



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Effekter på valpar i samband med smärtlindring vid kejsarsnitt

Sara Hahne



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 42

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Effekter på valpar i samband med smärtlindring vid kejsarsnitt

Effects on puppies in connection with analgesia for cesarean section

Sara Hahne

Handledare:

Carl Ekstrand, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Eva Tydén, 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: 2014

Omslagsbild: Frida Forsberg

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 42
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

Nyckelord: valpar, analgesi, smärtlindring, kejsarsnitt, laktation, opioider, nsaid

Key words: puppies, whelps, analgesia, cesarean section, lactation, opioids, nsaid

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
Bakgrund	3
Syfte	3
MATERIAL OCH METODER	4
LITTERATURÖVERSIKT.....	4
Opioider.....	4
Verkningsmekanism.....	4
Farmakodynamik.....	4
Farmakokinetik.....	5
Transplacental transport av opioider	6
Transport av opioider till mjölk.....	6
Opioiders påverkan på valpar.....	6
Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel	7
Farmakodynamik.....	8
Farmakokinetik.....	8
Transport av NSAID till mjölk.....	8
Påverkan av NSAID på nyfödda	9
DISKUSSION	9
LITTERATURFÖRTECKNING	13

SAMMANFATTNING

Dystoki drabbar omkring 16 % av alla dräktiga tikar i Sverige. Drygt hälften av dessa kejsarsnittas. Kejsarsnitt är ett kirurgiskt ingrepp som av djurvälståndsskäl med fördel kan behandlas med smärtstillande läkemedel. I Sverige finns i dagsläget inget registrerat läkemedel för hund inom grupperna icke-steroida antinflammatoriska läkemedel (NSAID) och opioider, som inte är kontraindicerat att använda vid dräktighet och digivning. Ändå är nämnda läkemedelsgrupper de som används i störst utsträckning för smärtlindring på hund. I Sverige är det vanligast att ge en engångsdos av en opioid perioperativt vid kejsarsnitt, efter att den sista valpen har tagits ut. Vanligen får tiken ingen postoperativ smärtlindring om valparna ska dia. Syftet med litteraturstudien är att undersöka vilka risker som finns för valparna, vid systematisk behandling av tiken med opioider och NSAID i samband med kejsarsnitt och digivning, samt om det går att bedöma valparnas säkerhet utifrån gjorda studier inom ämnesområdet.

Vid smärtlindrande behandling med opioider i samband med kejsarsnitt är preoperativ behandling att föredra ur djurvälståndsperspektiv. Eftersom opioider kan passera placenta finns en ökad risk för att valpar som exponeras för opioider intrauterint blir andningsdeprimerade. För valparnas skull är därför postoperativ behandling av tiken att föredra. Skulle risk för andningsdepression föreligga krävs noggrann övervakning av valparna post partum. En klinisk praxis, för att försöka reversera andningsdepression hos neonatala valpar, är sublingual administration av opioidantagonisten naloxon. Dock är halveringstiden för naloxon kortare än för många andra opioider på hund och det saknas tillförlitliga data i litteraturen om optimal administrationsväg, dosering och dosintervall för valpar. Opioider utsöndras i relativt låg utsträckning till mjölk. Dessutom har opioider en låg oral biotillgänglighet. Neonatala valpar har dock en högre sensitivitet för opioider än äldre valpar och vuxna hundar. Även NSAID passerar placenta samt utsöndras i mjölk. I vilken mängd NSAID utsöndras i mjölk hos hund är svårbedömt då det saknas större studier. Till skillnad från opioider har NSAID en hög oral biotillgänglighet. På människa har negativa effekter efter NSAID-exponering i foster- och neonatalstadiet observerats hos avkomman i form av: nefrotoxicitet, konstriktion av ductus arteriosus, persistent pulmonell hypertension, persisterande ductus arteriosus, intrakraniala blödningar samt nekrotiserande enterokolit.

Slutsatsen är att de få studier gjorda på hund inte räcker för att säkerställa att behandling av tiken med opioider eller NSAID i samband med kejsarsnitt är säkert för valparna. Författaren till den här litteraturstudien tycker att perioperativ smärtlindring i samband med kejsarsnitt kan vara ett fungerande alternativ baserat på låg opioidkoncentration i mjölk och låg biotillgänglighet, kombinerat med den kliniska erfarenheten. Samtidigt är det av djurvälståndsskäl önskvärt att genom framtida forskning sträva efter att etablera en preoperativ smärtlindring som passar både tik och valpar. Den allra största problematiken, som författaren ser det, är den uteblivna postoperativa analgesin för digivande tikar. Det behövs studier som mäter NSAID- och opioidkoncentrationerna i mjölk hos hund samt exponering hos den diande valpen för att säkrare bedöma risken för oönskade effekter hos valparna. Författarens förhoppning är att framtida forskning ska ge konsensus i ett behandlingsprotokoll som ger utmärkt analgesi för tiken under och efter kejsarsnitt samtidigt som det är säkert för valparna.

SUMMARY

About 16% of all pregnant bitches in Sweden suffer from dystokia. In more than half of these cases a cesarean section is performed. Cesarean section is a surgical procedure at which analgesic drugs can increase the animal welfare for the bitch. In Sweden today, there are no registered nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), or opioid drugs for dogs, that are not contraindicated for use at pregnancy and lactation. Anyhow, it is those groups of drugs that are primarily used for analgesia in dogs. The most common practice in Sweden is to give a bolus dose of an opioid peri-operatively at cesarean section, after the last puppy has been taken out from the uterus. Most commonly, lactating bitches do not receive any postoperative analgesia. The purpose of this literature study is to investigate what the risks are for the puppies when the bitch is treated with opioids and NSAID systemically in connection with cesarean section and lactation and whether the safety for the puppies can be determined from the literature.

Pre-operative treatment for analgesia during cesarean section is preferable for the welfare of the bitch, but there is a risk for respiratory depression in the puppies since opioids can pass the placenta and expose the puppies to opioids in utero. Therefore, with respect to the puppies, postoperative analgesia is preferable. If there's a risk for respiratory depression, the puppies should be carefully monitored post partum. Sublingual administration of the opioid antagonist naloxone is one praxis used in the clinic trying to reverse respiratory depression in puppies. The half-life of naloxone is shorter than for many opioids in the dog and there is not sufficient data in the literature about optimal route of administration, dosage or dose interval in puppies. The excretion of opioids to the milk seem to be relatively limited. In addition the oral bioavailability of opioids is small. Nevertheless, neonates are more sensitive to opioids than older puppies and adults. Similarly to opioids, NSAID pass the placenta and seem to be excreted to the milk only in limited amounts. Unlike for opioids, the oral bioavailability for NSAIDs is high. Unwanted effects that have been observed in humans exposed to NSAIDs in utero or in the neonatal period are: nephrotoxicity, constriction of the ductus arteriosus, persistent pulmonary hypertension, persisting ductus arteriosus, intracranial bleeding, and necrotizing enterocolitis.

The conclusion is that the few studies performed on dogs are not enough to determine whether opioid or NSAID treatment during cesarean section is safe for the puppies. The author of this literature study believes that perioperative analgesia in connection to cesarean section can be a functional option based on the low concentration of opioids in milk and low oral bioavailability combined with the clinical experience. At the same time, preoperative analgesia suitable for both the bitch and the puppies would be preferred and that is one thing future research should elucidate. The biggest problem, from the authors perspective, is the default of postoperative analgesia for the lactating bitch. To, in a more secure way, determine the risk of unwanted effects in puppies, more studies are needed to establish the concentrations of opioids and NSAID in the milk of dogs as well as the exposure of the suckling puppies. Hopefully such studies will result in an analgetic protocol which provides excellent analgesia for the bitch, during and after cesarean section simultaneously as it is safe for the puppies.

INLEDNING

Bakgrund

Enligt en svensk retrospektiv studie, med datainsamling från 1995 till 2002, drabbar dystoki ungefär 2 % av tikarna i Sverige vilket utgör cirka 16 % av det totala antalet dräktiga tikar (Bergström et al., 2006). När tiken, av olika orsaker, inte kan föda vaginalt är kejsarsnitt ett alternativ. Av tikarna med dystoki som inkluderades i studien kejsarsnittades 63,8 %. Totalt kejsarsnittas ungefär 10 % av samtliga dräktiga tikar i Sverige. Kejsarsnitt är ett kirurgiskt ingrepp som orsakar nociceptiv smärta vilken av djurvälståndsskäl med fördel kan behandlas med smärtstillande läkemedel. Smärtlindring för tik med valpar är ett omdiskuterat och känsligt ämne med många subjektiva uppfattningar. Det är ett svårt område där veterinären vid val av analgetika måste väga tikens nytta mot valparnas säkerhet eftersom att valparna kan exponeras indirekt, intrauterint och efter födseln via mjölken (Mathews, 2008).

Läkemedel kan passera placentan och nå fostret genom diffusion eller aktiv transport. Fettlösliga, oladdade molekyler passerar biologiska membran lättare än laddade, vattenlösliga molekyler. Tikens och fostrets pH har betydelse för den transplacentala transporten, fram för allt för svaga syror och baser som har ett pKa-värde nära plasmans pH. Transport av läkemedel till mjölken sker också genom diffusion eller aktiv transport. Passiv diffusion är vanligast och direkt korrelerad till läkemedlets koncentration i plasma och mjölk då det styrs av en koncentrationsgradient. Fettlösliga, icke plasmaproteinbundna läkemedel passerar lättare till mjölken än vattenlösliga och bundna. Svaga baser stannar kvar i mjölken, som har ett lägre pH än plasma. Generellt brukar läkemedelskoncentrationen vara lägre i mjölk än i moderns plasma (Loebstein et al., 1997).

I Sverige är opioider det vanligaste valet av analgetika vid kejsarsnitt och av opioiderna är buprenorfin vanligast och därefter petidin. Opioider administreras vanligen som en engångsdos perioperativt, efter att den sista valpen har tagits ut ur livmodern, men även preoperativ behandling förekommer. Förutom opioider används också icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) för analgesi vid kejsarsnitt. Karprofen är vanligast men även meloxicam används. NSAID används framförallt postoperativt för att förlänga analgesin hos tikar som inte ska ge di. På universitetdjursjukhuset i Uppsala behandlas tikar, efter individuell risk- nyttovärdering, vanligen med buprenorfin om valparna ska dia och buprenorfin tillsammans med NSAID om tiken inte ska ge di (Wählberg, 2014).

Syfte

Litteraturstudiens syfte är att undersöka vilka risker som finns för valpar, vid smärtlindrande systemisk behandling av tik, i samband med kejsarsnitt och digivning samt om det går att utvärdera säkerheten för valparna utifrån de studier som finns gjorda inom området. Författaren har valt att fokusera litteraturstudien på opioider och NSAID eftersom att det är dessa läkemedel som används för systemiskt inducerad analgesi i samband med kejsarsnitt på hund (Wählberg, 2014).

MATERIAL OCH METODER

För den här litteraturstudien har författaren använt databaserna Web of Science och Epsilon. Dessa sökord användes i olika kombinationer: smärtlindring, kejsarsnitt, hund, pain, analgesic, analgesia, dog, canine, bitch, puppy, puppies, whelp*, pregnant, labour, cesarean section, lactating, opioid*, nsaid, non-steroid anti-inflammatory drugs, methadone, metadon, morphine, morfin, buprenorphine, buprenorfin, naloxone, naloxon, tramadol, pethidine, petidin, meperidine, pharmacokinetic*, pharmacodynamic*, milk, placenta, carprofen, karprofen och meloxicam.

Relevanta artiklar sorterades ut efter granskning av sammanfattningarna från de artiklar som sökningarna resulterade i. Från relevanta artiklar användes referenslistorna för att hitta fler tillämpliga artiklar. Författaren har även använt referenslitteratur från veterinärprogrammet på Sveriges Lantbruksuniversitet.

LITTERATURÖVERSIKT

Opioider

Verkningsmekanism

Opioider verkar smärtstillande genom att hämma adenylatcyklas, som är ett resultat av opioidens bindning till G-proteinkopplade receptorer. Opioider aktiverar även kaliumjonkanaler samt inhiberar spänningsberoende kalciumkanaler, som också bidrar till den smärtstillande effekten. I ryggmärgens dorsalhörn finns presynaptiska μ -, κ -, δ -opioidreceptorer som, genom att minska inflödes hastigheten av kalcium, minskar frisättningen av excitatoriska neurotransmittorer. I dorsalsrotsganglion finns även postsynaptiska μ -receptorer som, genom att öka kaliumkanalernas ledningsförmåga, leder till en hyperpolarisation av neuronet och minskad fortledning av den nociceptiva signalen. Nämnade verkningsmekanismer är de främsta anledningarna till opioidernas smärtlindrande effekt (Riviere & Papich, 2009).

Farmakodynamik

Opioider är välanvända läkemedel inom veterinärmedicinen (Riviere & Papich, 2009). De anses relativt säkra att använda och det i kombination med den höga effektiviteten är anledningarna till opioidernas utbredda användning men också egenskaper som kort halveringstid och möjlighet till reversibilitet av effekterna är bidragande orsaker till förskrivningen. Effekten av opioider tillsammans med andra smärtstillande och sedativa läkemedel kan adderas eller vara synergistisk vilket leder till att dosen kan sänkas för varje enskilt läkemedel vilket också gör att risken för biverkningar minskar för varje enskilt läkemedel. Därför används ofta opioider i kombination med andra läkemedel. Till exempel ger epidural administrering av morfin och bupivakain tillsammans en längre duration av den analgetiska effekten jämfört med bara morfinbehandling (Hendrix et al., 1996). Kongara et al. (2012) visade att preoperativ behandling med morfin 0,5 mg/kg subkutant (s.c.) eller tramadol 0,3 mg/kg s.c. gav samma analgetiska svar efter ovariohysterektomi på hund, men att en låg dos morfin 0,1 mg/kg s.c. preoperativt tillsammans med tramadol 0,3 mg/kg intravenöst (i.v.) postoperativt gav bättre smärtlindring än enbart preoperativ administrering av substanserna.

Preoperativ behandling med opioider ger bättre analgesi än postoperativ behandling. Lascelles et al. (1997) delade in 40 hundar i tre grupper varpå de genomgick ovariohysterektomi. En grupp fick petidin preoperativt, grupp två fick petidin postoperativt och grupp tre fick placebo. Resultaten visade att gruppen som fick petidin preoperativt hade signifikant lägre värden på en visuell analog smärtskala än de andra två grupperna vilka det inte var någon signifikant skillnad mellan. Genom att mäta nociceptiva tröskelvärden fann författarna att alla grupper hade utvecklat hyperalgesi runt operationssåret men att hyperalgesin var lägst hos de hundar till vilka petidin administrerats preoperativt.

Kraftig smärta bör behandlas med fullständiga μ -agonister eftersom de fullständiga μ -agonisterna anses ha högre efficacy än ofullständiga agonister. Exempel på fullständiga agonister är morfin, metadon och petidin. Mild till medelmåttig smärta kan behandlas med agonister, partiella agonister eller blandade agonist-antagonister på μ -receptorn. Buprenorfin är ett exempel på en partiell agonist. Naloxon är en opioidantagonist med störst aktivitet på μ -receptorn. Naloxon används som antidot till opioider, främst för att motverka oönskade effekter av aktivering av μ -agonister. Exempel på oönskade effekter kan vara sänkning av hjärtats minutvolym, illamående, ökad tonus i urinsfinkter, minskad urinproduktion och minskad motilitet i mage och tarm. Agonister på μ -receptorn ger dessutom en dosberoende andningsdepression (Riviere & Papich, 2009).

Farmakokinetik

Opioider har mycket låg oral biotillgänglighet (Riviere & Papich, 2009). Till exempel har den morfins orala biotillgänglighet fastställts till 5,31 % hos hund (Kukanich et al., 2005). De farmakokinetiska egenskaperna skiljer sig åt mellan opioider. Halveringstiden varierar från mindre än en timme till flera timmar (tabell 1). Minnesvärt är att farmakokinetiken kan förändras vid exempelvis anestesi.

Tabell 1. Terminal halveringstid för några vanliga opioider på hund

Studie	Substans	Receptor	Antal hundar i studien	Halveringstid efter i.v. administrering
Kukanich et al., 2005	Morfin	μ -, κ -agonist	6	1.16 \pm 0.15 h
Krotscheck et al., 2008	Buprenorfin	partiell μ -agonist	6	4.50 \pm 2.17 h
Ingvast-Larsson et al., 2010	Metadon	μ -agonist	9	3.9 \pm 1.0 h
Ritschel et al., 1987	Petidin	μ -agonist	6	0.75 \pm 0.14 h
Kukanich et al., 2004	Tramadol	μ -agonist	6	0.80 \pm 0.12 h
Pace et al., 1979	Naloxon	μ -antagonist	5	1.19 \pm 0.15 h

Transplacental transport av opioider

Tyvär saknas det studier som undersöker i vilken omfattning opioider passerar hundens placenta. Däremot finns det studier gjorda på människor med syfte att undersöka hur smärtlindring i samband med förlossning kan komma att påverka barnet.

Buprenorfin passerar troligen placentan genom passiv diffusion. Areal under koncentrations-tidskurvan ökar med ökad dos hos människor. Buprenorfins överföring till fostrets cirkulation är låg, under 10 % hos människa. Detta har undersökts in vitro på placenta som isolerades direkt efter en normal förlossning och hölls i ett system som efterliknar kroppens eget. Författarna fann också, i samma studie, att buprenorfin deponeras i placentans intervilliösa utrymme som därmed fungerar som en depå varifrån buprenorfin sakta frigörs (Nanovskaya et al., 2002).

Morfinkoncentrationen i funiculus umbilicalis är direkt korrelerad till dosen morfin och tid till provtagningen där koncentrationen av morfin i funiculus umbilicalis sjunker med ökad tid till provtagningen. Vid intramuskulär injektion av diamorfin (pro-drug för morfin) hos människa ses snabbt en morfinoxponering hos fostret. Detta studerades av Rawal et al. (2007) där ett blodprov togs från placentan direkt efter normal födsel hos 100 kvinnor. Naloxon påverkar inte överföringen av morfin till fostret eller clearance av morfin (Kopecky et al, 1999).

Transport av opioider till mjölk

Opioiders transport till mjölk är undersökt hos människa men författaren kan inte hitta några studier där opioidkoncentrationer i mjölk är undersökt hos hundar. För att undersöka transporten av opioiden metadon till mjölk hos människa fick i en studie fick åtta kvinnor 40-105 mg metadon per dag, varav fyra av dessa fick doser över 80 mg per dag vilket författarna menar är höga doser (Begg et al., 2001). Koncentrationerna i mjölken av metadons båda stereoisomerer R och S uppmättes till 42-259 µg/L respektive 26-126 µg/L. Medelvärde på neonatalens relativa dos var, för R- och S-metadon tillsammans, 2,8 % av mammans dos. Mätningar av mammans dos och koncentrationen i mjölken visade att dessa inte var korrelerade. Resultaten förstärks då Jansson et al. (2007) visade att metadonkoncentrationen i mjölk hos människa är låg men inte korrelerad till dosen mamman behandlats med.

I en annan studie undersöktes koncentrationen av morfin samt koncentrationen av M6G- (aktiv morfinmetabolit) i kolostrum hos människa. I studien deltog sju kvinnor som fick patientkontrollerad analgesi vid kejsarsnitt. De intravenösa doserna uppgick till 0,92 mg/kg. Plasmakoncentrationerna av morfin och M6G var < 274 ng/mL respektive 974 ng/mL hos kvinnorna. Morfin och/eller M6G kunde bara påvisas i mjölken hos tre kvinnor. Koncentrationerna i mjölken uppgick då till 48 ng/mL respektive 1084 ng/mL (Baka et al., 2002).

Opioiders påverkan på valpar

Agonister på µ-opioidreceptorn ger en andningsdämpande effekt på valpar (Riviere & Papich, 2009). Andningsdepressionen är dock möjlig att reversera med µ-receptorantagonisten

naloxon. Om valparna är andningspåverkade till följd av att tiken har fått opioidbehandling finns det en klinisk praxis (som såvitt författaren kunnat utröna inte undersökts i kliniska eller experimentella studier) att en droppe naloxon administreras under tungan på valparna (Mathews, 2008). Upprepad behandling med naloxon kan vara nödvändig då durationen av μ -receptoragonisten kan vara längre än durationen för naloxon, beroende på vilken agonist som används. Sambandet mellan naloxon och buprenorfin är undersökt och visar att naloxon reverserar andningsdepression fort men påverkar inte buprenorfins disposition (Yassen et al., 2007). Distributionen av buprenorfin till hjärnan tycks vara det hastighetsbestämmande steget för andningsdepression då buprenorfin har en längre halveringstid för biofas-distributionen än halveringstid för receptordissociationen. Att administrera naloxon genom infusion kan vara en effektiv behandling för att motverka andningsdepression orsakad av μ -receptoragonister då det ger större möjlighet att undvika fluktuationer i plasmakoncentrationen av naloxon och säkerställa kontinuerlig effekt under den tid opioidreceptoragonisten är farmakologiskt aktiv.

Det finns viss evidens för att behovet av intensivvård av nyfödda på grund av morfinorsakade oönskade effekter är signifikant korrelerad till morfinkoncentrationen i funiculus umbilicalis (Rawal et al., 2007). Fjorton av 100 nyfödda barn behövde intensivvård efter att 7,5 mg diamorfin administrerats intramuskulärt (i.m.) till kvinnan innan förlossningen. Samtliga barn behandlades med syrgas men ingen bedömdes ha behov av naloxonbehandling. Samtidigt pekar studien av Nanovskaya et al. (2002) mot att en terapeutisk dos av buprenorfin till den havande kvinnan inte behöver ha några indirekta effekter på fostret.

Hos hund minskar känsligheten för opioider under den första levnadsmånaden (Bragg et al., 1995; Luks et al., 1998). Valpars sensitivitet för morfin och fentanyl, vid opioidinducerad anestesi, minskar med ökad ålder vilket betyder att nyfödda valpar kräver en lägre dos än den månadsgamla valpen (Luks et al., 1998). Andningsdämpande effekten av morfin och fentanyl minskar signifikant med ökad ålder hos valpar (Bragg et al., 1995). Morfindosen som krävs för att dämpa andningen med 50 % (ED_{50}) ökar tiofalt första levnadsmånaden, från cirka 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ till cirka 10 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Motsvarande fentanyldos är cirka 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ till cirka 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Ökningen av ED_{50} sker exponentiellt mot ökad ålder. När den andningsdeprimerande effekten har framkallats är återhämtningstiden inte signifikant skild mellan åldersgrupperna. Mediantiden från dubbel ED_{50} -dos till återhämtning av andningen till det normala har beräknats vara 104 minuter för morfin och 26 minuter för fentanyl.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

NSAID inhiberar cyklooxygenas (COX), ett enzym som katalyserar reaktionen av arakidonsyra till prostanoider (Mathews, 1996). Prostaglandiner och tromboxaner är exempel på prostanoider. Dessa substanser är mediatorer vid inflammation och amplifierar nocieptiva signaler. Cyklooxygenas finns i två isoformer: COX-1 och COX-2 (Vane & Botting, 1998). Bindningsplasterna för NSAID och naturliga substrat skiljer sig åt för enzymerna. COX-2 finns återfinns normalt hos celler i låg nivå men induceras vid inflammation av proinflammatoriska substanser. COX-1 upprätthåller flera fysiologiska funktioner genom prostaglandinsyntesen. COX-1 skyddar magsäcken genom syntes av prostaglandiner. Prostaglandiner stimulerar sekretionen av mukus, minskar magsyrasekretionen och verkar

vasodilaterande i magslemhinnans mukosa. Prostaglandiner verkar också vasodilaterande i njuren. Renal ischemi kan därför drabba patienter med nedsatt njurfunktion, hjärtsvikt, levercirros med flera sjukdomar vid behandling med COX-1-hämmare.

Farmakodynamik

NSAID är precis som opioider väl använda läkemedel inom veterinärmedicinen. Jämfört med opioider har NSAID generellt en längre verkningsstid. NSAID ger inte heller de centralnervösa depressionerna som opioider kan ge. Dessa egenskaper bidrar till att NSAID ofta används för att förlänga smärtlindringen - som ofta är initierad av opioider (Riviere & Papich, 2009).

Karprofen och meloxicam är NSAID som förekommer i samband med kejsarsnitt på hund i Sverige (Wählberg, 2014). Substanserna ger, var och en för sig själv, tillräcklig postoperativ analgesi efter ovariohysterektomi på hund under åtminstone de första tre dyggen vilket undersöktes i en kontrollerad prospektiv studie där hundar fick meloxicam eller karprofen via injektion preoperativt och därefter meloxicam som oral suspension en gång dagligen eller karprofen som tablett två gånger dagligen (Leece et al., 2005). Hundarna fick även acepromazin och metadon preoperativt, induktion via propofol eller thiopenton samt isofluran som underhåll. Smärtan graderades av tränade och erfarna personer med en visuell analog smärtskala.

Farmakokinetik

NSAID är svaga organiska syror som absorberas i stor omfattning vid oral administrering (Riviere & Papich, 2009). Plasmaproteinbindningsgraden är hög, många gånger över 95 % (Galbraith & McKellar, 1996). Den höga plasmaproteinbindningsgraden gör att NSAID återfinns i hög koncentration i inflammatoriskt exsudat som är rikt på plasmaproteiner (Riviere & Papich, 2009). Det inflammatoriska exsudatet kan till och med innehålla mer NSAID än plasman.

Till skillnad från opioider har NSAID en hög oral biotillgänglighet (Riviere & Papich, 2009). Biotillgängligheten för meloxicam är 90 % efter administration *per os* till hund (Mahmood & Ashraf, 2010). Karprofen absorberas likt meloxicam nästan fullständigt (Schmitt & Guentert, 1990). Halveringstiden för meloxicam är ungefär dubbelt så lång som halveringstiden för karprofen, cirka 24 respektive 12 timmar (Schmitt & Guentert, 1990; Nautrup & Horstermann, 1999).

Transport av NSAID till mjölk

Distributionen av NSAID till mjölk, i ett icke inflammerat juver, är låg (Riviere & Papich, 2009). År 2012 undersökte en veterinärstudent hur mycket karprofen som utsöndrades via mjölken i sitt examensarbete om karprofenbehandling av lakterande tik (Persson, 2012). På grund av oron som fanns hos förskrivande veterinärer att använda ett preparat där säkerheten inte är utvärderad hos hund fick studenten endast två hundar till studien trots att hon ville ha med tio. Av studien framkom att karprofen återfanns i väldigt liten mängd i mjölken hos dessa två hundar. Som högst var koncentrationen av karprofen i mjölken 3,65 ng/ml. Tikarnas dagliga dos var 4 mg/kg.

Påverkan av NSAID på nyfödda

Påverkan av NSAID på prematurt födda barn har studerats mycket bland annat för att dessa barn kan drabbas av persisterande ductus arteriosus, vilket behandlas med NSAID. Även prematura förlossningsvärkar och polyhyramnios hos människor behandlas med NSAID (Cuzzolin et al., 2001). Tyvärr saknas studier för hur valpar kan påverkas negativt av NSAID.

Det råder delade meningar om persistent pulmonell hypertension (PPHN) hos neonatala barn har ett samband med prenatal exponering för NSAID (Alano et al., 2001; Van Marter et al., 2013). Förra året publicerades en stor kontrollerad studie som baserades på intervjuer av 377 kvinnor med barn födda med PPHN och 836 kontroller (kvinnor med barn utan PPHN) (Van Marter et al., 2013). Författarna konkluderade att prenatal exponering för NSAID inte påverkar risken för PPHN. Samtidigt finns det en äldre studie som påvisar ett signifikant samband mellan prenatal exponering för NSAID och PPHN (Alano et al., 2001). I den studien var odds ratio 21,47 att barnet drabbas av PPHN om minst en NSAID kunde detekteras i mekonium. I den senare studien ingick 40 barn med PPHN och 61 friska kontroller.

Prenatal exponering för NSAID har visat sig ge nefrotoxicitet hos fostret i sällsynta fall hos människor (Cuzzolin et al., 2001). Detsamma gäller exponering för NSAID under de första levnadsdagarna. En signifikant ökad flödesresistens i njurarna tillsammans med en minskad urinflödes hastighet har även observerats hos 5-8 dagar gamla kaniner som fått oselektiva NSAID (Guignard, 2002). En ökad flödesresistens ger en minskad genomblödning och minskad glomerulär filtrationshastighet. Hos prematura barn har, förutom ovan nämnda effekter av NSAID, även persisterande ductus arteriosus, intrakraniala blödningar och nekrotiserande enterokolit observerats (Cuzzolin et al., 2001).

DISKUSSION

Vid samtliga opioidpreparat för hund i FASS VET anges texten: *”säkerheten för djurslaget har inte fastställts under dräktighet och digivning”*. Vid preparat innehållande den aktiva substansen buprenorfin finns även texten: *”skall ej användas preoperativt för kejsarsnitt”*. Buprenorfin anges här också vara andningsdämpande för valpar. Att opioider är just andningsdämpande anses allmänt accepterat. Nanovskaya et al. (2002), som undersökte buprenorfins transplacentala transport hos människor, menar dock på att en terapeutisk engångsdos inte behöver ha några negativa effekter på foster eftersom bara en liten del passerar placentan. Den studien undersökte emellertid inte hur och i vilken omfattning foster påverkades.

Många av studierna är utförd på människa och resultaten kan inte alltid direktöverföras till hund. Till exempel har hunden och människan inte samma typ av placenta, vilket utgör en svårighet då transplacental transport av läkemedel och påverkan på foster kan skilja sig mellan arterna (Leiser & Kaufmann, 1993). Hunden har en så kallad zonär placenta eller gördelplacenta med kontaktzonen, mellan tiken och fostret, format som en gördel runt fostret med dess fosterhinnor. Integreringen av tikens och fostrets vävnader har en lammelar uppbyggnad. Hos hund bryts tikens epitel och subepiteliala bindväv ned av fostrets invasiva

blastocyster, och fostrets trofoblaster kommer därför i nära kontakt med tikens endotel, så kallad endoteliochorial placenta. Det finns fyra vävnadslager som skiljer fostrets blod från tikens; fostrets endotel, bindväv och trofoblaster, samt tikens endotel. Människan har istället en discoidal, villös placenta med hemomonochorial uppbyggnad där bara fostrets endotel, bindväv och trofoblaster skiljer fostret och mammans blod åt. Det kan möjligen vara så att vissa läkemedel passerar den ena typen av placenta i större utsträckning. Även utsträckningen av olika läkemedels ansamling i placentan kan delvis tänkas bero på typen av placenta.

Opioider passerar placentan och ger andningsdepression hos människor och det finns goda skäl att anta fallet är så även hos hund, även om det senare inte är studerat i detalj, eftersom att valpar också har rapporterats andningsdeprimerade efter kejsarsnitt då tiken premedicinerats med opioider (Mathews, 2008). Att inleda opioidbehandling av tiken efter att den sista valpen är förlöst är ett sätt att undvika andningsdepression orsakad av opioider och därmed öka säkerheten för valparna, vilket det också finns viss evidens för (Wählberg, 2014). Om hänsyn bara tas till opioidexponeringen i samband med kejsarsnittet går det att resonera att premedicinering inför kirurgin tycks medföra större välfärdsvinster för tiken eftersom premedicinering med opioider minskar graden av hyperalgesi postoperativt jämfört med perier eller postoperativ opioidbehandling (Lascelles et al., 1997). Det finns studier som visar hur valpar påverkas vid vissa opioidkoncentrationer men författaren till den här litteraturstudien hittar ingen uppgift i litteraturen angående i vilken omfattning opioider passerar placentan hos hund. Det vore en bra ingång för framtida forskning då hundens placenta skiljer sig från människans. Om någon typ av opioid inte passerar placentan vid kliniska doser inför kejsarsnitt av tik är premedicinering med den opioiden ett bra alternativ för såväl tiken som valparna. Skulle det förhålla sig så att samtliga opioider passerar hundens placenta och riskerar att påverka valparna negativt är en tänkbar vetenskaplig fortsättning att undersöka i vilken omfattning de passerar placentan samt att studera potensen och effektiviteten för de olika opioiderna i relation till de önskade effekterna på valparna förutsatt att studier av den karaktären är genomförbara av djurförsöksetiska skäl. Därefter går det eventuellt att fastställa ett protokoll med premedicinering inför kejsarsnitt som innebär god analgesi för tiken med hög säkerhet för valparna.

Opioider utsöndras i liten mängd i mjölken. Det tillsammans med opioiders låga orala biotillgänglighet kan betyda att de diande valparna inte tar upp nog mycket läkemedelssubstanser från mjölken för att det ska påverka dem. Tyvärr saknas studier som mäter opioidkoncentrationerna i mjölk på hund. Baka et al, (2002) beskriver morfindosen, som nyfödda barn kan tänkas få i sig via kolostrum, som mycket låg och menar att mammorna kan amma sina nyfödda barn efter rutindos av morfin i samband med kejsarsnitt. Samtidigt är opioidintoxikation rapporterat hos nyfött barn efter amning då mamman har behandlats med opioider (Timm, 2013).

I litteraturen saknas tillförlitliga data om optimal administrationsväg, dosering och dosintervall för naloxon på valp. En klinisk praxis är att administrera naloxon sublingualt till valpar som är andningspåverkade trots att det finns stöd för att naloxon kan vara lämpligast att administrera via infusion för att upprätthålla en terapeutisk koncentration i blodet under hela tiden som vapen är andningsdeprimerad av opioiden (Yassen et al., 2007; Mathews,

2008). Att administrera naloxon till valpar via infusion är praktiskt svårt att genomföra om inte valparna hålls separerade från tiken och kullsyskon. Sublingual administrering av naloxon kan därför vara att föredra då valparna kan hållas tillsammans samt fritt kunna dia. Samtidigt bör det påpekas att halveringstiden för naloxon kan vara kortare än för många opioider och att det därför kan krävas upprepade doser av naloxon. Buprenorfin har till exempel en halveringstid som är flera gånger längre än halveringstiden för naloxon hos hund (tabell 1). Vid sublingual administration finns också risk för att dosen, helt eller delvis, sväljs innan den absorberats via munslemhinnan och biotillgängligheten för naloxon efter administration *per os* är inte undersökt på valp.

Enligt FASS VET är användning av samtliga NSAID till hund under dräktighet och digivning kontraindicerat. Anledningen anges vara att säkerheten hos dessa preparat inte är utvärderad. Vid preparat med karprofen som aktiv substans finns även angivet: *"karprofen passerar över till mjölk och ska ej ges till lakterande tikar"*. Persson (2012) kom dock fram till att koncentrationen av karprofen i mjölk hos hund är väldigt låg, < 3,65 ng/ml. Det är tveksamt om en valp erhåller terapeutiska koncentrationer efter den låga exponeringen som digivningen ger även om det saknas experimentella eller kliniska studier som stödjer den hypotesen. Dessutom, tråkigt nog, ingick bara två hundar i studien vilket är otillräckligt för att kunna dra säkra slutsatser av resultatet. Däremot är det en bra pilotstudie som ger incitament för mer omfattande experimentella studier. Förhoppningsvis kommer studien göras om med ett större antal hundar för att utvärdera dosen som den diande valpen får i sig av olika NSAID och i vilken plasmakoncentration läkemedlet återfinns i valpen. En god evidens för att NSAID-behandling av digivande tik inte ger någon påverkan på valparna skulle högt sannolikt vara en djurvälståndsvinst, bland annat för att risk-nyttovärderingen blir enklare för den förskrivande veterinären och fler tikar skulle säkerligen behandlas postoperativt efter kejsarsnitt. Till skillnad från opioider anses NSAID ha hög oral biotillgänglighet (Schmitt & Guentert, 1990; Mahmood & Ashraf, 2010). Ur den aspekten kan opioider vara att föredra vid postoperativ smärtlindring av digivande tik. De negativa effekterna av dessa läkemedel måste dock också vägas mot varandra. Till exempel kan andningsdepression tänkas vara allvarligare än en liten risk för nedsatt njurfunktion, vilket i detta fall skulle tala för en användning av NSAID. Opioider anges också kunna vara sederande för tiken (Riviere & Papich, 2009) vilket skulle kunna vara hämmande för omhändertagandet av valparna.

Anledningen till att opioider och NSAID ändå används i stor utsträckning vid kejsarsnitt (Wåhlberg, 2014), trots kontraindikationerna i FASS VET, tolkar författaren till den här litteraturstudien som att det saknas lämplig analgetika som dessutom vetenskapligt bevisats vara säkert för valparna. Slutsatsen är att det finns risker för valparna vid behandling av tiken med både opioider och NSAID i samband med kejsarsnitt. Forskning är gjord på flera djurslag som har identifierat de huvudsakliga riskerna. Däremot saknas det studier på just hund som visar hur stora riskerna är och valparnas säkerhet kan därför inte fastställas. Författaren tycker att det skulle vara intressant med forskning som undersöker i vilken omfattning opioider och NSAID passerar placentan och i vilken mängd opioider och NSAID utsöndras via mjölken hos hund. Särskilt intressant är att mäta den diande valpens exponering för dessa läkemedel för att säkrare bedöma risken för oönskade effekter. Författaren tycker att perioperativ smärtlindring i samband med kejsarsnitt är ett fungerande alternativ men att det

av djurvälståndsskäl är önskvärdt att genom framtida forskning sträva efter att etablera en preoperativ smärtlindring som passar både tik och valpar för att tiken ska få så god analgesi som möjligt. Den allra största problematiken, som författaren ser det, är den uteblivna postoperativa analgesin för digivande tikar. Tiken är uppenbart smärtpåverkad i flera dygn efter ett kejsarsnitt (Leece et al. 2005) men med dagslägets kontraindikationer för alla opioider och NSAID får tikarna sällan någon postoperativ smärtbehandling (Wahlberg, 2014). Författarens förhoppning är att framtida forskning ska ge konsensus i ett behandlingsprotokoll som ger utmärkt analgesi för tiken, under och efter kejsarsnitt, samtidigt som det är säkert för valparna. Självklart ska inte valparna utsättas för onödig fara men samtidigt är det synd om alla tikar som kanske lider i onödan för att valparnas säkerhet vid NSAID- och opioidbehandling av tiken inte har studerats.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Alano M.A., Ngougma E., Ostrea E.M. & Konduri G.K. (2001). Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*, vol. 107 (3), ss. 519-523.
Tillgänglig: <http://pediatrics.aappublications.org/content/107/3/519.short> [2014-04-13]
- Baka N.E., Bayoumeu F., Boutroy M.J. & Laxenaire M.C. (2002). Colostrum morphine concentrations during postcesarean intravenous patient controlled analgesia. *Anesthesia & Analgesia*, vol. 94 (1), ss. 184-187.
Tillgänglig: http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2002/01000/Colostrum_Morphine_Concentrations_During.35.aspx [2014-04-05]
- Begg E.J., Malpas T.J., Hackett L.P. & Ilett K.F. (2001). Distribution of R- and S-methadone into human milk during multiple medium to high oral dosing. *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 52 (6), ss. 681-685.
Tillgänglig: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.0306-5251.2001.01506.x/full> [2014-04-05]
- Bergström A., Nødtvedt A., Lagerstedt A. & Egenvall A (2006). Incidence and breed predilection for dystocia and risk factors for cesarean section in a swedish population of insured dogs. *Veterinary Surgery*, vol. 35 (8), ss. 786-791.
Tillgänglig: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-950X.2006.00223.x/abstract> [2014-04-05]
- Bragg P., Zwass M.S., Lau M. & Fisher D.M. (1995). Opioid pharmacodynamics in neonatal dogs: differences between morphine and fentanyl. *Journal of Applied Physiology*, vol. 79 (5), ss. 1519-1524.
Tillgänglig: <http://jap.physiology.org/content/79/5/1519.long> [2014-04-05]
- Cuzzolin L., Dal Cerè M. & Fanos V. (2001). NSAID-induced nephrotoxicity from the fetus to the child. *Drug Safety*, vol. 24 (1), ss. 9-18.
Tillgänglig: <http://link.springer.com/article/10.2165/00002018-200124010-00002> [2014-04-13]
- FASS VET. (2014-04-29). *Fass djurläkemedel*.
http://www.fass.se/LIF/startpage.jsessionid=15e5DzkMrmffeaPK_c55By0B8xV0uUbhelvvyCXmZJONmT3fQa7y!-1230433556?userType=1 [2014-05-01]
- Galbraith E.A. & McKellar Q.A. (1996). Protein binding and in vitro serum thromboxane B2 inhibition by flynixin meglumine and meclofenamic acid in dog, goat and horse blood. *Research in Veterinary Science*, vol. 61 (1), ss. 78-81.
Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034528896901150> [2014-04-13]
- Guignard J.P. (2002). The adverse renal effects of prostaglandin-synthesis inhibitors in the newborn rabbit. *Seminars in Perinatology*, vol. 26 (6), ss. 398-405.
Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146000502800623> [2014-04-13]
- Hendrix P.K., Raffé M.R., Robinson E.P., Felice L.J. & Randall D.A. (1996). Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for postoperative analgesia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 209 (3), ss. 598-607.
Tillgänglig: <http://europepmc.org/abstract/MED/8755978> [2014-04-05]

- Ingvast-Larsson C., Holgersson A., Bondesson U., Lagerstedt A. & Olsson K. (2010). Clinical pharmacology of methadone in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, vol. 37 (1), ss. 48-56.
Tillgänglig: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-2995.2009.00476.x/abstract> [2014-04-05]
- Jansson L.M., Choo R.E., Harrow C., Velez M., Schroeder J.R., Lowe R. & Huestis M.A. (2007). Concentrations of methadone in breast milk and plasma in the immediate perinatal period. *Journal of Human Lactation*, vol. 23 (2), ss. 184-190.
Tillgänglig: <http://jhl.sagepub.com/content/23/2/184> [2014-04-05]
- Kongara K., Chambers J.P. & Johnson C.B. (2012). Effects of tramadol, morphine or their combination in dogs undergoing ovariohysterectomy on peri-operative electroencephalographic responses and post-operative pain. *New Zealand Veterinary Journal*, vol. 60 (2), ss. 129-135.
Tillgänglig: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00480169.2011.641156#.U0KJZSgXvoE> [2014-04-05]
- Kopecky E.A., Simone C., Knie B. & Koren G. (1999). Transfer of morphine across the human placenta and its interaction with naloxone. *Life Sciences*, vol. 65 (22), ss. 2359-2371.
Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320599005032> [2014-04-05]
- Krotscheck U., Boothe D.M. & Little A.A. (2008). Pharmacokinetics of buprenorphine following intravenous administration in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, vol. 69 (6), ss. 722-727.
Tillgänglig: <http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/ajvr.69.6.722> [2014-04-05]
- Kukanich B., Lascelles B.D.X. & Papich M.G. (2005). Pharmacokinetics of morphine and plasma concentrations of morphine-6-glucuronide following morphine administration to dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 28 (4), ss. 371-376.
Tillgänglig: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2885.2005.00661.x/abstract> [2014-04-05]
- Kukanich B. & Papich M.G. (2004). Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 27 (4), ss. 239-246.
Tillgänglig: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2885.2004.00578.x/abstract> [2014-04-05]
- Lascelles B.D.X., Cripps P.J., Jones A. & Waterman A.E. (1997). Post-operative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. *Pain*, vol. 73 (3), ss. 461-471.
Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304395997001413> [2014-04-05]
- Leece E.A., Brearley J.C. & Harding E.F. (2005). Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, vol. 32 (4), ss. 184-192.
Tillgänglig: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-2995.2005.00207.x/full> [2014-04-13]
- Leiser R. & Kaufmann P. (1993). Placental structure: in a comparative aspect. *Experimental and Clinical Endocrinology*, vol. 102 (3), ss. 122-134.

- Loebstein R., Lalkin A. & Koren G. (1997). Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 33 (5), ss. 328-343.
Tillgänglig: <http://link.springer.com/article/10.2165/00003088-199733050-00002> [2014-04-13]
- Luks A.M., Zwass M.S., Brown R.C., Lau M., Chari G. & Fisher D.M. (1998). Opioid-induced analgesia in neonatal dogs: pharmacodynamic differences between morphine and fentanyl. *The Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, vol. 284 (1), ss. 136-141.
Tillgänglig: <http://jpet.aspetjournals.org/content/284/1/136.long> [2014-04-05]
- Mahmood K.T. & Ashraf M. (2010). Absolute bioavailability of oral meloxicam in healthy dogs. *The Journal of Animal & Plant Sciences*, vol 20 (3), ss. 193-196.
Tillgänglig:
<http://www.cabdirect.org/abstracts/20113000399.html?resultNumber=0&q=title%3A%28ABSOLUTE+BIOAVAILABILITY+OF+ORAL+MELOXICAM+IN+HEALTHY+DOGS+%29+AND+sn%3A%281018-7081%29> [2014-04-12]
- Mathews K.A. (1996). Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats. *Canadian Veterinary Journal*, vol. 37 (9), ss. 539-545.
Tillgänglig: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1576369/> [2014-04-13]
- Mathews K.A. (2008). Pain management for the pregnant, lactating, and neonatal to pediatric cat and dog. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, vol. 38 (6), ss. 1291-1308.
Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561608001514> [2014-04-05]
- Nanovskaya T., Deshmukh S., Brooks M. & Mahmoud S.A. (2002). Transplacental transfer and metabolism of buprenorphine. *The Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, vol. 300 (1), ss. 26-33.
Tillgänglig: <http://jpet.aspetjournals.org/content/300/1/26> [2014-04-05]
- Nautrup B.P. & Horstermann D. (1999). Pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects of the non-steroidal anti-inflammatory drug meloxicam in dogs. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, vol. 106 (3), ss. 94-100.
Tillgänglig: <http://europepmc.org/abstract/MED/10220944> [2014-04-13]
- Pace N.L., Parrish R.G., Lieberman M.M., Wong K.C. & Blatnick R.A. (1979). Pharmacokinetics of naloxone and naltrexone in the dog. *The Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, vol. 208 (2), ss. 254-256.
Tillgänglig: <http://jpet.aspetjournals.org/content/208/2/254.long> [2014-04-05]
- Persson A. (2012). Carprofen som postoperativ smärtlindring vid kejsarsnitt på hund. Examensarbete, Sveriges Lantbruksuniversitet, Uppsala.
Tillgänglig: http://stud.epsilon.slu.se/4178/13/persson_a_120508.pdf [2014-04-14]
- Rawal N., Tomlinson A.J., Gibson G.J. & Sheehan T.M.T. (2007). Umbilical cord plasma concentrations of free morphine following single-dose diamorphine analgesia and their relationship to dose-delivery time interval, Apgar scores and neonatal respiration. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 133 (1), ss. 30-33.
Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211506004581> [2014-04-05]
- Ritschel W.A., Neub M. & Denson D.D. (1987). Meperidine pharmacokinetics following intravenous, peroral and buccal administration in beagle dogs. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 9 (12), ss. 811-815.
Tillgänglig: <http://europepmc.org/abstract/MED/3441166> [2014-04-05]

- Riviere J.E. & Papich M.G. (2009) *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 9. ed. Ames: Iowa. Wiley-Blackwell.
- Schmitt M. & Guentert T.W. (1990). Biopharmaceutical evaluation of carprofen following single intravenous, oral, and rectal doses in dogs. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, vol. 11 (7), ss. 585-594.
Tillgänglig: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdd.2510110704/abstract> [2014-04-12]
- Timm N.L. (2013). Maternal use of oxycodone resulting in opioid intoxication in her breastfed neonate. *The Journal of Pediatrics*, vol. 162 (2), ss. 421-422.
Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347612010050> [2014-05-06]
- Van Marter L.J., Hernandez-Diaz S., Werler M.M., Louik C. & Mitchell A.A. (2013). Nonsteroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*, vol. 131 (1), ss. 79-87.
Tillgänglig: <http://pediatrics.aappublications.org/content/131/1/79.full> [2014-04-13]
- Vane J.R. & Botting R.M. (1998). Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflammation Research*, vol. 47 (2), ss. 78-87.
Tillgänglig: <http://link.springer.com/article/10.1007/s000110050284> [2014-04-13]
- Wählberg S. (2014). Smärtlindring vid kejsarsnitt på tik - en jämförelse av påverkan på tik och valpar. Examensarbete, Sveriges Lantbruksuniversitet, Uppsala.
Tillgänglig: http://stud.epsilon.slu.se/6536/11/wahlberg_s_140324.pdf [2014-04-13]
- Yassen A., Olofsen E., van Dorp E., Sarton E., Teppema L., Danhof M. & Dahan A. (2007). Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the reversal of buprenorphine-induced respiratory depression by naloxone - a study in healthy volunteers. *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 46 (11), ss. 965-980.
Tillgänglig: <http://link.springer.com/article/10.2165/00003088-200746110-00004> [2014-04-05]