



Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## **Smärtlindring till papegojfåglar**

*Lovisa Nalin*





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## Smärtlindring till papegojfåglar

Analgesia in psittacine birds

*Lovisa Nalin*

**Handledare:**

Lena Olsén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Examinator:**

Désirée S. Jansson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** VM0068

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2010

**Omslagsbild:** -

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010: 26  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

**On-line publicering:** <http://epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** Smärtlindring, smärta, papegojfåglar, opioider, NSAID

**Key words:** Analgesia, pain, psittacine birds, parrot, avian, opioids, NSAIDs



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning .....	1
Summary .....	2
Inledning .....	3
Material och metoder.....	3
Litteraturoversikt .....	3
Bedömning av smärta och behandlingseffekt .....	3
Beteendeförändringar.....	3
Fysiologiska parametrar.....	4
Andra metoder .....	4
Opioider .....	5
Butorfanol .....	5
Buprenorfin .....	6
Fentanyl.....	7
NSAID .....	7
Carprofen.....	7
Meloxicam.....	7
Annat.....	8
Lokalanestetika.....	8
Andra smärtlindringssubstanser .....	8
Anpassad miljö .....	8
Diskussion.....	8
Hur upptäcks smärta hos fåglar? .....	8
Hur behandlas smärta hos papegojfåglar? .....	9
Mer forskning krävs.....	11
Problem och felkällor i litteraturstudien .....	12
Litteraturlista.....	12

## **SAMMANFATTNING**

Det är svårt att upptäcka smärta hos fåglar samt se om den smärtlindring som administreras ger någon effekt. Fåglar kan liksom andra djur inte tala om var de har ont någonstans och hur stark smärtan är. Det är svårt att mäta smärta objektivt hos dem, vilket gör det komplicerat att ställa upp vetenskapliga försök. Metoder som kan användas för att bedöma smärta är bland annat att titta på förändringar i beteenden och fysiologi hos skadade djur eller att mäta smärtan objektivt med olika typer av apparater.

Fåglar känner smärta och behöver därmed smärtlindring i precis samma situationer som däggdjur. Opioider, NSAID-preparat, lokalanestetika, alfa<sub>2</sub>-agonister och kortikosteroider används alla som smärtlindring till såväl fåglar som däggdjur. Det finns inte många studier gjorda på smärtlindring till papegojor och de vetenskapliga försök som kan hittas via de stora medicinska sökmotorerna Web of science och Pubmed är gjorda med opioiderna butorfanol, buprenorfin och fentanyl samt med NSAID-preparaten carprofen och meloxicam. Dessa studier är endast gjorda på ett fåtal papegojarter.

Av opioiderna verkar  $\kappa$ -receptoragonisten butorfanol fungera bättre än de två andra som är  $\mu$ -receptoragonister. Teorier finns om att  $\kappa$ -receptorn spelar större roll vid smärtlindring hos fåglar än hos däggdjur. NSAID-preparaten är svåra att säga någonting om eftersom få studier är gjorda. Det som kan sägas är att de preparat som testats verkar smärtlindrande på fåglar men att doser, dosintervall och negativa biverkningar inte är utredda.

## **SUMMARY**

To recognize pain in birds and to see if administered analgesics provide sufficient analgesia is very difficult. Birds can not tell us where it hurts and how strong their pain is and it is complicated to objectively measure their pain in scientific studies. Behavioural changes, physiologic parameters and certain technology that objectively measures pain can be used for that purpose.

Since birds experience pain they definitely need analgesia in all the situations where a mammal would have needed it. Opioids, NSAIDs, local anaesthetics, alpha<sub>2</sub>-agonists and corticosteroids are all analgesic substances used in both birds and mammals. Not many scientific studies concerning analgesia in psittacine birds have been published. The opioids butorphanol, buprenorphine and fentanyl have been evaluated in some psittacine species as have the NSAIDs carprofen and meloxicam. The κ-receptor agonist butorphanol seems to be more effective than the other two opioids which are μ-receptor agonists. A probable explanation is that birds and mammals differ when it comes to different opioid receptors' analgesic importance. The tested NSAIDs relieve pain in birds but dosages, dosage intervals and adverse effects are not yet sufficiently evaluated.

## **INLEDNING**

Att upptäcka smärta hos fåglar är svårt, att sedan veta hur den ska behandlas och kunna avgöra om behandlingen ger effekt är ännu svårare. I uppsatsen kommer därför detta, inte minst ur djurskyddssynpunkt, viktiga ämne att behandlas. Syftet är att ta reda på hur smärta kan upptäckas hos fåglar, vilka smärtlindrande substanser som kan användas vid olika typer av smärta samt vilka problem som finns vid smärtlindring av fåglar.

Utgångspunkten för det här arbetet är att fåglar känner smärta på liknande sätt som däggdjur.

## **MATERIAL OCH METODER**

Sökandet efter vetenskapliga artiklar skedde i Web of science och PubMed. Sökorden var "avian or parrot\* or parakeet\* or bird\* AND analgesi\*". I Web of science erhöles 75 träffar från vilka relevanta artiklar på engelska valdes ut. I första hand valdes artiklar som handlade om papegojfåglar.

Sökningen i PubMed gav inte upphov till några ytterligare artiklar än de som redan hittats. Denna sökning begränsades till att enbart gälla djurstudier och sökordet "avian" togs bort eftersom det gav en mängd irrelevanta resultat.

Ett fåtal artiklar samt en bok hittades i referenslistan från andra artiklar.

Inga artiklar på området huruvida fåglar känner smärta, har granskats eftersom det inte är detta arbetet handlar om. Alla de artiklar som har lästs till arbetet utgår från att så är fallet och att fåglar behöver smärtlindring vid skador eller ingrepp som skulle orsaka smärta på däggdjur.

## **LITTERATURÖVERSIKT**

### **Bedömning av smärta och behandlingseffekt**

Även om papegojor kan härma olika ljud kan de, likt andra djur, inte prata. De kan därmed inte kommunicera var de har ont eller om smärtlindringen de får fungerar. Metoder som då kan användas för att utvärdera deras smärta är beteendeförändringar, fysiologiska parametrar eller andra metoder.

### ***Beteendeförändringar***

För att kunna avgöra om en fågel beter sig onormalt på grund av smärta, bör granskaren ha kunskap om artens, samt gärna också individens, normala beteende (Clyde & Paul-Murphy, 1999). I ett försök på grönkindade parakiter med inducerad artrit var beteendeparametrar som tidigare visat sig vara användbara i ett liknande försök på amasonpapegojor, inte alls lika tillförlitliga för att upptäcka smärta (Paul-Murphy et al., 2009a, b). Hur fåglar visar smärta skiljer sig således mellan arter. Bytesdjur och djur som har en social struktur där skadade individer inte accepteras, visar inte smärta lika tydligt som andra (Clyde & Paul-Murphy, 1999).



Beteenden som kan upptäckas vid smärta är t.ex.: förändringar i temperament, att fågeln undviker att belasta området där det gör ont, att fågeln pickar, kliar eller rycker bort fjädrar från området, förändrad kroppshållning, minskad aktivitet och motvilja att röra sig, minskat födointag, förstoppning samt förändringar i vokalisering. Vid riktigt stark smärta kan fåglar också bli paralyserade (Clyde & Paul-Murphy, 1999).

### ***Fysiologiska parametrar***

Hjärtfrekvens, andningsfrekvens, blodtryck och stresshormon är fysiologiska parametrar som brukar användas vid utvärdering av smärta (Hawkins, 2006). I ett försök mättes smärtlindrande effekt bland annat genom att mäta halten av stresshormonet kortikosteron i avföringen. Ingen sådan skillnad fanns mellan smärtlindrade fåglar och en placebogrupp. Däremot hade båda dessa grupper förhöjda nivåer efter att de hållits fast och fått injektioner än vad de hade innan försöket påbörjats (Paul-Murphy et al., 2009b).

### ***Andra metoder***

I en studie av Paul-Murphy et al. (1999a) utvärderades en ny metod för att mäta smärtlindringseffekt. Grå jakos fick sitta på en sittpinne, som gav dem elektriska stötar och värmechocker. Forskarna kunde då jämföra effekten mellan olika smärtlindrande preparat samt en placebo genom att se om fåglarna ryckte bort fötterna vid högre stimulitrusklar när de var smärtlindrade jämfört med när de inte var det. Det har visats att metoden även fungerar på kakaduor (Hoppes et al., 2003) och amasonpapegojor (Sladky et al., 2006).

Löpband används ibland för att utvärdera smärta i extremiteter. Detta fungerar dock inte särskilt bra på fåglar eftersom de inte gärna går på platta ytor. I ett försök använde man sig därför av en roterande sittpinne istället och man kom fram till att denna metod skulle kunna bli användbar om den utvecklas mer (Cole et al., 2009). En annan metod för att mäta smärta i extremiteter är att se hur mycket en fågel stödjer på sina ben. I ett flertal studier gällande smärtlindring vid artrit kontrollerade man behandlingens effekt genom att se hur mycket vikt de fåglar som fått smärtlindring lade på det skadade benet jämfört med dem som inte hade fått någonting. En specialdesignad mätare med två sittpinnar, en för varje fot, användes. Sittpinnarna kände av och registrerade vikten som lades på dem (Paul-Murphy et al., 2009a, b; Cole et al., 2009).

Ett annat sätt att mäta smärtlindringseffekten av en opioid är att mäta om den lägsta koncentrationen anestetimedel kan minskas om opioiden ges i samband med induktionen av anesthesin (Curro et al., 1994).

Ytterligare en metod för att utvärdera effekten av smärtlindring är att helt enkelt inducera smärta hos fåglar och sedan se hur de beter sig med och utan smärtlindring. Det går t.ex. att inducera artrit hos fåglar och sedan se hur mycket de stödjer på benet med respektive utan smärtlindring. Försök har visat att det är en tillförlitlig metod. Även beteenden som aktivitet och födointag kan mätas så, om det finns ett etogram för normala beteenden hos arten. Om

något beteende förändras efter smärtinduceringen så får man ett objektiva mått på smärtan (Paul-Murphy et al., 2009a, b).

## **Opioider**

De mest välkända opioidreceptorerna hos människor är  $\mu$ ,  $\kappa$  och  $\delta$ . Man tror att  $\mu$ -receptorerna har den största betydelsen för smärtlindring med opioider och att detta sker på central nivå.  $\kappa$ -receptorerna bidrar också till smärtlindringen, men på spinal nivå. Även  $\delta$ -receptorerna bidrar eventuellt till smärtlindring (Rang et al., 2007). Studier på fåglar tyder dock på att  $\kappa$ -receptorerna har en större betydelse än  $\mu$ -receptorerna vid smärtlindring och att de på så vis skiljer sig från däggdjuren (Paul-Murphy et al., 1999b; Hoppes et al., 2003).

När en opioid binder till en opioidreceptor hämmas smärtsignaleringen till CNS på olika sätt. Opioider fungerar både vid kronisk och akut smärta. Negativt med opioider hos människor, är att de ger förstoppning, andningsdepression och toleransutveckling (Rang et al., 2007).

## **Butorfanol**

Butorfanol är för närvarande den rekommenderade opioiden för akut- och kronisk smärtlindring av fåglar och en lämplig dos till papegojfåglar är 2-4 mg/kg var 2-4 timme (Sladky et al., 2006). Opioiden ges i alla de studier som granskats intramuskulärt i pectoralmuskeln förutom om den ges liposominkapslad. Då ges den subkutant i en högre dos.

Butorfanol verkar agonistiskt på  $\kappa$ -receptorer men har en liten eller antagonistisk effekt på  $\mu$ -receptorer. Denna opioid har visat sig fungera bra vid smärtlindring av grå jakos vid en dos på 1 mg/kg (Paul-Murphy et al., 1999b). I en studie på amasonpapegojor kunde man dock inte visa någon signifikant smärtlindringseffekt vid en dos på 2 mg/kg när man utsatte papegojorna för elchocker 30 minuter efter administrering. Liposominkapslad butorfanol, en ny typ av butorfanol som inte finns på marknaden ännu (se längre förklaring senare), gav dock effekt, så substansen i sig verkar fungera smärtlindrande på amasonpapegojor. Att dosen på 2 mg/kg av standardbutorfanol inte fungerade hos dem tyder på att smärtlindrande doser varierar mellan arter (Sladky et al., 2006).

Butorfanols smärtlindringsförmåga har också utvärderats via dess isofluransparande effekter (Curro et al., 1994). Det visade sig att opioiden, vid en dos på 1 mg/kg, gav en signifikant sänkning av mängden isofluran som krävdes för att bibehålla en fullgod narkos hos kakaduorna i försöket. Detta tyder också på att butorfanol ger bra smärtlindring hos fåglar.

I ett försök där man använde 2 mg/kg butorfanol som preoperativ smärtlindring och sevofluran som anestesi märkte man en förhöjning i hjärtfrekvensen 30 minuter in i operationen hos fåglar som fått butorfanol 20 minuter innan induktionen. Förhöjningen skedde alltså 50 minuter efter att butorfanol getts och kan tyda på att smärtlindringen försämrades under operationen (Klaphake et al., 2006).

Inkapsling av opioider i liposomer ger en depåeffekt som medför en långsammare utsöndring till blodet och därmed längre smärtlindring. För att få en längre verknings effekt av butorfanol testade en forskargrupp därför att tillverka liposominkapslad butorfanol (Sladky et al., 2006). Amasonpapegojorna i försöket visade tecken på smärtlindring i 3-5 dagar efter en enda dos. Den enda negativa effekten som kunde ses var att vissa fåglar blev något sederade 1-2 timmar efter administrering. Dosen som gavs var 15 mg/kg vilket är en 5-10 gånger högre dos än den för standardbutorfanol. Den höga dosen valdes på grund av depåeffekten vid liposominkapsling samt att den gavs subkutant istället för intramuskulärt vilket också ger en långsammare utsöndring till blodet. Liposominkapslad butorfanol finns inte på marknaden ännu men lämpar sig i vetenskapliga försök eftersom det som det räcker med en enda dos för att ge smärtlindring i flera dygn (Paul-Murphy et al., 2009a; Sladky et al., 2006).

Liposominkapslad butorfanol 15 mg/kg fungerar även smärtlindrande på grönkindade parakiter och amasonpapegojor med inducerad artrit (Paul-Murphy et al., 2009a, b).

Negativa effekter butorfanol kan ge är en sänkning av hjärtfrekvensen vid anestesi (Curro et al., 1994) samt en sederande effekt, med minskad aptit och aktivitet som följd, hos vissa fåglar (Paul-Murphy et al., 2009a). Toleransutveckling har inte studerats (Clyde & Paul-Murphy, 1999).

### **Buprenorfin**

Buprenorfin är en partiell agonist som tvärt emot butorfanol har en antagonistisk verkan på  $\kappa$ -receptorer och en agonistisk verkan på  $\mu$ -receptorer. I en farmakodynamisk studie där buprenorfin testades på grå jakos visade denna opioid ingen signifikant smärtlindringseffekt, men det kan ha berott på den låga dosen, 0,1 mg/kg. Den dosen valdes eftersom den låg inom intervallet för doser från kliniska referenser (0,01-0,05 mg/kg) och en dos till papegojfåglar (0,16 mg/kg) framräknad från dosen till hund och katt (0,01 mg/kg) (Paul-Murphy et al., 1999b). För att se om bristen av effekt hos fåglarna i studien berodde på opioidreceptorskillnader mellan fåglar och däggdjur eller om det fanns någon skillnad i upptaget och distributionen av substansen gjordes en farmakokinetisk pilotstudie av Paul-Murphy et al. (2004). Där ville man se om en dos på 0,1 mg/kg till grå jakos gav upphov till den plasmakoncentration som ger analgetisk effekt hos människor. Studien visade att dosen gav upphov till tillräckligt höga plasmakoncentrationer för att ge smärtlindring hos människa i två timmar eller mer hos papegojorna. Det finns många olika möjliga förklaringar till varför denna dos ändå inte gav någon smärtlindring i försöket av Paul-Murphy et al. (1999b). Det kan vara så att grå jakos kräver högre plasmakoncentrationer av buprenorfin, att  $\mu$ -receptoragonister inte fungerar så bra hos dem eller att de metoder som använts för att mäta smärta hos dem varit bristfälliga på något vis (Paul-Murphy et al., 2004).

Från den farmakokinetiska studien av Paul-Murphy et al. (2004) kom man också fram till att en lämpligare intramuskulär dos att undersöka i framtiden på papegojor är 0,25 ( $\pm$  9) mg/kg med ett dosintervall på 6,8 ( $\pm$  0,8) timmar. Forskarna rekommenderar dock inte buprenorfin till fåglar förrän fler studier gjorts.

## **Fentanyl**

Fentanyl är en ren  $\mu$ -receptor agonist som fungerar mycket bra vid smärtlindring av däggdjur och dess effekt har även utvärderats på kakaduoer (Hoppes et al., 2003). Hos fåglar som fick en dos på 0,02 mg/kg intramuskulärt i pectoralismuskeln sågs ingen skillnad i respons när de utsattes för elektriska stötar och värme via en sittpinne, jämfört med responsen hos fåglar som fick ett placebo-preparat. Detta trots att den givna dosen under två timmar gav upphov till tillräckligt höga plasmakoncentrationer för att ge smärtlindring hos människa. En dos på 0,2 mg/kg gavs också i försöket. Eftersom en stor volym då krävdes gavs den subkutant. Denna dos gav ordentlig smärtlindring hos hälften av de testade fåglarna (de reagerade mindre på elektrisk smärta och värme) men är ändå inte att rekommendera. Fåglar kan bli hyperaktiva av en så stor dos och dessutom måste en stor volym injiceras.

Att den högre dosen fentanyl gav smärtlindring kan bero på korsreaktivitet vid en så hög dos, där opioiden binder till andra receptorer än bara  $\mu$ -receptorn (Hoppes et al., 2003). Samma sak skulle kanske även kunna vara möjlig vid högre doser av buprenorfin (Paul-Murphy et al., 2004).

## **NSAID**

NSAID-preparat hämmar inflammation, sänker feber och verkar smärtlindrande vid lindrig till medelhög smärta. De används därför främst vid kronisk smärta och smärta orsakad av inflammation. De kan också användas postoperativt tillsammans med opioider för att sänka opioiddosen.

NSAID-preparatens analgetiska effekt kommer av att de minskar produktionen av prostaglandiner genom att hämma enzymet cyklooxygenas (COX). Detta verkar smärtlindrande eftersom prostaglandiner gör smärtreceptorer känsligare för stimuli samt förenklar smärtsignaleringen i ryggmärgen.

På människor har NSAID-preparat negativa biverkningar i form av gastrointestinala störningar, risk för njurskador och risk för ökad blödningstendens (Rang et al., 2007).

## **Carprofen**

I ett försök av Paul-Murphy et al. (2009b) gavs carprofen intramuskulärt i pectoralismuskeln till amasonpapegojor med inducerad artrit. Den rekommenderade dosen för sällskapsfåglar på 3 mg/kg, gavs var 12:e timme till fåglarna under 30 timmar (sammanlagt tre doser). Dosen gav en viss effekt timmarna närmast efter injektionen men en fullgod smärtlindring erhöles inte under hela den tid som gick mellan doserna.

## **Meloxicam**

Cole et al. (2009) kom i ett försök fram till att en dos meloxicam 1 mg/kg intramuskulärt gav en effektiv smärtlindring till amasonpapegojor med inducerad artrit. Dosen gavs var 12:e timme sammanlagt 3 gånger. Studien jämförde olika doser som var jämförbara med smärtlindrande doser för andra djurslag samt låg inom det intervall som använts inom

fågelforskningen. 1 mg/kg var den högsta dosen som testades och visade sig också ge bäst effekt. För att upptäcka negativa biverkningar kontrollerades avföringen efter blod som skulle kunna tyda på gastrointestinala störningar till följd av NSAID-behandlingen, men man fann inga sådana tecken.

## **Annat**

### ***Lokalanestetika***

Lokalanestetika verkar genom att blockera natriumkanaler i perifera nerver och på så vis förhindra fortledningen av nervimpulser (Rang et al., 2007). Bedövningsmedlen bör användas innan amputationer eller andra operationer där nerver skärs av. Max. 4 mg/kg lidokain får ges till fåglar eftersom högre doser kan leda till hjärtstillestånd (Clyde & Paul-Murphy, 1999).

I en studie av (Figueiredo et al., 2008) injicerades 1 ml/kg lidokain med epinefrin (20 mg/kg respektive 10 µg/ml) eller 1 ml/kg bupivakain med epinefrin (5 mg/kg respektive 10 µg/ml) i brachialplexus<sup>1</sup> på kycklingar. Genom att sedan se om fåglarna reagerade på smärtsam stimulering av vingen samt om vingens muskler slappnade av så att den blev hängande, utvärderades metodens sensoriska och motoriska blockering. Det fanns ingen signifikant skillnad mellan lidokain eller bupivakain. De båda bedövningarna höll i sig i minst 30 minuter. De påverkade inte heller känslan i den andra vingen och gav inga andra negativa effekter. Negativt var dock att metoden inte alltid fungerade, blockeringen lyckades bara i 67 % av försöken. Forskarna tror att metoden skulle fungera bra vid vingoperationer på sällskapsfåglar vars vinganatomi liknar kycklingars.

### ***Andra smärtlindringssubstanser***

Inga försök gjorda med alfa<sub>2</sub>-agonister eller kortikosteroider hittades till denna litteraturstudie. Clyde & Paul-Murphy (1999) rapporterar dock i boken "Zoo and wild animal medicine" att begränsad data tyder på att alfa<sub>2</sub>-agonisterna atipamezol, xylazin, detomidin och medetomidin fungerar hos fåglar. De skriver även att kortikosteroiderna metylprednisolon, dexametason och betametason har använts till olika fågelarter men inget om vilka arter eller hur substanserna fungerat.

### ***Anpassad miljö***

Det är inte bara på kemisk väg som fåglar kan smärtlindras. Det är också viktigt att se till så att en fågel som har ont har en lugn och stressfri miljö, en bekväm bur, lättillgängligt foder och vatten samt möjlighet att avlasta det skadade området (Clyde & Paul-Murphy, 1999).

## **DISKUSSION**

### **Hur upptäcks smärta hos fåglar?**

Ett stort problem är att se om smärtlindringen som utvärderas i ett försök har någon effekt eller inte eftersom det är svårt att mäta smärta på ett objektiva och konsekvent sätt hos fåglar. Olika metoder för att utvärdera smärta används i olika försök och det kan därför vara svårt att

---

<sup>1</sup> som är en nervbunt som förser vingen och pectoralmuskeln med sensoriska och motoriska nerver

jämföra resultaten mellan dem. Slutsatsen från denna litteraturstudie är därför att det inte finns något enkelt sätt att upptäcka smärta eller se om en smärtlindrande behandling har fungerat. Beteendeparametrar är subjektiva och påverkas alltså av bedömare. Olika arter visar också olika beteenden så ett etogram från en art kan inte direkt appliceras på en annan. Hanteringen av papegojor i sig kan mycket väl medföra att de ändrar sina beteenden oavsett vilka preparat som studeras. Bara att bli fasthållna och få en injektion kan påverka dem. Det är därför viktigt att alltid ha med en placebogrupp. Samma problematik gäller fysiologiska parametrar eftersom dessa mäter stress. Stress orsakas inte bara av smärta utan kan även påverkas av att papegojorna kommer till en ny miljö, hanteras av främmande personer, utsätts för obehagliga saker och så vidare. Fysiologiska parametrar är objektiva men alltså inte helt lätta att använda sig av eftersom risk för confounding finns.

Elchocksmetoden, metoden med en roterande sittpinne samt den där man mäter hur mycket vikt en fågel lägger på sitt ben är helt objektiva vilket är bra. Forskarna behöver inte ens vara i samma rum som papegojorna utan kan istället filma dem. På så vis minskar risken för confounding. Genom att använda dessa metoder i vetenskapliga försök kan farmakokinetiska/farmakodynamiska moduleringar göras där man kommer fram till vilken blodkoncentration av substanserna som krävs för smärtlindring. Dessa metoder går i sig inte att använda kliniskt men i och med sådana försök kan det då räcka med att ta ett blodprov på papegojan för att avgöra om adekvat smärtlindring uppnåtts. Samma sak gäller metoden att inducera smärta som metod för utvärdering av smärtlindring.

### **Hur behandlas smärta hos papegojfåglar?**

De vanliga substansgrupperna som används för smärtlindring på däggdjur verkar också fungera på fåglar men doser, dosintervall och eventuella negativa effekter är inte helt utvärderade.

Endast ett fåtal vetenskapliga artiklar rörande smärtlindrande preparat på papegojfåglar har publicerats och dessa studier har inte gjorts på tillräckligt många arter för att några egentliga slutsatser om hur ”papegojfåglar” bör smärtlindras ska kunna dras. Kanske finns det heller inga sådana slutsatser att dra eftersom papegojfåglar inkluderar en mängd olika arter och att olika arter verkar kräva olika doser. Exempelvis fungerade 1 mg/kg butorfanol smärtlindrande på grå jakos (Paul-Murphy et al., 1999b), medan 2 mg/kg inte visade någon signifikant effekt på amasonpapegojor (Sladky et al., 2006). Värt att nämna i sammanhanget är också en studie av Baert & De Backer (2003) som inte gjordes på papegojfåglar och därför inte inkluderades i litteraturöversikten. Studien undersökte farmakokinetik för tre olika antiinflammatoriska preparat hos fem olika fågelarter och man visade att det finns stora skillnader i halveringstid mellan arter. Halveringstiden för flunixin (ett NSAID-preparat) var tio gånger så lång hos kyckling som hos anka, struts, kalkon och duva. Det man kommer fram till i de olika studierna kan kanske alltså vara svårt att använda kliniskt i och med att det kan finnas stora speciesvariationer.

De vetenskapligt publicerade studier som har gjorts på papegojfåglar har gällt opioider och NSAID-preparat, men endast ett fåtal substanser från varje grupp har utvärderats och då bara hos ett fåtal papegojarter. Flest försök har gjorts med opioiden butorfanol. Den har testats på både grå jakos, amasonpapegojor, grönkindade parakiter och kakaduor. Om den ger bättre smärtlindring än buprenorfin och fentanyl är svårt att säga eftersom färre vetenskapligt publicerade studier har gjorts på dessa substanser. Buprenorfin har testats på grå jakos i två studier (Paul-Murphy et al., 1999b, 2004) och fentanyl på kakaduor i en studie (Hoppes et al., 2003). Med tanke på tidigare nämnda artvariationer samt att så få försök har gjorts kan man kanske inte dra slutsatsen att buprenorfin och fentanyl fungerar sämre än butorfanol på alla papegojor även om de gjorde det på arterna i försöken.

Butorfanol är dock den rekommenderade opioiden för fåglar idag (Sladky et al., 2006) och teorier finns om att den fungerar bättre än de två andra i och med att den är en  $\kappa$ -receptoragonist. Det behövs uppenbarligen mer forskning om olika opioidreceptorers betydelse för smärtlindring hos papegojor. Resultaten från studierna med butorfanol jämfört med dem från studierna med buprenorfin och fentanyl pekar mot att  $\kappa$ -receptoragonister fungerar bättre än  $\mu$ -receptoragonister hos de arter som studerats. Om detta beror på att papegojor har fler  $\kappa$ -receptorer än däggdjur, en annan distribution av dem i CNS eller om de har någon annan slags opioidreceptor verkar det inte finnas någon forskning gjord på. Det finns dock studier gjorda på opioidreceptorer hos andra fågelarter än papegojor, men de har inte granskats här.

De försök som gjorts visar att butorfanol fungerar mot både akut smärta i form av elchocker (Paul-Murphy et al., 1999b; Sladky et al., 2006), kronisk smärta i form av artrit (Paul-Murphy et al., 2009a, b) och som premedicinering vid operationer där isofluran används som narkosmedel (Curro et al., 1994) hos de arter som testats i försöken.

Enligt Sladky et al. (2006) är 2-4 mg/kg butorfanol som ges var 2-4 timme en allmänt erkänd dos till papegojor. Detta kan sättas i relation till resultaten från samma studie som visade att 2 mg/kg till amasonpapegojor inte fungerade. Även Klaphake et al. (2006) använde sig av samma dos när de utförde ett kirurgiskt ingrepp på samma sorts papegojor sövda med sevofluran. Förhöjningen av hjärtfrekvensen 30 minuter in i operationen och 50 minuter efter att butorfanol getts, stämmer bra överens med resultaten från Sladky et al. (2006) där ingen smärtlindrande effekt kunde uppmätas 30 minuter efter administrering.

Liposominkapslad butorfanol 15 mg/kg subkutant verkar mycket lovande eftersom en enda dos ger smärtlindring i flera dagar hos både grå jakos, amasonpapegojor och grönkindade parakiter. Färre injektioner behöver då ges, vilket leder till minskad stress hos fåglarna jämfört med om de får standardbutorfanol som måste itereras var 2-4 timme.

Endast singeldoser har getts av opioiderna i de försök som granskats. Detta medför att inga andra negativa biverkningar än de som sker direkt efter administrering (t.ex. sedering av butorfanol) eller under narkos (t.ex. sänkning av hjärtfrekvensen av butorfanol) kunnat uppmärksammas. Inte heller tolerans har studerats. Vad händer vid upprepade doser? Det är värt att ta reda på.

Endast två studier gällande NSAID-preparat till papegojor hittades och de var båda ganska bristfälliga.

Uppenbarligen räcker det inte med 3 mg/kg carprofen med ett dosintervall på 12 timmar för smärtlindring hos amasonpapegojor med artrit (Paul-Murphy et al., 2009b). Försöket visade dock att preparatet gav smärtlindring i nära anslutning till injektionerna, men inte tillräckligt under hela försöket. Först och främst borde substansens farmakokinetik hos papegojor undersökas och sedan kanske ett tätare dosintervall eller en högre dos. Trots att detta ökar risken för de negativa biverkningar NSAID-preparat kan ge, känns sådana studier ändå nödvändiga innan några slutsatser om carprofens effekt hos papegojor kan dras.

Meloxicam 1 mg/kg gav smärtlindring till amasonpapegojor med inducerad artrit utan att några negativa gastrointestinala biverkningar syntes (Cole et al., 2009). Detta säger dock inte så mycket eftersom endast tre doser gavs. Biverkningar vid långvarig användning av meloxicam bör undersökas innan man kan säga att den lämpar sig för fåglar i den doseringsregim som användes. Artriten i försöket höll bara i sig i 30 timmar, men NSAID-preparat används vid kroniska inflammationer som håller i sig betydligt längre. Hur ska fåglar med sådana tillstånd behandlas på lämpligaste vis?

De injektionslösningar med carprofen och meloxicam, som finns till hund och katt (det finns inga för fåglar) i FASS VET. 2009 ska ges subkutant eller intravenöst. Frågan är hur och om en sådan administrering skulle påverka smärtlindringen hos papegojor. I de studier som granskats gavs alla injektioner intramuskulärt. Biotillgängligheten för en intramuskulär dos borde undersökas.

Lidokain och bupivakain är det svårt att säga någonting om. Studien som granskades var gjord på kycklingar och doserna som gavs var angivna i ml/kg (Figueiredo et al., 2008). Halten lidokain var 2 % och bupivakain 0,5 % i injektionslösningarna men vilken koncentration det blir i mg/kg framgick inte och kan därför inte jämföras med den rekommenderade dosen till papegojfåglar på max. 4 mg/kg.

### **Mer forskning krävs**

Studier om doser och effekter av olika preparat borde göras på fler olika arter av papegojor. Särskilt butorfanol borde utvärderas i fler arter i och med att den rekommenderas starkt vid både kronisk och akut smärtlindring på papegojor trots att den verkar ge sämre smärtlindring hos vissa arter än andra. Farmakokinetiska studier råder det också brist på.

Långtidsstudier som utvärderar negativa effekter och toleransutveckling behövs för både opioider och NSAID-preparat.

Lokalanestetiska preparat borde utvärderas på papegojor av olika arter vid olika kirurgiska ingrepp.



Kortikosteroider, alfa<sub>2</sub>-agonister, fler sorters opioider och NSAID-preparat borde testas på papegojor.

Forskning inriktad på κ-receptorn och dess betydelse för smärtlindring hos papegojor borde göras.

Det vore intressant att se andra administrationsformer än bara intramuskulärt för de olika preparaten och om t.ex. en oral administrering påverkas av fåglarnas kräva och muskelmage.

### **Problem och felkällor i litteraturstudien**

De flesta artiklarna är amerikanska och nio av dem kommer från samma universitet (University of Wisconsin, Madison) och mer eller mindre samma forskargrupp. Joanne Paul-Murphy som är med i alla de nio studierna har också varit med och skrivit avsnittet om smärtlindring på fåglar i boken "Zoo and wild animal medicine" som använts till arbetet. Ett exempel på problem med detta är metoden att mäta smärtlindring med elektriska stötar och värme genom en sittpinne. Denna metod utvärderades endast i ett försök och användes senare i flera försök av samma forskargrupp. Detta får den att framstå som en väldigt bra metod trots att den egentligen använts av i princip samma personer hela tiden och därtill samma personer som uppfann metoden.

Det var generellt få fåglar i studierna, 5 i den minsta och 31 i största. Så de slutsatser som dras kan ifrågasättas. Studien av Figueiredo et al. (2008) där kycklingar bedövades med lidokain innehöll t.ex. bara sex kycklingar. Forskarna tyckte att det var negativt att endast 67 % av blockeringarna lyckades men fyra av sex bedövade kycklingar är kanske inte så dåligt ändå. Ett större försöksmaterial behövs.

### **LITTERATURFÖRTECKNING**

- Baert, K. & De Backer, P. (2003). Comparative pharmacokinetics of three non-steroidal anti-inflammatory drugs in five bird species. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 134(1), 25-33.
- Clyde, V.L & Paul-Murphy, J.R. (1999). Avian Analgesia. I: M.E. Fowler, & R.E. Miller, eds. *Zoo and wild animal medicine, current therapy 4*. 4 uppl. Philadelphia. W.B. Saunders Company. sid. 309-314.
- Cole, G., Paul-Murphy, J.R., Krugner-Higby, L., Klauer, J.M., Medlin, S.E., Keuler, N.S. & Sladky, K.K. (2009). Analgesic effects of intramuscular administration of meloxicam in Hispaniolan parrots (*Amazona ventralis*) with experimentally induced arthritis. *American journal of veterinary research*, 70(12), 1471-1476.
- Curro, T.G., Brunson, D.B. & Paul-Murphy, J.R. (1994). Determination of the ED50 of Isoflurane and Evaluation of the Isoflurane-sparing Effect of Butorphanol in Cockatoos (*Cacatua spp*). *Veterinary surgery*, 23(5), 429-433.
- Figueiredo, J.P., Cruz, M.L., Mendes, G.M., Marucio, R.L., Ricc6, C.H. & Campagnol, D. (2008). Assessment of brachial plexus blockade in chickens by an axillary approach. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 35(6), 511-518.

- Hawkins, M. (2006). The use of analgesics in birds, reptiles, and small exotic mammals. *Journal of exotic pet medicine*, 15(3), 177-192.
- Hoppes, S., Flammer, K., Hoersch, K., Papich, M. & Paul-Murphy, J.R. (2003). Disposition and Analgesic Effects of Fentanyl in White Cockatoos (*Cacatua alba*). *Journal of Avian Medicine and Surgery*, 17(3), 124-130.
- Klaphake, E., Schumacher, J., Greenacre, C., Jones, M.P., Zagaya, N. (2006). Comparative anesthetic and cardiopulmonary effects of pre-versus postoperative butorphanol administration in hispaniolan amazon parrots (*Amazona ventralis*) anesthetized with sevoflurane. *Journal of Avian Medicine and Surgery*, 20(1), 2-7.
- Paul-Murphy, J.R., Brunson, D.B. & Miletic, V. (1999a). A technique for evaluating analgesia in conscious perching birds. *American journal of veterinary research*, 60(10), 1213-1217.
- Paul-Murphy, J.R., Brunson, D.B. & Miletic, V. (1999b). Analgesic effects of butorphanol and buprenorphine in conscious African grey parrots (*Psittacus erithacus erithacus* and *Psittacus erithacus timneh*). *American journal of veterinary research*, 60(10), 1218-1221.
- Paul-Murphy, J.R., Hess, J.C. & Fialkowski, J.P. (2004). Pharmacokinetic properties of a single intramuscular dose of buprenorphine in African grey parrots (*Psittacus erithacus erithacus*). *Journal of Avian Medicine and Surgery*, 18(4), 224-228.
- Paul-Murphy, J.R., Krugner-Higby, L.A., Tourdot, R.L., Sladky, K.K., Klauer, J.M., Keuler, N.S., Brown, C.S. & Heath, T.D. (2009a). Evaluation of liposome-encapsulated butorphanol tartrate for alleviation of experimentally induced arthritic pain in green-cheeked conures (*Pyrrhura molinae*). *American journal of veterinary research*, 70(10), 1211-1219.
- Paul-Murphy, J.R., Sladky, K.K., Krugner-Higby, L.A., Stading, B.R., Klauer, J.M., Keuler, N.S., Brown, C.S. & Heath, T.D. (2009b). Analgesic effects of carprofen and liposome-encapsulated butorphanol tartrate in Hispaniolan parrots (*Amazona ventralis*) with experimentally induced arthritis. *American journal of veterinary research*, 70(10), 1201-1210.
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J. (2007). *Rang and Dale's Pharmacology*. 6. uppl. Edinburgh. Churchill Livingstone.
- Sladky, K.K., Krugner-Higby, L.A., Meek-Walker, E., Heath, T.D. & Paul-Murphy, J.R. (2006). Serum concentrations and analgesic effects of liposome-encapsulated and standard butorphanol tartrate in parrots. *American journal of veterinary research*, 67(5), 775-781.