

Tiedekunta/Osasto — Fakultet/Sektion		Laitos — Institution	
Matemaattis-luonnontieteellinen tiedekunta		Farmasian laitos	
Tekijä — Forfattare			
Berghäll Minna Maaria			
Työn nimi — Arbets titel			
Levosimendaanin erittyminen ja enterohepaattinen kierto rotalla			
Oppiaine — Läroämne			
Biofarmasia ja farmakokinetiikka			
Työn laji — Arbets art		Aika — Datum	Sivumäärä — Sidoantal
Kokeellinen pro gradu-tutkielma		Toukokuu 1994	72 + 4
Tiivistelmä — Referat			
<p>Levosimendaani on Lääketehtas Orionin kehittämä lääkeaine, joka on tarkoitettu sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Tässä pro gradu-tutkielmassa jatkettiin levosimendaanin farmakokinetiikan tutkimista ja selvitettiin aineen sappeen erittymisen ja enterohepaattisen kierron määrää.</p> <p>Sappeen erittyminen on monille lääkeaineille tärkeä erityisreitti, sillä verenkierrosta maksan ja sappinesteen kautta suolistoon kulkeva lääkeaine voi poistua elimistöstä ulosteen mukana. Lääkeaine voi sappinesteen kautta suoliston alueelle kulkeuduttuaan myös imeytyä uudelleen verenkiertoon. Tapahtumaa kutsutaan enterohepaattiseksi kierroksi. Sen määrä ja merkitys on eri lääkeaineilla erilainen. Yleensä enterohepaattinen kierto aiheuttaa lääkeaineen vaikutuksen pidentymistä ja eliminaation hidastumista.</p> <p>Levosimendaanin aikaisemmat farmakokineettiset tutkimukset sekä osa toksikologisista tutkimuksista on tehty käyttäen rottaa koe-eläimenä, joten rotta valittiin koe-eläimeksi myös sappitutkimuksiin. Eläinten sappitiehyt kanylointiin niiden ollessa anestesiassa, mutta kokeet suoritettiin hereillä olevilla eläimillä niiden noudattaessa normaaleja ravintotottumuksia. Rotille annosteltiin laskimonsisäisesti levosimendaania käyttäen kahta annostasoa, farmakologisesti aktiivista (0,5 mg/kg) ja siihen verrattuna ylisuurta annosta (12,5 mg/kg).</p> <p>Levosimendaanin ja sen metabolittien kokonaiserittyminen sappeen, virtsaan ja ulosteisiin, sekä enterohepaattinen kierto tutkittiin radioaktiivisella hiilellä leimatulla lääkeaineella. Sappeen kautta ulosteisiin erittymisen todettiin virtsaan erittymisen ohella olevan levosimendaanin tärkeä elimistöstä poistumisreitti. Levosimendaani metaboloituu lähes täydellisesti ennen erittymistä. Sappeen erittyminen ei satureidukaan annoksella, vaan päinvastoin suurella annoksella suurempi osuus aineesta poistuu sappinesteen kautta elimistöstä. Tämä voi johtua siitä, että suurella annoksella muodostuu sappeen erittyviä metaboliitteja suhteessa enemmän kuin matalalla annoksella. Levosimendaanin metaboliittien erittely ja niiden suhteellisten osuuksien määrittäminen toisi lisäselvitystä asiaan.</p> <p>Levosimendaanin metaboliitit eivät sappinesteen kautta rotan suolistoon kulkeuduttua imeydy huomattavissa määrin uudelleen verenkiertoon, joten levosimendaanilla ei ole merkittävää enterohepaattista kiertoa.</p> <p>Koe-eläimillä tehtyjen farmakokineettisten tutkimusten tuloksia ei suoraa voi soveltaa ihmiseen, sillä lääkeaineiden kinetiikassa ja erityisesti sappeen erittymisessä on suuria lajikohtaisia eroja. Mahdollisesti sappeen erittyminen on levosimendaanin keskeinen eliminaatioreitti myös ihmisellä.</p>			
Avainsanat — Nyckelord			
levosimendaani, erittyminen, sappeen erittyminen, enterohepaattinen kierto, kanylointi			
Säilytyspaikka — Förvaringsställe			
Muita tietoja — Övriga uppgifter			