

Buprenorfin till get

Grundläggande farmakokinetik och påverkan på beteende

Marika Bohman

Handledare: Carina Ingvast-Larsson
Inst. för Biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap
Biträdande handledare: Kerstin Olsson
Inst. för Anatomi, fysiologi och biokemi

Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet

Examensarbete 2008:55
ISSN 1652-8697
Uppsala 2008

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Abstract	1
Inledning	2
Bakgrund och syfte	2
Opioider	4
Material och metoder	5
Djur	5
Försöksschema	5
Analgetika	5
Genomförande	5
Blodprover	6
Kemisk analys	7
Farmakokinetisk analys	7
Beteendeobservation	8
Statistisk analys	8
Resultat	9
Farmakokinetik	9
Beteende	10
Diskussion	13
Sammanfattning	15
Referenser	16

ABSTRACT

In this study the opioid buprenorphine was given to 8 clinically healthy goats. The pharmacokinetics and behavioral effects were studied. Injections of buprenorphine, 0.02 mg/kg body weight was given both intramuscularly (i.m.) and intravenously (i.v.) with a cross over design. The results showed a short half-life of the drug in the plasma, 65.9 ± 17.4 min (mean \pm SD), after i.v. injection. After i.m. injection no difference in half-life was shown. Total body clearance after the i.m. injection was lower, 58.5 ± 16.6 mL/kg/min, than after the i.v. injection which was 79.7 ± 19.0 mL/kg/min. The volume of distribution (V_{dss}) was large, 5.04 ± 1.14 L/kg. Bioavailability was complete. Absorption was fast after i.m. injection, T_{max} 15.6 ± 11.5 min with C_{max} 5.89 ± 2.0 ng/ml. The short half-life makes the drug less desirable if long term analgesia is required because it would have to be administered several times a day to have a good analgetic effect. The behavioral studies included behaviors such as climbing, active lying, gnawing and ruminating. The results showed that the goats became agitated and that they stopped ruminating for more than 5 hours. The ceasing in rumination is serious and is another factor which makes the drug most unsuitable in goats. In conclusion, if pain control during a longer period is desired, both behavioral and pharmacokinetic results indicate that buprenorphine is not the drug of choice in goats.

INLEDNING

Bakgrund och syfte

Den allmänna inställningen till vikten av smärtlindring vid ingrepp och skador hos djur och har ökat markant de senaste åren. Forskningen om de negativa effekter som smärta har på våra djur har ökat kunskapen inom området. Några exempel på detta är att smärta och stress ger en förlångsammad läkningsprocess. Anorexi är en annan negativ effekt som hos en överviktig katt kan leda till leverpåverkan eller hos en idisslare till acetonemi. Det finns även risk att djuret på grund av smärtan får en försämrad lungventilation vilket kan leda till acidosis (Radostits *et al.*, 2007). Många nya veterinärmedicinska läkemedel med smärtlindrande effekt har tagits fram till sällskapsdjuren och de vanligaste produktionsdjuren. De flesta är så kallade NSAID-preparat (non-steroid antiinflammatoric drug) som både är smärtstillande och antiinflammatoriska. Vid en del mycket svåra smärttillstånd kan dock deras analgetiska effekt vara otillräcklig. Dessutom finns risken för biverkningar framför allt i form av påverkan på mag- och tarmkanalen såsom blodig diarré och kräkningar. Av dessa anledningar finns därför behov av alternativa analgetiska läkemedel. Idag används humanläkemedel främst opioider till sällskapsdjur. Dessa används huvudsakligen pre- och postoperativt. I Storbritannien gjordes 1996 en undersökning bland veterinärer, där buprenorfin angavs som den mest använda opioiden till hundar (Capner *et al.*, 1999). Alla djurslag som inte är "major species" (nötkreatur, häst, svin, höns, kalkon, hund och katt) är så kallade "minor species". Läkemedelsindustrin har inget ekonomiskt incitament att utveckla och utprova läkemedel till djurslag som tillhör den senare gruppen där get ingår. Som ett resultat av detta finns det i Sverige endast ett lokalanestetikum godkänt för get (Fass Vet, 2008). Enligt den s.k. kaskadprincipen som finns beskriven i förordningen C 22 (SJVFS 2005:61) kan veterinären dock på eget ansvar använda de smärtstillande läkemedel som finns godkända till nötkreatur.

Det är välkänt att farmakokinetiken av olika substanser, d.v.s. tidsförloppet för ett läkemedels upptag, fördelning och utsöndring kan skilja markant mellan djurslag. Dessa förhållanden måste undersökas i varje djurslag för att ge en optimal doseringsstrategi för varje substans. Innan man kan utvärdera eventuella smärtlindrande effekter hos ett läkemedel måste dessutom eventuella effekter som läkemedlet har på djurslagets normala beteende och fysiologi undersökas.

Anledningen till att buprenorfin valdes är att den har en relativt lång duration hos andra djurslag (Taylor *et al.*, 2001; Rang *et al.*, 2003; Robertson *et al.*, 2005). Rekommenderad dos buprenorfin i litteraturen till get är 0,005 mg/kg kroppsvikt med 4-5 timmars intervall (Flecknell, 1987; Fox *et al.*, 2002). Vid ett försök avseende smärtlindring vid killning hos get vid Inst., för anatomi och fysiologi, SLU 2003 gavs buprenorfin i en dos av 0,005 mg/kg kroppsvikt. Ingen smärtlindrande effekt kunde påvisas vilket tydde på att denna dos troligen var för låg (Thorén, 2003).

Detta examensarbete är en mindre del av en större studie vars syfte varit att undersöka vilka fysiologiska och beteendemässiga effekter som buprenorfin har på friska icke smärtpåverkade getter.

Opioider

Opioider är en grupp substanser som är endogena eller syntetiska och har en morfinliknande effekt som blockeras av antagonister som naloxon (Rang *et al.*, 2003). Analgesi fås när opioiden verkar som agonist till någon av de tre typerna av opioidreceptorer, my (μ), delta (δ) eller kappa (κ). De olika receptorerna har olika utbredning vilket leder till att aktivering av μ -receptorn ger både supraspinal, spinal och perifer analgesi medan aktivering av κ -receptorn framför allt ger spinal analgesi. En opioid som t.ex. morfin kan vara fullständig agonist på alla tre receptorerna eller som butorphanol vara agonist på κ -receptorn och antagonist på μ -receptorn. Effektiviteten hos en agonist är beroende på två olika faktorer. Dels på affiniteten som anger dess förmåga att binda till en receptor, och dels på efficacy som är ett mått på dess förmåga att via receptorn utlösa ett svar i cellerna/vävnaden. Rena agonister, t.ex. metadon har hög efficacy medan en partiell agonist, buprenorfin är en sådan, har submaximal efficacy. Buprenorfin verkar som en partiell agonist på μ -receptorn och antagonistiskt på κ -receptorn.

Opioider har olika effekt beroende på djurslag. För att minimera sideeffekterna hos ett specifikt djurslag krävs både en noggrann avvägning vid val av opioid samt dos. Undersökningar har visat att densiteten av de tre opioid receptorerna i hjärnans olika delar varierar mellan djurslag (Hellyer *et al.*, 2003; Thomasy *et al.*, 2007). Vad detta innebär klinisk råder det skilda meningar om.

MATERIAL OCH METODER

Djur

I försöket användes 8 getter i åldern 2-3 år med en vikt av 48 ± 2 kg (medel \pm SD) tillhörande Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi, SLU. Samtliga getter hade två stycken killingar vardera och mellan försöken gick alla getter och killingar tillsammans i en stor lösdrift inomhus. Natten innan första försöksdagen fick getterna tillsammans med sina killingar gå in i enskilda burar där de kunde röra sig fritt men där det blev lättare att ta blodprov och observera deras individuella beteende. Dagtid under försöksdagarna vistades killingarna tillsammans med institutionens övriga getter i gemensam lösdrift. Alla getter utfodrades med hö klockan 08.00 och 15.00. De hade fri tillgång till vatten i hink.

Försöket var godkänt av Uppsala djurförsöksetiska nämnd

Försöksschema

Varje get deltog vid två olika tillfällen med 4-6 veckors mellanrum. Två getter studerades vid varje tillfälle. Vilka två getter som studerades samtidigt varierade. Buprenorfin injicerades intramuskulärt vid första tillfället och intravenöst vid andra eller tvärtom enligt en "crossover-design".

Analgetika

Som analgetika valdes buprenorfin (Temgesic® injektionslösning 0,3 mg/ml, Schering-Plough AB, Stockholm).

För att kunna välja dos hade tidigare en pilotstudie på två getter genomförts där de gavs en dos på 0,01 mg/kg och en på 0,02 mg/kg kroppsvikt. Baserat på utfallet av denna studie valdes dosen på 0,02 mg/kg kroppsvikt.

Genomförande

Varje försöksomgång med två getter sträckte sig över tre dagar där beteendestudier utfördes enligt särskilt protokoll under alla dagarna (tabell 2). Här kommer endast beteendet under dag 2, då läkemedlet gavs, att redovisas. För fullständig information se Ingvast-Larsson *et al.* (2007). Två getter med sina killingar placerades kvällen före försöksdag 1 i varsin bur. Under försöksdagarna skildes killingarna från getterna och fick tillbringa dagen tillsammans med övriga getter i sin normala miljö. Under försöksdag 2, då läkemedlet gavs, gjordes beteendestudier. Samma dag försågs getterna med en respektive två permanentkanyler i jugularvenen beroende på om läkemedlet administrerades intramuskulärt eller intravenöst. Vid intravenös injektion gavs läkemedlet i den ena permanentkanyl medan blodprov togs i den andra. Blodprov togs endast dag 2. Som förberedelse rakades och tvättades halsen, därefter ströks lokalbedövning lidokain och prilokain (Emla® salva lidokain 25mg/g; prilokain 25mg/g, Astra Zeneca, Södertälje) på huden.

Blodprover

15 stycken blodprov togs, de 2 första som referens innan administration av läkemedlet kl.10.00 (Tabell 1). Blodet togs via permanentkanylen och överfördes omedelbart till kylda EDTA-rör. Efter centrifugering fylldes plasman i smårör som frystes i -70°C för senare läkemedelsanalys.

Tabell 1. Protokoll för blodprovstagning under försöksdagen. Buprenorfin, 0,02 mg/kg kroppsvikt, injicerades kl.10.00

Blodprov nr:	Klocks lag:	Minuter efter injektion:
1	09.30	0
2	09.50	0
3	10.05	5
4	10.10	10
5	10.15	15
6	10.20	20
7	10.30	30
8	10.40	40
9	11.00	60
10	11.30	90
11	12.00	120
12	13.00	180
13	13.30	210
14	15.00	300
15	17.00	420

Kemisk analys

Buprenorfin koncentrationen analyserades i plasma med hjälp av LC/MS/MS. Buprenorfin och $^2\text{H}_4$ -buprenorfin inköptes från LGCPromochem (Borås Sweden). Vatten som använts till beredning av lösningar kom från en Milli-Q® vattenanläggning (Millipore, Bedford, MA, USA). Alla övriga kemikalier som användes var av hög analytisk kvalitet och användes utan ytterligare rening.

Till 1.0 mL plasma tillsattes 100 μL internstandardlösning [$^2\text{H}_4$] buprenorfin (7.2 ng/100 μL MeOH), 5.0 mL diklormetan/2-butanol (9:1) och 1.0 mL natriumkarbonat buffert (pH 9.3). Proven extraherades i 20 min. Efter centrifugering överfördes den organiska fasen till ett nytt centrifugrör och indunstades vid 50°C under kvävgas. Återstoden upplöstes i 50 μL 2mM ammoniumformiat och 0.1 % myrsyra i acetonitril. Det upplösta provet kvantifierades med LC-ESI-MS/MS. Vid LC/MS/MS analysen användes ett Surveyor LC system kopplat till en Finnigan TSQ Quantum Ultra (Thermo Electron Corporation, San José, CA, USA) masspektrometer. Separationen genomfördes med en kolonn av märket Zorbex Eclipse XAD-18 (2.1 x 50 mm, $5\mu\text{M}$). Den mobila fasen utgjordes av 2mM ammoniumformiat och myrsyra i vatten (A) samt 2mM ammoniumformiat och 0.1% myrsyra i acetonitril (B). Den mobila fasen pumpades med flödet 200 $\mu\text{L}/\text{min}$ och förändrades genom ett gradientprogram enligt följande: 0 to 2.0 min, 20 % B; 3.0 to 6.0 min, 20 to 90 % B; 6.0 to 6.5 min, 20 % B; 6.5 to 9.0 min, 20 % B. Lägsta kvantifieringsnivå var 0.08 ng buprenorfin/mL plasma. Standardkurvan var linjär från 0.08 till 110 ng/mL. Variationskoefficienten för buprenorfin var 7 % ($n=5$) vid koncentrationen 1 ng/mL plasma.

Analysen av buprenorfin i plasma har utförts av professor Ulf Bondesson, Avdelningen för kemi, Läkemedelssektionen, SVA.

Farmakokinetisk analys

Tidsförloppet av koncentrationen buprenorfin i plasma för varje individ analyserades enligt en "non-compartment" - metod (Gibaldi & Perrier, 1982). För den farmakokinetiska analysen användes ett kommersiellt dataprogram (Win Nonlin 5.0.1® Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA). Arean under kurvan (AUC) extrapolerat till oändlighet räknades ut med linjära trapetsmetoden. För att extrapolera AUC från tiden noll till evigheten användes hastighetskonstanten för den terminala fasen (λ). Samma analys användes för båda administrationssätten. Halveringstiden för den terminala fasen ($t_{1/2}$) räknades ut med ekvationen $t_{1/2} = \ln 2 / \lambda$.

Den maximala plasmakoncentrationen vid intramuskulär injektion (C_{max}) och tiden till C_{max} (T_{max}) utlästes för varje enskild individ ur diagrammet avseende intramuskulär injektion.

Biotillgängligheten (F) har räknats ut i procent som $\text{AUC}_{\text{im}} / \text{AUC}_{\text{iv}} \times 100$.

Beteendeobservation

Beteendeobservationer gjordes under 5 minuter vid 16 tillfällen per dag enligt ett särskilt protokoll (Tabell 2). Första observationen startade kl. 09.11 och den sista kl. 16.41. Under de 5 minuter som observationen pågick noterades djurens beteende var 20 sekund d.v.s. 15 gånger. Ett beteende ur kategori I noterades var 20:e sekund. Även beteende ur kategori II förekom och noterades då. Övrigt beteende som förväntades ske sporadiskt, t.ex. urinering, bråkande, galler- och väggnag, slaskande/lekande i vattenhink m.m. noterades varje gång de förekom under den 5 minuter långa observationsperioden.

Tabell 2. Beteenden i protokollet vilka noterades var 20 sekund.

Kategori I:	Kategori II:
Gå stadigt	Sova
Gå vingligt	Äta
Gå oroligt	Dricka
Stå stadigt	Idissla
Stå vingligt	
Stå bredbent	
Stå på knä	
Ligga aktivt	
Ligga vilande	
Ligga med huvudsväng	
Klättra på stället	
Klättra runt	

Statistisk analys

För de farmakokinetiska parametrarna har medelvärde och standardavvikelse (SD) räknats ut med hjälp av Microsoft Excel. Signifikans ansågs föreligga då $p < 0,05$, tvåsidigt t-test.

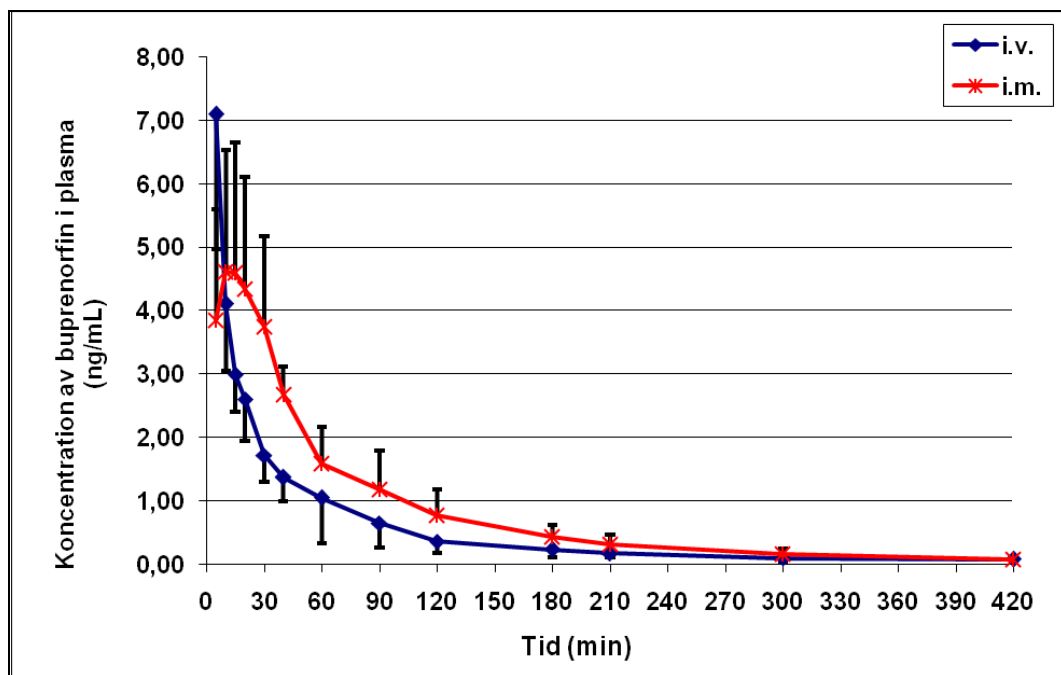
För beteendestudierna har frekvensen räknats ut, där 100 % = 15 observationer under 5 minuter och 93 % = 14 observationer osv. Därefter har medelvärde och standardavvikelse räknats ut med hjälp av Microsoft Excel. För beteendet galler- och väggnag är ett medelvärde av det totala antalet gnaganden under 5 minuter uträknat.

RESULTAT

Farmakokinetik

Tidsförloppet för koncentrationen av buprenorfin i plasma efter intramuskulär respektive intravenös injektion framgår av figur 1. Initialt sjönk koncentrationen av buprenorfin i plasma snabbt vid intravenös giva. Detta motsvarar distributionsfasen d.v.s. den minskade koncentrationen beror till störst del på att läkemedlet distribueras från blodet till vävnader. Från och med 40 min, både efter intravenös och intramuskulär administration, följde minskningen av buprenorfinkoncentrationen i plasma ett enkelt exponentiellt förlopp och λ kunde bestämmas.

AUC blev vid intravenös injektion $264 \pm 55,2$ ng/ml/min och vid intramuskulär $365 \pm 96,2$ ng/ml/min ($p < 0,05$) trots att samma dos användes. Biotillgängligheten förmodades följaktligen vara fullständig. Detta leder till att clearance var högre vid intravenös injektion, $79,7 \pm 19,0$ ml/kg/min, än vid intramuskulär injektion, $58,5 \pm 16,6$ ml/kg/min ($p < 0,05$). Distributionsvolymen vid steady-state, $V(dss)$, och halveringstiden, $t_{1/2}$, skilde inte mellan de båda administrationssätten. De farmakokinetiska parametrarna redovisas i tabell 3.



Figur 1. Medelkoncentrationen (\pm SD) av buprenorfin ($0,02$ mg/kg kroppsvikt) i getplasma ($n=8$).

Tabell 3. Farmakokinetiska parametrar (medelvärden \pm SD) efter intravenös respektive intramuskulär injektion av buprenorfin (0,02mg/kg kroppsvikt) hos 8 getter.

Parameter	Intravenös	Intramuskulär
AUC (ng/ml/min)*	262,8 \pm 57,5	365,4 \pm 96,2
t _{1/2} (min)	65,9 \pm 17,4	69,4 \pm 15,9
Cl _p (ml/kg/min)*	79,7 \pm 19,0	58,5 \pm 16,6
V _(dss) (l/kg)	5,04 \pm 1,14	5,18 \pm 2,17
C _{max} (ng/ml)		5,89 \pm 2,06
t _{max} (min)		15,6 \pm 11,5
F (%)		145,5 \pm 49,6

AUC, ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändlighet. t_{1/2}, terminala halveringstiden. Cl_p, totala clearance. V_(dss), distributionsvolym vid steady state. C_{max}, maximal plasmakoncentration vid intramuskulär injektion. t_{max}, tiden till C_{max}. F, biotillgänglighet uträknad från AUC_{im}/AUC_{iv}.

*Signifikant skillnad (tvåsidigt t-test, p<0,05)

Beteende

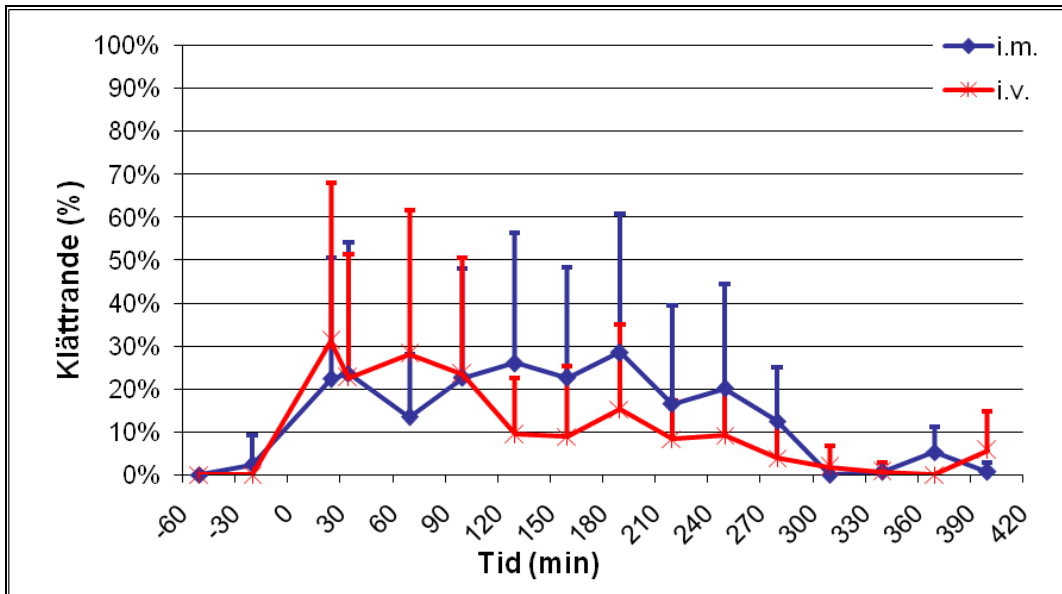
Getterna började klättra och vandra runt i buren, gnaga på inredningen, leka med vattenhinken etc. efter att de fått injektion med buprenorfin. För att visa detta har jag valt ut två aktiva beteenden (klättrande samt galler- och väggnag) och ett passivt (aktivt liggande).

I figur 2 framgår att getterna började klättra på gallret i buren strax efter att injektionen givits. Frekvensen klättrande är en sammanslagning av de två beteendena i protokollet, klättra på stället och klättra runt. Detta har gjorts då det ibland var svårt att särskilja mellan de båda vid observationerna. Frekvensen klättrande sjönk efter ca 190 minuter.

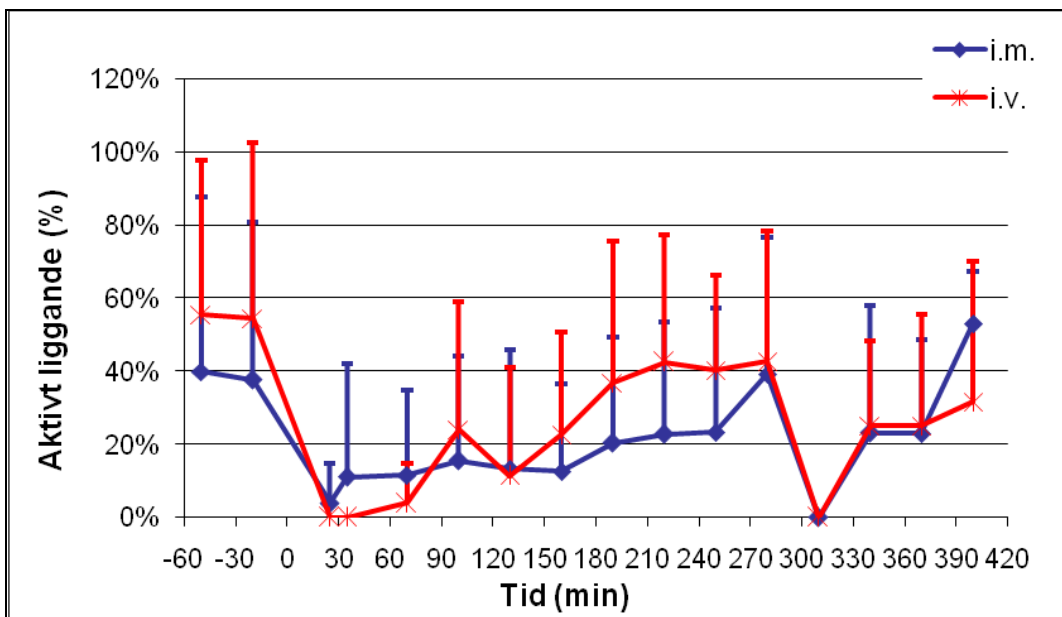
Figur 3 visar att innan injektion av buprenorfin var frekvensen aktivt liggande ca 50 %. Vid första observationen efter att buprenorfin injicerats gick den ner till noll för att sedan sakta stiga igen.

När getterna fick buprenorfin började de relativt omgående att gnaga på väggar och galler (Figur 4). Spridningen var stor. Vissa av getterna blev nästan maniska och gnagde hela tiden medan andra istället t ex konstant klättrade runt i buren.

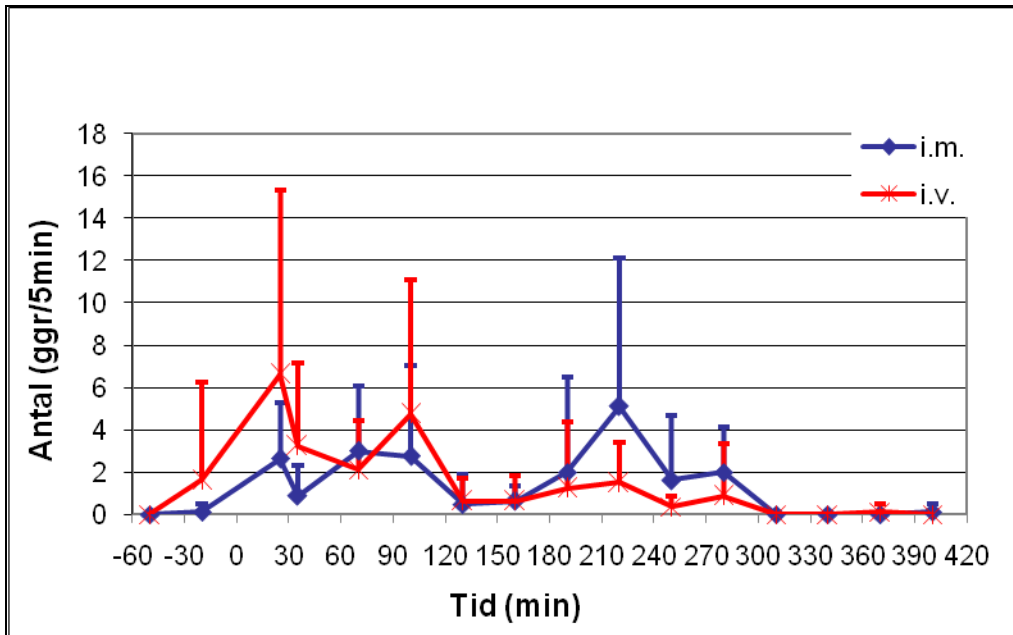
Efter injektion av buprenorfin upphörde getterna att idissla (Figur 5). Utfodring skedde vid samma tidpunkter som vanligt, klocka 08.00 och 15.00, och getterna åt med god aptit.



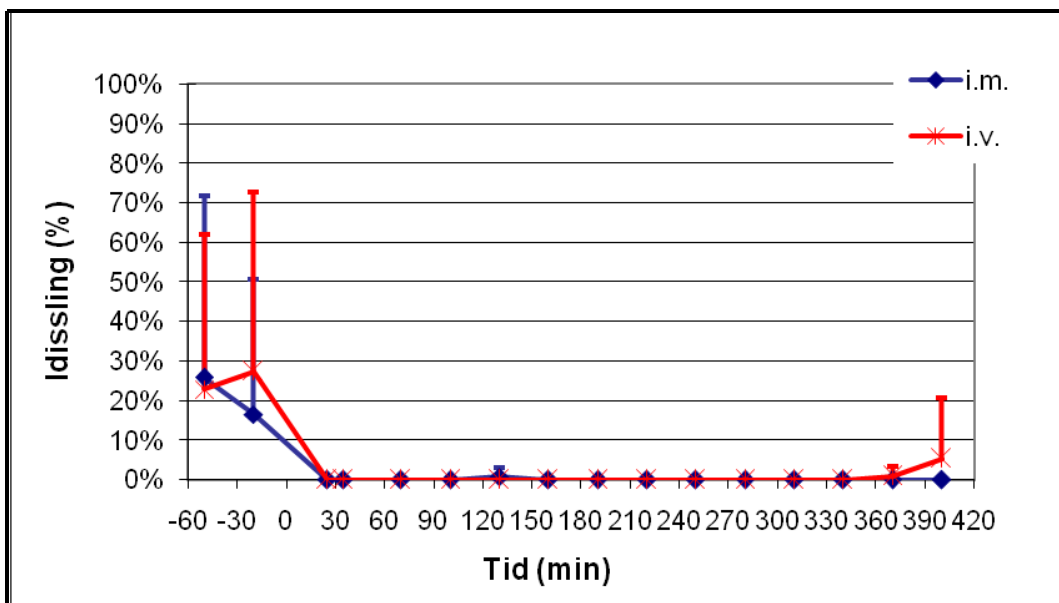
Figur 2. Medelfrekvensen klättrande på burgaller (\pm SD) hos 8 getter före samt efter intramuskulär respektive intravenös injektion av buprenorfin (0,02 mg/kg). Buprenorfin gavs vid tiden 0 min. Getterna utfodrades vid tiden 300 min.



Figur 3. Medelfrekvensen aktivt liggande (\pm SD) hos 8 getter före samt efter intramuskulär respektive intravenös injektion av buprenorfin (0,02 mg/kg). Buprenorfin gavs vid tiden 0 min. Getterna utfodrades vid tiden 300 min.



Figur 4. Medelantal galler- och väggslagg under 5 minuters perioder (\pm SD) hos 8 getter före samt efter intramuskulär respektive intravenös injektion av buprenorfin (0,02 mg/kg). Buprenorfin gavs vid tiden 0 min. Getterna utfodrades vid tiden 300 min.



Figur 5. Medelfrekvens idissling (\pm SD) hos 8 getter före samt efter intramuskulär respektive intravenös injektion av buprenorfin (0,02 mg/kg). Buprenorfin gavs vid tiden 0 min. Getterna utfodrades vid tiden 300 min.

DISKUSSION

De farmakokinetiska resultaten i denna studie visade på en kort halveringstid ca 1 timme vilket är betydligt kortare än vad som finns rapporterat från tex katt, 5-6 timmar (Taylor *et al.*, 2001; Robertson *et al.*, 2005) men är i paritet med en annan liten idisslare nämligen får, 122 min (Nolan *et al.*, 1987). Det höga totala kroppsclearance, som i det närmaste var i nivå med hjärtminutvolymen (cardiac output), kan kanske förklaras av idisslarnas fysiologi. Buprenorfin är en lipofil svag bas. Detta kan leda till s.k. *ion-trapping* av en del av substansen i den svagt sura miljön i vämmen. När sedan substansen åter absorberas till blodet från magar/tarm förs den till levern där den metaboliseras. Att clearance var högre vid intravenös injektion än vid intramuskulär kan bero på att en högre koncentration av buprenorfin uppnåddes i blodet omedelbart efter i.v. injektion (Figur 1). Vid höga plasmakoncentrationer av buprenorfin fås en ökning av blodtrycket hos get (Ingvast-Larsson *et al.*, 2007). Detta leder till en ökad genomblödning av levern och därmed ett högre clearance än vid lägre koncentrationer. Buprenorfin absorberades snabbt efter intramuskulär injektion, T_{max} 15,6 min \pm 11,5 minuter med C_{max} på 5,89 \pm 2,06 ng/ml. Biotillgängligheten var fullständig vilket talar för att intramuskulär injektion fungerar bra som administrationsform. Distributionsvolymen var stor vilket indikerar att substansen passerar biologiska membran och distribueras ut i vävnaderna. Koncentrationen av buprenorfin är högre i vävnaden än den som uppmäts i plasma.

När det gäller beteendena har de mest slående förändringarna presenterats i detta examensarbetet. Innan injektionen gavs på morgonen klättrade och gnagde getterna inte på buren utan började med detta beteende i anslutning till att läkemedlet hade administrerats (Figur 2 och 4). Man kan även se att frekvensen avtar under dagen. Som en effekt av det aktiva beteendet ser man att de ligger ner i mindre utsträckning, med början i anslutning till injektionstillfället (Figur 3). Att ingen av getterna ligger ned vid observationen mellan 15.11-15.16 (tidpunkt 310 minuter) beror sannolikt på att de blev utfodrade klockan 15.00. Den mest uppenbara avvikelserna i djurens beteende under försöksdagen är att de inte idisslade någon gång efter att de injicerats med buprenorfin trots att de ätit som vanligt på morgonen. Först vid sista observationen för dagen, mer än 5½ timmar efter administration av läkemedlet, började en av getterna att idissla (Figur 5). Det får anses högst osannolikt att de inte skulle idissla om de ej blivit behandlade med buprenorfin särskilt som de idisslade under samma tid dagen innan injektionsdagen (Ingvast-Larsson *et al.*, 2007). Det finns enligt vad jag har kunnat finna i tillgänglig litteratur inget beskrivet om denna biverkan av buprenorfin eller andra opioider i litteraturen. En spekulation skulle kunna vara att buprenorfin binder till receptorer i den del av hjärnan där idisslingscentrum sitter. Därmed uteblir de effekter som via vagusnerven uppstår då receptorer i rumen och retikulum stimuleras. Denna teori stämmer med att en annan substans, naloxon, som är en opioid-antagonist kan stimulera till idissling (Reece, 2004). En annan möjlighet är att opioider ger nedsatt motilitet i mag- och tarmkanalen vilket leder till ileus och förstoppning. Hästar och idisslare är särskilt känsliga för detta. (Tranquilli *et al.*, 2007). Om aktiviteten i magarna och tarmen minskar uteblir kanske den mekaniska stimulansen till idissling. Att getterna slutar idissla är en mycket negativ biverkan som kan leda till tympanism vilket är ett allvarligt sjukdomstillstånd hos en idisslare.

Ofta associeras ett stressat, stereotyp beteende hos ett djur med att det mår psykiskt dåligt. Som observatör är det svårt att veta om i detta fall getterna som klättrade runt i buren var dysforiska eller euforiska. Att buprenorfin kan påverka djur till en förhöjd aktivitetsnivå finns beskrivet t ex hos får (Nolan *et al.*, 1987) och häst (Carregaro *et al.*, 2007). En annan opioid, butorfanol, har även den visat sig ge hyperaktivitet hos get (Carroll *et al.*, 2001). Hos en del djurarter t.ex. hos råttor finns det beskrivet att buprenorfin kan utlösa pica eller stereotypa beteenden (Roughan & Flecknell, 2002). Möjligen kan detta vara en förklaring till varför getterna börjar gnaga på galler och väggar. Djur som behandlas med analgetika är oftast sjuka eller skadade på något vis och det är då inte önskvärt med ett hyperaktivt beteende.

Om smärtlindring är önskvärt under en längre tid talar den korta halveringstiden mot buprenorfin som ett lämpligt analgetika till get. Att dessutom getterna slutar idissla gör läkemedlet olämpligt överhuvudtaget.

SAMMANFATTNING

I denna studie undersöktes effekter på beteendet samt farmakokinetiken av opioiden buprenorfin hos 8 stycken friska getter. Läkemedlet administrerades i en dos av 0,02 mg/kg kroppsvikt både intravenöst (i.v.) och intramuskulärt (i.m.) enligt en "crossover design". Resultatet visade på en kort halveringstid av buprenorfin i plasma hos getterna, $65,9 \pm 17,4$ min (medel \pm SD) vid i.v. injektion. Ingen skillnad i halveringstid sågs efter i.m. injektion. Om långvarig smärtlindring är önskvärd innebär den korta halveringstiden att buprenorfin skulle behöva administreras flera gånger dagligen för att ge en god smärtlindrande effekt. Total kroppsclearance efter i.m. injektion var lägre, $58,8 \pm 16,6$ mL/kg/min än vid i.v. injektion, $79,7 \pm 19,0$ mL/kg/min. Biotillgängligheten vid i.m. administration var fullständig. Absorptionen var snabb efter i.m. injektion, T_{\max} $15,6 \pm 11,5$ min med C_{\max} $5,89 \pm 2,0$ ng/ml. Distributionsvolymen var stor, $5,04 \pm 1,14$ L/kg. Beteendeobservationerna innefattade beteenden som klättrande, aktivt liggande, gnagande och idisslande. Getterna blev hyperaktiva efter tillförsel av buprenorfin och slutade idissla under en period av mer än 5 timmar. Att djuren upphörde med idisslande är mycket allvarligt vilket är en annan faktor som gör läkemedlet högst olämpligt till getter. Sammantaget får man därför anse att om smärtlindring är önskvärd under en längre tid talar resultaten från såväl farmakokinitik- och beteendestudierna för att buprenorfin inte är ett förstahandspreparat till get.

REFERENSER

Capner, C.A., Lascelles, B.D.X. & Waterman-Pearson, A.E. 1999. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for dogs. *The Veterinary Record*, 145, 95-99

Carregaro, A.B., Luna, S.P.L., Mataqueiro, M.I. & de Queiroz-Neto, A. 2007. Effects of buprenorphine on nociception and spontaneous locomotive activity in horses. *American Journal of Veterinary Research*. Vol. 68, No. 3, 246-250

Carroll, G.L., Boothe, D.M., Hartsfield, S.M., Waller, M.K. & Geller, S.C. 2001. Pharmacokinetics and selected behavioural responses to butorphanol and its metabolites in goats following intravenous and intramuscular administration. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 28, 188-195

Fass Vet 2008. 2007. Läkemedelsindustrins branschförening. Elanders, Stockholm

Flecknell, P.A, 1987. *Laboratory Animal Anaesthesia*. 138-139. Academic Press Limited, London.

Fox, J.G., Anderson, L.C., Loew, F.M. & Quimby, F.W. 2002. *Laboratory Animal Medicine*. 2nd ed. 986-989. Academic Press Elsevier Science, San Diego.

Gibaldi, M & Perrier, D. 1982. Noncompartmental analysis based on statistical moment theory. In: Swarbrick, J. (ed) *Pharmacokinetics* 2nd ed. 409-417. Marcel Dekker, New York.

Hellyer, P.W., Bai, L, Supon, J, Quail, C, Wagner, A.E., Mama, K.R., Magnusson, K.R., 2003. Comparison of opioid and alpha-2 adrenergic receptor binding in horse and dog brain using radioligand autoradiography. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 30, 172-182

Ingvast-Larsson, C, Svartberg, K, Hydbring-Sandberg, E, Bondesson, U & Olsson, K, 2007. Clinical pharmacology of buprenorphine in healthy, lactating goats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Vol 30, Issue 3, 249-256

Nolan, A., Livingstone, A. & Waterman, A.E. 1987. Investigation of the antinociceptive activity of buprenorphine in sheep. *British journal of pharmacology*. 92, 527-533

Radostits, O.M., Gay, C.C., Hinchcliff, K.W. & Constable, P.D. 2007. *Veterinary Medicine*. 10th ed. 103-107. W.B. Saunders Company Ltd, London.

Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M. & Moore, P.K. 2003. *Pharmacology*. 5th ed. 580-582. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Reece, W.O. 2004. *Dukes' Physiology of Domestic Animals*. 12th ed. 459-461. Cornell University Press, Ithaca

Robertson, S.A., Lascelles, B.D.X., Taylor, P.M. & Sear, J.W. 2005. PK-PD modelling of buprenorphine in cats: intravenous and oral transmucosal administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28, 453-460

Roughan, J.V. & Flecknell, P.A. 2002. Buprenorphine: a reappraisal of its antinociceptive effects and therapeutic use in alleviating post-operative pain in animals. *Laboratory Animals*, 36, 322-343

SJVSF 2005:61 Saknr C 22

Taylor P.M., Robertson, S.A., Dixon, M.J., Ruprah, M., Sear, J.W., Lascelles, B.D.X., Waters, C. & Bloomfield, M. 2001. Morphine, Pethidine and buprenorphine disposition in the cat. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 24, 391-398

Thomasy, S.M., Moeller, B.C. & Stanley, S.D. 2007. Comparison of opioid receptor binding in horse, guinea pig and rat cerebral cortex and cerebellum. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 34, 351-358

Thorén, S. 2003. Har buprenorfin någon smärtstillande effekt vid killning hos get? *Examensarbete 2003:54*. SLU, Uppsala

Tranquilli, W.J., Thurmon, J.C. & Grimm, K.A. 2007. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4th ed. 46-47, 240-251. Blackwell Publishing, Ames.

Ett stort tack till:

Djurskyddsmyndigheten

Min handledare Carina Ingvast-Larsson som haft stort tålamod med mig.

Kerstin Olsson, Kenth Svartberg, Eva Hydbring-Sandberg, Åsa Eriksson, Inger Lind och Gunilla Drugge vid Institutionen för Anatomi, fysiologi och biokemi, SLU

samt sist men inte minst getterna

Odon, Smultron, Åska, Storm, Hjortron, Blåbär, Regn och Lingon