogólny efekt leczenia był istotny statystycznie ($p = 0,03$). Ponadto, subiektywna ocena poziomu stresu dokonana przez badaczy wykazała, że psy leczone deksmedetomidyną miały istotnie częściej zrelaksowaną postawę ciała ($p < 0,01$) i zachowywały się w bardziej zrelaksowany sposób podczas wchodzenia do gabinetu zabiegowego ($p = 0,02$). Wystąpiło bardzo niewiele zdarzeń niepożądanych, a leczone zwierzęta nie były w stanie głębokiego uspokojenia farmakologicznego.

Wnioski: Przeprowadzone badanie wykazało korzystny efekt leczniczy żelu z deksmedetomidyną w łagodzeniu strachu i lęku podczas drobnych zabiegów weterynaryjnych lub pielęgnacyjnych wykonanych w klinikach, u psów, u których wcześniej zgłaszano, że bardzo boją się wizyt weterynaryjnych. Obie badane dawki żelu z deksmedetomidyną były skuteczne i nie stwierdzono powodów do obaw o bezpieczeństwo ich stosowania.

WPROWADZENIE

Dla większości psów wizyta w klinice weterynaryjnej wiąże się z pewnym poziomem stresu.¹⁻³ Wiele psów w klinikach weterynaryjnych jest zaniepokojonych i/lub wystraszonych oraz wykazuje zachowania unikowe i/lub obronne.⁴ Strach jest definiowany jako reakcja na bodźce (społeczne lub

fizyczne) charakteryzująca się wycofaniem i pasywnymi oraz aktywnymi zachowaniami unikowymi. Zachowania wynikające ze strachu często mają na celu zwiększenie odległości. Lęk jest oczekiwaniem na nieprzyjemne doświadczenie związane z sytuacją lub lokalizacją (np. klinika weterynaryjna), które wymaga wzmożonego i stałego monitorowania oraz czujności, co nierzadko uniemożliwia wycofanie się.^{5,6}

Zachowania unikowe lub obronne mogą sprawić, że psy będą trudne w obsłudze, co potencjalnie może skutkować ich zwiększonym niepokojem podczas kolejnych wizyt. Opiekunowie psów, z którymi ciężko sobie poradzić mogą otrzymać mniej dokładną i uboższą informację dotyczącą stanu pacjenta. Jest to częściowo spowodowane tym, że zajmowanie się takimi psami zwiększa ryzyko dla personelu i opiekunów.

Zwrócono większą uwagę na poprawę doznań podczas wizyt w klinikach weterynaryjnych, tak aby te wizyty stały się mniej stresujące dla zwierząt i ich opiekunów.⁷⁻⁹ Podczas gdy zmiany w rozkładzie pomieszczeń w klinice weterynaryjnej i zachowaniu personelu (np. umożliwienie psom przed badaniem siedzenia przez 10 + minut w cichym miejscu²) mogą zapobiegać lub zmniejszać niepokój podczas wizyty weterynaryjnej, to leki przeciwłękowe są coraz częściej stosowane w celu zapobiegania lub leczenia behawioralnych i emocjonalnych objawów stresu.¹⁰ Celem interwencji farmakologicznych przed wizytą w klinice jest zmniejszenie lęku oraz umożliwienie przeprowadzenia badań fizykalnych i zabiegów weterynaryjnych lub pielęgnacyjnych w przyjazny, mało stresujący dla pacjentów sposób.¹⁰ Powtarzające się doświadczenia wywołujące strach lub lęk pogłębiają leżące u ich podstaw negatywne emocje poprzez proces uwrażliwienia¹¹, dlatego też prewencyjne stosowanie leków przeciwłękowych jest ważnym aspektem zapewniania pacjentom odpowiedniej opieki przez całe życie. Nie ma obecnie leczenia farmakologicznego zatwierdzonego dla psów do stosowania w celu łagodzenia lęku związanego z wizytami weterynaryjnymi, ale kilka leków zarejestrowanych do stosowania u ludzi jest z powodzeniem używanych poza zarejestrowanymi wskazaniami leczniczymi.

Działania przeciwłękowe i uspokajające/nasenne deksmedetomidyny – agonisty receptorów alfa-2-adrenergicznych – są następstwem jej hamującego wpływu na miejsce sinawe. Miejsce sinawe (*locus coeruleus*) jest jądrem mostu posiadającym jedną z największych gęstości receptorów alfa-2-adrenergicznych i jest kluczowym źródłem unerwienia noradrenergicznego przodomózgowie.¹² Wykazano, że niskie dawki deksmedetomidyny (125 µg/m²) skutecznie łagodzą ostry lęk związany z hałasem a także zmniejszają stres podczas wizyt weterynaryjnych.¹⁴

Głównym celem tego pilotażowego badania była ocena bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności żelu z deksmedetomidyną do stosowania na błonę śluzową jamy ustnej w porównaniu z żelem placebo w łagodzeniu lęku oraz strachu lub wywoływanej strachem krnąbrności u psów podczas wizyt w klinice weterynaryjnej. Porównywano także pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego dawki 125 µg/m² i 250 µg/m² żelu z deksmedetomidyną. Dodatkowym celem tego pilotażowego badania było przetestowanie w warunkach kliniki weterynaryjnej różnych systemów punktacji behawioralnej oraz zbadanie różnych podejść statystycznych do analizy danych.

MATERIAŁY I METODY

W tym randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, wielośrodkowym, klinicznym badaniu terenowym z zastosowaniem grup równoległych wzięło udział w sumie siedem klinik weterynaryjnych w Finlandii. Protokół badania został zatwierdzony przez Fińską Agencję Leków FIMEA. Przed włączeniem psów do badania uzyskano świadomą zgodę ich właścicieli. Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej. Dobrostan, leczenie i opiekę nad psami zapewniał nadzór weterynaryjny.

Wybór zwierząt

Psy płci męskiej i żeńskiej różnych ras zostały zrekrutowane spośród pacjentów klinik weterynaryjnych biorących udział w badaniu oraz poprzez ogłoszenia w klinikach oraz mediach społecznościowych. Do badania mogły być włączone psy, które miały co najmniej 16 tygodni, ważyły od 2 kg do 50 kg i u których w wywiadzie stwierdzono objawy strachu lub niezadowolenia i/lub trudności w ich obsłudze wymagające sedacji i/lub psy, które wymagały silnego przytrzymywania do drobnych zabiegów weterynaryjnych lub pielęgnacyjnych. Ponadto psy musiały mieć status I lub II Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego (zdrowe lub z łagodną chorobą systemową).

Psy zostały wykluczone z udziału w badaniu, jeśli były jednocześnie leczone innymi lekami psychoaktywnymi, produktami homeopatycznymi, feromonami lub otrzymywały specjalną dietę w celu kontroli lęku, jeśli były leczone aminami sympatykomimetycznymi, lekami antycholinergicznymi, trankwilizatorami lub lekami sedatywnymi w ciągu 48 godzin przed wizytą po podaniu badanego żelu. Innymi powodami wykluczenia z badania były choroby zębów lub dziąseł, które mogły mieć wpływ na wchłanianie badanego leku, nadwrażliwość na agonistów alfa-2-adrenergicznych lub jakiegokolwiek problemy związane ze stosowaniem agonistów alfa-2-adrenergicznych, ciąża lub laktacja oraz udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni. Wykluczone zostały także psy, które reagowały agresywnie wobec ludzi w sytuacjach, którym nie towarzyszyły żadne zabiegi weterynaryjne lub pielęgnacyjne.

Leczenie

Psy spełniające wymagania zostały losowo przydzielone w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących: deksmedetomidynę 0,1 mg/g w postaci żelu do stosowania na błonę śluzową jamy ustnej w dawce 125 µg/m² lub 250 µg/m² lub żel placebo. Przydział losowy został przeprowadzony przed rozpoczęciem badania przez niezależnego specjalistę ds. randomizacji przy użyciu oprogramowania komputerowego. Randomizacja była zrównoważona w każdej klinice weterynaryjnej ($n=7$) w blokach po 6. Nikt z właścicieli ani personelu medycznego nie otrzymał informacji na temat

TABELA 1**Numeryczna skala oceny możliwości wykonania procedury medycznej (główna zmienna oceny)**

Wynik	Możliwość wykonania procedury
1 Doskonały	Procedurę można łatwo wykonać bez oporu lub z niewielkim oporem ze strony pacjenta.
2 Dobry	Niewielki opór ze strony pacjenta: procedurę można wykonać przy lekkim przytrzymywaniu psa przez technika weterynarii („przeciętnie normalne” przytrzymywanie*).
3 Dostateczny	Umiarkowany opór ze strony pacjenta: zaplanowaną procedurę można wykonać bez sedacji, przy czym technik weterynarii unieruchamia psa (przytrzymywanie przekraczające przeciętne, tzn. wymagające użycia większej siły).
4 Słaby	Silny opór ze strony pacjenta: zaplanowaną procedurę można wykonać bez sedacji, przy czym technik weterynarii mocno unieruchamia psa (konieczne jest silne przytrzymywanie i/lub dodatkowa osoba do unieruchomienia psa).
5 Niemożliwe	Silny opór ze strony pacjenta: pomimo użycia siły przez technika weterynarii procedury nie można było wykonać, LUB Pies wykazuje objawy skrajnego stresu i strachu (takie jak opróżnianie gruczołów okołoodbytowych, oddawanie moczu lub kału podczas procedury), LUB Procedura nie została podjęta, ponieważ zachowanie psa uniemożliwiło wykonanie badania fizykalnego.

* pies jest spokojny i opanowany, pozwala na badanie fizykalne, gdy przytrzymująca go osoba otacza go ramieniem, stabilizując jego ciało w sposób bezpieczny i bez ucisku

przydzielonego leczenia. Żel z deksmedetomidyną do stosowania na błonę śluzową jamy ustnej 0,1 mg/g (Orion Corporation, Finlandia) i placebo były dostarczane w identycznych napełnionych strzykawkach, w których żel placebo miał identyczny wygląd jak żel z deksmedetomidyną. Badacze ustalali dawkę żelu dla każdego psa na podstawie jego masy ciała podczas wizyty kwalifikacyjnej. Właściciele zostali poinstruowani, aby podać pojedynczą dawkę produktu w bezstresowym otoczeniu na 45 minut do 1 godziny przed planowaną wizytą w klinice. Miało to zapewnić maksymalny efekt leczenia. Właściciel zwierzęcia lub opiekun został poinformowany przez badacza lub innego upoważnionego członka personelu badawczego w jaki sposób podawać psu żel do stosowania na błonę śluzową jamy ustnej (dostarczono pisemne i ilustrowane instrukcje). Produkt nakładano na błonę śluzową między policzkiem a dziąsłem. Nie pozwalano na połknięcie żelu. Od momentu podania żelu do zakończenia wizyty nie zezwalało na podawanie psu jedzenia/smakołyków. W okresie leczenia zdecydowanie odradzano podawanie amin sympatykomimetycznych, leków antycholinergicznymi, trankwilizatorów lub leków sedatywnych. Jednakże, jeśli zaplanowany w ramach badania zabieg (drobny zabieg weterynaryjny lub pielęgnacyjny) nie mógł zostać przeprowadzony, psu przyznawano wynik „niemożliwe”. W takim przypadku, aby móc zakończyć procedurę można było zastosować ratunkowo odpowiedni lek/sedację, co było odnotowywane w protokole i bazie danych.

Harmonogram badania

Właściciele psów, u których w wywiadzie stwierdzono zachowania lękowe/krnąbrność, zostali poproszeni o udział w badaniu i zaproszeni wraz z psami na wizytę kwalifikacyjną. Leczenie zostało wdrożone w ciągu dwóch tygodni od wizyty kwalifikacyjnej. Wszelkie potencjalne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po wizycie w klinice zostały omówione następnego dnia podczas rozmowy telefonicznej.

Podczas wizyt w ramach badania psem miały zajmować się nie więcej niż dwie osoby (badacz i technik weterynarii/właściciel).

Badanie fizykalne przeprowadzono podczas obu wizyt, ale zaplanowany w ramach badania zabieg wykonano tylko podczas wizyty, przed którą psu podano badany żel.

Badanie fizykalne

Podczas obu wizyt w ramach badania przeprowadzono rutynowe badanie fizykalne, a możliwość jego przeprowadzenia oceniano w pięciostopniowej skali (tabela 1). Jeśli pies reagował strachem lub był krnąbrny podczas spokojnego obchodzenia się z nim do tego stopnia, że ukończenie badania fizykalnego wymagałoby przytrzymywania przekraczającego przeciętne, badacz wykonywał tylko osłuchiwanie klatki piersiowej i serca oraz wizualnie oceniał błonę śluzową dziąsła. Psy te otrzymały ocenę 4 lub 5. „Przeciętne unieruchomienie” definiuje się tutaj jako ułożenie ramion wokół psa, w sposób bezpieczny i bez

ucisku, w celu ustabilizowania ciała psa oraz uspokojenia i przytrzymania go do badania fizykalnego. Jeśli badanie można było przeprowadzić bez lub z niewielkim lub umiarkowanym oporem ze strony pacjenta, pies otrzymywał wynik 1-3 (tabela 1). Podczas wizyty z użyciem badanego żelu zaplanowany w ramach badania zabieg wykonywany był po badaniu fizykalnym.

Zabieg wykonywany w ramach badania

Zaplanowanym w ramach badania zabiegiem mogło być szczepienie, pobieranie krwi, rutynowa radiografia/badanie ultrasonograficzne, usunięcie szwów lub podobny zabieg, który był zgodny ze wskazaniami medycznymi dla danego psa. Alternatywnie, mogły być wykonane zabiegi pielęgnacyjne takie jak obcinanie pazurów, proste zabiegi groomerskie lub czyszczenie zdrowych uszu. Zamierzano upozorować szereg scenariuszy rutynowych zabiegów.

Możliwość wykonania zaplanowanych procedur

Możliwość wykonania przez badacza zaplanowanego badania fizykalnego i jednego krótkiego rutynowego weterynaryjnego lub pielęgnacyjnego zabiegu oceniano przy użyciu tej samej pięciostopniowej numerycznej skali, która była stosowana do oceny możliwości przeprowadzenia badania fizykalnego (tabela 1). Główną zmienną oceny była możliwość wykonania badania oraz rutynowego zabiegu.

Ocena nasilenia behawioralnych objawów stresu

Oceny nasilenia behawioralnych objawów stresu ¹⁵ dokonano podczas wizyt kwalifikacyjnych i wizyt po podaniu badanego żelu. Badacz obserwował zachowanie psa trzykrotnie: 1) podczas ważenia, 2) podczas wchodzenia do gabinetu zabiegowego, 3) w gabinecie zabiegowym. Poziom stresu u psa w każdej z tych sytuacji oceniano osobno w sześciostopniowej skali: 1 (bardzo przyjazny), 2 (spokojny), 3 (czujny), 4 (spięty), 5 (bardzo spięty) i 6 (bardzo zestresowany). Podczas oceny pies był pod opieką właściciela.

Ocena stresu podczas badania fizykalnego oraz manipulacji w ramach wykonywanego zabiegu

Badacz obserwował i oceniał reakcje psa podczas badania fizykalnego w trakcie wizyty kwalifikacyjnej oraz wizyty po podaniu badanego żelu a także podczas zabiegu wykonywanego w ramach badania za pomocą systemu punktacji opisanego w tabeli 2. Badacz odnotowywał najbardziej intensywną reakcję zaobserwowaną podczas procedury wykonywanej w ramach badania dla ocenianych elementów (postawa ciała, pozycja ogona, spojrzenie, aktywność i wokalizacja).

Badane zmienne dla manipulacji w ramach wykonywanego zabiegu i badania fizykalnego połączono w złożony wynik. Złożony wynik został obliczony jako suma punktów z najintensywniej wyrażonych ocenianych zmiennych postawy ciała, pozycji ogona, spojrzenia i aktywności.

Ocena efektu leczenia przez właściciela

Za pomocą sześciopunktowej skali właściciel oceniał to jak postrzegał wpływ zastosowanego leczenia na wizytę jego psa w klinice w porównaniu z wcześniejszymi doświadczeniami w tym samym miejscu z tym samym psem: 1 (przyjemne), 2 (niestresujące), 3 (mniej stresujące), 4 (nieco mniej stresujące), 5 (równie stresujące) i 6 (bardziej stresujące).

Ocena efektu leczenia przez badacza

Ocena efektu leczenia przez badacza nie została uwzględniona w pierwotnym protokole badania, ale została zasugerowana przez badaczy podczas badania. W związku z tym ta ocena efektów leczenia została częściowo przeprowadzona retrospektywnie. Za pomocą pięciopunktowej skali badacz oceniał to jak postrzegał wpływ zastosowanego leczenia na wizytę psa w klinice w porównaniu z wcześniejszymi doświadczeniami z tym samym psem: 1 (doskonały efekt), 2 (dobry efekt), 3 (pewien efekt), 4 (brak efektu) i 5 (pogorszenie).

Łatwość podawania

Po podaniu swojemu psu badanego produktu właściciel oceniał go biorąc pod uwagę praktyczność i łatwość podania, sposób dawkowania oraz jego postać za pomocą czterostopniowej skali: 1 (bardzo łatwe), 2 (łatwe), 3 (nieco trudne) lub 4 (bardzo trudne).

Zmienne bezpieczeństwa

Badacz oceniał miejscową tolerancję produktu, obserwując kolor błony śluzowej jamy ustnej psa podczas wizyty po podaniu badanego żelu i stosując następującą punktację: 1 (bez widocznych zmian), 2 (błada) i 3 (zaczerwieniona). Podobnie, objawy sedacji oceniono podczas wizyty po podaniu badanego żelu używając modyfikacji opublikowanej skali ¹⁶: czujność zachowana, czujność nieznacznie osłabiona, czujność osłabiona, brak reakcji na bodźce. Wartości parametrów krążeniowo-oddechowych psa (częstość rytmu serca, tony serca oraz częstość oddechów i odgłosy oddechowe) były rejestrowane zarówno podczas wizyt kwalifikacyjnych, jak i podczas wizyt po podaniu badanego żelu.

Zdarzenia niepożądane były ewidencjonowane spontanicznie podczas całego badania.

Analizy statystyczne

Wielkość próby – łącznie 72 psy, została obliczona z 94% mocą testu do wykrywania różnic w głównych zmiennych pomiędzy połączonymi grupami zwierząt otrzymujących

TABELA 2**Ocena stresu podczas badania fizykalnego oraz manipulacji w ramach wykonywanego zabiegu**

Punktacja poziomu stresu	Postawa ciała
1	Zrelaksowany i samodzielnie poruszający się
2	Napięty, ale można nim manipulować
3	Sztywny – trudny do manipulowania, o nieznacznie obniżonym ciele
4	Skulony – ciężko zobaczyć lub zbadać brzuch, ciało psa jest obniżone
5	Zwinięty w kłębek – zupełnie wycofany, z całkowicie schowanym brzuchem
Pozycja ogona	
1	W pozycji spoczynkowej dla danej rasy lub utrzymywany wysoko
2	Obniżony w porównaniu do pozycji spoczynkowej, ale nie utrzymywany w dole
3	Całkowicie w dole, ale nie schowany
4	Schowany między nogami
5	Mocno przyciśnięty do brzucha
Spojrzenie	
1	Spogląda spokojnie i swobodnie na lekarza weterynarii i nawiązuje z nim kontakt wzrokowy
2	Spogląda na lekarza weterynarii tylko sporadycznie
3	Rozgląda się po gabinecie, może nie patrzeć na lekarza weterynarii lub robi to rzadko
4	Nie rozgląda się, patrzy cały czas w dal lub na właściciela
5	Unika kontaktu wzrokowego z lekarzem weterynarii, wpatruje się nieruchomo w inne objekty
Aktywność	
1	Swobodny, swobodnie się porusza
2	Nie porusza się
3	Nieznacznie napięty i drżący
4	Drży okresowo
5	Drży w sposób niekontrolowany
Wokalizacja	
1	Brak
2	Skomle, popiskuje
3	Warczy
4	Warczy obnażając zęby, kłapie zębami
5	Gryzie

^a Uwaga, jeśli w którymkolwiek momencie pies oddał mocz, kał lub opróżnił gruczoły okołoodbytowe, zostało to odnotowane jako wynik 5 zgodnie z tabelą 1.

deksmedetomidynę a grupą otrzymującą placebo, stosując test jednostronny na poziomie istotności 5%.

Wszystkie psy, które otrzymały leczenie w ramach badania zostały uwzględnione w analizach statystycznych.

Dane porządkowe analizowano za pomocą uogólnionego modelu liniowego (GLM) z funkcją łączącą logit skumulowany. Leczenie i ośrodek badawczy były wykorzystane jako efekty stałe. Wartość wyjściowa, jeśli była dostępna, była stosowana jako zmienna towarzysząca.

W stosownych przypadkach jako zmienna towarzysząca używany był rodzaj zabiegu (weterynaryjny/pielęgniacyjny). Na podstawie tego modelu oszacowano efekt dla obu grup otrzymujących deksmedetomidynę łącznie oraz niskiej i wysokiej dawki oddzielnie w porównaniu z placebo.

Założenie proporcjonalnych szans badano za pomocą modelu regresji logistycznej i patrząc na wykresy empirycznej skumulowanej funkcji logit. Główna zmienna została również zdychotomizowana, aby stworzyć zmienną binarną, gdzie wyniki 1-2 zostały uznane za „odpowiadające”, a wyniki 3, 4 i 5 za „nieodpowiadające”. Ta wyprowadzona zmienna binarna została przeanalizowana za pomocą modelu regresji logistycznej z zastosowanym leczeniem i ośrodkiem badawczym jako zmiennymi towarzyszącymi. Zmienne dotyczące oceny (właściciela i badacza) skuteczności leczenia zostały również zdychotomizowane i przeanalizowane za pomocą regresji logistycznej z zastosowanym leczeniem i ośrodkiem badawczym jako zmiennymi towarzyszącymi. W ocenie właściciela wyniki

1,2 i 3 uznano za „odpowiadające”, a 4,5 i 6 za „nieodpowiadające”. W ocenie badacza wyniki 1 i 2 uznano za „odpowiadające”, a 3,4 i 5 za „nieodpowiadające”.

Złożony wynik zmiennych oceny stresu podczas badania fizykalnego oraz manipulacji w ramach wykonywanego zabiegu przeanalizowano za pomocą liniowego modelu mieszanego z interakcją ośrodka badawczego i leczenia zastosowanego w tym ośrodku badawczym jako efektów losowych oraz zastosowanego leczenia i typu zabiegu (pielęgnacyjny/weterynaryjny) jako efektów stałych. Do oceny normalności danych wykorzystano test Shapiro-Wilka. Korelację między oceną efektu leczenia przez właściciela i badacza obliczono za pomocą korelacji Spearmana. Opisowo podsumowano zmienne ciągłe i kategorię. Łatwość podawania została zestawiona opisowo według grup otrzymujących leczenie w ramach badania.

Wszystkie zmienne bezpieczeństwa, tolerancję miejscową, objawy sedacji, wartości parametrów krążeniowo-oddechowych i zdarzenia niepożądane zostały zareportowane opisowo według grup otrzymujących leczenie w ramach badania. We wszystkich porównaniach zastosowano jednostronny 5% poziom istotności. Użyto oprogramowania statystycznego SAS w wersji 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

WYNIKI

Zwierzęta

W celu włączenia do badania przebadano 78 psów należących do klientów klinik weterynaryjnych, z których 76 zostało zakwalifikowanych i przydzielonych losowo do odpowiednich grup. Przed rozpoczęciem leczenia dwóch właścicieli psów zdecydowało się zrezygnować z powodów osobistych. Jedną połowę psów stanowiły samice ($N = 37$), a drugą samce ($N = 37$). 38% wszystkich psów było wykastrowanych. Średnia wieku wszystkich psów wynosiła 5 lat (zakres od roku do 15 lat), a średnia wartość masy ciała 14,1 kg (zakres od 2 do 43 kg). Dane demograficzne i wyjściowe cechy charakterystyczne były dobrze zrównoważone pod względem wieku, masy ciała i liczby osobników wykastrowanych i niewykastrowanych we wszystkich grupach poddawanych leczeniu.

Dwadzieścia siedem psów otrzymało żel z deksmedetomidyną w dawce 125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, 24 psy w dawce 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, a 23 otrzymały placebo.

Możliwość wykonania badania fizykalnego

Na wizycie kwalifikacyjnej w grupach poddawanych leczeniu tylko dwa psy otrzymały ocenę „niemożliwe”,

a 16 „słaby” (tabela 1). Większość psów (56/74) uzyskała wynik „dostateczny” (32/74), „dobry” (20/74) lub „doskonały” (4/74) pod względem możliwości wykonania badania fizykalnego, co wskazuje, że subiektywnie oceniając badana populacja była łagodnie do umiarkowanie problematyczna. Jednak u wszystkich psów objętych badaniem w wywiadzie stwierdzono objawy strachu lub niezadowolenia i/lub trudności w ich obsłudze wymagające sedacji i/lub silnego przytrzymywania do drobnych zabiegów weterynaryjnych lub pielęgnacyjnych.

W przypadku wszystkich psów możliwość wykonania tego samego lub podobnego zabiegu była w przeszłości słaba/dostateczna.

Możliwość wykonania zaplanowanych procedur

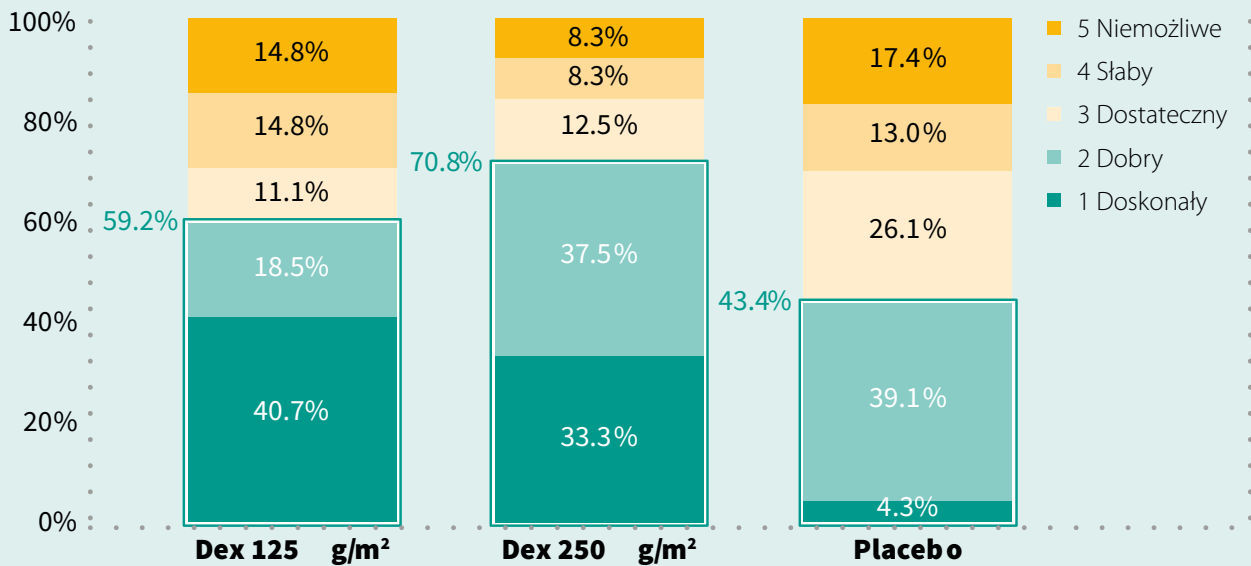
Możliwość wykonania przez badacza zaplanowanych procedur (badanie fizykalne i jeden krótki drobny zabieg weterynaryjny lub pielęgnacyjny) była doskonała u 40,7% psów w grupie otrzymującej deksmedetomidynę 125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, u 33,3% w grupie otrzymującej deksmedetomidynę 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ i u 4,3% w grupie placebo (wykres 1). Po przeanalizowaniu rozkładu pięciu kategorii wyników, ogólny efekt leczenia był istotny statystycznie ($p = 0,03$). Możliwość wykonania procedur była istotnie lepsza po obu dawkach deksmedetomidyny (125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ [OR 3.0; 90% CI 1.3–7.1; $p = 0.04$], 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ [OR 3.5; 90% CI 1.5–8.3; $p = 0.02$]) oddzielnie i łącznie (OR 3.2; 90% CI 1.5–6.8; $p = 0.01$) w porównaniu z placebo. Analizując dane przy użyciu pochodnej zmiennej binarnej (odpowiadający vs. nieodpowiadający), nie stwierdzono efektu leczenia w porównaniu z placebo ($p = 0,10$). Stwierdzono jednak istotną statystycznie różnicę między wyższą dawką deksmedetomidyny a placebo (OR 4.4; 90% CI 1.4–14.0; $p = 0.03$), podobny efekt zaobserwowano między dawkami deksmedetomidyny łącznie i placebo (OR 3.2; 90% CI 1.2–8.5; $p < 0.05$).

Ocena nasilenia behawioralnych objawów stresu

Nasilenie behawioralnych objawów stresu oceniano za pomocą sześciopunktowej skali Likerta podczas „ważenia psa”, „wchodzenia do gabinetu zabiegowego” oraz „w gabinecie zabiegowym”. Statystycznie istotna różnica pomiędzy psami, którym podawano deksmedetomidynę (łącznie dawki: 125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ i 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$) w porównaniu z tymi, którym podawano placebo, była widoczna w średniej oceny tylko w przypadku „wchodzenia do gabinetu zabiegowego” (OR 3.4; 90% CI 1.4–8.4; $p = 0.02$). Dla sytuacji „ważenie psa” i „w gabinecie zabiegowym” ocena punktowa była wyższa dla połączonych grup otrzymujących deksmedetomidynę w porównaniu z placebo, chociaż nieznacznie (odpowiednio OR 2.0; 90% CI 0.9–4.9; $p = 0.18$ i OR 1.4; 90% CI 0.6–3.2; $p = 0.55$).

WYKRES 1

Możliwość wykonania zaplanowanych procedur



Ocena stresu podczas badania fizykalnego i manipulacji w ramach wykonywanego zabiegu

Stosując GLM, sztywną postawę ciała odnotowywano częściej u psów w grupie placebo ($N=6$; 26,1%) w porównaniu z psami z grup otrzymujących deksmedetomidynę 125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ lub 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ($N = 4$; 14,8% i $N= 1$; 4,2%). Zrelaksowana postawa była częściej obserwowana u psów leczonych deksmedetomidyną (odpowiednio $N = 6$; 22,2% i $N = 7$; 29,2%) niż w grupie placebo (0%) ($p < 0,01$). Gdy porównywano z placebo każdą dawkę deksmedetomidyny oddzielnie, statystycznie istotnie psy były bardziej zrelaksowane w grupie otrzymującej deksmedetomidynę 125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (OR 3,7; 90% CI 1,4–10,2; $p = 0,03$) oraz w grupie otrzymującej deksmedetomidynę 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (OR 6,9 90% CI 2,4–19,9; $p < 0,01$). Nie stwierdzono różnic pomiędzy leczonymi grupami pod względem zmiennych: pozycji ogona ($p = 0,32$), spojrzenia ($p = 0,12$), aktywności ($p = 0,38$) i wokalizacji ($p = 0,77$).

Analiza tych samych danych z użyciem liniowego modelu mieszanego, nie wykazała istotnego wpływu leczenia ($p = 0,11$) na średnie wyniki złożone (suma wyników dla zmiennych oceny postawy ciała, pozycji ogona, spojrzenia i aktywności). Jednakże, gdy dawki deksmedetomidyny porównywano oddzielnie z placebo, statystycznie istotną różnicę między średnimi wynikami złożonymi obserwowano między grupą otrzymującą deksmedetomidynę w dawce 125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a placebo (średnia -2,1; 90% CI -3,8–-0,5; $p = 0,04$). Podobny efekt zaobserwowano, gdy obie grupy otrzymujące deksmedetomidynę (125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ i 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$) zostały połączone i porównane z placebo (średnia -1,7; 90% CI -3,1– -0,3; $p = 0,05$).

Ocena efektu leczenia przez właściciela

Wizyta w klinice została oceniona jako „niestresująca” przez 14,8% właścicieli psów w grupie otrzymującej deksmedetomidynę 125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ i 16,7% właścicieli psów w grupie otrzymującej deksmedetomidynę 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$. Żaden właściciel w grupie placebo nie ocenił wizyty jako „niestresującej”. Wizyta została uznana za „tak samo stresującą” jak poprzednie wizyty przez 47,8% (11/23) właścicieli w grupie placebo w porównaniu z 22,2% i 25% właścicieli w grupach otrzymujących odpowiednio niższą i wyższą dawkę deksmedetomidyny (tabela 3). Jednak efekt leczenia nie był znaczący w GLM ($p = 0,22$) ani przy podejściu dwumianowym, gdy psy były charakteryzowane tylko jako odpowiadające lub nieodpowiadające ($p = 0,50$).

Ocena efektu leczenia przez badacza

Doskonały efekt leczenia zaobserwowano u 15% i 8% psów w grupach otrzymujących odpowiednio 125 i 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ deksmedetomidyny, ale u żadnego z psów w grupie placebo (tabela 4). W ocenie badaczy różnica w rozkładzie odpowiedzi pomiędzy leczonymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,01$). U psów otrzymujących deksmedetomidynę było istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania dobrego efektu niż u tych, którym podawano placebo, porównując zarówno dawki łącznie, jak i każdą z osobna (dawki deksmedetomidyny łącznie w porównaniu z placebo OR 4,9; 90% CI 2,1–11,3; $p < 0,01$, 125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ vs. placebo OR 4,1; 90% CI 1,6–10,4; $p = 0,01$ i 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ vs. placebo OR 5,9; 90% CI 2,3–15,2; $p < 0,01$). Podobnie, gdy psy podzielono na odpowiadające i nieodpowiadające, istotnie wyższy odsetek psów otrzymujących dawki deksmedetomidyny 125 lub 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ wykazał odpowiedź na leczenie (odpowiednio $p = 0,04$ i 0,02) w porównaniu

TABELA 3**Ocena efektu leczenia przez właściciela w porównaniu z wcześniejszymi doświadczeniami**

Ocena	Dex 125 µg/m ² (n = 27) n (%)	Dex 250 µg/m ² (n = 24) n (%)	Placebo (n = 23) n (%)
Przyjemne	1 (3.7)	1 (4.2)	2 (8.7)
Niestresujące	4 (14.8)	4 (16.7)	0
Mniej stresujące	7 (25.9)	3 (12.5)	5 (21.7)
Nieco mniej stresujące	7 (25.9)	9 (37.5)	3 (13.0)
Równie stresujące	6 (22.2)	6 (25.0)	11 (47.8)
Bardziej stresujące	2 (7.4)	0	2 (8.7)
Nie oceniany	0	1 (4.2)	0

Przyjemne (wizyta w klinice i procedury wykonywane w ramach badania były dla mojego psa przyjemne). Niestresujące (wizyta w klinice i procedury wykonywane w ramach badania nie były dla mojego psa stresujące). Mniej stresujące (wizyta w klinice i procedury wykonywane w ramach badania były dla mojego psa wyraźnie mniej stresujące niż bez leczenia). Nieco mniej stresujące (wizyta w klinice i procedury wykonywane w ramach badania były dla mojego psa nieco mniej stresujące niż bez leczenia). Równie stresujące (wizyta w klinice i procedury wykonywane w ramach badania były dla mojego psa tak samo stresujące jak bez leczenia). Bardziej stresujące (wizyta w klinice i procedury wykonywane w ramach badania były dla mojego psa bardziej stresujące niż bez leczenia).

TABELA 4**Ocena efektu leczenia przez badacza**

Ocena	Dex 125 µg/m ² (n = 27) n (%)	Dex 250 µg/m ² (n = 24) n (%)	Placebo (n = 23) n (%)
Doskonały efekt	4 (14.8)	2 (8.3)	0
Dobry efekt	6 (22.2)	8 (33.3)	3 (13.0)
Pewien efekt	7 (25.9)	7 (29.2)	5 (21.7)
Brak efektu	9 (33.3)	7 (29.2)	13 (56.5)
Pogorszenie	1 (3.7)	0	2 (8.7)
Dex vs. placebo, wartość <i>p</i>	0.0133	0.0023	
Dex dawki łącznie vs. placebo, wartość <i>p</i>		0.0019	

z psami otrzymującymi placebo. Korelacja między oceną właściciela i badacza była wysoka ($r_s = 0,83, p < 0,01$).

Łatwość podawania

Większość właścicieli psów uznała podawanie produktu za bardzo łatwe (32,4%) lub łatwe (56,8%), a 10,8% uznało to za nieco trudne. Żaden z właścicieli nie uznał podawania za bardzo trudne.

Miejscowa tolerancja

U większości psów (19/23, 82,6%) w grupie otrzymującej placebo błony śluzowe nie wykazywały widocznych zmian, podczas gdy 15 z 27 psów (55,6%) w grupie otrzymującej deksmedetomidynę 125 µg/m² i 16 z 24 psów (66,7%) w grupie otrzymującej deksmedetomidynę 250 µg/m² podczas wizyty po podaniu leku miało bladą błonę śluzową.

Objawy sedacji

W grupach otrzymujących deksmedetomidynę w dawce 125 µg/m² – 7,4% psów i w dawce 250 µg/m² – 12,5%

oceniono jako senne w porównaniu z brakiem takiej oceny w grupie placebo. Żaden z psów nie został oceniony jako niereagujący na bodźce (tabela 5).

Wartości parametrów krążeniowo-oddechowych

Średnia częstość rytmu serca spadła ze 127 uderzeń na minutę (pomiar podczas wizyty kwalifikacyjnej) do 98 podczas wizyty po podaniu badanego żelu u psów w grupie otrzymującej deksmedetomidynę w dawce 125 µg/m² i ze 118 do 86 uderzeń na minutę w grupie otrzymującej deksmedetomidynę w dawce 250 µg/m², podczas gdy w grupie placebo nie zaobserwowano takiego spadku (średnia częstość rytmu serca zmniejszyła się ze 121 do 115 uderzeń na minutę).

Liczba psów z nieprawidłowymi tonami serca wzrosła w grupie otrzymującej 250 µg/m² deksmedetomidyny od zera (badanie w trakcie wizyty kwalifikacyjnej) do 5 psów (20,8%) podczas wizyty po podaniu badanego żelu, podczas gdy w grupach otrzymujących 125 µg/m² deksmedetomidyny

TABELA 5**Ocena objawów sedacji przez badacza**

Kategoria	Dex 125 µg/m ² (n = 27) n (%)	Dex 250 µg/m ² (n = 24) n (%)	Placebo (n = 23) n (%)
Czułość zachowana	17 (63.0)	12 (50.0)	22 (95.7)
Czułość nieznacznie osłabiona	8 (29.6)	9 (37.5)	1 (4.3)
Czułość osłabiona	2 (7.4)	3 (12.5)	0
Brak reakcji na bodźce	0	0	0

Czułość zachowana: zdolny do stania i chodzenia, w pełni reagujący na bodźce, bez objawów apatii, senności lub zaburzonej koordynacji ruchowej. Czułość nieznacznie osłabiona: zdolny do wstawania i chodzenia, w pełni, ale wolno reagujący na bodźce, z łagodnymi objawami apatii, senności lub zaburzonej koordynacji ruchowej. Czułość osłabiona: zdolny do wstawania, ale niechętny do chodzenia i/lub niezborny ruchowo, wolno reagujący na bodźce, apatyczny, senny, o zaburzonej koordynacji ruchowej. Brak reakcji na bodźce: niezdolny do wstawania i chodzenia, niereagujący na bodźce, osowiały, senny lub śpiący.

i placebo wzrost ten wynosił odpowiednio z trzech psów do czterech i z jednego do dwóch.

Średnia częstość oddechów zmniejszyła się o 15,5 oddechów/minutę między badaniem w trakcie wizyty kwalifikacyjnej a badaniem podczas wizyty po podaniu badanego żelu w grupie otrzymującej 125 µg/m² deksmedetomidyny. Tego samego efektu nie zaobserwowano w grupie otrzymującej 250 µg/m² deksmedetomidyny. Jednak początkowa częstość oddechów podczas badania w ramach wizyty kwalifikacyjnej była wyższa (53,5 oddechów/minutę) w grupie otrzymującej 125 µg/m² deksmedetomidyny w porównaniu z grupą otrzymującą 250 µg/m² deksmedetomidyny (37,5 oddechów/minutę) lub placebo (45,6 oddechów/minutę).

Podczas wizyt kwalifikacyjnych i wizyt po podaniu badanego żelu u żadnego psa z grup otrzymujących 125 µg/m² lub 250 µg/m² deksmedetomidyny nie wysłuchano jakichkolwiek nieprawidłowości oddechowych, podczas gdy jeden pies z grupy placebo miał stwierdzone nieprawidłowości, z powodu zespołu brachycefalicznego, zarówno podczas badania w trakcie wizyty kwalifikacyjnej jak i wizyty po podaniu badanego żelu.

Zdarzenia niepożądane

Podczas badania klinicznego nie zgłoszono żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych. W sumie u trzech psów w grupie otrzymującej 125 µg/m² deksmedetomidyny, dwóch psów w grupie otrzymującej 250 µg/m² deksmedetomidyny i jednego psa w grupie placebo odnotowano zdarzenia niepożądane. Bradykardię zgłoszono u dwóch psów w grupie otrzymującej deksmedetomidynę w dawce 250 µg/m². Wszystkie inne zdarzenia niepożądane dotyczyły tylko jednego psa (szmery, nietrzymanie moczu, wrzód rogowki i wymioty). Poza jednym zdarzeniem niepożądany (owrzodzeniem rogowki) wszystkie inne oceniono jako potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem. Żadne ze zdarzeń niepożądanych nie doprowadziło do przerwania badania.

DYSKUSJA

Psy bardzo często doświadczają stresu związanego z wizytami w klinice weterynaryjnej.^{2,17} W celu zapobiegania i/lub łagodzenia strachu i lęku podczas tych wizyt^{10,18}, powszechnie akceptowane jest używanie leków przeciwlękowych, chociaż żaden z rutynowo podawanych leków nie jest zarejestrowany do stosowania u psów. W badaniu tym sprawdzono, czy żel z deksmedetomidyną do stosowania na błonę śluzową jamy ustnej byłby przydatny w zapobieganiu strachowi i lękowi podczas badania fizykalnego i rutynowych zabiegów. W tym randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu dwie dawki deksmedetomidyny w żelu do stosowania na błonę śluzową jamy ustnej porównywano z żelem placebo pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego.

Główna zmienna tego badania, możliwość wykonania przez badacza zaplanowanych procedur, została przeanalizowana przy użyciu dwóch różnych podejść statystycznych. Zmienna została oceniona za pomocą pięciu kategorii wyników i przeanalizowana przy użyciu standardowego podejścia GLM, które uwzględnia wszystkie kategorie. Jednak dwumianowe podejście porównujące odpowiadające i nieodpowiadające psy w modelu regresji logistycznej jest często uważane za preferowane przez organy regulujące oceniające weterynaryjne produkty lecznicze pod kątem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Wyniki tych analiz różniły się między sobą.

Podejście binarne połączyło wyniki „doskonały” i „dobry” w ogólną grupę „odpowiadające”, a wyniki „dostateczny”, „słaby” i „niemożliwe” w grupę „nieodpowiadające”. Przy założeniu, że skale są odpowiednio porównane i precyzyjnie opisują różne reakcje, podejście dwumianowe będzie nadal mniej czułe i może być krytykowane za utratę lub zignorowanie klinicznie ważnych informacji istotnych w kontekście doświadczeń konkretnego psa podczas wizyt w klinice weterynaryjnej, a prawdopodobnie także za utratę klinicznie istotnych informacji o tym, które

objawy są najskuteczniej łagodzone przez lek. W kwestii maskowania istotnych informacji dotyczących doświadczeń psa w klinice, ważne jest, aby zdać sobie sprawę, że pies uzyskujący wynik „doskonały” nie będzie unieruchomiony, ale pies z wynikiem „dobry” będzie „normalnie” przytrzymywany i jego doświadczenie podczas wizyty w klinice weterynaryjnej będzie zupełnie inne. Podobnie, istnieją duże różnice w sposobie postępowania podczas badania fizykalnego z psami, które uzyskały wynik „dostateczny”, „słaby” i „niemożliwe” dla głównej zmiennej skuteczności, jaką jest możliwość przeprowadzenia tego badania. Biorąc pod uwagę, że ocena zachowania konkretnego psa ma wpływ na to kto dostaje leki przeciwlękowe, określone zmiany w zachowaniu psa są istotne dla wyniku a ocena oraz leczenie lęku we wczesnym stadium może zapobiec jego nasileniu, to uproszczone podejście dwumianowe jest kuszące, ale prawdopodobnie klinicznie niewystarczające. Jak pokazano w badaniu klinicznym, uproszczone podejście dwumianowe dostarczało mniej informacji niż bardziej szczegółowe podejście GLM, które uwzględniało pełen rozkład wyników.

Innym celem tego pilotażowego badania było przetestowanie różnych wyników i analiz behawioralnych w celu wybrania tych, które są przyjazne dla użytkownika, istotne klinicznie i użyteczne dla przyszłych badań.

Ocena nasilenia behawioralnych objawów stresu

Nasilenie behawioralnych objawów stresu oceniano za pomocą sześciopunktowej skali Likerta podczas „ważenia psa”, „wchodzenia do gabinetu zabiegowego” oraz „w gabinecie zabiegowym”. Statystycznie istotną różnicę pomiędzy psami, którym podawano deksmedetomidynę (łącznie dawki: 125 µg/m² i 250 µg/m²) a tymi, którym podawano placebo, zaobserwowano w średniej wyników tylko w przypadku „wchodzenia do gabinetu zabiegowego” (OR 3.4; 90% CI 1.4–8.4; $p = 0.02$). Dla sytuacji „ważenie psa” i „w gabinecie zabiegowym” oszacowanie punktowe wyróżniało połączone dawki deksmedetomidyny w porównaniu z placebo, chociaż nie było to znaczące (odpowiednio OR 2.0; 90% CI 0.9–4.9; $p = 0.18$ i OR 1.4; 90% CI 0.6–3.2; $p = 0.55$).

Oceny nasilenia behawioralnych objawów stresu dokonywano na różnych etapach wizyty weterynaryjnej. Do oceny wybrano trzy sytuacje: „ważenie na wadze”, „wchodzenie do gabinetu zabiegowego” oraz „w gabinecie zabiegowym”. Tylko w przypadku „wchodzenia do gabinetu zabiegowego” model ujawnił statystycznie istotną różnicę dla obu dawek deksmedetomidyny w porównaniu z placebo ($p = 0.02$). Z uwagi na to, że przeprowadzono wiele porównań, efekt ten mógł być wynikiem przypadku. Badacze stwierdzili jednak, że dwie pozostałe sytuacje były trudniejsze do oceny ze względu na problemy ze standaryzacją. Standaryzacja oceny nie była możliwa dla „ważenia na wadze” i „w gabinecie zabiegowym”, ponieważ warunki w poczekalni różniły się

w znacznym stopniu pomiędzy wizytami psów, a czas, jaki właściciel i pies spędzali w gabinecie zabiegowym przed badaniem fizykalnym był zróżnicowany pod względem długości. Natomiast „wchodzenie do gabinetu zabiegowego” było oceniane w ustandaryzowanym czasie (przejście przez ościeżnicę) i była to jedyna sytuacja, w której badacz mógł pełnić rolę biernego obserwatora, prawdopodobnie zwiększając dokładność oceny. Takie rozważania rzadko są przeprowadzane w ramach badań i jeśli nie zostaną wzięte pod uwagę, wyniki mogą być mylące.

W przypadku oceny stresu odczuwanego podczas badania fizykalnego i manipulacji w ramach wykonywanego zabiegu jedynym specyficznym parametrem behawioralnym, w którego ocenie badacze czuli się pewnie, była postawa ciała psa podczas zajmowania się nim i dotykania go. Po części wynikało to z tego, że badacze mogli czuć napięcie mięśni psa podczas badania go, a więc nie polegali wyłącznie na ocenie wzrokowej. Sztywna postawa ciała była częściej rejestrowana u psów w grupie otrzymującej placebo. Zrelaksowana postawa była częściej obserwowana u psów leczonych deksmedetomidyną niż placebo ($p < 0.01$), a efekt ten utrzymywał się w obu grupach otrzymujących niską i wysoką dawkę deksmedetomidyny, gdy były porównywane oddzielnie (odpowiednio $p = 0.03$ i $p < 0.01$). Podjęto próbę połączenia wszystkich zachowań związanych z „oceną stresu podczas badania fizykalnego i manipulacji w ramach wykonywanego zabiegu” w jeden złożony wynik, ale nie zaobserwowano żadnej statystycznie istotnej różnicy. Próba ta ujawnia, dlaczego wyniki złożone mogą być mniej przydatne niż oczekiwano, nawet przy założeniu, że wszystkie składowe wyniki byłyby właściwie ocenione. Pies z całkowitym wynikiem 9 mógł otrzymać ocenę 2 (stosunkowo zrelaksowany) w czterech różnych kategoriach wraz z oceną 1 (bardzo zrelaksowany) w jednej kategorii. Inny pies mógł otrzymać ten sam wynik całkowity, uzyskując 5 (bardzo zestresowany) w jednej kategorii i 1 w pozostałych ocenach. Te dwa psy mimo takiego samego wyniku całkowitego wyraźnie różnią się pod względem zachowania w klinice weterynaryjnej, co sugeruje, że przydatność takich złożonych wyników jest wątpliwa, szczególnie gdy rozważane są sposoby radzenia sobie z lękiem u psa i konkretne interwencje mające na celu zmianę na lepsze dotychczasowych doświadczeń z wizyt w klinice. Określenie istotności różnych zmiennych wyniku złożonego może pomóc w znalezieniu znaczących różnic. Jednak takie działanie powinno być uzasadnione klinicznie i statystycznie.

Ogólnie rzecz biorąc, badaczom trudno było dokonać licznych ocen behawioralnych podczas badania psa, co sugeruje, że obiektywne narzędzia oceny, takie jak nagrania wideo, byłyby korzystne w przyszłych badaniach klinicznych. Zaletami takich narzędzi są standaryzacja zliczania zachowań w określonych odstępach czasu oraz ocena przez osoby, które nie były zaangażowane w zbieranie danych.

Wyższy odsetek właścicieli ocenił wizytę w klinice jako „niestresującą”, w grupach psów, które otrzymały lek, mimo że nie było statystycznie istotnej różnicy między badanymi grupami w „ocenie efektu leczenia przez właściciela”. Rozważając tę ocenę, należy pamiętać, że pomimo wytycznych dotyczących pozyskiwania pacjentów do badania, ta populacja psów była stosunkowo łagodnie dotknięta problemem stresu podczas wizyt w klinice weterynaryjnej, a 56 z 74 psów uzyskało podczas wizyty kwalifikacyjny wynik „dostateczny”, „dobry” lub „doskonały” dla oceny możliwości wykonania badania fizykalnego. Oznacza to, że właściciele, którzy mogli bardziej subiektywnie niż badacze oceniać bardzo różne aspekty zachowania psa, musieliby rozpoznać i określić ilościowo stosunkowo niewielkie zmiany, aby wykryć poprawę. Należy zauważyć, że korelacja pomiędzy oceną efektu leczenia przez właściciela i badacza była silna. Jednak badacze, którzy stosowali bardziej złożone skale behawioralne niż właściciele, w tym skale dotyczące postawy ciała, zauważyli wyraźną korzyść z leczenia deksmedetomidyną w porównaniu do placebo ($p < 0,01$). Co ciekawe, lepiej ocenili efekt leczenia w grupie otrzymującej niższą dawkę deksmedetomidyny.

Miejscowa tolerancja doustnej deksmedetomidyny była dobra. Podczas badania wystąpiło bardzo niewiele zdarzeń niepożądanych, a żaden z psów nie został oceniony jako „niereagujący na bodźce” po leczeniu. Jest to ważne odkrycie, ponieważ wizyty w klinice zaplanowano na okres spodziewanego maksymalnego efektu leczenia, a ocenę sedacji przeprowadzili badacze przyzwyczajeni do codziennego stosowania deksmedetomidyny w celach uspokajających. Spadek częstości rytmu serca z wysokich wartości podczas wizyt kwalifikacyjnych do bardziej normalnych podczas wizyt po podaniu badanego żelu potwierdza fizjologiczny efekt działania badanego leku. W grupie placebo spadek częstości rytmu serca był bardzo niewielki, co sugeruje, że psy nadal doświadczały współczulnego pobudzenia adrenergicznego jako fizjologicznego wskaźnika stresu, co jest zgodne z innymi wynikami tego badania klinicznego. Wreszcie zdecydowana większość właścicieli uznała postać produktu za łatwą w użyciu.

WNIOSKI

Przeprowadzone badanie kliniczne wykazało korzystny efekt terapeutyczny żelu z deksmedetomidyną w łagodzeniu strachu i lęku u psów podczas drobnych zabiegów weterynaryjnych lub pielęgnacyjnych wykonywanych w klinikach weterynaryjnych. Dotyczyło to psów, u których w wywiadzie stwierdzono objawy strachu i lęku podczas wcześniejszych wizyt weterynaryjnych. Obie badane dawki żelu z deksmedetomidyną były skuteczne i nie stwierdzono powodów do obaw o bezpieczeństwo ich stosowania. Biorąc pod uwagę dwie wielkości dawki, efekt leczniczy

nie został wzmocniony przez zwiększenie dawki. Zamiast tego w grupie otrzymującej wyższą dawkę wykryto dwa przypadki łagodnej bradykardii, co wskazuje, na to, że dla niektórych osobników dawka ta może być już dość wysoka, nawet jeśli nie odnotowano klinicznej sedacji. Dlatego autorzy wnioskują, że niższa dawka wydaje się dawać wystarczający efekt przeciwlękowy w badanej populacji psów. W przypadku psów z cięższymi zaburzeniami zachowania, podanie w klinice weterynaryjnej odpowiedniego środka uspokajającego dodatkowo do dawki żelu podanej na błonę śluzową jamy ustnej przed wizytą byłoby prawdopodobnie lepszym wyborem. Porównanie wyników leczenia psów z zaburzeniami behawioralnymi uzyskanych w sposób dwumianowy („odpowiadający” vs. „nieodpowiadający”) z metodą stopniowaną ujawniło, że podczas dychotomizacji ocen tracone są cenne informacje dotyczące indywidualnych odpowiedzi i wyników w grupach odpowiedzi. Wpływ różnych czynników na zachowanie jest złożony, a oceny stosowane do wykazania różnic między zastosowanymi terapiami powinny odzwierciedlać tę złożoność. Oceny niebinarne dostarczają również najlepszych wskazówek dotyczących interwencji mogących pomóc złagodzić lęk u psów oraz najlepszych narzędzi do oceny ukierunkowanej poprawy. Pomocne w tym procesie może być wykorzystanie nagrań wideo w celu opracowania bardziej obiektywnych i istotnych klinicznie ocen oraz standaryzacji wszystkich ocen.

PODZIĘKOWANIE

Badanie kliniczne sponsorowała firma Orion Corporation. Chcielibyśmy podziękować klientom, którzy wspierali swoje psy podczas tego badania oraz zespołowi badawczemu za ich wysiłek. Serdecznie dziękujemy również badaczom zaangażowanym w badanie.

WKŁAD POSZCZEGÓLNYCH AUTORÓW

Badanie przeprowadzili M. Korpivaara i M. Huhtinen. Dane przeanalizowali M. Korpivaara, M. Huhtinen i J. Aspegren. Wszyscy autorzy przyczynili się do napisania manuskryptu, projektu koncepcyjnego pracy i zatwierdzili ostateczną wersję.

KONFLIKT INTERESÓW

M. Korpivaara, M. Huhtinen i J. Aspegren są pracownikami Orion Corporation. K. Overall, która pełniła podczas badania funkcję płatnego konsultanta, jest badaczką i specjalistką w dziedzinie weterynaryjnej medycyny behawioralnej.

OŚWIADCZENIE ETYCZNE

Badanie przeprowadzono w Finlandii, a wniosek o badanie kliniczne został zatwierdzony przez Fińską Agencję Leków (Fimea). Dyrektywa 2010/63/UE w sprawie ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych nie ma zastosowania do weterynaryjnych badań klinicznych

wymaganych do uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego. W związku z tym nie ubiegano się o zgodę odrębnej komisji bioetycznej. Badanie przeprowadzono zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej, jak określono w VICH GL 9. Przed przystąpieniem do jakichkolwiek procedur związanych z badaniem uzyskano świadomą pisemną zgodę właściciela na wykorzystanie każdego zwierzęcia. Dobrostan, leczenie i opiekę nad badanymi zwierzętami zapewniał nadzór weterynaryjny.

OŚWIADCZENIE O DOSTĘPNOŚCI DANYCH

Dane i odpowiednie dokumenty dotyczące badań klinicznych będą dostępne dla wykwalifikowanych badaczy naukowych i medycznych w zakresie niezbędnym do prowadzenia legalnych badań. Aby poprosić o dostęp do danych i złożyć propozycję badań, wyślij zapytanie na adres mira.korpivaara@orionpharma.com. Propozycje badań będą sprawdzane i zatwierdzane na podstawie kwalifikacji badaczy i zasadności badań. Zatwierdzeni wnioskodawcy będą musieli podpisać umowę o udostępnianiu danych.

Bibliografia

1. Mills DS, Ramos D, Gandia Estellés M, Hargrave C. A triple blind placebo-controlled investigation into the assessment of the effect of dog appeasing pheromone (DAP) on anxiety related behaviour of problem dogs in the veterinary clinic. *Appl Anim Behav Sci.* 2006;98:114–26.
2. Doring D, Roscher A, Scheipl F, Kuchenhoff H, Erhard MH. Fear-related behaviour of dogs in veterinary practice. *Vet J.* 2009;182:38–43.
3. Mariti C, Pierantoni L, Sighieri C, Gazzano A. Guardians' perceptions of dogs' welfare and behaviors related to visiting the veterinary clinic. *J Appl AnimWelf Sci.* 2017;20:24–33.
4. Lind A-K, Hydbring-Sandberg E, Forkman B, Keeling LJ. Assessing stress in dogs during a visit to the veterinary clinic: Correlations between dog behavior in standardized tests and assessments by veterinary staff and owners. *J Vet Behav: Clin Appl Res.* 2017;17:24–31.
5. Perusini JN, Fanselow MS. Neurobehavioral perspectives on the distinction between fear and anxiety. *Learn Mem.* 2015;22:417–25.
6. Steimer T. The biology of fear- and anxiety-related behaviors. *Dialogues Clin Neurosci.* 2002;4:231–49.
7. Edwards PT, Smith BP, McArthur ML, Hazel SJ. Fearful Fido: Investigating dog experience in the veterinary context in an effort to reduce distress. *Applied Animal Behaviour Science.* 2019;213:14–25.
8. Riemer S, Heritier C, Windschnurer I, Pratsch L, Arhant C, Affenzeller N. A review on mitigating fear and aggression in dogs and cats in a veterinary setting. *Animals (Basel).* 2021;11:158.
9. Feilberg E, Corridan CL, Buckley LA. A cross-sectional survey of UK veterinary practices to determine prevalence of patient stress-reducing and welfare-enhancing approaches believed to be undertaken in companion animal practice. *Journal of Veterinary Behavior.* 2021;43:14–23.
10. Hammerle M, Horst C, Levine E, Overall K, Radosta L, Rafter-Ritchie M, et al. 2015 AHA canine and feline behavior management guidelines. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2015;51:205–21.
11. Davis M, Walker DL, Lee Y. Roles of the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis in fear and anxiety measured with the acoustic startle reflex. Possible relevance to PTSD. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;821:305–31.
12. Barnes KL, Chernicky CL, Block CH, Ferrario CM. Distribution of catecholaminergic neuronal systems in the canine medulla oblongata and pons. *J Comp Neurol.* 1988;274:127–41.
13. Korpivaara M, Laapas K, Huhtinen M, Schoning B, Overall K. Dexmedetomidine oromucosal gel for noise-associated acute anxiety and fear in dogs—a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Vet Rec.* 2017;180:356.
14. Hauser H, Campbell S, Korpivaara M, Stefanovski D, Quinlan M, Siracusa C. In-hospital administration of dexmedetomidine oromucosal gel for stress reduction in dogs during veterinary visits: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *J Vet Behav.* 2020;39:77–85.
15. Hernander L. Factors influencing dogs' stress level in the waiting room at a veterinary clinic. Skara, Sweden: Department of Animal Environment and Health, Ethology and Animal Welfare programme, Swedish University of Agricultural Sciences; 2008.
16. Jimenez CP, Mathis A, Mora SS, Brodbelt D, Alibhai H. Evaluation of the quality of the recovery after administration of propofol or alfaxalone for induction of anaesthesia in dogs anaesthetized for magnetic resonance imaging. *Vet Anaesth Analg.* 2012;39:151–9.
17. Lind A-K, Hydbring-Sandberg E, Forkman B, Keeling LJ. Assessing stress in dogs during a visit to the veterinary clinic: Correlations between dog behavior in standardized tests and assessments by veterinary staff and owners. *J Vet Behav.* 2017;17:24–31.
18. Erickson A, Harbin K, Macpherson J, Rundle K, Overall K. A review of pre-appointment medications to reduce fear and anxiety in dogs and cats at veterinary visits. *Canadian Vet J.* 2021, 62.