

Helsingin yliopisto
Eläinlääketieteellinen tiedekunta
Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto
Eläinlääketieteellinen farmakologia ja toksikologia
Syventävien opintojen tutkielma

**TULEHDUSKIPULÄÄKKEIDEN PERIOPERATIIVINEN
KÄYTTÖ KOIRILLA JA KISSOILLA,
KIRJALLISUUSKATSAUS**

ELK Tiina-Mari Aro
Kevät 2010



Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Laitos Institution – Department Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä/Författare – Author ELK Tiina-Mari Aro			
Työn nimi Arbetets titel – Title Tulehduskipulääkkeiden perioperatiivinen käyttö koirilla ja kissoilla, kirjallisuuskatsaus			
Oppiaine Läroämne – Subject Eläinlääketieteellinen farmakologia ja toksikologia			
Työn laji Arbetets art – Level Syventävien opintojen tutkielma		Aika Datum – Month and year Toukokuu 2010	Sivumäärä Sidoantal – Number of pages 31
Tiivistelmä Referat – Abstract			
<p>Tulehduskipulääkkeitä käytetään koirilla ja kissoilla yleisesti leikkausten ja erilaisten kiputilojen yhteydessä. Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan koirille ja kissoille hyväksytyjä tulehduskipulääkkeitä sekä niiden ominaisuuksia ja vaikutusmekanismeja. Lisäksi selvitetään tulehduskipulääkkeiden tehoa ja turvallisuutta käytettäessä niitä ennen kirurgisia toimenpiteitä, niiden aikana tai välittömästi niiden jälkeen.</p> <p>Koirille ja kissoille perioperatiivisesti käytettäviä tulehduskipulääkkeitä ovat karprofeeni, meloksikaami ja ketoprofeeni. Edellisten lisäksi koirille hyväksytyjä ovat etodolaakki, tepoksaliini, firokoksibi ja derakoksibi.</p> <p>Tulehduskipulääkkeet ovat ei-steroidaalisia lääkkeitä, jotka ovat kipua lievittäviä, kuumetta alentavia sekä tulehdusreaktiota rauhoittavia. Tulehduskipulääkkeet estävät prostanooidien tuotantoa, joita muodostetaan elimistössä tulehdusprosessin aikana. Tämä tapahtuu syklo-oksigenaasientsyymien (COX) eston välityksellä. Syklo-oksigenaasientsyymistä tunnetaan kaksi isoentsyymiä, COX-1 ja COX-2. Epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet estävät molempia COX-entsyymejä (ketoprofeeni). COX-2-painotteiset estävät voimakkaammin COX-1-entsyymiä kuin COX-2-entsyymiä (karprofeeni, meloksikaami, etodolaakki ja tepoksaliini) ja COX-2-selektiivisillä on hyvin vähän vaikutusta COX-1-entsyymiin (derakoksibi ja firokoksibi).</p> <p>Tulehduskipulääkkeitä käytetään ennen kirurgisia toimenpiteitä, niiden aikana tai toimenpiteiden jälkeen joko yksinään tai yhdistettynä esimerkiksi opioideihin. Kun kipua hoidetaan jo ennen leikkausta tai sen aikana, toimenpiteen jälkeisen kivun on todettu olevan lievempää. Kaikki tulehduskipulääkkeet voivat aiheuttaa vakaviakin haittavaikutuksia. Suurin osa haittavaikutuksista johtuu prostaglandiinisynteesin estosta. Haittavaikutuksista yleisimpiä ovat ruuansulatuskanavan limakalvovauriot. Muita haittoja ovat tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat munuais- ja maksavauriot sekä veren hyytymishäiriöt.</p> <p>Kaikki tarkastelun kohteena olleet tulehduskipulääkkeet vaikuttivat suhteellisen turvallisen perioperatiivisessa käytössä. Yleisimpinä haittoina todettiin ruuansulatuskanavan eriaistiset limakalvovauriot. Munuaisiin kohdistuvia haittavaikutuksia ilmeni vain yhdessä tutkimuksessa. Maksavaurioita todettiin niin ikään yhdessä potilasraportissa. Tutkimuksissa, joissa selviteltiin tulehduskipulääkkeiden vaikutuksia veren hyytymiseen, ei todettu merkitseviä haittavaikutuksia. Tutkittujen tulehduskipulääkkeiden kohdalla niiden hyödyt olivat selvästi haittoja suuremmat. Niillä on monia hyviä ominaisuuksia ja vaikutuksia perioperatiivista käyttöä ajatellen, esimerkiksi kivun ja tulehduksen hoito, eivätkä ne aiheuta sedaatiota ja sekavuutta.</p> <p>Tulehduskipulääkkeiden perioperatiivista käyttöä voi pitää suhteellisen turvallisena terveillä, aikuisilla eläimillä, jos käytettävä lääkeaine valitaan oikein ja huolehditaan anestesian aikaisesta nesteytyksestä sekä verenpaineen säilymisestä turvallisella tasolla.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Tulehduskipulääke, NSAID, karprofeeni, meloksikaami, ketoprofeeni, tepoksaliini, etodolaakki, firokoksibi, derakoksibi, perioperatiivinen, haittavaikutukset, koira, kissa			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Viikin kampuskirjasto			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information Työn ohjaaja: ELT Marja Raekallio			

SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Tulehduskipulääkkeiden farmakologiaa

2.1.1 Tulehduskipulääkkeiden farmakodynamiikkaa

2.1.2 Tulehduskipulääkkeiden farmakokinetiikkaa

2.2 Koirien ja kissojen tulehduskipulääkkeitä

2.2.1 Karprofeeni

2.2.2 Meloksikaami

2.2.3 Ketoprofeeni

2.3 Koirien tulehduskipulääkkeitä

2.3.1 Tepoksaliini

2.3.2 Firokoksibi

2.3.3 Etodolaakki

2.3.4 Derakoksibi

2.4 Tulehduskipulääkkeiden vaikutukset elimistössä perioperatiivisessa käytössä

2.4.1 Tulehduskipulääkkeiden teho

2.5 Tulehduskipulääkkeiden haittavaikutukset perioperatiivisesti käytettynä

2.5.1 Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat ruansulatuskanavan vauriot

2.5.2 Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat munuaisvauriot

2.5.3 Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat maksavauriot

2.5.4 Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat veren hyytymishäiriöt

3 POHDINTA

4 KIRJALLISUUSLUETTELO

1 JOHDANTO

Tulehduskipulääkkeitä käytetään koirilla ja kissoilla yleisesti erilaisten kiputilojen hoitoon sekä leikkausten yhteydessä (Forsyth ym. 1998). Tulehduskipulääkkeet ovatkin eläimillä eniten käytettyjä lääkkeitä ja ne kaikki voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia (Lascelles ym. 2005).

Tulehduskipulääkkeillä voidaan hoitaa ja ennaltaehkäistä mietoa, keskivertokovaa sekä voimakastakin akuuttia ja kroonista kipua (Mathews 2000). Niitä voidaan käyttää perioperatiivisesti yksinään tai osana multimodaalista kivunlievitystä, jossa lääkeaineita yhdistetään kahdesta tai useammasta lääkeaineryhmästä (esim. tulehduskipulääke ja opioidi). Käyttäen multimodaalista kivunlievitystä pystytään yksittäisten lääkeaineiden määrät pitämään pienempinä ja näin voidaan minimoida niiden haittavaikutuksia ja lisäksi sen etuna on synergia, jolloin eri lääkeaineet tehostavat toistensa vaikutusta (Lamont 2008).

Nykyään koirille on tarjolla useampia, niille myyntiluvallisia tulehduskipulääkkeitä. Kissoillekin on muutama vaihtoehto. Tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyy aina haittavaikutusten riski etenkin leikkausten yhteydessä, kun esim. munuaisten verenkierto voi heiketä yleisanestesian seurauksena.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on tarkastella koirille ja kissoille käytettäviä tulehduskipulääkkeitä ja niiden farmakologiaa. Samoin selvitetään tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismeja elimistössä sekä niiden tehoa ja turvallisuutta käytettäessä niitä ennen kirurgisia toimenpiteitä, niiden aikana tai välittömästi kirurgisten operaatioiden jälkeen. Tavoitteena on myös selvittää tulehduskipulääkkeiden mahdollisia haittavaikutuksia perioperatiivisesti käytettynä sekä pohtia tulehduskipulääkkeiden hyöty-haitta-suhdetta.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Tulehduskipulääkkeiden farmakologiaa

Tulehduskipulääkkeet ovat ryhmä ei-steroidaalisia lääkkeitä, jotka ovat kipua lievittäviä eli analgeettisia, kuumetta alentavia eli antipyreettisiä sekä tulehdusreaktiota rauhoittavia eli anti-inflammatorisia (Boothe 2001).

Tulehdusprosessissa vahingoittuneilta solukalvoilta vapautuu solun sisään arakidonihappoa. Se metaboloidaan joko syklo-oksigenaasientsyymien (COX) toimesta prostanoideiksi, joita ovat prostaglandiinit, prostasykliini ja tromboksaani tai lipoksigenaasientsyymien toimesta leukotrieeneiksi. Sekä prostanoidit että leukotrieenit kuuluvat eikosanoideihin, jotka ovat elimistössä paikallisesti vaikuttavia välittäjäaineita ja säätelevät monia fysiologisia toimintoja. Tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismit perustuvat pääasiassa prostanoidisynteesin estoon (Boothe 2001, Moilanen ym. 2007).

2.1.1 Tulehduskipulääkkeiden farmakodynamiikkaa

Syklo-oksigenaasientsyymistä tunnetaan kaksi isoentsyymiä, COX-1 ja COX-2. Näistä kahdesta COX-1-entsyymi on rakenteellinen ja esiintyy lähes kaikissa elimistön soluissa. Se tuottaa jatkuvasti pieniä määriä prostanoideja ja vastaa näin monenlaisista fysiologisista toiminnoista kuten esim. mahalaukun limakalvon suojaamisesta (Livingston 2000, Lees ym. 2004). COX-1 osallistuu myös veren hyytymiseen aiheuttaen tromboksaani A₂:n vapautumisen verihiutaleista (Kay-Mugford ym. 2004). COX-2-entsyymi on indusoituva, eli sitä ei ole normaalisti useimmissa soluissa. Sen tuotanto käynnistyy tulehdusprosessin aikana mm. tulehdusta voimistavien sytokiinien sekä bakteerituotteiden vaikutuksen seurauksena. COX-2 tuottaa tulehduspesäkkeessä prostaglandiineja, jotka voimistavat tulehdusta (Boothe 2001, Moilanen ym. 2007). COX-2-entsyymiä esiintyy kuitenkin rakenteellisena tietyissä kudoksissa ja elimissä (esim. munuaisissa ja hermostossa), joissa sillä on fysiologisia tehtäviä (Livingston 2000). COX-1- ja COX-2-entsyymien lisäksi on löydetty COX-3-entsyymi, jota pidetään eräänlaisena COX-1:n muunnoksena. COX-3 ei ole niin aktiivinen prostaglandiinien syntetisoija (Clark 2006).

Tulehduskipulääkkeiden toiminta perustuu molekyylitasolla COX-entsyymien estoon (Kay-Mugford ym. 2004). Epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet (ketoprofeeni) inhiboivat molempia COX-entsyymejä, kun taas uudemmat tulehduskipulääkkeet ovat COX-2-painotteisia tai -selektiivisiä. COX-2-painotteiset (karprofeeni, meloksikaami, etodolaakki ja tepoksaliini) tulehduskipulääkkeet estävät voimakkaammin COX-1-entsyymiä kuin COX-2-entsyymiä terapeuttisilla annoksilla. COX-2-selektiivisillä kipulääkkeillä (firokoksibi ja derakoksibi) on terapeuttisilla annoksilla hyvin vähän vaikutusta COX-1-entsyymiin. Lisäksi ne estävät COX-2:ta paljon pienempinä pitoisuuksina kuin COX-1:tä (Moilanen ym. 2007). Tulehduskipulääkkeiden kipua vähentävä, kuumetta alentava sekä tulehdusta rauhoittava vaikutus näkyy lähinnä COX-2-entsyymien eston välityksellä. Vaikka monet haittavaikutukset, mm. ruuansulatuskanavan limakalvovauriot ovat seurausta COX-1-entsyymien estosta, COX-2-selektiivistenkin tulehduskipulääkkeiden käyttöön saattaa liittyä vakavia riskejä. Ihmisillä on todettu mm. vakavia ihoreaktioita koksibien käytön seurauksena (Atzori ym. 2006, Layton ym. 2006).

2.1.2 Tulehduskipulääkkeiden farmakokinetiikkaa

Kaupallisesti saatavilla olevat tulehduskipulääkkeet ovat yleensä hyvin imeytyviä. Annettaessa niitä suun kautta tai injektiona (nahanalaisesti tai lihakseen) niiden hyväksikäytettävyys on hyvin korkea sekä koirilla että kissoilla. Tulehduskipulääkkeiden rasvaliukoisuus on keskivertotasoja tai korkeampi ja siitä johtuen ne pystyvät läpäisemään veri-aivoesteen nopeasti. Tulehduskipulääkkeet sitoutuvat suurelta osin (>95%) plasman proteiineihin ja ainoastaan jäljelle jäävä vapaa osa on aktiivinen. Solunsisäisestä happamuudesta johtuen (plasman pH on 7.40 ja solujen pH 7.00) tulehduskipulääkkeet kulkeutuvat huonosti soluihin. Korkeasta proteiineihin sitoutuvuudesta johtuen tulehduskipulääkkeiden jakautumistilavuus elimistössä ja niiden pitoisuus kudoksissa on matala (Lees ym. 2004).

Tulehduskipulääkkeet metaboloidaan maksassa. Metaboliatuotteet ovat muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta inaktiivisia. Koska valtaosa tulehduskipulääkkeistä sitoutuu plasman proteiineihin, pääsee vain pieni, vapaa osa erittymään munuaisten kautta muuttumattomana. Tulehduskipulääkkeillä on merkittäviä laji- ja jopa rotukohtaisia eroja munuaispuhdistuman sekä puoliintumisaikojen suhteen.

Pikkupennuilla on kehittymättömyytensä vuoksi alentunut munuaispuhdistuma sekä pidemmät puoliintumisajat kuin aikuisilla eläimillä (Lees ym. 2004).

2.2 Koirien ja kissojen tulehduskipulääkkeitä

Koirilla ja kissoilla perioperatiivisesti käytettäviä tulehduskipulääkkeitä ovat karprofeeni, meloksikaami sekä ketoprofeeni. Koirille on edellä mainittujen lisäksi rekisteröity tepoksaliini, firokoksibi, etodolaakki sekä derakoksibi. Kissoille on rekisteröity tai hyväksytty vähemmän tulehduskipulääkkeitä kuin koirille. Kissoista on vähemmän tietoa saatavilla monien lääkeaineiden tehosta ja turvallisuudesta. Lisäksi tulehduskipulääkkeiden käyttöön kissoilla liittyy lisääntynyt myrkytysriski. Tulehduskipulääkkeitä tulee käyttää kissoilla varoen, koska kissojen maksan glukuronidaatiokyky on alhainen. Useimmat tulehduskipulääkkeet metaboloidaan maksassa juuri pääosin glukuronidaation avulla, jonka jälkeen metaboloinnin tuloksena syntyneet tuotteet eritetään sapen ja/tai munuaisten kautta (Lascelles ym. 2007). Tiettyjen tulehduskipulääkkeiden anto kissoille on kuitenkin turvallista, kunhan huolehditaan oikeasta annoskoosta ja lääkkeiden antovälistä (Parton ym. 2000).

2.2.1 Karprofeeni

Karprofeeni on karboksyylihappoihin kuuluva tulehduskipulääke. Kemiallisesti se luokitellaan 2-aryylijpropionihappojen ryhmään ja sillä on hyvä kipua lievittävä ja tulehdusta vähentävä teho (Lascelles ym. 1998). Karprofeeni on raseeminen seos, joka sisältää R(-)- ja S(+)-enantiomeerejä suhteessa 1:1. Näistä kahdesta S(+)-enantiomeerin uskotaan olevan paljon tehokkaampi kuin R(-)-enantiomeerin (Lascelles ym. 2007). Lipscomb ym. (2002) tutkivat näiden kahden enantiomeerin esiintymistä koirien plasmassa, kun karprofeenia annettiin koirille 28 päivän ajan. Tutkimuksen alussa sekä seitsemäntenä päivänä todettiin R(-)-enantiomeerin pitoisuuden plasmassa olevan suurempi kahden ensimmäisen tunnin ajan lääkkeen annosta. Sen jälkeen S(+)-enantiomeerin pitoisuus oli yleensä suurempi. Tutkimuksen lopussa S(+)-enantiomeerin pitoisuus ylitti aina R(-)-enantiomeerin pitoisuuden plasmassa. Kissoilla R(-)-enantiomeerin pitoisuus plasmassa on suurempi kuin S(+)-enantiomeerin (Taylor ym. 1996).

Karprofeeni on COX-2-painotteinen, eli se estää lähinnä COX-2-entsyymiä (Laredo ym. 2004). Terapeuttisilla annoksilla karprofeenin vaikutus prostaglandiinien muodostumisen estoon on kuitenkin niin vähäinen, ettei syklo-oksigenaasientsyymin esto ainoastaan riitä selittämään aineen vaikutusta (Lascelles ym. 1998). Karprofeenin antitromboksaaniaktiivisuus on hyvin vähäistä (Mathews 2000). Karprofeeni ei kerry elimistöön eikä sen teho vähene pitkään kestävästä antamisen seurauksena (Lipscomb ym. 2002). Karprofeenin pitoisuus plasmassa ei ole suoraan verrannollinen sen tehoon lievittää kipua. Koirilla on todettu, että preoperatiivisesti annettu karprofeeni on tehokkaampi vähentämään kipua kuin postoperatiivisesti annosteltu, vaikka tällöin sen pitoisuus plasmassa on pienempi (Lascelles ym. 1998).

Annettaessa karprofeenia nahanalaisesti sen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan koirilla neljässä tunnissa (Pfizer Animal Health 2010) ja kissoilla kolmessa tunnissa (Al-Gizawiy & Rudé 2004). Suun kautta annettaessa maksimipitoisuus saavutetaan jo 1-2 tunnissa, eli se imeytyy nopeasti suolistosta (hyväksikäytettävyys koirilla ja kissoilla yli 90 %). Karprofeeni sitoutuu muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin suurelta osin plasman proteiineihin ja siitä syystä sen jakautumistilavuus on pieni, laskimonsisäisen annon mukaan laskettuna koirilla 0,18 l/kg ja kissoilla 0,11 l/kg (Taylor ym. 1996, Pfizer Animal Health 2010). Koirilla sen puoliintumisaika on injektiona annettuna noin 8,0 tuntia ja suun kautta annettuna noin 9,3 tuntia (Pfizer Animal Health 2010). Kissoilla puoliintumisajat ovat hyvinkin vaihtelevia, keskimääräinen aika on noin 20 tuntia (Parton ym. 2000).

Karprofeeni metaboloidaan koiralla ja kissalla maksassa konjugoimalla lääkeainemolekyylit glukuronideihin minkä jälkeen ne hapettuvat. Lääkkeestä 70 % erittyy ulosteeseen ja 8-15 % erittyy virtsan mukana (Lascelles ym. 2007, Pfizer Animal Health 2010). Kissalla glukuronidaatio on hidasta (Lascelles ym. 2007).

2.2.2 Meloksikaami

Meloksikaami on oksikaami-ryhmään kuuluva tulehduskipulääke, joka vaikuttaa kipua lievittävästi, kuumetta alentavasti sekä tulehdusta ja tulehduseritettä vähentävästi (Mathews ym. 2001). Valkosolujen kertyminen tulehdusalueelle vähenee meloksikaamin vaikutuksesta. Se pystyy myös jossain määrin estämään verihiutaleiden

yhteen kasautumista (Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH 2010). Meloksikaami on karprofeenin tavoin COX-2-painotteinen tulehduskipulääke (Mathews ym. 2001).

Meloksikaamin imeytyminen on täydellistä annettaessa sitä nahanalaisesti tai suun kautta. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan injektion jälkeen koirilla noin 2,5 tunnin kuluttua antamisesta ja kissoilla noin 1,5 tunnin kuluttua. Oraalisen antamisen jälkeen maksimipitoisuudet havaitaan koirilla noin 7,5 tunnin kuluttua ja kissoilla noin kolmen tunnin jälkeen (paastonneilla kissoilla, ruokinnan yhteydessä lääkityillä imeytyminen saattaa hieman hidastua). Meloksikaami sitoutuu plasman proteiineihin jopa yli 97 %:sti (Busch ym. 1998). Koirilla sen jakautumistilavuus on 0,3 l/kg ja kissoilla 0,09 l/kg. Meloksikaamin puoliintumisaika on koirilla 24 tuntia injektion jälkeen ja kissoilla 15 tuntia. Oraalisen antamisen jälkeen puoliintumisajat ovat sekä koirilla että kissoilla 24 tuntia (Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH 2010).

Meloksikaamin on todettu olevan muuttumattomana plasmassa ja sapessa. Virtsassa on havaittu sen sijaan olevan pieniä aktiiviainepitoisuuksia. Meloksikaami metaboloituu alkoholiksi, happojohdokseksi sekä useiksi polaariseksi aineenvaihduntatuotteiksi. Sen pääaineenvaihduntatuotteet ovat farmakologisesti inaktiivisia. Meloksikaami erittyy noin 75 %:sti munuaisten kautta ja loput ulosteissa (Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH 2010).

2.2.3 Ketoprofeeni

Ketoprofeeni on propionihappoihin kuuluva tulehduskipulääke. Se on epäselektiivinen COX-estäjä, eli se estää sekä COX-1-entsyymiä että COX-2-entsyymiä (Lemke ym. 2002a). Tästä johtuen se aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia kuin COX-2-selektiivisemmät tulehduskipulääkkeet (Lemke ym. 2002b). Ketoprofeeni on raseeminen seos, joka sisältää R(-)- ja (S+)-enantiomeerejä (Lees ym. 2003). Ketoprofeeni on voimakkaasti kipua lievittävä, kuumetta alentava ja tulehdusta vähentävä. On myös esitetty, että ketoprofeeni estäisi myös joitain lipoksigenaasientsyymejä ja täten leukotrieenien muodostusta (Boothe 2001).

Ketoprofeeni imeytyy nopeasti ruuansulatuskanavasta. Oraalisesti ja injektiona annettuna sen on todettu imeytyvän koirilla ja kissoilla lähes täydellisesti (Lees ym.

2003, Granero & Amidon 2008). Ruuan antaminen samanaikaisesti ei heikennä sen hyväksikäytettävyyttä. Ketoprofeeni kulkee elimistössä 99 %:sti plasman proteiineihin, lähinnä albumiiniin, sitoutuneena (Boothe 2001). Ketoprofeenin (S+)-enantiomeerin puoliintumisaika on koirilla 1,6 tuntia ja kissoilla 1,5 tuntia (Lees ym. 2003, Lascelles ym. 2007). Koiralla ketoprofeeni metaboloidaan maksassa ja luultavimmin syntyneet aineenvaihduntatuotteet eritetään sen jälkeen sappeen ja sieltä jälleen suoleen. Suolessa konjugoitu lääkeaine vapautuu suolistomikrobien vaikutuksesta (enterohepaattinen kierto) (Granero & Amidon 2008). Kissalla ilmeisesti pääasiallinen ketoprofeenin eliminaatiomekanismi on tioesterifikaatio (Castro ym. 2000).

2.3 Koirien tulehduskipulääkkeitä

Vain koirille perioperatiivisesti käytettäviä tulehduskipulääkkeitä ovat edellisten lisäksi tepoksaliini, firokoksibi, etodolaakki sekä derakoksibi.

2.3.1 Tepoksaliini

Tepoksaliini on tulehduskipulääke, joka estää syklo-oksigenaasientsyymin lisäksi myös 5-lipoksigenaasientsyymiä (5-LOX). Se siis inhiboi sekä prostaglandiinisynteesiä että myös leukotrieenien tuotantoa. Tepoksaliini vaikuttaa tulehdusta hillitsevästi (Homer ym. 2005).

Tepoksaliini imeytyy koirien ruuansulatuskanavasta nopeasti. Samanaikainen ruokinta edesauttaa ja nopeuttaa lääkkeen imeytymistä. Huippupitoisuus plasmassa havaitaan noin kahden tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Elimistössä tepoksaliini metaboloituu suurelta osin happometaboliitukseen, jonka pitoisuudet plasmassa ovat suuremmat kuin alkuperäisen yhdisteen (Homer ym. 2005). Tämä happometaboliitti on erittäin tehokas syklo-oksigenaasientsyymin estäjä ja se pidentää alkuperäisen lääkeyhdisteen vaikutusta. Koirilla tepoksaliini ja sen aineenvaihduntatuotteet sitoutuvat yli 98 %:sti plasman proteiineihin. Tepoksaliini ja sen aineenvaihduntatuotteet eritetään lähes täydellisesti ulosteiden mukana (Schering-Plough A/S 2008).

2.3.2 Firokoksibi

Firokoksibi on koksibi-ryhmään kuuluva tulehduskipulääke, jolla on tulehdusta rauhoittava, kipua vähentävä sekä kuumetta alentava vaikutus. Firokoksibi on COX-2–selektiivinen tulehduskipulääke (Steagall ym. 2007). COX-2–selektiivisyytensä ansiosta koksibien on todettu aiheuttavan selvästi vähemmän ruuansulatuskanavan haittavaikutuksia kuin epäselektiivisten tulehduskipulääkkeiden. Firokoksibi ei estä verihiutaleiden yhteen kasautumista (Moilanen ym. 2007).

Firokoksibi imeytyy oraalisesti annettuna nopeasti. Sen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1,3 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Sen puoliintumisaika on koiran elimistössä noin 7,6 tuntia ja se sitoutuu 96 %:sti plasman proteiineihin muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin. Firokoksibi metaboloidaan maksassa ja eritetään pääasiassa sapen ja ruuansulatuskanavan kautta (Merial Norden 2010).

2.3.3 Etodolaakki

Etodolaakki on tulehduskipulääke, joka kuuluu etikkahappojohdoksiin (Moilanen ym. 2007). Sillä on kipua lievittävä vaikutus ja lisäksi se on tulehdusta hillitsevä (Inoue ym. 2006). Etodolaakki on COX-2–painotteinen tulehduskipulääke ja sillä on melko kapea turvamarginaali, joten sen antamisessa pitää olla tarkka (Clark 2006). Terapeuttisilla annoksilla etodolaakin aiheuttamat haittavaikutukset näyttävät koiralla rajoittuvan ruuansulatuskanavaan (Mathews 2000).

2.3.4 Derakoksibi

Derakoksibi kuuluu koksibi-ryhmän tulehduskipulääkkeisiin. Se estää terapeuttisilla annoksilla selektiivisesti COX-2–entsyymin toimintaa mutta ei estä COX-1–entsyymin toimintaa. Annettaessa derakoksibia selkeitä yliannoksia (6 kertaa suositeltava annos), se estää myös COX-1–entsyymin toimintaa ja aiheuttaa koirilla ruuansulatuskanavan haittoja, mm. oksentelua ja veriripulia. (Sennello & Leib 2006). Derakoksibi ei estä verihiutaleiden yhteen kasautumista (Moilanen ym. 2007).

2.4 Tulehduskipulääkkeiden vaikutukset elimistössä perioperatiivisessa käytössä

Kivun hoito on tullut yhä tärkeämmäksi osaksi kirurgisten potilaiden toipumista. Kivunlievitystä käytetään ennen kirurgista operaatiota eli preoperatiivisesti, toimenpiteen aikana eli intraoperatiivisesti sekä leikkauksen jälkeen eli postoperatiivisesti (Budsberg ym. 2002). Tulehduskipulääkkeiden tärkeimmät ominaisuudet perioperatiivista käyttöä ajatellen ovat niiden kipua lievittävä ja tulehdusta hillitsevä vaikutus.

Kirurgisessa operaatiossa kudokseen kohdistuu trauma, haitallinen ärsyke, joka kulkeutuu sähköisinä signaaleina hermopäätteistä perifeerisiä hermoja pitkin selkäytimen takasarveen. Selkäytimestä signaalit jatkavat kulkuaan kraniaalisesti kohti keskushermostoa, jossa kipuaistimus voidaan todeta. Koska vain tajuiissaan oleva eläin pystyy aistimaan kipua, anestesian aikana se ei siihen kykene, vaikka sen elimistö reagoi ärsykkeeseen esim. nostamalla sydämen lyöntitiheyttä tai verenpainetta (Taylor & Robertson 2004).

Kipu aiheuttaa myös hermoston herkistymistä (engl. wind-up), joka johtaa korostuneeseen kipuaistimukseen myös vauriokohdan ympärillä olevissa vahingoittumattomissa kudoksissa. Ellei kirurgisen operaation aikana ole huolehdittu riittävästä kivunlievityksestä, eläin kärsii herätessään nukutuksesta leikkauksen jälkeisestä kivusta, sillä hermosolut ovat edelleen herkistyneinä vaikka leikkaus on jo ohi. Lisäksi operaation jälkeen syntyvä tulehdusreaktio lähettää kipusignaaleja leikkausalueelta keskushermostoon. Käyttämällä tulehduskipulääkkeitä voidaan tätä postoperatiivista tulehdusta vähentää. Ennen leikkausta annettavan tulehduskipulääkityksen lähtökohtana on estää nousevia kipusignaaleja tai muuntaa niitä ennen kuin ne ehditään aistimaan keskushermostossa kipuna (Taylor & Robertson 2004).

Tulehduskipulääkkeiden perioperatiivisella käytöllä on merkittäviä etuja verrattuna pelkkien opioidien perioperatiiviseen käyttöön. Opioidit saattavat aiheuttaa sedaatiota, sekavuutta sekä lamaavat hengitystä ja sydämen toimintaa etenkin käytettäessä suuria annoksia. Näitä vaikutuksia ei tulehduskipulääkkeillä ole (Deneuche ym. 2004). Kissoilla opioidit saattavat aiheuttaa kiihtyneisyyttä, varsinkin suurilla annoksilla (Al-

Gizawiy & Rudé 2004). Yksittäisten lääkeaineiden aiheuttamia haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä multimodaalista kivunlievitystä, jossa yhdistellään eri lääkeaineita (Lamont 2008).

2.4.1 Tulehduskipulääkkeiden teho

Tulehduskipulääkkeiden antamisen ajankohdalla voidaan vaikuttaa suuresti lääkityksen tehoon. Niiden annossa on muistettava huomioida maksimaaliseen vaikutukseen kuluva aika, joka on 30–60 minuuttia. Aina kun mahdollista, on parempi ehkäistä kipua kuin hoitaa sitä, sillä kivun aikaansaamasta hermoston herkistymisestä johtuen kipua on vaikeampi hallita, kun se on ehtinyt ilmaantua (Lascelles ym. 2005).

Kun eläimen kipua hoidetaan jo ennen leikkausta tai sen aikana, leikkauksen jälkeisen kivun on todettu olevan lievempää (Lascelles ym. 1998, Bergmann ym. 2007). Useissa tutkimuksissa on todettu preoperatiivisen karprofeenin antamisen ortopedisen tai kohdunpoistoleikkauksen yhteydessä antavan koiralla postoperatiivisesti riittävän tai hyvän kivunlievityksen, jopa 24 tunniksi (Laredo ym. 2004, Leece ym. 2005, Bergmann ym. 2007). Reese ym. (2000) tutkivat suun kautta preoperatiivisesti annettavan karprofeenin tehoa eturistisideleikkauksen jälkeiseen kipuun. Tässä tutkimuksessa 10 koiraa sai karprofeenia ja 11 koiraa lumelääkettä ennen operaatiota. Postoperatiivisen kivun astetta mitattiin subjektiivisen kipumittarin mukaan, jonka luotettavuus oli huono. Postoperatiivisen kivun suhteen ryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa, mutta tutkijoiden epäilyksen tulosten luotettavuudesta herätti huomio, jonka mukaan lumelääkettä saaneista koirista yhdeksän ei tarvinnut kipulääkettä lainkaan melko invasiivisen ja tyypillisesti hyvin kivuliaan leikkauksen jälkeen.

Koiralla preoperatiivisesti annettavan meloksikaamin sekä ketoprofeenin teho postoperatiivisen kivun hoidossa on myös todettu hyväksi sekä ortopedisen leikkauksen että pehmytosakirurgian yhteydessä (Mathews ym. 2001, Lemke ym. 2002a, Deneuche ym. 2004). Sama todettiin Inouen ja kumppaneiden tutkimuksessa (2006) etodolaakin kohdalla kohdunpoistoleikkauksen yhteydessä. Tässä tutkimuksessa tosin oli melko lyhyt postoperatiivinen tarkastelujakso, vain viisi tuntia.

Kissoilla preoperatiivisesti annettavan karprofeenin tehoa on myös tutkittu parissa tutkimuksessa, joissa sen teho on hyväksi havaittu kohdunpoistoleikkauksen jälkeen (Slingsby & Waterman-Pearson 2002, Tobias ym. 2006). Slingsbyn ja Waterman-Pearsonin tutkimuksessa (2002) karprofeeni vähensi leikkauksen jälkeisiä kipuja jopa 20 tunniksi. Al-Gizawiy & Rudé (2004) vertailivat kissalla preoperatiivisen karprofeenin ja intraoperatiivisen butorfanolin postoperatiivista kivunlievitystä kohdunpoistoleikkauksen jälkeen. Tutkimuksessa todettiin karprofeenin vähentävän kipua butorfanolia paremmin, kumpikaan ei kuitenkaan täysin poistanut leikkauksen jälkeistä kipua. Epätäydellisen postoperatiivisen kivun lievittymisen syiksi tutkijat esittivät tiettyjä seikkoja; anestesiasta toipuminen aiheutti kissoille ylenmääräistä aktiivisuutta, joka saattoi vaikuttaa kivun tulkitsemiseen. Kissoilla oli myös mahdollisuus nähdä ja kuulla toisia kissoja osastolla, mikä saattoi aiheuttaa levottomuutta sekä mahdollisesti käytetty kipumittari ei täysin heijastanut kissojen postoperatiivisen kivun tasoa.

Kissoille preoperatiivisesti annettava meloksikaami on ollut tutkimusten kohteena ja se on todettu tehokkaaksi lievittämään leikkauksen jälkeistä kipua (Slingsby & Waterman-Pearson 2002, Carroll ym. 2005) Carrollin ym. (2005) tutkimuksessa, jossa operaationa oli kynsien poisto, kivut vähenivät 24 tunniksi postoperatiivisesti ja Slingsbyn & Waterman-Pearsonin (2002) tutkimuksessakin vähintään 20 tunniksi.

Tobias ym. (2006) tarkastelivat preoperatiivisen ketoprofeenin kipua lievittävää tehoa tutkimuksessaan. Kohdunpoiston jälkeen postoperatiiviset kivut vähenivät ketoprofeenia saaneilla kissoilla samankaltaisesti kuin niillä kissoilla, jotka saivat karprofeenia tai butorfanolia ennen operaatiota. Ketoprofeenia saaneen ryhmän kissoilla oli jostain syystä hieman rajumpi heräämisvaihe. Myös intraoperatiivisesti annettu ketoprofeeni on todettu tehokkaaksi lievittämään ortopedisen leikkauksen jälkeistä kipua. Tätä tutkivat Deneuche ym. vuonna 2004. Tutkimuksessa oli mukana 30 koiraa, jotka saivat ketoprofeenia puoli tuntia ennen leikkauksen päättymistä.

Myös postoperatiivista kivunlievitystä on tutkittu koirilla. Bergmann ym. (2007) tutkivat pre- ja postoperatiivista karprofeenin antamista yksinään sekä yhdistettynä preoperatiiviseen epiduraalipuudutukseen. Koirilla, jotka saivat epiduraalipuudutuksen, postoperatiivinen kivunlievitys oli yhtä tehokas, jos koirat saivat karprofeenia ennen

ortopedista leikkausta tai sen jälkeen. Epiduraalipuudutuksen lisänä postoperatiivinen tulehduskipulääke siis toimi. Sen sijaan koirille, jotka saivat pelkästään postoperatiivisen karprofeenilääkityksen, jouduttiin useimmin antamaan lisäkipulääkitystä.

Tulehduskipulääkkeiden anto potilaalle ennen kirurgista operaatiota on monin tavoin hyödyllistä. Se maksimoi ja pidentää tulehduskipulääkkeen vaikutusta. Lisäksi sen katsotaan pienentävän kipulääkityksen tarvetta jatkossa sekä helpottavan potilaan käsittelyä ja jopa alentavan leikkauksen jälkeistä kuolleisuusriskiä (Lascelles ym. 2005). Multimodaalista kivunlievitystä, jossa yhdistellään eri lääkeaineita, pidetään tehokkaimpana keinona vähentää leikkaukseen liittyvää kipua sekä koiralla että kissalla (Bergmann ym. 2007). Edellä mainitussa Bergmannin ym. (2007) tutkimuksessa multimodaalinen kivunlievitys vähensi parhaiten postoperatiivista kipua ja siinä tulehduskipulääke yhdistettiin epiduraalipuudutukseen. Horstman ym. (2004) tutkivat koirilla opioidin ja karprofeenin yhteisvaikutusta eturistisideleikkauksen yhteydessä. Tässä tutkimuksessa postoperatiivinen kipu oli lievempää koirilla, jotka saivat kipulääkkeenä sekä opioidia että karprofeenia. Budsberg ym. (2002) yhdistivät koirilla preoperatiiviseen butorfanoliin meloksikaamin antamisen ortopedisen leikkauksen yhteydessä, Inoue ym. (2006) taas yhdistivät butorfanoliin etodolaakin kohdunpoiston yhteydessä. Molemmissa tutkimuksissa postoperatiivinen kivunlievitys oli hyvä.

2.5 Tulehduskipulääkkeiden haittavaikutukset perioperatiivisesti käytettynä

Kaikki tulehduskipulääkkeet voivat aiheuttaa vakavia, jopa hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Potilaan yleinen terveydentila vaikuttaa suuresti päätökseen, käytetäänkö tulehduskipulääkkeitä perioperatiivisesti vai ei. Kissat ja koirat ovat yleensäkin ihmisiä herkempiä tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksille (Mathews 2000).

Suuri osa tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksista johtuu niiden prostaglandiinisynteesin estosta. Vanhimmat tulehduskipulääkkeet kuten aspiriini ovat hyvin COX-1-selektiivisiä ja aiheuttavat enemmän haittoja kuin uudemmat tulehduskipulääkkeet (Moilanen 2007). Kuitenkaan nykykäsityksen mukaan korkea COX-2-selektiivisyyskään ei takaa ihmisillä haitatonta käyttöä ja sama pätee

todennäköisesti myös koiriin (Lascelles ym. 2005). Yleisimmät tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat haittavaikutukset koirilla ovat ruuansulatuskanavan limakalvovauriot, munuaistoksisuus, maksatoksisuus sekä veren hyytymishäiriöt (Boothe 2001). Kissoilla maksatoksisuus on harvinaista (Lascelles ym. 2007).

Tulehduskipulääkkeiden preoperatiivista käyttöä on vältettävä, jos potilaalla on maksan tai munuaisten vajaatoimintaa, potilaan kiertävä verimäärä on vähäinen, potilas on kuivunut tai potilaalla on alhainen verenpaine. Samoin, jos tiedetään etukäteen, että leikkauksen aikana potilas todennäköisesti menettää paljon verta (Lascelles ym. 2007). Tulehduskipulääkkeitä ei myöskään saisi antaa eläimelle, joka syö samanaikaisesti toista tulehduskipulääkettä tai kortikosteroideja, tällöin riski ruuansulatuskanavan haavaumiin on suuri. Jos on viitteitä ruuansulatuskanavan haavaumasta (esim. oksentelu tai verinen uloste), tulehduskipulääkkeen käyttöä on vältettävä. Shokki- tai traumapotilaille niitä ei pitäisi myöskään antaa, kunnes kiertävä verivolyyymi on saatu normaalitasolle, shokkitila hoidettua ja on varmistuttu, ettei potilaalla ole sisäisiä verenvuotoja (Mathews 2000, Lascelles ym. 2005). Veren hyytymishäiriöt tai tiineys ovat myös vasta-aiheita tulehduskipulääkkeiden perioperatiiviselle käytölle (Lascelles ym. 2005).

2.5.1 Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat ruuansulatuskanavan vauriot

Ruuansulatuskanavan, yleisimmin mahalaukun ja duodenumin limakalvovauriot ovat yleisimpiä tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksia. Ruuansulatuskanavan limakalvolla muodostuu normaalisti prostanoideja (erityisesti PGI ja PGE) COX-1-entsyymin vaikutuksesta. Nämä prostanoidit ylläpitävät limakalvon normaalia verenkiertoa sekä edistävät limakalvovaurioiden korjautumista. PGE lisää suojaavan liman ja happoja neutraloivan bikarbonaatin eritystä ja vähentää happamien mahahappojen eritystä. Käytettäessä tulehduskipulääkkeitä PGI- ja PGE-synteesit estyvät ja ruuansulatuskanavan limakalvo on altis vaurioitumaan. Limakalvo haavautuu helposti, kun sitä suojaava limakerros vähenee. Tuloksena on eriasteisia verenvuotoja, pahimmillaan limakalvo voi jopa perforoitua (Boothe 2001, Moilanen ym. 2007).

Ruuansulatuskanavan limakalvovaurioihin vaikuttaa myös ns. ioninsieppaus-ilmiö. Tulehduskipulääkkeet ovat heikkoja happoja ja ovat mahalaukun happamassa pH:ssa

ionisoitumattomassa, rasvaliukoisemmassa muodossa. Näin ne pääsevät helposti siirtymään solukalvon läpi solun sisään. Solun sisällä pH on neutraali, jolloin tulehduskipulääke on pääasiassa ionittuneessa, vesiliukoisemmassa muodossa eikä pääse diffundoitumaan enää solun ulkopuolelle. Tällöin lääkeaineen pitoisuus solun sisällä kasvaa. Annettaessa potilaalle suuria annoksia suhteellisen COX-2-selektiivistäkin tulehduskipulääkettä voidaan aiheuttaa limakalvovaurioita, koska ne estävät tällöin myös COX-1-entsyymien tuotantoa (Moilanen ym. 2007).

Ruuansulatuskanavan tulehduksellisiin sairauksiin, jo olemassa oleviin haavaumiin ja limakalvovaurioiden paranemisvaiheeseen liittyy lisääntynyt COX-2-entsyymien ilmeneminen. Tällaisissa tapauksissa selektiivisten COX-2-estäjien käyttö voi hidastaa tai jopa estää jo olemassa olevien haavaumien ja limakalvovaurioiden paranemista, koska osa limakalvoa suojaavista ja limakalvon paranemista edistävästä prostaglandiineista on COX-2:n tuottamia (Moilanen ym. 2007). Kissoilla ruuansulatuskanavan limakalvovaurioita aiheuttavista riskitekijöistä tiedetään hyvin vähän, mutta on tiedossa, että kissojen mahalaukun limakalvon parietaalisolut reagoivat hyvin herkästi gastriiniin (enemmän kuin koirilla tai ihmisillä). Munuaisvikaisilla kissoilla veressä kiertävä gastriinin määrä on huomattavasti suurempi kuin terveillä kissoilla ja se saattaa altistaa munuaisvikaisia kissoja ruuansulatuskanavan haavaumille (Lascelles ym. 2007). Ruuansulatuskanavan limakalvovaurio voi kehittyä akuutisti myös aiemmin oireettomalle potilaalle (Moilanen ym. 2007). Vaurioita voi ilmetä myös ilman varsinaisia oireita, mutta jos potilaalla ilmenee lääkkeen käytön yhteydessä apatiaa, ruokahaluttomuutta, oksentelua, ripulia, verisiä ulosteita tai veriripulia on syytä epäillä, että potilaalla on jonkinasteinen limakalvovaurio (Hinton ym. 2002).

Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamia limakalvovaurioita on tutkittu useissa tutkimuksissa. Narita ym. (2006) tarkastelivat meloksikaamin aiheuttamia vaurioita tutkimuksessa, jossa meloksikaamia annettiin kahdeksana päivänä peräkkäin. Ryhmiä oli kolme (meloksikaami, gelatiini ja indometasiini) ja joka ryhmässä oli viisi koira. Ruuansulatuskanavan endoskopiatus tutkimus tehtiin ennen lääkityksen aloittamista sekä kolmantena ja kuudentena päivänä lääkityksen aloituksesta. Meloksikaamia saaneiden koirien tulokset olivat samanlaisia kuin verrokkien; mahalaukussa ja duodenumissa ei havaittu limakalvovaurioita. Koirat lopetettiin tutkimuksen lopussa. Ruumiinavauksissa

ei havaittu merkitseviä histopatologisia limakalvovaurioita suoliston alueella meloksikaamia saaneilla koirilla.

Sennello & Leib (2006) tutkivat derakoksibin vaikutuksia ruuansulatuskanavan limakalvoon. Tutkimuksessa oli kolme ryhmää (derakoksibi, lumelääke ja aspiriini), joka ryhmässä oli kahdeksan koiraa. Samaa tutkivat firokoksibin osalta Steagall ym. (2007). Tähän tutkimukseen osallistui kuusi koiraa. Molemmissa tutkimuksissa lääkettä annettiin koirille 28 päivän ajan ja niitä tutkittiin endoskoopin avulla. Kummassakaan tutkimuksessa ei havaittu ruuansulatuskanavan limakalvovaurioita derakoksibia eikä firokoksibia saaneilla koirilla.

Eräässä tutkimuksessa Forsyth ym. (1998) tutkivat karprofeenin, meloksikaamin sekä ketoprofeenin aiheuttamia vaurioita ruuansulatuskanavassa. Verrokkien ryhmä mukaan lukien joka ryhmässä oli kuusi koiraa. Yhdellä koiralla todettiin proksimaalisessa duodenumissa limakalvovaurioita ja 16 koiralla todettiin pieniä limakalvon syöpymiä sekä verenvuotoa. Yhdellä koiralla todettiin invasiivisia syöpymiä mahalaukun limakalvolla. Tässä tutkimuksessa karprofeenia saaneilla koirilla vaurioita oli vähiten, meloksikaamia saaneella koiralla oli vakavin vaurio ja ketoprofeenia saaneilla koirilla eniten vaurioita. Ryhmien välillä ei kuitenkaan todettu merkitseviä eroja ja koska verrokeilla oli yhtä paljon limakalvovaurioita kuin muilla ryhmillä, tutkijat epäilivät myös eri stressitekijöiden mahdollisuutta limakalvovaurioiden aiheuttajiksi.

Dowers ym. (2006) tutkivat karprofeenin ja derakoksibin aiheuttamia limakalvovaurioita. Tutkimuskohteena oli kuusi koiraa, joille annettiin lääkkeitä yhteensä viiden päivän ajan. Mahalaukun limakalvoilla todettiin pieniä limakalvovaurioita lääkityksen aloittamisen jälkeen, jotka kuitenkin lähtivät paranemaan tutkimuksen loppua kohti. Eri ryhmien välillä ei havaittu merkitseviä eroja, koirilla ei ilmennyt kliinisiä oireita eikä kliinisesti merkittäviä haavaumia.

Etodolaakin ja karprofeenin vaikutuksia ruuansulatuskanavan limakalvoon tutkivat Reimer ym. (1999). Koirat saivat tutkimuksen aikana lääkkeitä 28 päivän ajan. Tutkimuksessa koirilla todettiin vain pieniä limakalvovaurioita mahalaukun limakalvolla. Etodolaakkia sekä karprofeenia saaneilla koirilla ei todettu kliinisesti merkitseviä eroja verrokkeihin verrattuna.

2.5.2 Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat munuaisvauriot

Prostaglandiinit E_2 ja I_2 ovat tärkeitä munuaisten normaalille toiminnalle. Niitä muodostuu ja vapautuu angiotensiini II:n stimuloimana munuaisissa. Ne osallistuvat munuaisten verenkierron itsesäätelyyn laajentaen verisuonia ja ylläpitäen riittävää perfuusiota munuaisissa vastapainona angiotensiini II:n verisuonia supistavalle vaikutukselle. Munuaisten itsesäätely on tehokasta, kun valtimoiden keskipaine on 60-150 mmHg. Terveellä eläimellä normaalioloissa munuaisten prostaglandiinituotanto on vähäistä, mutta tilanne muuttuu, kun kiertävä verimäärä vähenee tai eläimen verenpaine laskee (Verlander 2007).

Tulehduskipulääkkeet heikentävät munuaisten itsesäätelyä esim. leikkauksen aikana, koska ne estävät prostaglandiinien synteesiä, kun kiertävä verimäärä on normaalia vähäisempi tai potilaalla on alhainen verenpaine esim. anestesiasta johtuen. Tämän seurauksena munuaisten verenkierto ja toiminta saattavat heiketä ja johtaa akuuttiin munuaisvikaan ja jopa kuolemaan (Boothe 2001). Koska sekä COX-1 että COX-2-entsyymit esiintyvät rakenteellisina munuaisissa, voivat kaikki tulehduskipulääkkeet riippumatta COX-selektiivisyydestä aiheuttaa munuaishaittoja (Crandell ym. 2004). Akuutin munuaisvaurion kliiniset oireet koirilla ja kissoilla ovat usein epäspesifisiä, mutta potilaalla voidaan havaita apatiaa, ruokahaluttomuutta, oksentelua, ripulia ja elimistön kuivumista (Grauer 2009). Kissoilla tulehduskipulääkkeistä johtuva akuutti munuaisvika on harvinainen. Englannissa sekä Kanadassa, joissa karprofeenia ja meloksikaamia on käytetty vuosia terveille kissoille preoperatiivisesti (yksi annos ennen operatiota), kliinisesti havaittavat munuaisvauriot ovat olleet harvinaisia (Lascelles ym. 2007).

Preoperatiivisen karprofeenin antamisen vaikutuksia koirien munuaisten toimintaan on tutkittu useassa tutkimuksessa (Ko ym. 2000, Crandell ym. 2004, Bergmann ym. 2005, Friendin ym. 2006). Selvityskeinoina käytettiin munuaisten glomerulusfiltraation mittaamista skintigrafian avulla, joka antaa tarkan arvion munuaisten toiminnasta. Lisäksi mitattiin virtsan gammaglutamyyli transferaasin ja kreatiniinin suhdetta, joka kertoo aikaisessa vaiheessa mahdollisesta munuaistoksisuudesta. Joissakin tutkimuksissa mitattiin myös seerumin urea- ja kreatiniinipitoisuuksia, mutta ne kertovat jo pidemmälle edenneistä munuaisvaurioista eivätkä ole paras tapa akuuttien

ongelmien havaitsemiseen. Kaikissa näissä tutkimuksissa karprofeeni todettiin turvalliseksi eikä se aiheuttanut merkitseviä muutoksia munuaisten toimintaan.

Koska tulehduskipulääkkeiden aiheuttamien munuaisvaurioiden riski kasvaa, kun verenpaine on alhainen, on tehty kaksi tutkimusta tulehduskipulääkkeiden vaikutuksesta munuaisten toimintaan koirilla, joilla oli alhainen verenpaine anestesian aikana. Boström ym. (2002) tutkivat tätä karprofeenilla ja Boström ym. (2006) tutkivat samaa meloksikaamilla. Molempien tutkimusten mukaan käytetyt tulehduskipulääkkeet olivat turvallisia eivätkä aiheuttaneet merkitseviä munuaishaittoja alhaisesta verenpaineesta huolimatta.

Crandell ym. (2004) tutkivat preoperatiivisen meloksikaamin antamisen vaikutuksia munuaisten toimintaan. Kay-Mugford ym. (2004) ja Fusellier ym. (2005) tutkivat samoin tepoksaliinin vaikutuksia munuaisiin. Näissä tutkimuksissa käytetyillä tulehduskipulääkkeillä ei todettu merkitseviä haittoja munuaisten toiminnan kannalta. Fusellierin ym. (2005) tutkimuksessa tepoksaliinia annettiin yksinään sekä yhdistettynä kahteen sydänlääkkeeseen (enalapriili tai benatsepriili). Näissäkin tapauksissa tepoksaliini todettiin turvalliseksi käyttää.

Kahdessa tutkimuksessa (Forsyth ym. 2000, Lobetti & Joubert 2000) tutkittiin preoperatiivisen karprofeenin ja ketoprofeenin antamisen vaikutusta munuaisten toimintaan. Kummassakaan tutkimuksessa ei kirurgisen operaation yhteydessä annettu suonensisäistä nesteytystä, mikä on riski munuaisten toiminnalle leikkauksen yhteydessä. Lobettin & Joubertin (2000) tutkimuksessa karprofeenin käyttö ei aiheuttanut haittoja munuaisiin, mutta veren kohonnutta ureapitoisuutta ilmeni kahdella ketoprofeenia saaneella koiralla. Näilläkään koirilla ei kuitenkaan todettu varsinaista akuuttia munuaisvikaa. Forsythin ym. (2000) tutkimuksessa koirilla, jotka saivat ennen leikkausta karprofeenia tai ketoprofeenia, todettiin verrokkikoiriin verrattuna selvästi alentunut kreatiniinin puhdistuma, joka kertoo munuaisten alentuneesta toiminnasta. Tässä tapauksessa tutkijat pohtivat olisiko suonensisäisellä nesteytyksellä operaation aikana voitu estää glomerulusfiltraation aleneminen.

2.5.3 Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat maksavauriot

Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat maksavauriot voidaan jakaa kahteen ryhmään, sisäsyntyisiin myrkytyksiin sekä idiosynkraattisiin eli luontaisesta liikaherkkydestä johtuviin myrkytyksiin. Sisäsyntyiset myrkytykset ovat riippuvaisia annoksen suuruudesta ja lääkealtistuksen kestosta. Tämän vuoksi ne ovat ennustettavissa ja voidaan aiheuttaa kokeellisesti. Liikaherkkydestä johtuvat myrkytykset ovat harvinaisia eivätkä ne riipu annoksen suuruudesta tai altistuksen kestosta. Idiosynkraattisten reaktioiden taustalla on yleensä eläimen epätavallinen herkkyys lääkkeelle ja sen haittavaikutuksille. Tämä herkkyys voi johtua aineenvaihdunnan poikkeavuuksista, yliherkkydestä tai immuunivälitteisistä tapahtumista (MacPhail ym. 1998).

Maksatoksiset aineet jaetaan sytotoksisiin, kolestaattisiin tai näitä molempia aiheuttaviin aineisiin aiheuttamiensa vaikutusten perusteella. Sytotoksisuus näkyy eriasteisena vyöhykemäisenä tai hajanaisena maksasolujen rappeutumisenä sekä kuolioina. Kolestaattiset vauriot havaitaan tulehduksena, proliferaationa sappitiehyissä sekä maksatiehyiden tukoksina (MacPhail ym. 1998).

Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamia maksavaurioita pidetään parasetamolia ja aspiriinia lukuun ottamatta idiosynkraattisina sekä isäntäeläimestä riippuvina (MacPhail ym. 1998). Idiosynkraattinen maksatoksisuus on koirallakin harvinainen, mutta kissoilla ei ole todettu yhtään tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvää maksatoksisuutta (Lascelles ym. 2007). Maksavaurion oireina koiralla havaitaan yleensä ruokahaluttomuutta, apeutta, oksentelua, keltaisuutta sekä ripulia (MacPhail ym. 1998).

MacPhail ym. (1998) kokosi potilasraportin koirista, joille karprofeeni oli aiheuttanut kliinisiä, idiosynkraattisia maksavaurioita. Raportissa oli mukana 21 koiraa, joille oli annettu karprofeenia 5-180 päivän ajan. Oireina koirilla havaittiin ruokahaluttomuutta, oksentelua sekä keltaisuutta. Koirilta otetuissa verinäytteissä havaittiin maksaentsyymien (ALAT ja AFOS) aktiivisuuksien nousu sekä lisääntynyt veren bilirubiinipitoisuus. Maksoista otetuissa biopsianäytteissä todettiin eriasteisia maksasolukuolioita, jotka ilmenivät solurakkulamuutoksina ja rappeumana, kuolioina sekä solukuolemina.

Eräissä tutkimuksissa tarkasteltiin preoperatiivisesti annetun tepoksaliinin vaikutuksia maksan toimintaan (Kay-Mugford ym. 2004). Tutkimuksessa kahdeksalle koiralle annettiin tepoksaliinia ennen anestesiaa kahden koiran ollessa verrokkeina. Koirien verinäytteistä tutkittiin maksaentsyymejä sekä proteiinien kokonaismäärä. Kaikki maksaan viittaavat muuttujat olivat koko tutkimuksen ajan viitearvojen sisällä, totaaliproteiinien määrä oli myös verrattavissa verrokkien vastaaviin tuloksiin eikä merkitseviä eroja havaittu, joten tässä tutkimuksessa tepoksaliini todettiin turvalliseksi.

2.5.4 Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat veren hyytymishäiriöt

Tulehduskipulääkkeet voivat vaikuttaa veren hyytymiseen haitallisesti estämällä verihiutaleiden aggregaatiota eli yhteen kasautumista. Tämä vaikutus johtuu tulehduskipulääkkeiden aiheuttamasta COX-1-entsyymien estosta, joka puolestaan estää seerumin tromboksaanin muodostumista (Moilanen ym. 2007). Tromboksaani A₂, jota vapautuu verihiutaleista saa aikaan verihiutaleiden yhteen kasautumista sekä verisuonten seinämien supistumisen. Näin ollen tulehduskipulääkkeet, jotka estävät COX-1-entsyymiä, saattavat aiheuttaa lisääntyneitä verenvuototaipumusta ja pidentää vuotoaikaa (Lascelles ym. 2005, Moilanen ym. 2007). Koirilla veren hyytymishäiriöt havaitaan limakalvojen verenpurkaumina sekä verenvuotona. Verenvuoto voi myös olla tavallista runsaampaa verinäytteenoton yhteydessä (Couto 2009).

Bergmann ym. tutkivat vuonna 2005 kirurgisen operaation yhteydessä annettavan karprofeenin vaikutuksia veren hyytymiseen. Tutkimuksessa todettiin, ettei karprofeenin anto koirille pre- tai postoperatiivisesti vaikuta vuotoaikaan, verihiutaleiden yhteen kasautumiseen tai niiden määrään. Vaikutuksia ei myöskään ollut protrombiiniaikaan eikä aktiiviseen partiaaliseen trombiini- eli APT-aikaan. Tässä tutkimuksessa oli mukana 26 koiraa.

Fresno ym. (2005) sekä Kazakos ym. (2005) tutkivat preoperatiivisesti annettavan meloksikaamin vaikutuksia veren hyytymiseen. Fresno ym. (2005) tutkimuksessa meloksikaamia sai kymmenen koiraa, toiset kymmenen olivat verrokkeina. Kazakosin ym. (2005) tutkimuksen kohteena oli 38 koiraa, joista osa sai meloksikaamia viitenä päivänä ennen operaatiota osan ollessa verrokkeina. Tutkimuksissa verihiutaleiden määrä, niiden yhteen kasautuminen sekä posken limakalvon vuotoaika eivät eronneet

meloksikaamia saaneiden koirien kohdalla verrattuna verrokkeihin. Lisäksi Kazakosin ym. (2005) tutkimuksessa protrombiiniaika, aktiivinen partiaalinen trombiiniaika sekä operaation aikainen vuotoaika olivat kaikki koirien viitearvojen sisällä.

Tulehduskipulääkkeiden vaikutusta veren hyytymiseen tutkivat Kay-Mugford ym. (2004) tepoksaliinilla, Steagall ym. (2007) firokoksibilla sekä Lemke ym. (2002b) ketoprofeenilla. Kay-Mugfordin ym. (2004) tutkimuksessa oli 12 koiraa, joista kuusi sai tepoksaliinia ja kuusi oli verrokkeina. Firokoksibia sai Steagallin ym. (2007) tutkimuksessa kuusi koiraa 29 päivän ajan. Kaikissa tutkimuksissa havaittiin, ettei preoperatiivisesti annettavalla tulehduskipulääkkeellä ollut haittavaikutuksia posken limakalvon vuotoaikaan. Tepoksaliinin antamisella ei ollut haitallisia vaikutuksia myöskään verenvuodon tyrehtymiseen, verihutaleiden määrään tai vuotoaikaan. Firokoksibin anto ei koirilla vaikuttanut verihutaleiden yhteen kasautumiseen. Vaikka Lemke ym. (2002b) havaitsivat tutkimuksessaan preoperatiivisen ketoprofeenin antamisen koirilla vähentävän verihutaleiden yhteen kasautumista välittömästi operaation jälkeen sekä 24 tuntia postoperatiivisesti, tutkijat totesivat kuitenkin, että ketoprofeenia voi antaa terveille koirille ennen leikkausta edellyttäen, että ne tutkitaan mahdollisten verenvuoto-ongelmien varalta etukäteen ja niitä tarkkaillaan huolella operaation jälkeen.

3 POHDINTA

Tutkimuksia eri tulehduskipulääkkeiden perioperatiivisesta käytöstä löytyi hyvin vaihtelevasti. Koiralla karprofeenin ja meloksikaamin osalta tutkimuksia oli helppo löytää ja niitä oli useita. Toisaalta etodolaakin, firokoksibin, derakoksibin sekä tepoksaliinin kohdalla olisin toivonut lisää perioperatiivista tutkimustietoa. Etodolaakista, firokoksibista sekä derakoksibista löytyi kustakin vain yksi käyttökelpoinen tutkimus, joten tutkimustulokset jäivät niiltä osin hieman laihoiksi. Kissojen osalta tutkimustietoa löytyi jonkin verran koskien lähinnä postoperatiivista kivunlievitystä. Tutkimustulokset kissoilla eri elinryhmiin kohdistuvien haittojen kohdalla jäivät melko olemattomiksi. Kissojen vähäiset tutkimustulokset johtunevat siitä, että niillä tulehduskipulääkkeitä on käytetty vähemmän kuin koirilla ja niille

rekisteröityjä tulehduskipulääkkeitä on vähemmän kuin koirien vastaavia (Lascelles ym. 2007).

Kaikki tutkimukset olivat hyvin satunnaistettuja sekä kontrolloituja. Kaikki olivat myöskin sokkoutettuja, eli tutkija ei tiennyt mihin ryhmään tutkittava eläin kuului. Tutkimuksissa olleiden eläinten määrä vaihteli suuresti. Pienin otoskoko oli kuuden koiran ryhmä (Boström ym. 2002, Homer ym. 2005) ja suurin otoskoko oli 138 kissaa jaettuna kahteen ryhmään (Carroll ym. 2005). Vaikka joissain tutkimuksissa otoskoko olikin pieni, voidaan tutkimusten näytön tasoa pitää hyvänä. Tosin Kay-Mugfordin (2004) tutkimuksessa, verrokkikoirien määrä tuntui vähäiseltä verrattuna tutkittaviin koiriin (verrokkeja kaksi, tutkittavia kahdeksan). Joitain ongelmia havaittiin muutamassa tutkimuksessa. Reesen ym. (2000) tutkimuksessa koirilla käytettävä kipumittari ei ollut luotettava. Sama ongelma tuntui olevan Al-Gizawiyn & Rudén (2004) tutkimuksessa ja tässä tutkimuksessa kissoille saattoi lisäksi aiheutua stressiä, koska niillä oli mahdollisuus nähdä ja kuulla osaston muita kissoja. Eri stressitekijät saattoivat myös vaikuttaa tuloksiin huonontavasti Forsythin ym. (1998) tutkimuksessa. Erityistä huomiota pitäisi kiinnittää stressitekijöiden poistamiseen ja luotettavien kipumittareiden kehittämiseen.

Kaikki tarkastelun kohteena olleet tulehduskipulääkkeet vaikuttivat suhteellisen turvallisilta perioperatiivisesti käytettyinä. Haittavaikutuksia niillä toki jonkin verran havaittiin. Yleisimpinä haittavaikutuksina todettiin ruuansulatuskanavan limakalvovauriot, jotka syntyvät limakalvon suojaimekanismien pettäessä tulehduskipulääkkeiden käytön seurauksena. Munuaisiin kohdistuvia haittoja todettiin vain yhdessä tutkimuksessa (Forsyth ym. 2000), jossa kreatiniinin puhdistuma aleni normaalista. Tässä tutkimuksessa koirille ei annettu suonensisäistä nesteytystä, joka olisi voinut parantaa munuaisten toimintaa. Boström ym. (2002 ja 2006) tutkivat alhaisen verenpaineen vaikutusta munuaisiin anestesian aikana. Näissä tutkimuksissa ei havaittu merkitseviä munuaishaittoja. Tutkittavat koirat olivat kuitenkin nuoria ja terveitä, mikä ehkä saattoi vaikuttaa positiivisesti tutkimustuloksiin. Maksaan kohdistuvia haittoja todettiin yhdessä potilasraportissa (MacPhail ym. 1998), siinä karprofeeni aiheutti koirille klinisiä maksavaurioita. Missään tutkimuksissa, joissa tarkasteltiin tulehduskipulääkkeiden vaikutusta veren hyytymiseen, ei todettu merkitseviä haittoja.

Tutkimusten kohteena olleiden tulehduskipulääkkeiden kohdalla hyödyt olivat selvästi haittoja suurempia. Tulehduskipulääkkeillä on monia hyviä ominaisuuksia ja vaikutuksia perioperatiivista käyttöä ajatellen (kivun ja inflammaation hoito, kipusignaalien kulun esto, eivät aiheuta sedaatiota ja sekavuutta) ja haitat jäivät kokonaisuutta ajatellen melko vähäisiksi. Ne ovat hyvä vaihtoehto, etenkin multimodaalisesti käytettynä, jolloin potilasturvallisuus paranee, kun yksittäisten lääkeaineiden määrät saadaan pidettyä pieninä. Niitä voi pitää suhteellisen turvallisina, jos valitaan käytettävä lääkeaine oikein (suositaan COX-2-painotteisia tai -selektiivisiä lääkkeitä) ja huolehditaan anestesian aikana riittävästä nesteytyksestä, jotta kiertävä verivolyymi saadaan ylläpidettyä turvallisella tasolla sekä huolehditaan, ettei potilaan valtimoverenpaine pääse liiaksi laskemaan. Näin pyritään takaamaan munuaisten verenkierron säilyminen normaalina ja estetään munuaisvian syntyminen. Tulehduskipulääkkeiden perioperatiivinen käyttö on syytä rajoittaa terveisiin, aikuisiin eläimiin. Riskiryhmillä niiden käyttöä kannattaa välttää sivuvaikutusten takia ja suosia toisenlaisia kivunlievitystapoja tai lääkkeitä.

4 KIRJALLISUUSLUETTELO

Al-Gizawiy MM, P Rudé E. Comparison of preoperative carprofen and postoperative butorphanol as postsurgical analgesics in cats undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 2004, 31: 164-174.

Atzori L, Pinna AL, Pau M, Aste N, Zucca M, Ferreli C. Adverse cutaneous reactions to selective cyclooxygenase 2 inhibitors: experience of an Italian drug-surveillance center. *J cutan med surg* 2006, 10: 31-35.

Bergmann HM, Nolte I, Kramer S. Comparison of analgesic efficacy of preoperative or postoperative carprofen with or without preincisional mepivacaine epidural anesthesia in canine pelvic or femoral fracture repair. *Vet Surg* 2007, 36: 623-632.

Bergmann HM, Nolte IJ, Kramer S. Effects of preoperative administration of carprofen on renal function and hemostasis in dogs undergoing surgery for fracture repair. *Am J Vet Res* 2005, 66: 1356-1363.

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH. Metacam. Teoksessa: Lääketietokeskus Oy (toim.) Pharmaca Fennica[®] Veterinaria 2010. Painoyhtymä Oy, Porvoo 2010: 530-532, 534-539.

Boothe DM. The Analgesic, Antipyretic, Anti-inflammatory Drugs. Teoksessa: Adams HR (toim.) *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 8. p. Iowa State Press, Iowa 2001: 433-451.

Boström IM, Nyman G, Hoppe A, Lord P. Effects of meloxicam on renal function in dogs with hypotension during anaesthesia. *Vet Anaesth Analg* 2006, 33: 62-69.

Boström IM, Nyman GC, Lord PE, Häggström J, Jones BE, Bohlin HP. Effects of carprofen on renal function and results of serum biochemical and hematologic analyses in anesthetized dogs that had low blood pressure during anesthesia. *Am J Vet Res* 2002, 63: 712-721.

Budsberg SC, Cross AR, Quandt JE, Pablo LS, Runk AR. Evaluation of intravenous administration of meloxicam for perioperative pain management following stifle joint surgery in dogs. *Am J Vet Res* 2002, 63: 1557-1563.

Busch U, Schmid J, Heinzl G, Schmaus H, Baierl J, Huber C, Roth W. Pharmacokinetics of meloxicam in animals and the relevance to humans. *Drug Metab Dispos* 1998, 26: 576-584.

Carroll GL, Howe LB, Peterson KD. Analgesic efficacy of preoperative administration of meloxicam or butorphanol in onychectomized cats. *J Am Vet Med Assoc* 2005, 226: 913-919.

Castro E, Soraci A, Fogel F, Tapia O. Chiral inversion of R(-) fenoprofen and ketoprofen enantiomers in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2000, 23: 265-271.

Clark TP. The clinical pharmacology of cyclooxygenase-2-selective and dual inhibitors. *Vet Clin North Am Small Animal Pract* 2006, 36:1061-1085. Review.

Couto CG. Disorders of hemostasis. Teoksessa: Nelson RW & Couto CG (toim.) *Small animal internal medicine*. 4. p. Mosby, China 2009: 1242-1259.

Crandell DE, Mathews KA, Dyson DH. Effect of meloxicam and carprofen on renal function when administered to healthy dogs prior to anesthesia and painful stimulation. *Am J Vet Res* 2004, 65: 1384-1390.

Deneuche AJ, Dufayet C, Goby L, Fayolle P, Desbois C. Analgesic comparison of meloxicam or ketoprofen for orthopedic surgery in dogs. *Vet Surg* 2004, 33: 650-660.

Dowers KL, Uhrig SR, Mama KR, Gaynor JS, Hellyer PW. Effect of short-term sequential administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the stomach and proximal portion of the duodenum in healthy dogs. *Am J Vet Res* 2006, 67: 1794-1801.

Forsyth SF, Guilford WG, Haslett SJ, Godfrey J. Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen , meloxicam and ketoprofen administration in dogs. *J Small Anim Pract* 1998, 39: 421-424.

Forsyth SF, Guilford WG, Pfeiffer DU. Effect of nsaid administration on creatinine clearance in healthy dogs undergoing anaesthesia and surgery. *J Small Anim Pract* 2000, 41: 547-550.

Frendin JH, Boström IM, Kampa N, Eksell P, Häggström JU, Nyman GC. Effects of carprofen on renal function during medetomidine-propofol-isoflurane anesthesia in dogs. *Am J Vet Res* 2006, 67: 1967-1973.

Fresno L, Moll J, Peñalba B, Espada Y, Andaluz A, Prandi D, Ruiz de Gopegui R, García F. Effects of preoperative administration of meloxicam on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and haematological indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Vet J.*2005, 170: 138-140.

Fusellier M, Desfontis JC, Madec S, Gautier F, Marescaux L, Debailleul M, Gogny M. Effect of tepoxalin on renal function in healthy dogs receiving an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Vet Pharmacol Ther* 2005, 28: 581-586.

Granero GE, Amidon GL. Possibility of enterohepatic recycling of ketoprofen in dogs. *Int J Pharm* 2008, 349: 166-171.

Grauer GF. Acute renal failure and chronic kidney disease. Teoksessa: Nelson RW & Couto CG (toim.) *Small animal internal medicine*. 4. p. Mosby, China 2009: 645-659.

Hinton LE, McLoughlin MA, Johnson SE, Weisbrode SE. Spontaneous gastroduodenal perforation in 16 dogs and seven cats (1982-1999). *J Am Anim Hosp Assoc* 2002, 38: 176-187.

Homer LM, Clarke CR, Weingarten AJ. Effect of dietary fat on oral bioavailability of tepoxalin in dogs. *J vet Pharmacol Ther* 2005, 28: 287-291.

Horstman CL, Conzemius MG, Evans R, Gordon WJ. Assessing the efficacy of perioperative oral carprofen after cranial cruciate surgery using noninvasive, objective pressure platform gait analysis. *Vet Surg* 2004, 33: 286-292.

Inoue T, Ko JC, Mandsager RE, Payton ME, Galloway DS, Lange DN. Efficacy and safety of preoperative etodolac and butorphanol administration in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006, 42: 178-188.

Kay-Mugford PA, Grimm KA, Weingarten AJ, Brianceau P, Lockwood P, Cao J. Effect of preoperative administration of tepoxalin on hemostasis and hepatic and renal function in dogs. *Vet Ther* 2004, 5: 120-127.

Kazakos GM, Papazoglou LG, Rallis T, Tsimopoulos G, Adamama-Moraitou K, Tea A. Effects of meloxicam on the haemostatic profile of dogs undergoing orthopaedic surgery. *Vet Rec* 2005, 157: 444-446.

Ko JC, Miyabiyashi T, Mandsager RE, Heaton-Jones TG, Mauragis DF. Renal effects of carprofen administered to healthy dogs anesthetized with propofol and isoflurane. *J Am Vet Med Assoc* 2000, 217: 346-349.

Lamont LA. Multimodal pain management in veterinary medicine: the physiologic basis of pharmacologic therapies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008, 38: 1173-1186. Review.

Lascelles BD, Court MH, Hardie EM, Robertson SA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Vet Anaesth Analg* 2007, 34: 228-250. Review.

Lascelles BDX, Cripps PJ, Jones A, Waterman-Pearson AE. Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Surg* 1998, 27: 568-582.

Lascelles BD, McFarland JM, Swann H. Guidelines for safe and effective use of nsoids in dogs. *Vet Ther* 2005, 6: 237-251. Review.

Laredo FG, Belda E, Murciano J, Escobar M, Navarro A, Robinson KJ, Jones RS. Comparison of the analgesic effects of meloxicam and carprofen administered preoperatively to dogs undergoing orthopaedic surgery. *Vet Rec* 2004, 155: 667-671.

Layton D, Marshall V, Boshier A, Friedmann P, Shakir SA. Serious skin reactions and selective COX-2 inhibitors: a case series from prescription-event monitoring in England. *Drug Saf* 2006, 29: 687-696.

Leece EA, Brearley JC, Harding EF. Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2005, 32: 184-192.

Lees P, Landoni MF, Giraudel J, Toutain PL. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *J Vet Pharmacol Ther* 2004, 27: 479-490. Review.

Lees P, Taylor PM, Landoni FM, Arifah AK, Waters C. Ketoprofen in the cat: Pharmacodynamics and chiral pharmacokinetics. *Vet J* 2003, 165: 21-35.

Lemke KA, Runyon CL, Horney BS. (a) Effects of preoperative administration of ketoprofen on anesthetic requirements and signs of postoperative pain in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc* 2002, 221: 1268-1275.

Lemke KA, Runyon CL, Horney BS. (b) Effects of preoperative administration of ketoprofen on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and hematologic indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc* 2002, 220: 1818-1822.

Lipscomb VJ, AliAbadi FS, Lees P, Pead MJ, Muir P. Clinical efficacy and pharmacokinetics of carprofen in the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec* 2002, 150: 684-689.

Livingston A. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000, 30: 773-781. Review.

Lobetti RG, Joubert KE. Effect of administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs before surgery on renal function in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 2000, 61: 1501-1507.

MacPhail CM, Lappin MR, Meyer DJ, Smith SG, Webster CR, Armstrong PJ. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1998, 212: 1895-1901.

Mathews KA. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics. Indications and contraindications for pain management in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000, 30: 783-804. Review.

Mathews KA, Pettifer G, Foster R, McDonell W. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. *Am J Vet Res* 2001, 62: 882-888.

Merial Norden. Previcox. Teoksessa: Lääketietokeskus Oy (toim.) Pharmaca Fennica® Veterinaria 2010. Painoyhtymä Oy, Porvoo 2010: 683-686.

Moilanen E, Kankaanranta H. Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet. Teoksessa: Koulu M, Tuomisto J (toim.) *Farmakologia ja toksikologia*. 7. p. Medicina Oy, Kuopio 2007: 293-326.

Narita T, Okabe N, Hane M, Yamamoto Y, Tani K, Naito Y, Hara S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs induce hypermotilinemia and disturbance of interdigestive migrating contractions in instrumented dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2006, 29: 569-577.

Parton K, Balmer TV, Boyle J, Whitem T, Machon R. The pharmacokinetics and effects of intravenously administered carprofen and salicylate on gastrointestinal mucosa and selected biochemical measurements in healthy cats. *J Vet Pharmacol Therap* 2000, 23: 73-79.

Pfizer Animal Health. Rimadyl® Vet. Teoksessa: Lääketietokeskus Oy (toim.) Pharmaca Fennica® Veterinaria 2010. Painoyhtymä Oy, Porvoo 2010: 741-745.

Reese CJ, Trotter EJ, Short CE, Erb HN, Barlow LL. Assessing the efficacy of perioperative carprofen administration in dogs undergoing surgical repair of a ruptured cranial cruciate ligament. *J Am Anim Hosp Assoc* 2000, 36: 448-455.

Reimer ME, Johnston SA, Leib MS, Duncan RB Jr, Reimer DC, Marini M, Gimbert K. The gastroduodenal effects of buffered aspirin, carprofen, and etodolac in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 1999, 13: 472-477.

Schering-Plough A/S. Zubrin. Teoksessa: Lääketietokeskus Oy (toim.) Pharmaca Fennica® Veterinaria 2008. Painoyhtymä Oy, Porvoo 2008: 755-757.

Sennello KA, Leib MS. Effects of deracoxib or buffered aspirin on the gastric mucosa of healthy dogs. *J Vet Intern Med* 2006, 20: 1291-1296.

Slingsby LS, Waterman-Pearson AE. Comparison between meloxicam and carprofen for postoperative analgesia after feline ovariohysterectomy. *J Small Anim Pract* 2002, 43: 286-289.

Steagall PV, Mantovani FB, Ferreira TH, Salcedo ES, Moutinho FQ, Luna SP. Evaluation of the adverse effects of oral firocoxib in healthy dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2007, 30: 218-223.

Taylor PM, Delatour P, Landoni FM, Deal C, Pickett C, AliAbadi FS, Foot R, Lees P. Pharmacodynamics and enantioselective pharmacokinetics of carprofen in the cat. *Res Vet Sci* 1996, 60: 144-151.

Taylor PM, Robertson SA. Pain management in cats – past, present and future. Part 1. The cat is unique. *J Feline Med Surg* 2004, 6: 313-320. Review.

Tobias KM, Harvey RC, Byarlay JM. A comparison of four methods of analgesia in cats following ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 2006, 33: 390-398.

Verlander JW. Glomerular Filtration. Teoksessa: Cunningham JG & Klein BG (toim.) Textbook of veterinary physiology. 4.p. Saunders, China 2007: 528-536.