

Vertaileva farmakologia – eläinlajien väliset erot

Johdanto

Uusien lääkeaineiden teho ja turvallisuus tutkitaan koe-eläimiä käyttäen ennen kuin aineita annetaan ihmisille. Lääkeaineet käyttäytyvät eri tavoin eri eläinlajeissa, mikä on otettava tutkimuksissa huomioon. Tutkijoiden on perehdyttävä erityisen hyvin fysiologian ja biokemian erityispiirteisiin niissä eläinlajeissa, joita he käyttävät tutkimustyössään. On myös tärkeää olla selvillä eri lajien välisistä eroista. Lääkeaineiden ja toksiinien käyttäytymistä ei voi suoraan ekstrapoloida eläinlajista toiseen.

Lääkevästean voimakkuus ja vaikutusaika vaihtelevat huomattavasti eri eläinlajeilla käytettäessä samaa lääkeaineen annostasoa. Nämä erot vakioannoksen lääkevästeessä voidaan selittää joko farmakokineettisin (imeytyminen, jakautuminen, metabolia, erittyminen) tai farmakodynaamisin (kohdereseptorien tyyppi, herkkyys ja määrä saattavat vaihdella eläinlajista toiseen) eroin. Eläinlajien väliset erot johtuvat pääasiassa farmakokineettisistä eroista, koska yleensä hoitovästeeseen tarvitaan samansuuruinen lääkeainepitoisuus kohde-elimissä kaikilla eläinlajeilla. Lääkeaineiden metabolian nopeuserot voivat olla monikymmenkertaisia ihmisen ja eläimen tai kahden eläinlajin välillä. Se vaikeuttaa eläinkokeista saatujen tuloksien soveltamista ihmiseen. Samasta syystä ihmisille tarkoitettut lääkkeet ja niiden annosteluosuositukset sopivat harvoin eläimille.

Rakenteelliset ja toiminnalliset erot

Suurin osa lajien farmakokineettisistä eroista johtuu ruoansulatuskanavan erilaisesta rakenteesta, eroista vierasainemetabolian tehokkuudessa sekä toisistaan poikkeavista vierasaineiden metaboliamekanismeista. Erot voidaan selittää evoluutioteorialla, jonka mukaan kasvikunta ja eläinkunta alkoivat kehittyä erilleen n. 10^9 vuotta sitten. Eläimet rupesivat käyttämään ravinnokseen kasveja ja niiden ruoansulatuksen oli kehityttävä. Puolustautuakseen eläimiä vastaan kasvit kehittivät erilaisia myrkyjä (fytoaleksiinit) ja kasvinsyöjälajien oli vuorostaan kehitettävä toksiinien käsittelymenetelmiään.

- *kasvien myrkyt*

Eläinlääkkeet

- *kasvinsyöjät* Tämän kehityksen seurauksena kasvinsyöjälajeilla on kasvien digestioon adaptoitunut ruoansulatus ja tehokkaampi vierasainemetabolialta kuin lihansyöjillä. Lihansyöjien ravinto muistuttaa niiden omaa kudostumusta, joten vierasainemetabolialta ei vaadita yhtä suurta tehoa kuin kasvinsyöjillä. Lihansyöjät sekä hapettavat että konjugoivat lipidiliukoisia aineita hitaammin kuin kasvinsyöjät ja niiltä saattaa kokonaan puuttua joitakin konjugaatioreittejä (taulukko 68-1).
- *lihansyöjät*
- *fysiologiset erot* Eläinlajien fysiologia vaihtelee. Esim. hiiriä, rottia, kanoja, hevosia ja märehäijöitä ei saada oksentamaan millään lääkkeellä, koska niillä ei ole oksennusmekanismia. Linnun pupilli ei laajene atropiinilla, koska sen iiriksen lihaksisto on kokonaan poikkijuovaista. Anafylaksia esiintyy erilaisena eri eläinlajeilla. Esim. histamiini aiheuttaa bronkospasmin marsulle mutta maksalaskimon supistuksen koiralle, mistä seuraa hypotensio ja veren pakkaantuminen maksaan ja pernaan. Kaniinille histamiini aiheuttaa keuhkolaskimon supistuksen, josta seuraa sydämen vajaatoiminta. Marsu on herkin eläinlaji histamiinin bronkokonstriktiolle. Kissalla ja lampaalla keuhkoputken sileä lihas relaksoituu histamiinin vaikutuksesta. Useimmilla jyrsijälajeilla ja märehäijöillä 5-hydroksitryptamiini on histamiinia tärkeämpi välittäjäaine anafylaksiassa.

Lihansyöjälajit

- *ruoansulatus* Ihminen on yksimahainen eläin, jonka ruoansulatuskanava muistuttaa lähinnä koiran tai sekaruokaisen sian ruoansulatuskanavaa. Lihansyöjälajeille on tyypillistä se, että ruoansulatuskanava on lyhyt (kuva 68-1), sen pinta-ala on pieni ja ruokamassan kulku mahalaukusta peräsuoleen on nopeaa, esim. koiralla n. 6 tuntia. Tyypillisellä kasvinsyöjälajilla, kuten hevosella, vastaava aika on yli 30 tuntia. Mahalaukun tyhjentymisen voi koiralla kuitenkin kestää useita tunteja. Koiran mahalauku ”siivilöi” ruoan siten, että sulamattomat ruokapartikkelit (esim. luun kappaleet) jäävät mahalaukun seinämään sulateltaviksi pitkäksi aikaa. Mahalauku tyhjentää partikkelit ohutsuoleen vasta viimeisen supistusaallon mukana noin 6–8 tuntia ruokinnan jälkeen. Monet ihmisille tarkoitetut tabletit jäävät suuren koksensa takia koiran mahalaukun seinämään kiinni, varsinkin jos ne annetaan ruoan mukana. Esimerkiksi haimaentsyymitabletit eivät toimi koiralla, koska ne tulevat ohutsuoleen ruokamassan jäljessä. Pidättämällä ruokaa mahalaukun seinämässä lihansyöjä saa aikaa ruoassa

Taulukko 68-1. Lihansyöjälajeilla esiintyviä ”konjugaatiopuutoksia”.

Eläinlaji	Puuttuva entsyymi	Puuttuva metaboliitti
Kissa	maksan glukuronyylitransferaasi	glukuronidikonjugaatit
Koira	arylamiini asetyylitransferaasi (+ maksassa deasetylaasi)	asetyylikonjugaatit
Sika	sulfotransferaasi	sulfaattikonjugaatit

mahdollisesti olevien myrkyllisten aineiden tunnistamiseen. Keskuhermoston vieraita aineita tunnistava CTZ-alue ja oksennusrefleksi ovat lihansyöjillä herkkiä. Lihansyöjä saa nopeasti poistetuksi elimistölle vieraat aineet oksentamalla. Koira ja kissa oksentavat helposti, jos ne syövät ruohoa tai niille syötetään ihmisille tarkoitettuja tabletteja.

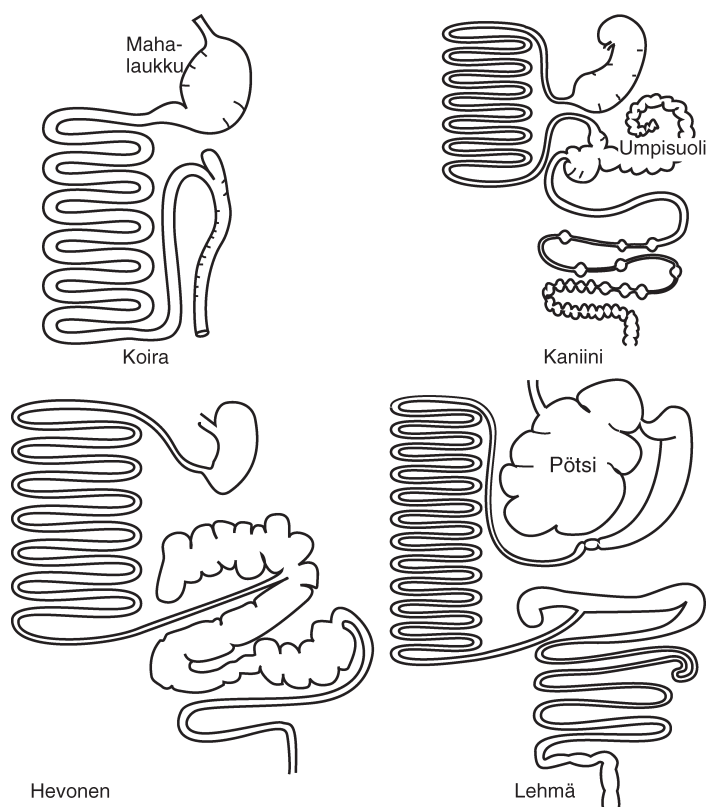
Ravinnon ja syöjän koostumus on lihansyöjällä jokseenkin sama, jolloin maksan vierasainemetabolialta ei vaadita kovin suurta tehokkuutta tai selektiivisyyttä, kun metaboloituja ravintoaineita taas kootaan elimistön rakennustarpeiksi. Suun kautta annettavien ihmiselle tarkoitettujen lääkevalmisteiden hyötyosuus on yleensä lihansyöjillä hyvä, jos eläin ei oksenna lääkettä ja lääke kestää seisottamisen mahalaukussa.

- *vierasainemetabolialia*

Kasvinsyöjälajit ja symbioottinen mikrobifloora

Nisäkkään elimistö ei kykene tuottamaan sellulaaseja. Kasvinsyöjälajeilla on ruoansulatuskanavassaan symbioottinen mikrobifloora, joka pilkkoo selluloosan β -glukopyranosyyliidokset glukoosiyksiköiden välistä. Lisäksi mikrobistolla on aktiivinen vierasainemeta-

- *symbioottiset mikrobitt*



Kuva 68-1. Eläinlajien ruoansulatuskanavat. Lihansyöjillä (esim. koira) on lyhyt ruoansulatuskanava, jossa ruokamassan liike on nopeaa. Ihmisen ja koiran ruoansulatuskanavat muistuttavat toisiaan. Kasvinsyöjälajeilla on tilava mikrobifermentori selluloosan pilkkomista varten. "Etupään fermentorilajeilla" (esim. lehmä) tilavat etumahat toimivat fermentorialtaana. "Peräpään fermentorilajeilla" (esim. hevonen ja kaniini) paksusuoli ja umpisuoli toimivat mikrobifermentoreina. Mikrobifermentorit metaboloivat monia lääkeaineita, eikä fermenttorin toimintaa saa häiritä mikrobilääkkein.

Eläinlääkkeet

Taulukko 68-2. Tietyille eläinlajeille ja -roduille vaarallisia lääkeaineita.

Eläinlaji	Lääkeaine	Häiriö
Hevonen	Tetrasykliinit	Ripuli (johtaa usein kuolemaan)
	Kloramfenikoli	"
	Makrolidit	"
	Linkomysiinit	"
	Indometasiini	Keskushermosto-oireet
Lehmä	Morfiini	Eksitaatio, käyttäytymishäiriöt
Emakko (kantavat)	Prokaiinipenisilliini-G Organofosfaatit	Keskenmeno Keskenmeno, teratogeeniset vaikutukset
Koira collierodut	Kliokinoli Ivermektiini	Enkefaliitti (palautumaton) Keskushermostovika (palautumaton)
Kissa	Tulehduskipulääkkeet (parasetamoli ym.)	Maksanekroosi Methemoglobinemia Munuaisnekroosi Hemolyyttinen anemia
	Opioidit	Eksitaatio
	Aminoglykosidit	Neurotoksiset vaikutukset
	Mebendatsoli	Maksa- ja luuydintoksisuus
Jyrsijät, kaniini	Klindamysiini	Ripuli (johtaa kuolemaan)
	Linkomysiini	"
	Erytromysiini	"
	G-penisilliini	"

bolia ja isäntäeläin pyrki hyötymään tästä siirtämällä vieraat aineet syljen ja sapen mukana ruoansulatuskanavan mikrobifermentaatiokäsittelyyn. Kaikilla kasvinsyöjälajeilla ruoansulatuskanava elimineen on huomattavan suuri. Esimerkiksi lehmän ruhon paino putoaa jokseenkin puoleen, kun siitä poistetaan teurastamossa etumahaat, suolisto ja sisäelimet. Lehmän suoliston pituus on 45–50 metriä. Ruoansulatus on jatkuvaa, eikä ruoansulatuskanava tyhjene koskaan. Oksennusrefleksiä ei ole. Lähes anaerobitilassa toimiva mikrobimassa metaboloii lääkeaineita, jolloin kasvinsyöjän elimistöä poistuvat metaboliitit voivat olla vallan muita kuin lihansyöjälajeilla.

- *suuri ruoansulatuskanava*

- *“peräpään fermentorit”*

Yksimahaisilla kasvinsyöjälajeilla (hevonen, marsu, kaniini) ja linnuilla on erittäin tilava paksusuoli symbioottista mikrobifermentaatiota varten (kuva 68-1). Suoliston loppupäähän painottuva fermentaatioprosessi on erittäin herkkä mikrobilääkkeille eikä näille eläimille sen vuoksi pidä antaa mitään mikrobilääkkeitä suun kautta. Näille lajeille on tyypillistä, että ne erittävät vierasainemetabolian tuotteita sapen kautta suolistoon. Mm. jyrsijät ovat tässä erittäin tehokkaita. Parenteraalisesti annetut lipidiliukoiset, anaerobibakteereihin tehoavat, sappeen erittyvät mikrobilääkkeet (makrolidit, linkomysiinit, doksisykliini, minosykliini, kloramfenikoli) ovat vaarallisia, koska ne konsentroituvat paksusuoleen ja sekoittavat fermentaatioprosessin (taulukko 68-2).

Väärä mikrobilääke lajeille, joilla fermentaatio tapahtuu suoliston loppupäässä, aiheuttaa toksiinia tuottavien klostridien kasvun, parantumattoman ripulin tai kaasukäymisen ja kuoleman. Linnut ja jyrsijät ovat riippuvaisia mikrobiston tuottamista K- ja B-vitamiineista ja pitkäaikainen mikrobilääkehoito johtaa vitamiinien puutteeseen. Marsu ja chinchilla ovat kaikkein herkimpiä mikrobilääkkeiden haitallisille vaikutuksille, jopa penisilliinin käyttö on hengenvaarallista. Hevoselle ei pidä antaa lainkaan makrolidi- tai linkomysiiniryhmän mikrobilääkkeitä, lipidiliukoisempia tetrasykliinejä eikä kloramfenikolia, koska ne pilaavat paksusuolen fermentaatioprosessin. Seurauksena on klostridien ja hiivojen ylikasvusta ja toksiineista johtuva parantumaton ripuli.

Märehtijöillä (kuva 68-1) symbioottinen mikrobifloora sijaitsee tilavissa etumahoissa. Vasikalla etumahojen kehittyminen kestää pari kuukautta. Pieni vasikka toimii kuten yksimahainen eläinlaji. Etumahojta voidaan pitää jatkuvatoimisina virtausfermentoreina, joissa fermentaatio tapahtuu jokseenkin anaerobitilassa. Suun kautta annettavat lääkeaineet joutuvat suoraan mikrobifermentoriin. Lehmän etumahoissa on sama määrä mikrobimassan täyttämää nestettä kuin eläimen koko ekstrasellulaaritulavuus (100–150 l). Tilavuuden on oltava suuri, koska fermentaatio on hidas prosessi.

Pötsinesteen pH vaihtelee välillä 5–7 ja alhaisimmillaan se on ruokinnan jälkeen. Neutraloidakseen etumahojen fermentaatioprosessissa syntyviä happoja lehmä erittää vuorokaudessa n. 100 l emäksistä sylkeä (pH 8,3). Suuret tilavuudet ja pH-gradientit syljessä ja etumahoissa säätelevät huomattavasti ionisoituvien lääkeaineiden farmakokinetiikkaa. Lipidiliukoiset orgaaniset emäkset hakeutuvat pötsiin ja jäävät ionisoitumisen takia sinne loukkuun. Orgaaniset hapot taas konsentroituvat ionisoitumisen takia emäksiseen sylkeen. Molemmissa tapauksissa lääkeaineen hyötyosuus lehmässä jää riippuvaiseksi siitä, miten etumahojen mikrobisto käsittelee sitä. Kloramfenikoli, digitaalisglykosidit, opioidit, atropiini ja trimetopriimi ovat esimerkkejä lääkeaineista, jotka menettävät tehonsa pötsin mikrobiston käsittelyssä. Esimerkiksi lehmällä trimetopriimin puoliintumisaika on erittäin lyhyt verrattuna muihin eläinlajeihin. Lipidiliukoisena emäksenä trimetopriimi hakeutuu happamiin etumahoihin ja tuhoutuu siellä, eikä trimetopriimia juuri märehtijöiden virtsasta löydy (taulukko 68-3). Mikä tahansa pitkäkestoinen mikro-

- “*etupään fermentorit*”

Taulukko 68-3. Trimetopriimin puoliintumisaika ($t_{1/2}$) ja virtsaan erittyvä osuus eri eläinlajeilla laskimoon annon jälkeen (Prescott & Baggot 1993).

	$t_{1/2}$, h	Virtsaan muuttumattomana erittyvä osuus annoksesta (%)
Ihminen	10,6	47
Hevonen	3,8	10
Koira	3,0	20
Sika	2,0	16
Lehmä	1,0	3
Vuohi	0,7	2

biläkekuuri häiritsee fermentaatiota ja saa lehmän syömättömäksi. Ruoansulatuskanavan alkupään fermentaatioprosessi (pötsi) ei kuitenkaan ole yhtä herkkä antibioottien häiriöille kuin loppupään. Toisena esimerkkinä lehmän lääkityksestä voidaan mainita salisylaattit. Jos haluaa asetyylisalisylihapon tehoavan lehmällä, annoksen on oltava suuri, n. 50 grammaa 8–12 tunnin välein.

Lääke – rehu

Jalostuksella ja ruokinnalla pyritään maksimoimaan tuotantoeläinten lihan-, maidon- tai kananmunantuotanto. Tuotantoeläimet ovat erityisen alttiita ravinteiden puutteista johtuville metabolisille häiriöille. Pienetkin ravinnon proteiini-, energia-, vitamiini-, kivennäis- ja hivenainetasapainon puutokset tai epäsuhdat voivat laukaista häiriötilan. Eläinlääkemarkkinoilla on runsaasti valmisteita, jotka on tarkoitettu suojaamaan tuotantoeläimiä puutossairauksilta. Samalla lääkkeen, rehun ja rehun lisäaineen raja on hämärtynt.

- *haihtuvat rasvahapot*

Märehtijöiden metabolisia sairauksia hoitaessaan eläinlääkäri joutuu miettimään etumahojen toimintaa ja sen yhteyttä taudin patogeenisiin. Mikrobifermentaation ansiosta ravinnon hiilihydraatista syntyy ruoansulatuskanavan fermenttorissa runsaasti haihtuvia rasvahappoja (etikkahappo, propionihappo, voi-happo), maitohappoa, rikkivetyä ja metaania. Haihtuvat rasvahapot imeytyvät märehtijöillä suoraan pötsin seinämän läpi. Yli 70 % lehmän päivittäisestä energiantarpeesta tulee haihtuvista rasvahapoista. Propionihappo kuuluu pääasiassa glukoosin synteesiin ja on siten hyvä energianlähde lehmälle. Etikkahaposta osa hapettuu lihaksistossa, mutta suuri osa menee maitorasvan synteesiin maitorauhasessa tai rasvavarastojen rakentamiseen.

- *ketoosi*

Tyypillisiä lehmän metaboliahäiriötiloja ovat ketoosi, poikimahalvaus ja pötsin asidoosista johtuvat häiriöt. Ketoosia esiintyy tyypillisesti pari viikkoa poikimisen jälkeen. Tauti johtuu siitä, että maidontuotantoon kuluu enemmän energiaa kuin mitä lehmä saa ravinnostaan. Tautia hoidetaan antamalla propyleeniglykolia tai natriumpropionaattia suun kautta, glukoosia laskimoon sekä glukokortikoidia. On siis huomattava, että suun kautta annettu propyleeniglykoli tai natriumpropionaatti sopivat paremmin lehmän energiantarpeen tyydyttämiseen kuin glukoosi.

- *kalsium*

Poikimahalvaus eli hypokalsemia johtuu siitä, että maidontuotannon alettua elimistö ei saakaan luuvarastoistaan irti sitä kalsiummäärää, mikä on verestä siirtynyt maitoon. Kudosnesteiden kalsiuminpuutteesta seuraa mm. lihastoiminnan häiriintyminen, halvaantuminen ja tajuttomuus. Tautikohtaus hoidetaan antamalla kalsiumliuosta laskimoon. Poikimisen aikaan voidaan antaa suun kautta kalsiumkloridia ehkäisevänä hoitona.

- *pötsin asidoosi*

Pötsin asidoosi johtuu siitä, että lehmä pakotetaan maidontuotannon maksimoimiseksi syömään liikaa sulavia hiilihydraatteja (viljan

liikaruokinta), jolloin hiilihydraatit fermentoituvat hapoiksi (mm. maitohappo). Pötsin pH laskee mikrobiflooran kannalta liian matalaksi (<5,5) ja seurauksena on mm. ruokahaluttomuutta ja ketoosia. Myös juoksutusmahan laajenemisen ja paikaltaan siirtymisen katsotaan johtuvan asidoosista. Pötsiasidoosi tulisi hoitaa muuttamalla ruokintaa heinävaltaisemmaksi ja pienentämällä viljan osuutta.

Vertaileva farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kasvinsyöjälajeilla ruoansulatuskanava on tilava ja koko ajan täynnä ruokamassaa. Ravinnon kuitupitoisuus on suuri ja ruoansulatuskanavassa kulkeutuva ruokamassa on vetistä. Lääkeaineiden imeytyminen ruoansulatuskanavasta on epävarmempaa kuin lihansyöjälajeilla. Ruoansulatuskanavan mikrobisto saattaa metaboloida lääkeaineita. Alkureitin metabolia on kasvinsyöjillä tehokasta eikä kasvinsyöjälajeille juuri kannata antaa lääkkeitä ruoansulatuskanavan kautta. Sen sijaan lihansyöjille reitti on käyttökelpoinen.

- *alkureitin metabolia*

Proteiiniin sitoutuminen

Eri eläinlajien plasmasta löytyvät vastaavat lääkeaineita sitovat proteiinit kuin ihmisellä, mutta niiden normaalitasot vaihtelevat. Albumiini on tärkein happoina ionisoituvien ja hydrofobisten lääkeaineiden sitoja. Vastaavasti α_1 -hapanglykoproteiini on keskeisin emäksinä ionisoituvien lääkeaineiden sitoja. Proteiiniinsitoutumisaste vaihtelee lääkeaineittain ja eläinlajeittain. Kasvinsyöjälajeissa endogeeniset aineet vaikuttavat lääkeaineiden sitoutumisasteeseen enemmän kuin ihmisessä. Hevosessa veren bilirubiini- ja rasvahappomäärät suurenevat helposti syömättömyyden takia. Hevoson veriplasman proteiiniin sitoutuva (konjugoitumaton) bilirubiinipitoisuus (25 $\mu\text{mol/l}$) on noin viisinkertainen verrattuna ihmisen pitoisuuteen (5 $\mu\text{mol/l}$) ja se kasvaa perusarvostaan viisinkertaiseksi vuorokauden paaston aikana. Tämä johtuu siitä, että maksapuhdistuma hidastuu. Happoina ionisoituvien lääkeaineiden sitoutumisaste albumiiniin muuttuu, koska ne joutuvat kilpailemaan sitoutumiskohdista bilirubiinin kanssa. Esimerkiksi kloksasilliini sitoutuu 93-prosenttisesti ihmisen plasman albumiiniin, mutta vain 30-prosenttisesti hevosen plasmaan. Sitoutumisaste pienenee hevosen paastotessa.

Jakautuminen

- *ruoansulatuskanavan merkitys*

- *rasva*

Ruoansulatuskanava muodostaa suhteessa suuremman tilan kasvinsyöjälajeilla kuin lihansyöjälajeilla, joten lääkinnässä joudutaan miettimään, mikä osuus lääkeaineesta menee hukkaan ruoansulatuskanavaan. Rasvamäärä vaihtelee eläinlajeittain, ruokinnan mukaan ja jopa roduttain, mikä aiheuttaa annosteluhankaluuksia erittäin lipidiliukoisia aineita käytettäessä. Keskushermostoon vaikuttavien hyvin lipidiliukoisten lääkeaineiden (rauhoitus- ja nukutusaineet) jakautuminen uudelleen varastorasvaan pienentää pitoisuutta keskushermostossa. Ei ole ihme, että aivojen anesteettipitoisuutta on erittäin vaikeaa saada pysymään riittävänä sioissa, joiden rasvaprosentti on korkea. Vastaavasti vinttikoiraroduissa ei varastorasvaa löydy juuri lainkaan, jolloin esim. yleisanesteettien annos on syytä pitää pieneenä.

Vierasainemetabolia

- *kasvinsyöjä/lihansyöjä*

Yleissääntönä voidaan pitää, että kasvinsyöjälajit metaboloivat lääkeaineita tehokkaammin kuin lihansyöjälajit. Erot näkyvät sekä I vaiheen että konjugaatiovaiheen reaktioissa. Lihansyöjälajeilta saatua puuttua jopa koko konjugaatioreitti (taulukko 68-1). Ihminen hapettaa lääkeaineita heikommin kuin useimmat eläimet. Kaikille kasvinsyöjälajeille on tyypillistä maksan vierasainemetabolian tehokkuus. Ruoansulatuskanavan mikrobistosta vapautuu koko ajan toksisia aineita ja metaboliitteja. Maksan metylaatioteho on erittäin suuri ruoansulatuskanavasta tulevan rikkivedyn takia.

Eritys

- *munuainen*
 - *kasvinsyöjät*

Munuaisten rakenteessa ja toiminnassa on huomattavia eläinlajien välisiä eroja. Kasvinsyöjälajien munuaiset toimivat näennäisesti heikommalla teholla kuin lihansyöjälajien munuaiset. Munuaisverenkierto, glomerulusfiltraatio ja urean erittäminen ovat kasvinsyöjälajeilla heikompia kuin lihansyöjälajeilla. Kasvinsyöjälajit ovat siirtäneet osan munuaisten tehtävistä ruoansulatuskanavalle ja kasvinsyöjälajien munuaiset säästävät ureaa ruoansulatuskanavan mikrobin proteiinien rakennusaineeksi. Monet vierasaineet poistuvat kasvinsyöjillä helpommin ruoansulatuskanavan kautta kuin virtsaan ja erityisesti lajit, joilla fermentaatio painottuu suoliston loppupäähän, erittävät tehokkaasti vierasaineita sappeen.

- *lihansyöjät*

Kasvinsyöjälajien virtsa on emäksistä, kun taas koiran ja kissan virtsa on normaalisti hapanta. Virtsan pH vaikuttaa ionisoituvien aineiden erittymisnopeuteen. Heikot orgaaniset emäkset, kuten morfiini, petidiini, prokaiini ja monet antihistamiinit, erittyvät sitä nopeammin, mitä matalampi virtsan pH on. Päinvastainen tilanne koskee

heikkoja orgaanisia happoja, kuten tulehduskipulääkkeitä, nitrofurantoiinia, sulfonamideja ja useita barbituraatteja.

Lipidiliukoisia lääkkeitä joutuu maitoon. Keskituottoinen lehmä erittää noin kilon rasvaa (kerma, voi) vuorokaudessa. Lipidiliukoiset aineet pyrkivät jakautumaan tasan eri rasvoihin. Kun lehmässä on noin 60 kg erilaisia lipidejä, on helposti laskettavissa millä teoreettisella nopeudella lehmä saa ”huuhdottua” rasvoissa piilevät vaikeasti metaboloitavat ksenobiootit (esim. PCB, DDT) maitoon. Maidon kaseiini on erittäin hydrofobinen proteiini. Kaseiiniin sitoutuminen on toinen syy miksi lipidiliukoiset aineet voivat siirtyä maitoon ja kuluttajiin. Kolmas syy lääkkeitä maitoon siirtymiseen on se, että maidon pH (6,7) on matalampi kuin veren (7,4). Tällöin lipidiliukoiset orgaaniset emäkset ionisoituvat maitotilassa, jäävät loukkuun ja konsentroituvat maitoon.

- *maito*

Lääkeaineiden eliminaatioteho eri eläinlajeilla – allometria

Allometrinen analyysi tarkoittaa menetelmää, jossa pyritään löytämään matemaattinen regressioyhteys eläinlajin koon (tai muun helposti mitattavissa olevan suureen) ja farmakokineettisen parametrin välille. Tarkoituksena on löytää yhteys, jolla lääkeaineiden ja toksiinien farmakokinetiikka pystytään ennustamaan eläinlajista toiseen. Menetelmä on keskeinen, kun eläinkokeiden tuloksia ekstrapoloidaan ihmiseen farmakologisessa ja toksikologisessa tutkimuksessa tai kun joudutaan suunnittelemaan lääkkeiden annostelua eri eläinlajeille. Yleensä allometrinen yhteys pyritään sijoittamaan kaavaan: $Y = am^b$, jossa Y on fysiologinen parametri, m = ruumiinpaino, a = allometriakerroin ja b = allometriaekspONENTTI.

Lääkkeiden puhdistuma heijastaa metabolia- ja erityselinten yhteistehoa. Koska maksa ja munuaiset ovat tärkeimmät eliminaatioelimet, voidaan kokonaispuhdistuma (total body clearance) kirjoittaa muotoon $Cl_{\text{kok}} = Cl_{\text{maksa}} + Cl_{\text{mun}}$. Koska munuaisten ja maksan eliminaatioteho sekä eläimen käyttämät eliminaatioreitit vaihtelevat eläinlajeittain ja lääkkeitä, on eläinlajeja vertailtaessa syytä käyttää eliminaatiotehoa mittaavaa kokonaispuhdistumaa.

Kokonaispuhdistumalla on suhteellisen hyvä yhteys eläimen kokoon riippumatta siitä, onko pääasiallinen eliminaatioelin maksa vai munuaisten. Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) korreloi erittäin huonosti eläimen kokoon silloin kun verrataan toisiinsa eri eläinlajeja ja eriasteisesti lipidiliukoisia lääkkeitä (taulukot 68-3 ja 68-4).

Tarkasteltaessa yksittäisen lääkkeen eliminaatiota saman lajin erikokoisissa yksilöissä tai eri kokoisissa eläinlajeissa eliminaatioteho on suhteessa eläimen energiankulutukseen, palamisnopeuteen (koko kehon kalorimetria) ja siten eläimen hapenkulutukseen (respirometria). Kokonaispuhdistuma (ml/min) on suhteessa meta-

- *lajiekstrapolaatio*

- *puhdistuma*

- *eliminaatio/metabolia*

Eläinlääkkeet

Taulukko 68-4. Salisyalaatin ja fenyylibutatsonin eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) eri eläinlajeilla

	Salisyalaatti $t_{1/2}$, h	Fenyylibutatsoni $t_{1/2}$, h
Kissa	38	48
Koira	9	4
Sika	6	3
Ihminen	5	72
Hevonen	1–3	3,5–8 (pitenee annoksen suurentuessa)
Lehmä	0,5	27–80 (pitenee annoksen suurentuessa)

boliseen ruumiinpainoon ($m^{0,75}$), elimistön lämmöntuottoon ja kehon pinta-alaan. Esimerkiksi hiiri tuottaa vuorokaudessa palamislämpöä 200 kcal/kg mutta lehmä vain 14 kcal/kg. Nopean metabolian ja lyhentyneen iän yhteys on joskus tulkittu siten, että palaminen (esim. maksan oksidatiivisen järjestelmän toiminta) on elämää lyhentävä ilmiö (kuva 68-2).

- o vierasainemetabolia

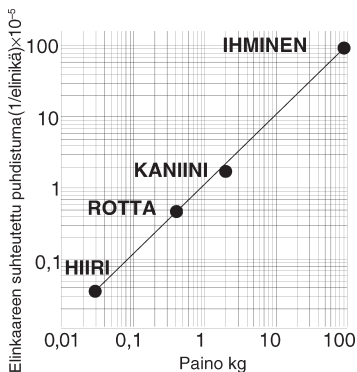
Lipidiliukoisten aineiden vierasainemetabolian mekanismit ja niiden teho vaihtelevat lajista toiseen. Tämän vuoksi allometrinen analyysi antaa yleensä huonomman yhteyden eläinlajin koon ja lääkeainepuhdistuman välillä kuin vastaava analyysi vesiliukoisten aineiden kohdalla.

- o lämpötila

Vaihtolämpöisillä eläinlajeilla (kalat, matelijat) ympäristön lämpötila vaikuttaa metabolisten prosessien nopeuteen. Yleissääntönä voidaan pitää sitä, että asteen muutos lämpötilassa vaikuttaa metabolianopeuteen 10 %.

- munuaisieritys

Vesiliukoisimpien lääkeaineiden eliminoitumisessa nisäkäslajien välinen vaihtelu on selitettävissä munuaistoiminnan eroilla. Vesiliukoiset lääkeaineet, kuten aminoglykosidit, erittyvät kaikilla nisäkäslajeilla munuaisten kautta. Tällöin eläinlajille tyypillinen glomerulusfiltraationopeus (inuliini- tai kreatiniinipuhdistuma) korreloi suoraan lääkeaineen kokonaispuhdistumaan ja käänteisesti puoliintumisaikaan. Lihansyöjillä munuaisverenkierto ja glomerulusfiltraatio ovat tehokkaampia kuin kasvinsyöjillä. Esim. koiralla glomerulusfiltraatio on noin 6 ml/kg/min mutta lehmällä vain noin 2 ml/kg/min. Primaarivirtsan pH vaikuttaa lääkeaineiden ionisoitumisasteeseen ja lipidiliukoisuuteen tubuluksissa. Tämän vuoksi orgaanisten emästen reabsorptio on kasvinsyöjien virtsasta tehokkaampaa kuin lihansyöjillä.



Kuva 68-2. Allometrinen analyysi, jossa selvitetään kofeiinin puhdistuman yhteyttä eläinlajien painoon ja elinkaaren pituuteen.

Sivuvaikutukset

Eläinlääkärit ovat velvollisia ilmoittamaan lääkkeiden aiheuttamista haittavaikutuksista joko suoraan viranomaisille (Lääkelaitos) tai lääkkeen myyjälle.

68. Vertaileva farmakologia – eläinlajien väliset erot

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä on käytettävä varoen eläinten hoitoon. Kissalla on hyvin puutteellisesti kehittynyt aromaattisten aineiden glukuronihappokongugaatioon tarvittava entsyymijärjestelmä (taulukko 68-1), joten kissa metaboloii huonosti monia lääkeaineita. Asetyylisalisyylihappo toimii hyvin kissalla, mutta annos on vain 10 mg/kg ja annoksen voi uusia korkeintaan 48 tunnin välein. Lasten kuumelääkkeenä yleisesti käytetty parasetamoli on erityisen vaarallinen, sillä se aiheuttaa kissalle helposti methemoglobinemian ja maksanekroosin. Myös monet desinfektioaineet ja fenasetiini ovat tyypillisiä myrkytyksen aiheuttajia. Kissan tapa pitää turkkinsa puhtaana nuolemalla saa aikaan sen, että ulkoloisten häätöön tarkoitettut valmisteet ja muut turkkiin tarttuneet aineet joutuvat kissan ruoansulatuskanavaan. Opioidit ja fentiatsiinit aiheuttavat kissalle kiihtymiskohtauksen. Aminoglykosidiryhmän mikrobilääkkeet ovat vaarallisia, koska kissa on erittäin herkkä neurotoksisille sivuvaikutuksille.

Koira saa tulehduskipulääkkeistä (asetyylisalisyylihappo, ibuprofeeni) herkästi ruoansulatuskanavan oireita. Ihmisille tarkoitettujen tablettien koko on usein liian suuri ja ne jäävät kiinni mahalaukun seinämään mahalaukun ”siivilöintimekanismin” takia. Tästä seuraa voimakas paikallisärsytys, jonka oireet näkyvät alussa oksenteluna ja ripulina. Naprokseeni ei sovi koirille lainkaan, koska yksilöiden väliset erot ovat huomattavia ja terapeutinen leveys on kapea. Ivermektiini (parasiittilääke) aiheuttaa skotlanninpaimenkoirille pysyvän keskushermostovaurion, jonka syynä on häiriö veri-aivoesteen pumppausmekanismin toiminnassa. Mäyräkoira on erityisen herkkä kliokinolin aiheuttamalle enkefaliitille, joka ilmenee kouristeluina ja tajuttomuutena.

Lähes kaikki mikrobilääkkeet ovat hamsterille, aavikkorotalle (gerbiili) ja marsulle vaarallisia sen vuoksi, että paksusuolen mikrofloora häiriytyy ja eläin kuolee ripuliin. Marsulla on umpisuollessaan *Clostridium difficile* -kanta, joka alkaa tuottaa toksiinia, kun bakteeritasapainoa häiritään mikrobilääkkein. Marsu kuolee nopeasti sokkiin. Marsu ja hamsteri saavat joskus anafylaktisen reaktion penisilliinistä. Griseofulviini on myös vaarallinen (valmistus penisilliiniviljelmästä). Aminoglykosidit saattavat olla vaarallisia rotalle, aavikkorotalle ja hiirelle, koska ne aiheuttavat kurarevaikutuksen halvaannuttaen luusto- ja hengityslihakset. Rotalle ja hiirelle ei pidä antaa prokaiinipenisilliiniä.

G-penisilliiniä ja sulfonamideja lukuun ottamatta lähes kaikki mikrobilääkkeet ovat hevoselle vaarallisia ja voivat aiheuttaa parantumattoman ripulin. Hevonen saa helposti gastrointestinaalisia haittavaikutuksia tulehduskipulääkkeistä. Ruokamassan kulkua hidastavat lääkeaineet aiheuttavat helposti koliikin, joka voi olla hengenvaarallinen. Öljypohjaiset injektiovalmisteet ovat lihakseen annettuina erittäin ärsyttäviä eikä niitä pidä antaa hevoselle.

- *kissa*
 - *metaboliakyky*

- *nuoleminen*

- *neurotoksisuus*

- *koira*
 - *pysähtyminen mahalaukkuun*

- *jyrsijät*

- *hevonen*

Eläinlääkkeiden rekisteröinti

Eläinlääkkeiden teho ja turvallisuus tutkitaan samalla tavalla kuin ihmisille tarkoitettujen lääkeaineiden. Viranomainen (Lääkelaitos) myöntää niille myyntiluvan viideksi vuodeksi kerrallaan, minkä jälkeen valmisteet on rekisteröitävä uudelleen. Ennen myyntiluvan saamista eläinlääkkeiden on täytettävä Euroopan Unionin lääkevalvontaviranomaisen (EMA, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, ja sen alainen CVMP, Committee for Veterinary Medicinal Products) asettamat vaatimukset. Myyntilupa on eläin-lajikohtainen.

Rekisteröintikäytäntö takaa sen, että lääke testataan juuri hoidettavalla eläinlajilla, jolloin farmakokinetiikka sekä sivuvaikutukset tunnetaan ja annostusohjeet ovat kunnossa. Tämä johtaa kuitenkin siihen, että suurimenekkkiset lääkeryhmät, kuten tuotantoeläimille tarkoitetut mikrobilääkkeet ja parasiittilääkkeet, rekisteröidään eläinkäyttöön, mutta pienimenekkkiset valmisteet jäävät rekisteröimättä. Siksi eläinlääkärit joutuvat hakemaan suuren osan erityisesti pieneläimille käyttämistään lääkkeistä ihmislääkevalikoimasta. Tällöin eläinlääkäri joutuu luottamaan omiin tietolähteisiinsä, silloin kun hän tarvitsee annosteluun liittyvää farmakokineettistä tietoa.

Lääkejäämät elintarvikkeissa

- *jäämäraja-arvot*
- *varoaika*

Elintarvikkeissa ei saa esiintyä lääkeainejäämiä. EMA on asettanut raja-arvot (MRL, maximum residue limit, enimmäisjäämäpitoisuus), joita lääkejäämät elintarvikkeiksi tarkoitetuissa kudoksissa (liha, elimet, maito, kananmunat) eivät saa ylittää. Jäämättömyyden takaamiseksi tuotantoeläinten (esim. nauta, sika, hevonen, lammas, vuohi) lääkkeille on asetettu ns. varoajat. Lääkityistä eläimistä saatuja elintarvikkeita ei saa käyttää ihmisravinnoksi lääkkeen varoaikana.

Martti Attila ja Outi Vainio