



Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# **Analgesi vid interaktion mellan butorfanol, buprenorfin och $\mu$ -agonister**

*Sofie Ericzén*



---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 57

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2012

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## **Analgesi vid interaktion mellan butorfanol, buprenorfin och $\mu$ -agonister**

Analgesia during interaction between butorphanol, buprenorphine and  $\mu$ -agonists

*Sofie Ericzén*

**Handledare:**

Carl Ekstrand, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Examinator:**

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2012

**Omslagsbild:** Vanessa Gunnarsson Johansson

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 57  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

**Nyckelord:** opioid, partiell agonist, agonist-antagonist, my, kappa, opioidlik receptor-1, ORL-1, analgesi, opioidreceptorer

**Key words:** opioid, partial agonist, agonist-antagonist, MOPr, KOPr, kappa, opioid-like receptor-1, ORL-1, analgesia, opioid receptors



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING .....	1
SUMMARY .....	2
INLEDNING .....	3
MATERIAL OCH METODER .....	3
LITTERATURÖVERSIKT .....	3
Opioider och opioidreceptorer .....	3
Butorfanol.....	4
<i>Interaktion mellan butorfanol och fullständiga <math>\mu</math>-agonister</i> .....	5
Buprenorfin .....	6
<i>Interaktion mellan buprenorfin och fullständiga <math>\mu</math>-agonister</i> .....	7
Butorfanol och buprenorfin .....	7
DISKUSSION .....	8
LITTERATURFÖRTECKNING .....	9



## SAMMANFATTNING

Opioider används ofta inom veterinärmedicinen för att lindra smärta hos djuren. Det finns fyra olika opioidreceptorer som opioiderna kan binda in till, my ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ), kappa ( $\kappa$ ) och opioidlik receptor-1 (ORL-1). Dessa receptorer har olika funktion och opioider har varierande affinitet och förmåga att binda in till dem. Två inom veterinärmedicinen i Sverige mycket frekvent använda opioider är butorfanol och buprenorfin. Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka hur dessa interagerar med fullständiga  $\mu$ -agonister, samt till viss del hur de interagerar med varandra. Frågeställningen är om denna interaktion kan komma att påverka analgesin vid klinisk användning till hund och katt.

Butorfanol är generellt ansedd som en agonist på  $\kappa$ -receptorn och en antagonist på  $\mu$ -receptorn. Den används både för att ge smärtlindring samt i kombination med  $\alpha_2$ -agonister för att potentiära deras sederande effekt. Butorfanol har visats ge en snabb smärtlindring men med kort duration. I kombination med ett flertal olika  $\mu$ -agonister har butorfanol hos bland annat hund visat sig kunna minska den sederande och andningsdepression som ofta uppkommer vid administration av dessa. Butorfanol i sig har mycket liten påverkan på både respiration och cirkulation.

Buprenorfin är generellt klassad som en partiell agonist på  $\mu$ -receptorn och en antagonist på  $\kappa$ -receptorn. Flera studier visar på att buprenorfin även skulle vara en agonist på ORL-1 vilket skulle kunna ge en modulerande effekt på buprenorfins analgetiska effekter. Buprenorfin ger en bättre smärtlindring än butorfanol samt har en längre duration. Dock ger den inte effekt lika snabbt som butorfanol. Flera studier pekar på att buprenorfin skulle verka som en antagonist mot  $\mu$ -agonister, dock i doser långt över de som rekommenderas för klinisk veterinärmedicin i Sverige. De studier som däremot har använt sig av lägre doser har inte kunnat visa på några negativa effekter av buprenorfin på  $\mu$ -agonisternas analgesi.  $\mu$ -agonistinducerad analgesi har tvärtom kunnat potentiäras.

Butorfanol och buprenorfin skulle teoretiskt sätt kunna påverka varandras effekt, då butorfanol är en agonist på  $\kappa$ -receptorn medan buprenorfin anses vara en antagonist. Dock har en studie på katt kunnat visa att, i de doser som rekommenderas för klinisk användning, påverkas inte den analgetiska effekten vid samtidig administrering av de båda substanserna.

Slutsatsen utifrån denna litteraturstudie är att det finns viss evidens att varken butorfanol eller buprenorfin, i de doser som rekommenderas kliniskt för hund och katt, orsakar någon minskning av  $\mu$ -inducerad analgesi i kombination med  $\mu$ -agonister. Däremot har butorfanol visat sig minska de negativa bieffekterna  $\mu$ -agonister kan ge. Indikationer finns även för att samtidig administration av butorfanol och buprenorfin inte påverkar analgesin jämfört med om opioiderna administreras var för sig. Det vetenskapliga underlaget är dock bristfälligt och fler studier på djurslagsspecifika interaktioner behövs innan definitiva slutsatser kan dras.

## SUMMARY

Opioids are frequently used in veterinary medicine as a pain-reliever. The opioids have four different opioid receptors they can bind in to, mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ), kappa ( $\kappa$ ) and opioid-like receptor-1 (ORL-1). These receptors have different functions and opioids vary in affinity and capacity to bind in to them. Two, in Sweden, frequently used opioids are butorphanol and buprenorphine. This review has the purpose to determine how they interact with  $\mu$ -agonists and partially how they interact with one another. The main issue is whether these interactions can affect the analgesia or not in dogs and cats, when administered in clinical doses.

Butorphanol is generally classified as an agonist at the  $\kappa$ -receptor and an antagonist at the  $\mu$ -receptor. It is used for its analgetic properties and to potentiate the sedative effect of  $\alpha_2$ -agonists. Butorphanol has been proved to induce analgesia rapidly but with short duration and the impact on respiration and circulation is small. When combined with several different  $\mu$ -agonists butorphanol has been shown to reduce the  $\mu$ -induced sedation and respiratory depression.

Buprenorphine is generally classified as a partial agonist at the  $\mu$ -receptor and an antagonist at the  $\kappa$ -receptor. Studies also imply that buprenorphine could be an agonist at ORL-1 which would result in a modulatory effect at its analgetic properties. In dogs and cats, buprenorphine provides better analgesia with longer duration than butorphanol. However, its onset is not as fast. A number of studies indicate that buprenorphine have antagonistic effects to  $\mu$ -agonists, but in these studies the administered doses are high above those recommended for clinical praxis in Sweden. Studies administering lower doses of buprenorphine have not been able to demonstrate any negative effects on  $\mu$ -induced analgesia. On the contrary, it has been shown to potentiate the analgesia induced by  $\mu$ -agonists.

In theory, butorphanol and buprenorphine could antagonize the analgetic effect of one another since butorphanol is an agonist at the  $\kappa$ -receptor and buprenorphine is considered a  $\kappa$ -antagonist. Even so, a study in cats has implied that, in clinically recommended doses, the analgesia remains unaltered compared to when administered separately.

The conclusion given by this review is that there are some evidence that neither butorphanol nor buprenorphine, in doses recommended for clinical practice in dogs and cats, reduce  $\mu$ -induced analgesia when combined with  $\mu$ -agonists. On the contrary, butorphanol has been shown to reduce side effects caused by  $\mu$ -agonists. There are also some implications that butorphanol and buprenorphine, when administered together, are as effective in inducing analgesia as if administered separately. Nevertheless the scientific evidence is incomplete and more studies, especially on species-specific interactions, are required.



## INLEDNING

Opioider används ofta inom veterinärmedicinen för att lindra smärta hos djuren. Det används många olika substanser och preparat. Oftast anses det att försiktighet med att ge olika typer av opioider samtidigt eller för nära inpå varandra är viktigt eftersom det annars skulle kunna påverka den analgetiska effekten. Som ordinerande veterinär är det mycket viktigt att veta vilken typ av opioid som bör ges till djuret med hänsyn till djurets tillstånd, vad opioiden förväntas ha för effekt samt om djuret medicinerats med någon annan substans. Det händer att det av någon anledning är nödvändigt att behandla djuret med en annan opioid än den djuret initialt behandlats med, därför är det också viktigt att veta vad som händer när olika opioider interagerar med varandra. Två mycket vanliga opioider inom veterinärmedicinen är butorfanol och buprenorfin och dessa används flitigt till både hund och katt. Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka hur dessa interagerar med fullständiga  $\mu$ -agonister, till exempel morfin, samt till viss del hur de interagerar med varandra. Frågeställningen är om denna interaktion kan komma att påverka analgesin vid klinisk användning till hund och katt.

## MATERIAL OCH METODER

Till denna litteraturstudie har databaserna Web of Knowledge, PubMed och Science Direct används. Sökorden har varit olika varianter och olika kombinationer av opioid\* AND (butorphanol OR buprenorphine) AND (agonist\* OR antagonist) AND (interaction OR interplay OR interfere\* OR side effects) (antinociceptiv\* OR analgetic\*) AND (dog\* OR canine OR cat\* OR feline). I de artiklar som har lästs har referenslistorna gått igenom för att finna ytterligare referenser inom ämnet.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Opioider och opioidreceptorer

Det finns fyra typer av opioidreceptorer: my ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ), delta ( $\delta$ ) och opioidlik receptor-1 (ORL-1). Opioidreceptorerna är kopplade till inhibitoriska G-protein som dissocierar till de två subenheterna  $G\alpha$  och  $G\beta\gamma$  när de aktiveras av en agonist till opioidreceptorn. Det leder till inhibering av cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP) samt påverkar kalcium- och kaliumjonkanaler i nervernas membran. Detta leder till en minskad känslighet hos nerverna samt minskad frisättning av transmittorer, vilket tillsammans inhiberar nervcellen och ger bland annat smärtlindring (Rang *et al.*, 2011). Opioidreceptorerna  $\mu$ ,  $\kappa$  och  $\delta$  är kända sedan länge men ORL-1 upptäcktes relativt nyligen och har visat stora strukturella likheter med opioidreceptorerna. Däremot är det få opioider som har affinitet för den och därför är det följaktligen få opioider som utövar någon effekt via ORL-1 (Hawkinson *et al.*, 2000).

De olika opioidreceptorerna har en viss skillnad i verkan, bland annat är det främst  $\mu$ -receptorn som ger analgesi, men den ger också mer biverkningar än de andra. En översikt över vad de olika receptorerna kan ha för effekt kan ses i tabell 1. I tabellen kan utläsas att ORL-1 har en antiopioideffekt på supraspinal nivå vilket betyder att den har visat sig motverka den supraspinala analgetiska effekt som ges av  $\mu$ -agonister (Rang *et al.*, 2011).

Tabell 1. Översikt över opioidreceptorernas effekter på människa (modifierat efter Rang et al. 2011)

	Receptorer			
	$\mu$	$\delta$	$\kappa$	ORL-1
Analgesi				
Supraspinal	Mycket god	-	-	Antiopioid
Spinal	God	God	Viss	God
Perifer	God	-	God	-
Respiration	Mycket nedsatt	Nedsatt	-	-
Tarmmotilitet	Nedsatt	Nedsatt	Något nedsatt	-
Sinnestillstånd	Eufori	-	Dysfori Hallucinationer	-
Sederande effekt	Ja	-	Ja	-
Katatoni	-	-	-	Förekommer
Beroendeframkallande	Mycket	-	-	-

Opioider kan binda in till ovan nämnda opioidreceptorer på olika sätt och därmed ge olika verkan. Opioiderna kan vara fullständiga agonister, partiella agonister, agonist/antagonister eller fullständiga antagonister (Pascoe, 2000). Morfin som ofta används som typs substans för opioider är en fullständig  $\mu$ -agonist tillsammans med substanser som bland annat metadon och fentanyl. En partiell agonist binder in och blockerar receptorn från andra ligander, men har inte lika stark effekt som en fullständig agonist. Buprenorfin är ett exempel på en partiell agonist med mycket hög affinitet för  $\mu$ -receptorn (Pascoe, 2000). En agonist/antagonist binder in till fler än en opioidreceptor, men har olika verkan på de olika receptorerna. Ett exempel på en agonist/antagonist är butorfanol som generellt är ansedd som en agonist till  $\kappa$ -receptorn och som en antagonist till  $\mu$ -receptorn (Pascoe, 2000). En antagonist binder in till opioidreceptorerna och blockerar dessa från övriga ligander utan att utöva någon egen verkan (Pascoe, 2000). För att motverka effekterna av opioider vid till exempel en överdosering kan man behandla med en antagonist, till exempel naloxon.

## Butorfanol

Butorfanol används ofta inom veterinärmedicinen för sina analgetiska effekter. Butorfanol utövar sin verkan som agonist på  $\kappa$ -receptorn och antagonist på  $\mu$ -receptorn (Pascoe, 2000). Det finns även studier som tyder på att Butorfanol i stället är en partiell agonist på  $\mu$ -receptorn (Emmerson et al., 1996), Romero et al. (1999) hävdar dock att en antagonist i fall där det finns stor mängd receptorer i cellinjen kan ge intrycket av en partiell agonist. Substansen har

visat sig ha liten påverkan på respiration och cirkulation hos både hund (Trim, 1983) och katt (Sawyer & Rech, 1987). Hos katt noterades en viss förändring i hjärtfrekvens och respiration vid doser över 0,8 mg/kg intravenöst, men en så hög dos bör undvikas. Studien rekommenderar en dos till katt på 0,1-0,2 mg/kg vid intravenös giva och 0,4 mg/kg vid subkutan injektion (Sawyer & Rech, 1987). I Sverige är dosrekommendationen 0,1-0,4 mg/kg till hund och 0,4 mg/kg subkutant eller 0,1 mg/kg intravenöst till katt (FASS VET, 2012). Butorfanol används ofta vid sedering av hund och katt tillsammans med  $\alpha_2$ -agonister (t.ex. medetomidin) då de potentierar den sederande effekten vilket gör att en mindre mängd av  $\alpha_2$ -agonisten kan användas (Girard *et al.*, 2010). I Sverige finns ett flertal preparat med butorfanol som aktiv substans, bland andra Butador vet till häst samt Dolorex vet., Butomidor vet. och Alvegesic vet. till häst, hund och katt (FASS VET, 2012).

### **Interaktion mellan butorfanol och fullständiga $\mu$ -agonister**

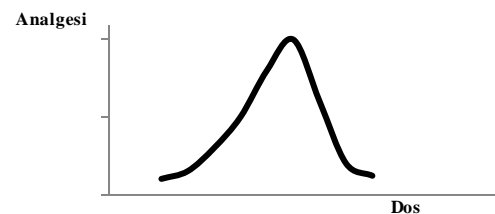
Butorfanol kan till viss del minska de negativa effekter som uppkommer vid behandling av många  $\mu$ -agonister (Bowdle *et al.*, 1987; Dyson *et al.*, 1990; Lemke *et al.*, 1996; Heeseung *et al.*, 2007). Hos hund har det visats att butorfanol i doserna 0,2 mg/kg och 0,4 mg/kg delvis minskar sedationseffekterna av oxymorfon med liknande resultat som man fick av låga doser naloxon, som är en opioidreceptorantagonist (Dyson *et al.*, 1990). I studien visades att den högre dosen hade en tendens att minska sedationseffekterna ännu mer än den lägre dosen, två till fyra timmar efter administration, men dessa resultat var inte statistiskt signifikanta. Liknande resultat har redovisats i en annan studie där man såg att butorfanol minskade de anestetiska effekterna av oxymorfon-diazepam samt minskade tiden till extubering hos hund men med en viss kvarhållen analgesi (Lemke *et al.*, 1996). Alla hundar som fått butorfanol kunde extuberas inom 5 minuter, resa sig inom 15 minuter och gå runt inom 30 minuter. Detta jämfört med de hundar som fått placebo där alla var extuberade först inom 60 minuter och det tog över 60 minuter innan alla kunde resa sig och gå. Lemke *et al.* (1996) konstaterar att butorfanol kan användas för att motverka sedationseffekterna av oxymorfon-diazepam och framför allt i kombination med flumazenil, som är en bensodiazepinantagonist.

Butorfanol har i en studie på frivilliga människor visat sig kunna minska de negativa effekter som uppkommer på respirationen vid anestesi som innehåller fentanyl (Bowdle *et al.*, 1987). Om butorfanol gavs efter operation till patienter som fått fentanyl började tre av fyra av de som ännu inte börjat andas själva att andas spontant inom två minuter, andningsfrekvensen ökade signifikant och mängden luft de andades in per minut ökade signifikant. Patienten som inte började andas spontant av den första dosen började andas spontant inom två minuter efter den andra dosen butorfanol. Det kunde också konstateras att blodtryck och hjärtfrekvens förblev stabila vid administration av butorfanol. Dessutom kunde det inte heller ses någon effekt på smärtlindringen hos 16 av de 22 patienterna efter administrering av butorfanol, av de övriga patienterna minskade smärtan hos tre av dem och ökade hos två. Hos de två patienter som smärtan ökade hos var det från ingen smärta till mild smärta. En patient som genomgått en axeloperation klagade över kraftig smärta och blev inte smärtfri även efter mycket höga doser av analgetiska läkemedel. Butorfanol har i en studie på apor också visat sig minska den klåda som kan uppkomma vid behandling med morfin. Samtidigt bibehölls morfins analgetiska effekter och ingen sedering orsakades (Lee *et al.*, 2007).

## Buprenorfin

Även buprenorfin är en vanligt förekommande opioid inom veterinärmedicinen. I en relativt ny studie på katt visade de att buprenorfin både har en bättre smärtlindring och en längre duration än butorfanol (Taylor *et al.*, 2010). Buprenorfin är generellt klassad som en partiell agonist på  $\mu$ -receptorn och en antagonist på  $\kappa$ -receptorn (Pick *et al.*, 1997; Pascoe, 2000). Flertalet studier stödjer teorin att den främsta antinociceptiva verkan hos buprenorfin kommer sig av dess partiella agonism på  $\mu$ -receptorn (Pick *et al.*, 1997; Lufy *et al.*, 2003; Kögel *et al.*, 2005). En studie av opioidernas inbindning till receptoreorna indikerar dock att buprenorfin skulle vara en antagonist på  $\mu$ -receptorn (Romero *et al.*, 1999). Författarna förklarar att andra studier fått andra resultat med att det sedan länge är känt att till exempel antagonister kan ge ett intryck av att vara partiella agonister i cellinjer som uttrycker höga nivåer av receptorer. I Sverige finns det för närvarande ett läkemedel innehållande buprenorfin godkänt till hund och katt (Vetergesic vet.) och den rekommenderade dosen är 10-20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (FASS vet, 2012).

Buprenorfins analgetiska effekt ökar i ett dosrelaterat mönster upp till en viss plasmakoncentration. Därefter ökar inte smärtlindringen med högre doser utan analgesin minskar i stället, vilket visas i Figur 1 (Dum & Herz, 1981; Pick *et al.*, 1997). I studien av Dum & Herz (1981) har kurvan sin topp vid ca 0,5 mg/kg och i Pick *et al.* (1997) ökade kurvan upp till 0,25 mg/kg där den började avta och doser mellan 0,5 mg/kg upp till 5 mg/kg gav ingen ökad analgetisk effekt. I samma studie av Pick *et al.* (1997) visades att om en mycket hög dos (över 10,0 mg/kg) gavs ökade den analgetiska effekten i ett dosrelaterat mönster igen. Denna klockformade kurva som buprenorfins analgetiska dos-respons effekt ger beror på buprenorfins partiellt agonistiska verkan på  $\mu$ -opioidreceptorn enligt Pick *et al.* (1997). Bloms-Funke *et al.* (1997) och Lufy *et al.* (2003) argumenterar dock för att detta inte är hela sanningen, då de visat att buprenorfin är en partiell eller en fullständig agonist på ORL-1 vilket ger en modulerings av buprenorfins antinociceptiva effekt. Lufy *et al.* (2003) kunde se en klockformad dos-responskurva som hade sin topp vid 1 mg/kg hos vildtypade möss. När de i stället använde sig av genmanipulerade möss utan ORL-1-receptorer eller gav en ORL-1-antagonist till vildtypade möss fann de att den klockformade dos-responskurvan försvann och smärtlindringen minskade inte vid doser över 1 mg/kg. Detta visar på att ORL-1 skulle kunna ha en modulerande verkan på buprenorfins smärtlindring. Hawkinson *et al.* (2000) visade i en studie av bindningen av olika opioider till ORL-1 på råttan och människa att buprenorfin verkade vara en antagonist på råttans ORL-1 men en partiell agonist på människans ORL-1. Det är även omtvistat om buprenorfin verkligen är en antagonist på  $\kappa$ -receptorn, Pick *et al.* (1997) visar på att buprenorfin i stället kan vara en agonist på  $\kappa$ -receptorn och då framför allt på subtypen  $\kappa_3$ . I ytterligare en studie har det visats att buprenorfin inte är en  $\kappa$ -antagonist utan en partiell agonist även på  $\kappa$ -receptorn (Huang *et al.*, 2001). Detta skulle då ha betydelse



Figur 1. Klockformad dos-responskurva (modifierad från Dum & Herz, 1981).

för buprenorfin analgetiska effekt, som till viss del skulle kunna komma sig genom stimulering av  $\kappa$ -receptorn.

### **Interaktion mellan buprenorfin och fullständiga $\mu$ -agonister**

Två studier på mus och råttor har inte kunnat visa några negativa effekter på  $\mu$ -inducerad analgesi när buprenorfin administrerades i låga doser (Dum & Herz, 1981; Kögel *et al.*, 2005). Dum & Herz (1981) administrerade mellan 10 och 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  till råttor som även fick morfin. De kunde inte visa på någon förändring i analgesin oavsett om de administrerade buprenorfinet en timme innan, samtidigt som eller 15 minuter efter morfinet. Liknande resultat har framkommit i en annan studie på mus, som undersökte hur buprenorfin påverkade effekterna av morfin, oxykodon och hydromorfon (Kögel *et al.*, 2005). De administrerade en något högre dos buprenorfin (31,6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) men kunde inte påvisa någon negativ effekt på analgesin, oavsett om buprenorfinet administrerades före eller efter den andra opioiden. Däremot kunde de visa på en additiv eller i vissa fall superadditiv analgetisk effekt.

Samma studier har dock visat att mycket höga doser av buprenorfin kan ge en minskning av den  $\mu$ -inducerade analgesin (Dum & Herz, 1981; Kögel *et al.*, 2005). På mus visade de att doser mellan 0,464 och 6,81 mg/kg i kombination med höga doser morfin (21,5 mg/kg) minskade den antinociceptiva effekten av morfinet (Kögel *et al.*, 2005). Smärtlindringen var signifikant lägre än morfinet i sig, men jämförbar med smärtlindringen buprenorfinet skulle ge i den dosen. Dum & Herz (1981) visade på råttor att en mycket hög dos buprenorfin (10 mg/kg) blockerade morfins antinociceptiva effekt fullkomligt vid morfindoser ända upp till 800 mg/kg. Enligt Dum & Herz (1981) tyder detta på att när den klockformade dos-responskurvan börjar dala igen är det inte enbart en minskad agonistisk aktivitet utan även en ökad antagonistisk aktivitet från buprenorfin. Pick *et al.* (1997) visade i en studie på möss att buprenorfin i doser upp till 15 mg/kg verkar antagonistiskt på morfins analgetiska effekt. Dock anges inte exakt vilka doser som har använts, annat än att dos-responskurvan i en figur tycks börja under 1 mg/kg.

Kögel *et al.*, (2005) testade även om buprenorfin påverkade effekten av morfin eller fentanyl som gavs efter att buprenorfinets egen analgetiska effekt avtagit. De kunde inte visa någon signifikant skillnad i gruppen som behandlats med buprenorfin och den som inte hade gjort det, vilket tyder på att det inte finns några kvarvarande effekter av buprenorfin efter att analgesin avklingat

### **Butorfanol och buprenorfin**

Studier på katt har visat på att buprenorfin har en längre duration och ger en bättre analgesi än butorfanol vid intramuskulär administration (Robertson *et al.*, 2003; Taylor *et al.*, 2010). Butorfanol gav smärtlindring inom fem minuter efter men gav ingen långvarig analgesi (Robertson *et al.*, 2003). De visade dessutom på att butorfanol två timmar efter injektion gav en viss hyperalgesi, dock kunde de inte förklara exakt varför. I samma studie gav buprenorfin en maximal analgetisk effekt fyra till sex timmar efter injektion. Dock kunde Taylor *et al.* (2010) visa på en signifikant skillnad i *pain score* mellan de olika substanserna i upp till 24

timmar efter administrering, där buprenorfin gav signifikant bättre smärtlindring än butorfanol. Efter administrering av båda substanserna visade katterna tecken på påverkan av centrala nervsystemet (mild sedering och eufori, det vill säga att katterna spann, rullade runt och paddlade med benen). Euforin upphörde redan efter 30 minuter hos de som blivit behandlade med butorfanol medan effekten hos de som behandlats med buprenorfin kvarstod i upp till 24 timmar efter injektion (Robertson *et al.*, 2003).

Eftersom buprenorfin och butorfanol generellt är ansedda att verka som antagonist respektive agonist på  $\kappa$ -receptorn skulle de kunna motverka varandra och minska analgesin vid en interaktion. Detta har dock testats på katt där forskarna med så kallad *thermal threshold* visade att det inte var någon skillnad i effekt mellan buprenorfin och butorfanol eller båda i kombination efter intramuskulär injektion (Johnson *et al.*, 2007). Till skillnad från studierna av Robertson *et al.* (2003) och Taylor *et al.* (2010) påvisades heller inte någon signifikant skillnad i analgesi de båda substanserna emellan, vare sig i duration eller i tid från injektion till visad analgesi. Dock noterades en stor individuell variation mellan de olika katterna i hur effektiva de två substanserna var.

## DISKUSSION

Butorfanol och buprenorfin har olika duration och grad av smärtlindring och används också olika inom den kliniska veterinärmedicinen. Dels har studier på katt med kliniskt jämförbara doser visat att buprenorfin ger en bättre analgesi med längre duration än butorfanol (Robertson *et al.*, 2003; Taylor *et al.*, 2010) även om Johnson *et al.* (2007) visade på motsatsen. I studien av Johnson *et al.* (2007) undersöktes dock enbart sex katter och de noterade en stor individuell variation. Taylor *et al.* (2010) hade däremot hela 153 katter i sin studie. Visserligen utfördes studien på sju olika djursjukhus och olika personer bedömde smärtresponserna på varje plats. Men de hade ett tydligt formulär med tydliga indelningar, vilket bör ha möjliggjort en likvärdig bedömning av alla katterna. Det är tänkbart att Johnson *et al.* (2007) fått missvisande resultat i sin studie på grund av det låga antalet katter, som dessutom svarade väldigt olika på de olika behandlingarna.

I de *in vivo*-studier som inkluderats i litteraturgenomgången finns det en viss tendens till att få djur har använts särskilt i studier på hund och katt (Trim, 1983; Sawyer & Rech, 1987; Dyson *et al.*, 1990; Lemke *et al.*, 1996; Robertson *et al.*, 2003; Johnson *et al.*, 2007). Studierna visar dock upp statistiskt signifikanta resultat och de flesta resultaten stöds av flera studier. I studierna på möss eller råttor undersöks ett större antal djur och resultaten av dessa studier är troligen till stor del möjliga att extrapolera till hund- och kattpopulationen, då studierna på hund och katt tycks visa liknande resultat. Dock har det till exempel visats i en studie att inbindningen av buprenorfin till ORL-1 kan vara djurslagsspecifik (Hawkinson *et al.*, 2000). Om även andra receptorer skulle visa sig skilja sig mellan djurslagen skulle det kunna ge en mycket varierande effekt olika djurslag emellan.

Butorfanol kan användas för att minska den sederande effekten av  $\mu$ -agonister hos åtminstone hund och människa (Bowdle *et al.*, 1987; Dyson *et al.*, 1990; Lemke *et al.*, 1996). Detta skulle kunna användas i fall där  $\mu$ -agonisten ger en kraftig sedativ påverkan. Framförallt skulle det vara bra i de fall då det vore önskvärt att inte helt förlora analgesin från  $\mu$ -

agonisten, till exempel då patienten har mycket ont. En intressant fråga i sammanhanget är därför till vilken grad analgesin kvarstår efter att butorfanolet har verkat. Enligt Bowdle *et al.* (1987) minskade inte den  $\mu$ -inducerade analgesin efter administrering av butorfanol hos 19 av de 22 personer som deltog i studien. Det är oklart vad som förklarar denna kvarvarande analgesi. Eftersom butorfanol verkar som en antagonist på  $\mu$ -receptorn kan den minskade sederingen förklaras genom att butorfanol binder in till  $\mu$ -receptorerna och hindrar agonisterna från att verka där, dock borde de då även minska analgesin. Möjligen är det så att butorfanols förmåga att verka som en  $\kappa$ -agonist som ger analgesi via  $\kappa$ -receptorn, denna ger dock enligt Rang *et al.* (2011) inte en lika god analgesi som  $\mu$ -receptorn vilket då borde leda till att analgesin minskar men inte försvinner helt. Vad som ger denna kvarvarande analgesi och hur effektiv den faktiskt är bör utredas ytterligare innan några definitiva slutsatser kan dras.

Buprenorfin har sannolikt inte lika goda egenskaper i kombination med  $\mu$ -agonister som butorfanol, även om Kögel *et al.* (2005) kunnat visa på en additiv effekt på analgesin då buprenorfin gavs i kombination med morfin, oxycodon eller hydromorfon till möss. I studien har de använt dosen 31,6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Dum & Herz (1981) kunde i sin studie på råttor inte visa att buprenorfin i lägre doser (10-50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) hade någon påverkan på  $\mu$ -agonistens analgetiska effekt. Dock visar flera studier att buprenorfin motverkar analgesin av  $\mu$ -agonister (Dum & Herz, 1981; Pick *et al.*, 1997; Kögel *et al.*, 2005). Det kan dock diskuteras huruvida det kan anses som kliniskt relevant när de studerade doserna är så pass mycket högre än de som rekommenderas i klinisk verksamhet. Dosrekommendationen i Sverige är 10-20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (FASS VET, 2012) och ovan nämnda studier på mus och råttor använder doser över 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  när de visar att buprenorfin skulle ge minskad analgesi vid en interaktion. Pick *et al.* (1997) visade i sin studie på möss att analgesin minskade vid doser upp till 15  $\text{mg}/\text{kg}$ , vilket är cirka 1000 gånger högre än den rekommenderade dosen för hund och katt. Det är möjligt att av dos-responskurvan utläsa att den lägsta dosen var under 1  $\text{mg}/\text{kg}$ , men det hade varit av intresse att veta den exakta lägsta dosen. Möjligheten finns att den lägsta dosen fortfarande var långt över den rekommenderade dosen.

Sammantaget finns det viss evidens att varken butorfanol eller buprenorfin, i de doser som rekommenderas kliniskt för hund och katt, orsakar någon minskning av  $\mu$ -inducerad analgesi i kombination med  $\mu$ -agonister. Däremot har butorfanol visat sig minska flera av de negativa bieffekterna  $\mu$ -agonister kan ge. Indikationer finns även för att samtidig administration av butorfanol och buprenorfin inte påverkar analgesin jämfört med om opioiderna administreras var för sig. Det vetenskapliga underlaget är bristfälligt och fler studier på djurslagsspecifika interaktioner behövs innan definitiva slutsatser kan dras.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Bloms-Funke, B., Gillen, C., Schuettler, A. J. & Wnendt, S. (2000). Agonistic effects of the opioid buprenorphine on the nociceptin/OFQ receptor. *Peptides*, 21, 1141-1146.
- Bowdle, T. A., Greichen, S. L., Bjurström, R. L. & Schoene, R. B. (1987). Butorphanol improves  $\text{CO}_2$  response and ventilation after fentanyl anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*, 66, 517-522.

- Dum, J. E. & Herz, A. (1981). In vivo receptor binding of the opiate partial agonist, buprenorphine, correlated with its agonistic and antagonistic actions. *British Journal of Pharmacology*, 74, 627-633.
- Dyson, D. H., Doherty, T., Anderson, G. I. & McDonnell, W. N. (1990). Reversal of oxymorphone sedation by naloxone, nalmefene, and butorphanol. *Veterinary Surgery*, 19, 398-403.
- Emmerson, P. J., Clark, M. J., Mansour, A., Akil, H., Woods, J. H. & Medzihradsky, F. (1996). Characterization of opioid agonist efficacy in a C<sub>6</sub> glioma cell line expressing the  $\mu$  opioid receptor. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 278, 1121-1127.
- Girard, N. M., Leece, E. A., Cardwell, J. M., Adams, V. J. & Brearley, J. C. (2010). The sedative effects of low-dose medetomidine and butorphanol alone and in combination intravenously in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 37, 1-6
- Hawkinson, J. E., Acosta-Burrue, M. & Espitia, S. A. (2000). Opioid activity profiles indicate similarities between the nociception/orphanin FQ and opioid receptors. *European Journal of Pharmacology*, 389, 107-114.
- Huang, P., Kehner, G. B., Cowan, A. & Liu-Chen, L-Y. (2001). Comparison of pharmacological activities of buprenorphine and norbuprenorphine: norbuprenorphine is a potent opioid agonist. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 297, 688-695.
- Johnson, J. A., Robertson, S. A. & Pypendop, B. H. (2007). Antinociceptive effects of butorphanol, buprenorphine, or both, administered intramuscularly in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 68, 699-703.
- Kögel, B., Cristoph, T., Straßburger, W. & Friderichs, E. (2005). Interaction of  $\mu$ -opioid receptor agonists and antagonists with the analgesic effect of buprenorphine in mice. *European Journal of Pain*, 9, 599-611.
- Lee, H., Naughton, N. N., Woods, J. H. & Ko, M-C. (2007). Effects of butorphanol on morphine-induced itch and analgesia in primates. *Anesthesiology*, 107, 478-485.
- Lemke, K. A., Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C., Benson, G. J. & Olson, W. A. (1996). Ability of flumazenil, butorphanol, and naloxone to reverse the anesthetic effects of oxymorphone-diazepam in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209, 776-779.
- Lutfy, K., Eitan, S., Bryant, C. D., Yang, Y. C., Saliminejad, N., Walwyn, W., Kieffer, B. L., Takeshima, H., Carroll, F. I., Maidment, N. T. & Evans, C. J. (2003). Buprenorphine-induced antinociception is mediated by  $\mu$ -opioid receptors and compromised by concomitant activation of opioid receptor-like receptors. *The Journal of Neuroscience*, 23, 10331-10337.
- Läkemedelsindustrins Service AB. FASS.se om djurläkemedel. [online]. Tillgänglig: <http://www.fass.se/LIF/home/index.jsp?UserTypeID=1&clickable=0> [2012-03-15]
- Pascoe, P. J. (2000). Opioid analgesics. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 30, 757-772.
- Pick, C. G., Peter, Y., Schreiber, S. & Weizman, R. (1997). Pharmacological characterization of buprenorphine, a mixed agonist-antagonist with  $\kappa_3$  analgesia. *Brain Research*, 744, 41-46.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J. & Henderson, G. (2011). *Rang and Dale's Pharmacology*. 7. uppl. Churchill Livingstone. Kap. 41.



Robertson, S. A., Taylor, P. M., Lascelles, B. D. X. & Dixon, M. J. (2003). Changes in thermal threshold response in eight cats after administration of buprenorphine, butorphanol and morphine. *Veterinary Record*, 153, 462-465.

Romero, D. V., Partilla, J. S., Zheng, Q., Heyliger, S. O., Ni, Q., Rice, K. C., Lai, J. & Rothman, R. B. (1999). Buprenorphine is a potent and selective  $\mu/\kappa$  antagonist in the [<sup>35</sup>S]-GTP- $\gamma$ -S functional binding assay. *Synapse*, 34, 83-94.

Sawyer, D. C. & Rech, R. H. (1987). Analgesia and behavioural effects butorphanol, nalbuphine, and pentazocine in the cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 23, 438-446.

Taylor, P. M., Kirby, J. J., Robinson, C., Watkins, E. A., Clarke, D. D., Ford, M. A. & Church, K. E. (2010). A prospective multi-centre clinical trial to compare buprenorphine and butorphanol for postoperative analgesia in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12, 247-255.

Trim, C. M. (1983). Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 44, 329-331.