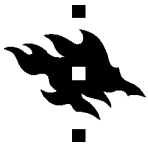


LEMMIKKIYRSIJÖIDEN KIPULÄÄKITYS

KIRJALLISUUSKATSAUS

ELK Iris Peltokorpi
Syventävät opinnot
Helsingin yliopisto
Eläinlääketieteellinen tiedekunta
Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto
Eläinlääketieteellinen farmakologia ja toksikologia
Kevät 2010



Tiedekunta – Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto – Avdelning – Department Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä– Författare – Author Iiris Peltokorpi			
Työn nimi– Arbetets titel – Title Lemmikkijyrsijöiden kipulääkitys- kirjallisuuskatsaus			
Oppiaine – Läroämne – Subject Eläinlääketieteellinen farmakologia ja toksikologia			
Työn laji – Arbetets art – Level Syventävät opinnot		Aika– Datum – Month and year Toukokuu 2010	Sivumäärä– Sidoantal – Number of pages 53 sivua
Tiivistelmä– Referat – Abstract <p>Lemmikkijyrsijöiden määrä eläinlääkäreiden potilaina on viime vuosina kasvanut. Omistajien vaatimukset ja odotukset jyrsijöiden hoidosta ovat myös kasvaneet. Nykyaikaiset anestesia-laitteistot ja kirurgiset menetelmät mahdollistavat sen, että myös jyrsijöille voidaan tehdä aiempaa enemmän kirurgisia toimenpiteitä, jotka puolestaan aiheuttavat kipua. Leikkauksen jälkeinen kivun hoito on tärkeää, ja merkittävä tekijä eläimen toipumisessa.</p> <p>Jyrsijöiden kivun hoidossa on monia hankaluuksia. Jyrsijät ovat saaliseläimiä ja peittävät kivun tai sairauden merkit mahdollisimman pitkään, jolloin kivun havainnointi voi olla vaikeaa. Jyrsijät ovat pienikokoisia, ja niiden käsittely sekä lääkkeiden anto niille vaatii harjoittelua. Useat lääkevalmisteet ovat konsentroituja, eivätkä kaikki kipulääkevalmisteet sovi jyrsijöille, koska niiden tarkka annostelu on jyrsijöiden pienen koon vuoksi mahdotonta.</p> <p>Jyrsijöiden kivun hoidosta ei ole saatavilla juurikaan suomenkielistä kirjallisuutta. Suomessa ei ole markkinoilla yhtään kipulääkettä, joka olisi rekisteröity jyrsijöille, joten valmisteyhteenvedoissa ei ole ohjeita kipulääkkeiden käytöstä jyrsijöille. Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on toimia käytännönläheisenä käsikirjana eläinlääkäreille heidän hoitaessaan jyrsijöitä. Tutkielmaan on koottu perustietoa jyrsijöiden käsittelystä, kivun havainnoinnista ja jyrsijöillä käytettävistä kipulääkkeistä. Kipulääkkeiden annossuosituksot eri lajeille on koottu taulukkoon.</p> <p>Tutkimustiedon puute on myös hankaloitava tekijä jyrsijöiden kipulääkityksessä. Lemmikkijyrsijöillä ei ole tehty kliinisiä kontrolloituja kipulääketutkimuksia. Lääketeollisuus on käyttänyt varsinkin rottia ja hiiriä koe-eläiminä uusien lääkkeiden kehittämisessä ja tutkimuksessa lääkeaineiden tehosta eri syistä johtuvaan kipuun. Monet näistä tutkimuksista perustuvat kiputesteihin, joissa aiheutettu kipu ei kuitenkaan vastaa kliinistä kipua. Laboratoriojyrsijöiden kivun arvioinnista ja lievityksestä on tehty melko paljon tutkimuksia. Näihin tuloksiin tulee kuitenkin suhtautua kriittisesti, sillä kokeet on suoritettu laboratorioissa terveillä nuorilla eläimillä, ja olosuhteet eroavat käytännön kliinisestä työstä.</p> <p>Useat kipulääkkeiden annossuosituksot perustuvat käytännön kokemuksiin tai kliinisiin kokeiluihin, jotka on tehty muille lajeille perustuvien ohjeiden perusteella. Myös näihin suosituksiin on suhtauduttava kriittisesti, sillä lääkeaineiden farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka eroavat lajin välillä. Jyrsijöillä on nopea perusmetabolia, minkä vuoksi myös lääkeaineiden metabolia on niillä nopeaa. Tämän vuoksi jyrsijöillä ei voida käyttää samoja annoksia tai annosvälejä kuin esimerkiksi kissoilla ja koirilla.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords jyrsijä, rotta, hiiri, hamsteri, gerbiili, marsu, chinchilla, degu, preeriakoira, opioidi, tulehduskipulääke, NSAID			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Viikin kampuskirjasto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktor och ledare – Director and Supervisor(s) Työn johtaja: Marja Raekallio Ohjaaja: Mari Vainionpää			

SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO	1
2 TUTKIELMASSA KÄSITELTYJEN LAJIEN ESITTELY	3
2.1 Ruskea rotta (<i>Rattus norvegicus</i>)	4
2.2 Kesyhiiri (<i>Mus musculus</i>)	4
2.3 Syyrianhamsteri (<i>Mesocricetus auratus</i>)	5
2.4 Mongoliangerbiili (<i>Meriones unguilatus</i>)	5
2.5 Marsu (<i>Cavia porcellus</i>)	6
2.6 Chinchilla (<i>Chinchilla laniger</i>)	6
2.7 Degu (<i>Octodon degus</i>)	7
2.8 Mustahäntäpreeriakoira (<i>Cynomys ludovicianus</i>)	7
3 JYRSIJÖIDEN TUTKIMINEN JA KÄSITTELY	7
4 LÄÄKKEIDEN ANTO JYRSIJÖILLE	10
4.1 Nahanalainen antoreitti	11
4.2 Vatsaontelonsisäinen antoreitti	12
4.3 Lihaksensisäinen antoreitti	12
4.4 Suun kautta anto	12
4.5 Laskimonsisäinen antoreitti	13
5 KIVUN FYSIOLOGIA	13
5.1 Kipuaisti	13
5.2 Kivun luokittelu	15
6 KIVUN TUNNISTAMINEN JA ARVIOINTI JYRSIJÖILLÄ	15
6.1 Ravinnon ja veden kulutuksen väheneminen sekä painon menetys	16
6.2 Ulkoinen olemus	17
6.3 Käytöksen muuttuminen	17
6.4 Kivun aiheuttamat fysiologiset muutokset	19
6.5 Kiputestit	20
7 JYRSIJÖIDEN VIERASAINEMETABOLIA	21
8 YLEISTÄ KIPULÄÄKKEISTÄ	22
9 OPIOIDIT ELI EUFORISOIVAT ANALGEETIT	24
9.1 Yleistä opioideista	24
9.2 Morfiini	25
9.3 Oksimorfon	26
9.4 Petidiini eli meperidiini	26
9.5 Fentanyyli	26
9.6 Metadoni	27
9.7 Kodeiini	27
9.8 Tramadoli	27
9.9 Buprenorfiini	28
9.10 Pentatsosiini	28
9.11 Butorfanoli	28
9.12 Nalbufiini	29
9.13 Antagonistit	29
10 TULEHDUSKIPULÄÄKKEET	29
10.1 Yleistä tulehduskipulääkkeistä	29
10.2 Asetyyლისalisyylihappo	31
10.3 Diklofenaakki	31
10.4 Fluniksiinimeglumiini	32
10.5 Ibuprofeeni	32

10.6 Indometasiini	32
10.7 Karprofeeni	32
10.8 Ketoprofeeni	32
10.9 Meloksikaami	33
10.10 Metamitsoli eli dipyroni	33
10.11 Parasetamoli eli asetaminofeeni	33
10.12 Piroksikaami	34
10.13 Selekoksiibi	34
11 PUUDUTTEET	34
12 MUUT LÄÄKEAINEET, JOILLA ON MYÖS KIPUA LIEVITTÄVÄÄ VAIKUTUSTA	35
12.1 α 2-agonistit eli α 2-adrenergiset agonistit	36
12.2 Bentsodiatsepiinit	37
12.3 NMDA-agonistit	38
12.4 Masennuslääkkeet	38
12.5 Gabapentiini	39
13 POHDINTA	39
14 KIITOKSET	42
15 LÄHTEET	42
LIITE KIPULÄÄKKEIDEN ANNOKSIA JA ANTOVÄLEJÄ	51

1 JOHDANTO

Jyrsijöiden osuus eläinlääkäreiden potilaina on viime vuosina kasvanut ja myös jyrsijöille tehtävät kirurgiset toimenpiteet, joista väistämättä seuraa kipua, ovat lisääntyneet. Lisäksi omistajien vaatimukset ja odotukset ovat kasvaneet, ja he ovat valmiita matkustamaan pitkiäkin matkoja heidän tarpeitaan ymmärtävän eläinlääkärin vastaanotolle. Kaikki ihmiset eivät välttämättä suhtaudu jyrsijöihin yhtä suopeasti kuin kissoihin ja koiriin. Monien mielestä jyrsijät ovat tuhoeläimiä, tutkijat pitävät niitä koe-eläiminä ja monet eläinlääkäritkin ovat ennakoasenteiden vuoksi haluttomia kunnolla tutkimaan ja hoitamaan jyrsijöitä (Donnelly 2004).

Kaikki eläimet, mukaan lukien jyrsijät, ovat kykeneväisiä kokemaan kipua, koska niillä on neuroanatomiset ja neurofarmakologiset komponentit, joita tarvitaan kipustimuluksen muuttamiseen hermoimpulsseiksi, hermoimpulssin kuljettamiseen keskushermostoon ja kivun aistimiseen (Hawkins 2002, Hellyer ym 2007).

Kivun lievitystä tulisi aina käyttää jyrsijän kokiessa kipua, mikäli ei ole eläinlääketieteellistä syytä olla näin tekemättä (Hawkins 2002). On epäloogista ja epähumanista olla antamatta kivun lievitystä ”vähemmän tunnetuille” lemmikeille (Flecknell 2001). Moraalisen velvollisuuden lisäksi kivunhoito on muutenkin tärkeää. Kipu saattaa johtaa vaurioituneen alueen liikkumattomuuteen, mistä voi seurata lihasheikkoutta ja lihasten kuihtumista. Vatsa- tai rintaontelon kiputilat voivat aiheuttaa vähentynyttä keuhkotuuletusta. Hoitamattoman kivun seurauksena eläin voi itse vahingoittaa itseään tai kipu voi muuttua krooniseksi. Kipu hidastaa tai huonontaa paranemista esimerkiksi leikkauksen jälkeen, joten leikkauksen jälkeinen kivun hoito on merkittävä tekijä jyrsijän toipumisessa (Robertson 2001).

Jyrsijöiden kivun hoito ei ole yhtä tehokasta kuin muiden lemmikkieläinten. Iso-Britanniassa vuonna 1996 eläinlääkäreille tehdyn kyselytutkimuksen perusteella jyrsijöistä vain 22 % sai kivunhoitoa leikkauksen yhteydessä (Lascelles ym 1999). Yksiselitteistä syytä tähän ei varmaankaan ole olemassa. Jyrsijöiden kivun hoidossa esiintyy kuitenkin monia hankaluuksia. Ensinnäkään jyrsijöille ei ole olemassa myyntiluvallisia kipulääkevalmisteita eikä juurikaan löydettävissä lajikohtaista tietoa

kipulääkkeiden tehosta, farmakokinetiikasta tai farmakodynamiikasta. Muita hankaloittavia tekijöitä ovat vaikeudet jrsijöiden kivun tunnistamisessa ja arvioinnissa sekä jrsijöiden pieni koko ja tästä aiheutuva vaikeus lääkkeiden annostelussa ja antamisessa (Robertson 2001). On myös väärä käsitys, että postoperatiivinen kipulääkitys lisää jrsijöillä leikkaushaavan itse vaurioittamista, tikkien poistoa tai liikkumista niin, että paraneminen hidastuisi (Flecknell 1998).

Sen lisäksi, että jrsijät ovat suosittuja lemmikkejä, varsinkin rottia ja hiiriä käytetään runsaasti koe-eläiminä (Stokes ym 2009). Esimerkiksi kyvyttömyys havainnoida ja arvioida kipua koe-eläimillä on aiheuttanut sen, ettei niille ole annettu kivunlievitystä leikkauksissa tai kokeissa, jotka väistämättä ovat aiheuttaneet kipua (Roughan & Flecknell 2004). Tutkijat voivat myös ajatella, että kipulääkitys saattaa vaikuttaa kokeen lopputulokseen ja tämän vuoksi eivät käytä sitä (Kirsch ym 2002). Eräässä kansainvälisessä tutkimuksessa tarkasteltiin koe-eläinten saamaa kivun lievitystä. Vuosina 2000-2001 vain 10% hiiri- ja rottakoe-eläimistä oli kipua aiheuttavan leikkauksen yhteydessä saanut systeemistä kipulääkitystä. Vuosina 2005-2006 luku oli 20% eli parannusta oli tapahtunut, mutta silti edelleen suurin osa koe-eläimistä ei saanut tarpeellista kipulääkitystä (Stokes ym 2009).

Jrsijöiden kivun hoidosta ei ole saatavissa juurikaan suomenkielistä kirjallisuutta, vaikka tarvetta sille olisi. Mitään kipulääkettä ei ole rekisteröity jrsijöille, joten valmisteyhteenvedoissa ei ole ohjeita niiden käytöstä jrsijöille. Eläinlääkäri saattaa olla vaikeassa tilanteessa, koska hänen olisi hoidettava jrsijöiden kipua ilman selkeitä ohjeita ja tieteellistä näyttöä asiasta. Tämän työn tavoitteena on ollut koota yhteen tietoa jrsijöiden kipulääkityksestä ja toimia käytännönläheisenä käsikirjana eläinlääkäreille heidän hoitaessaan jrsijöitä. Mukaan tutkielmaan on valittu kahdeksan lajia: yleiset lemmikit marsu, rotta, hiiri, hamsteri, gerbiili ja hieman vähemmän tunnetut chinchilla, preeriakoira ja degu. Tutkielman alussa kerrotaan edellä mainituista jrsijälajeista ja niiden käsittelystä yleisesti, koska monille jrsijät saattavat olla melko tuntemattomia. Lääkkeiden antoa ja kivun tunnistamista jrsijöillä käsitellään myös, sillä nämä eroavat koirien ja kissojen vastaavista.

Kipulääketutkimuksia on jonkin verran tehty laboratoriojrsijöillä, mutta klinisiä kontrolloituja tutkimuksia lemmikkijrsijöiden kipulääkityksestä ei ole löydettävissä.

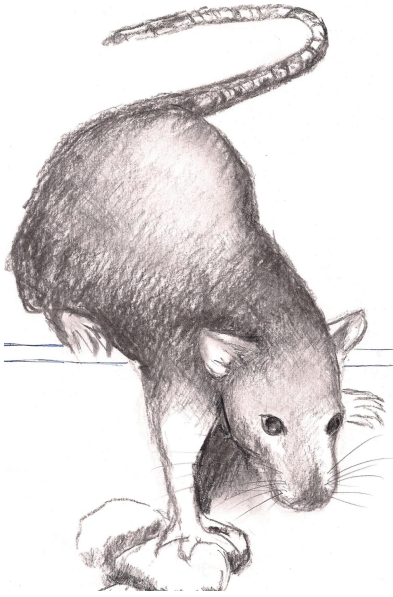
Tiedon puutteen vuoksi kaikki tässä tutkielmassa käsitellyt asiat eivät välttämättä koske juuri jyrsijöitä, vaan asioita on käsitelty yleisellä tasolla. Näin on varsinkin kunkin kipulääkeryhmän (opioidit, tulehduskipulääkkeet, puudutteet ja muut lääkeaineet) yleisten osioiden suhteen. Kunkin vaikuttavan aineen kohdalle olen puolestaan pyrkinyt kokoamaan tietoa lääkeaineen käytöstä nimenomaan jyrsijöillä. Suurin osa tästä tiedosta koskee rottia tai hiiriä, koska näillä lajeilla merkittävä osa laboratoriotutkimuksista on tehty. Kaikista lääkeaineista ei kuitenkaan jyrsijöitä koskevaa tietoa ole löydettävissä, ja tällöin lääkeainetta on käsitelty yleisellä tasolla. Mikäli tieto koskee nimenomaan jyrsijöitä, tästä on maininta erikseen, ja mikäli asiaa on käsitelty yleisellä tasolla, siitä ei ole mainittu. Voitanee joka tapauksessa olettaa, että kipulääkkeiden vaikutusmekanismit ovat jyrsijöillä melko samanlaiset kuin muilla lajeilla.

2 TUTKIELMASSA KÄSITELTYJEN LAJIEN ESITTELY

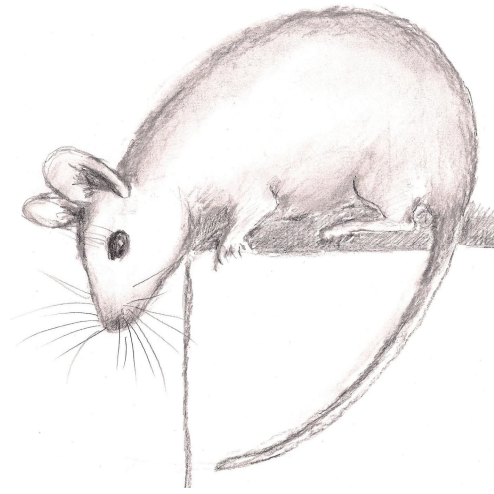
Taulukko 1 Lajien sukulaisuussuhteet (Lahti ym 1977)

lahko	alalahko	heimoja	lajeja
rodentia = jyrsijät	myomorpha = rottamaiset	cricketidae = myyrät	hamsteri, gerbiili
		muridae = hiiret ja rotat	kesyhiiri, rotta
	caviomorpha = hystricomorpha = piikkisikamaiset	caviidae = marsut	marsu
		chinchillidae = chinchillat	chinchilla
		octodontidae = torvimyyrät	degu
	sciuromorpha = oravamaiset	sciuridae = oravat	mustahäntäpreeria-koira

Seuraavassa ovat lyhyet esittelyt kirjallisuuskatsauksessa käsitellyistä lajeista.



Kuva 1 Rotta (Kaarina Peltokorpi 2010)



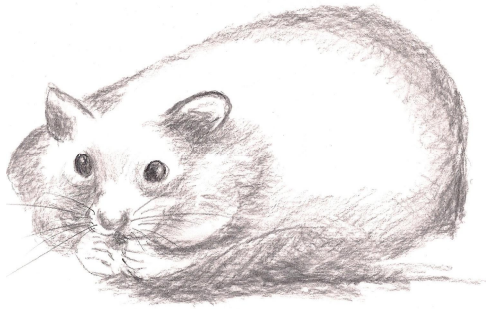
Kuva 2 Kesyhiiri (Kaarina Peltokorpi 2010)

2.1 Ruskea rotta (*Rattus norvegicus*)

Rotalla on tanakka vartalo ja suomuinen häntä, joka on hyvin kipuherkkä. Uros painaa 450-520 g ja naaras 250-300 g. Rotta elää noin 2,5-3,5-vuotiaaksi (O'Malley 2005). Rottia voidaan pitää yksin tai ryhmissä. Rotta on pääasiassa yöeläin, mutta on aktiivinen myös päivisin. Luonteeltaan rotat ovat säyseitä, sosiaalisia ja sopeutuvat helposti erilaisiin ympäristöihin. Rotille, kuten muillekin pikkujyrsijöille, on luontaista jyrsiä eri materiaaleja ja kaivautua kuivikkeisiin (Hrapkiewicz ym 1998, Evans 2006).

2.2 Kesyhiiri (*Mus musculus*)

Yleisin lemmikkinä pidetty hiirilaji on kesyhiiri. Hiiri painaa noin 20-40 g ja keskimääräinen elinikä on 2-3 vuotta (Richardson 2003). Hiiret ovat sosiaalisia, uteliaita ja viihtyvät parhaiten pienissä ryhmissä. Hiiret ovat yöeläimiä, mutta lemmikkihiiret ovat aktiivisia myös päivisin (Hrapkiewicz ym 1998).



Kuva 3 Hamsteri (Kaarina Peltokorpi 2010)



Kuva 4 Gerbiili (Kaarina Peltokorpi 2010)

2.3 Syyrianhamsteri (*Mesocricetus auratus*)

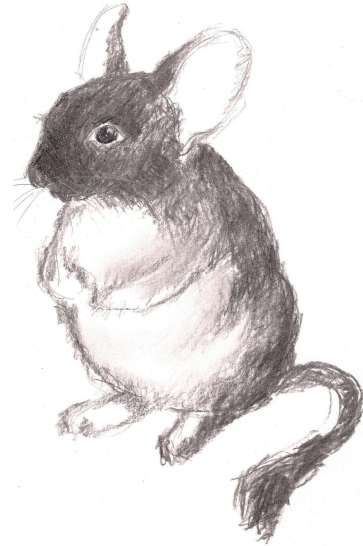
Yleisin lemmikkinä pidetty hamsterilaji on syyrianhamsteri (kultahamsteri). Hamstereilla on lyhyt häntä, tanakka vartalo ja paljon ylimääräistä nahkaa selän puolella. Hamstereilla on olkapään tasolle ylettyvät poskipussit, joissa se kuljettaa ruokaa, kuivikkeita ja jopa poikasiaan. Hamsterit elävät noin 1,5-3-vuotiaiksi. Uros painaa 87-130 g ja naaras 95-130 g (Bihun & Bauck 2004). Hamsterit ovat aktiivisimmillaan iltahämärässä ja aamunkoitossa ja saattavat olla vihaisia, jos ne yllättäen herätetään kesken unien (O'Malley 2005). Poikkeuksena muista jyrsijöistä hamsterit eivät ole laumaeläimiä, ja niitä tulisi pitää yksin (Bihun & Bauck 2004).

2.4 Mongolian gerbiili (*Meriones unguilatus*)

Yleisin lemmikkinä pidetty laji on mongolingerbiili (Richardson 2003). Gerbiilit elävät 3-4-vuotiaiksi (Daviau 1999). Urokset painavat noin 50-130 g ja naaraat 50-55 g. Gerbiilit ovat sopeutuneet elämään aavikolla ja tuottavat vain vähän konsentroitua virtsaa (Bihun & Bauck 2004). Gerbiilit ovat laumaeläimiä ja luonteeltaan sosiaalisia ja uteliaita. Ne ovat päiväeläimiä, mutta ovat aktiivisia myös öisin (Richardson 2003, Evans 2006).



Kuva 5 Marsu (Kaarina Peltokorpi 2010)



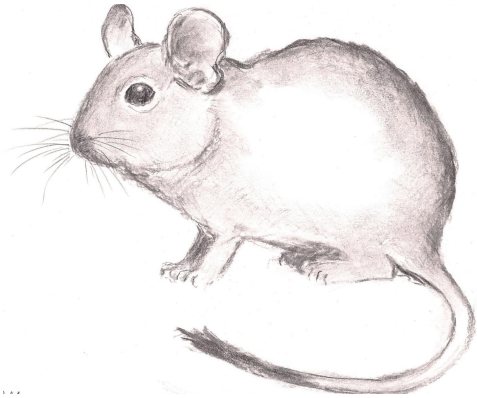
Kuva 6 Chinchilla (Kaarina Peltokorpi 2010)

2.5 Marsu (*Cavia porcellus*)

Marsu on rakenteeltaan lyhyt ja matala, eikä sillä ole häntää. Urokset painavat 900-1200 g ja naaraat 700-900 g. Marsut elävät 5-6-vuotiaiksi (Quesenberry ym 2004). Ne ovat sosiaalisia, ja lajitoverien seura on niille tärkeää varsinkin stressaavissa tilanteissa. Marsu on aktiivisin hämärän aikaan eli aamunkoitteessa ja iltahämärässä (Bradley Bays 2006). Luonteeltaan marsut ovat eläväisiä ja ystävällisiä lemmikkejä. Saaliseläimenä marsun reaktio uhkaavaan vaaraan on joko jähmettyä paikoilleen tai sääntä karkuun (Quesenberry ym 2004). Marsut hermostuvat helposti ja saattavat lopettaa joksikin aikaa syömisen ja juomisen, mikäli niiden ympäristössä, ruokinnassa tai hoidossa tapahtuu muutoksia (Donnelly & Brown 2004).

2.6 Chinchilla (*Chinchilla laniger*)

Chinchillat ovat solakkavartaloisia, keskikokoisia jyrksijöitä, ja niillä on lyhyet etujalat ja pitkät lihaksikkaat takajalat (Donnelly & Brown 2004). Chinchillat elävät keskimäärin 10-vuotiaiksi, mutta ne voivat saavuttaa jopa 20-vuoden iän. Ne painavat 400-600 g, uros hieman vähemmän kuin naaras. Muiden saaliseläinten tavoin ne ovat perusluonteeltaan arkoja. Chinchillat ovat aktiivisimmillaan iltahämärällä ja yöllä. Marsujen tavoin ne ovat laumaeläimiä (Quesenberry ym 2004).



Kuva 7 Degu (Kaarina Peltokorpi 2010)



Kuva 8 Preeriakoira (Kaarina Peltokorpi 2010)

2.7 Degu (*Octodon degus*)

Degu on noin 15 cm pitkä ja painaa noin 250 g. Degujen elinikä on 5-9 vuotta. Nämä jyrsijät ovat päiväaktiivisia, erittäin sosiaalisia ja kommunikoivat monilla äänillä (Richardson 2003).

2.8 Mustahäntäpreeriakoira (*Cynomys ludovicianus*)

Preeriakoirat ovat saaneet nimensä pienen koiran haukuntaa muistuttavasta äänestään (Funk 2004). Nämä jyrsijät ovat noin 30 cm pitkiä, painavat 700-1400 g ja elävät 8-14-vuotiaaksi. Preeriakoirat ovat päiväaktiivisia, uteliaita, sosiaalisia ja seurallisia lemmikkejä. Preeriakoirat äännelevät monella tavalla ja tervehtiessään istuvat usein takajaloillaan suu avoinna ja paljastavat hampaansa. Tämä ei ole osoitus aggressiosta vaan kutsu tutustumaan. Preeriakoirat eivät viihdy yksin joten on suositeltavaa useampi yksilö (Pilny & Hess 2004, Hoogland ym 2009).

3 JYRSIJÖIDEN TUTKIMINEN JA KÄSITTELY

Jyrsijä tulisi tuoda vastaanotolle sen omassa häkissä, jolloin eläinlääkäri pystyy arvioimaan eläimen elinolosuhteita. Oma tuttu häkki myös vähentää kuljetuksen

aiheuttamaa stressiä. Mikäli häkki on hankala kuljettaa, tulisi jyrسیjä tuoda kuljetuslaatikossa, johon tulisi laittaa jotain eläimelle tuttua kuten kuiviketta. Mikäli eläimellä on lajitovereita, kannattaa kaveri ottaa mukaan eläinlääkäriin turvaa tuomaan. Kuljetuslaatikossa tulisi olla vettä, ruokaa ja esimerkiksi viltti päällä niin, että kuljetuslaatikossa on pimeää. Yöaktiiviset jyrسیjät kannattaa tuoda vastaanotolle iltapäivään (Brown & Donnelly 2004).

Jyrسیjät stressaantuvat saalistajien läsnäolosta, joten eläinlääkärin vastaanotolla jyrسیjoiden odotustila tulisi olla erillään kissojen ja koirien odotustilasta, eikä jyrسیjöitä tulisi käsitellä samoissa tiloissa saalistajien kanssa (Flecknell 2001, Donnelly 2004).

Ennen kliinistä tutkimusta ja potilaan käsittelyä sen käytöstä, liikkumista, aktiivisuutta ja hengitysrhythmiä ja -tyyppiä kannattaa tarkkailla kauempaa samalla, kun kyselee omistajalta esitietoja (Donnelly 2004). Jyrسیjöille tulee tehdä kliininen yleistutkimus kuten muillekin potilaille, vaikka yleistutkimuksesta saatu tieto on rajallinen jyrسیjoiden pienen koon vuoksi. Yleistutkimukseen tulee kuulua mm. eläimen punnitseminen, sydämen ja keuhkojen kuuntelu ja vatsaontelon tunnustelu. Sykkeen tai hengitystiheyden laskeminen on hankalaa, mutta sen sijaan kannattaa tarkkailla hengitysvaikeuksien merkkejä. Ruumiinlämmön mittaaminen jyrسیjöiltä ei ole suotavaa, koska jyrسیjän lämpö on todennäköisesti joka tapauksessa kohonnut käsittelyn vuoksi. Lisäksi tavallinen kuumemittari saattaa vaurioittaa peräsuolta (Daviau 1999, Brown & Donnelly 2004).

Käsiteltäessä jyrسیjää tulee välttää aiheuttamasta stressiä eläimelle ja vahingoittamasta sitä fyysisesti. Käsitelyssä tulee olla hellävarainen mutta varmaotteinen (Bihun & Bauck 2004). Käsitelyaikeista on hyvä viestittää eläimelle jo ennen käsittelyä, jolloin välttyään puremahaavoilta ja minimoidaan eläimen kokema stressi (Flecknell ym 2007). Yleensä jyrسیjät ovat helppoja käsitellä (Richardson 2003). Mikäli eläin on hyvin ärtyisä, kevyt rauhoitus saattaa olla parempi vaihtoehto kuin potilaan kiinni pitelemine väkisin (Lightfoot 1999). Pieni jyrسیjä voi pinkaista kädestä vikkelaasti pois, minkä vuoksi käsittelyssä on oltava huolellinen ja varmistaa, että irti päästessään eläin ei pääse karkaamaan kauas tai loukkaa itseään. Pikkujyrسیjoiden kiinnipitoa ja hoitotoimenpiteitä varten on saatavilla kaupallisia apuvälineitä tai vaihtoehtoisesti voidaan käyttää itse

tehtyjä apuvälineitä kuten isoa injektioruiskun puolikasta, muovipussia, jossa on hengitysaukko tai rullattua paperipyhettä (Bihun & Bauck 2004).

Rotta

Rotta nostetaan tukemalla toisella kädellä takajalkoja, ja toisella kädellä tuetaan päätä pitäen peukaloa etujalkojen ja alaleuan alla eli sormet laitetaan rotan ympärille (Flecknell ym 2007). Niskasta nostamisesta rotta ei pidä (Richardson 2003).

Hiiri

Hiiri voidaan nostaa häkistään hännän tyvestä ja asettaa sitten alustalle, josta hiiri voi tarttua ja samalla ottaa kiinni niska- ja selkänahasta pitäen samalla hännästä pikkusormella. Tämä on paras tapa pitää hiiri paikallaan, ja tällöin hiiri ei myöskään pääse puremaan (Hrapkiewicz ym 1998).

Hamsteri

Hamsterit eivät kestä käsittelyä yhtä pitkään kuin muut jyrsijät. Hamsteri voidaan ottaa kuljetuslaatikosta kuppimaisesti pidetyllä kädellä, ja se voidaan pitää paikoillaan tarttumalla niskanahan poimuun. Hamstereilla on paljon niskanahkaa, joten otteeseen kannattaa käyttää kaikkia sormia, ettei hamsteri pääse kääntymään ja puremaan (Richardson 2003, Bihun & Bauck 2004).

Gerbiili

Gerbiili kannattaa pitää kämmenen suojassa sormet kierrettynä eläimen ympärille pitäen kiinni hännäntyvestä tai vaihtoehtoisesti ottaa ote niska- ja selkänahasta ja saman käden pikkusormella hännän tyvestä. Gerbiiliä ei saa nostaa hännästä, koska hännän iho voi irrota (Bihun & Bauck 2004). Gerbiili tutkitaan pitämällä sen pää peukalon ja etusormen välissä eläimen maatessa selällään kämmenellä ja toisella kädellä tunnustellaan (Sjöberg 2007b). Kokiessaan olonsa uhatuksi gerbiili usein rummuttaa takajaloillaan ennen kuin se puree (Bihun & Bauck 2004).

Marsu

Yleensä marsut ovat hyvin kesyjä, ja niitä tarvitsee pitää aloillaan vain kevyesti. Pidettäessä marsua sylissä kannatellaan sen paino toisella kädellä, ja toisella kädellä

tuetaan rintakehän alta. Mikäli marsu on hermostunut, täytyy ylimääräistä käsittelyä välttää (Quesenberry 2004).

Chinchilla

Nostettaessa chinchillaa, toinen käsi tulee laittaa vatsan alle tai kiertää rintakehän ympäriltä ja toisella kädellä tukea hännän tyvestä (Donnelly & Brown 2004). Hermostunutta chinchillaa kannattaa pidellä tutkimuksen ajan lähellä vartaloa niin, että eläin voi piilottaa päänsä pitelijän kynärtaipeeseen. Chinchillaa ei saa pidellä tai nostaa hännästä tai niskanahasta, koska osa turkista voi irrota. Tämä mekanismi on kehittynyt pedoilta suojautumiseen (Lightfoot 1999).

Degu

Degu nostetaan häkistä molempia käsiä käyttäen ja pidetään paikallaan pitäen niskasta kiinni tai pitämällä sormia degun ympärillä (Johnson 2006b). Deguja ei saa nostaa hännästä, koska hännän iho voi kuoriutua puolustusmekanismina (Richardson 2003).

Preeriakoira

Nostettaessa preeriakoiraa toisella kädellä tuetaan takajalkojen alta, ja toinen käsi kierretään rintakehän ympärille. Preeriakoirilla on vain vähän niskanahkaa, minkä vuoksi niskasta sitä ei kannata yrittää nostaa (Funk 2004).

4 LÄÄKKEIDEN ANTO JYRSIJÖILLE

Suurin osa lääkevalmisteista on saatavissa konsentroidussa muodossa, joten kudosärsytyksen vähentämiseksi ja oikean lääkeannoksen takaamiseksi ainakin parenteraalisesti annettavat vesiliukoiset lääkevalmisteet tulisi laimentaa esimerkiksi steriiliin keittosuolaliuokseen. Parenteraalisessa lääkkeen annossa tulee valita pienin mahdollinen neula ottaen huomioon lääkeaineen viskositeetti (Bihun & Bauck 2004). Insuliiniruisella annostelu on kaikkein tarkinta, ja sen käyttöä suositellaan jyrsojiden lääkkeiden antoon (Flecknell ym 2007).

Taulukko 2 Lääkkeiden anto jyrsijöille. Millilitrat ovat maksimimääriä, joita kyseistä antoreittiä voidaan antaa.

	nahanalainen = SC	vatsaontelon- sisäinen = IP	lihaksen- sisäinen = IM	laskimon- sisäinen = IV	lähde
rotta	5-10 ml	10 ml	0,2-0,3 ml <i>m.quadriceps</i> , <i>m.gluteus</i> , <i>m.triceps</i>	0,5-3,0 ml hitaasti ! lateraalinen häntäsuoni, <i>v.saphena</i>	(Bihun & Bauck 2004)
hiiri	2-3 ml	1-3 ml	0,03 ml <i>m.quadriceps</i>	0,2-0,3 ml lateraalinen häntäsuoni	(Bihun & Bauck 2004)
gerbiili	2-3 ml	2-3 ml	0,1 ml <i>m.quadriceps</i> , <i>m.gluteus</i>	0,2-0,3 ml lateraalinen häntäsuoni	(Bihun & Bauck 2004)
hamsteri	3-5 ml	3-4 ml	0,1 ml <i>m.quadriceps</i> , <i>m.gluteus</i>	ei suositella	(Bihun & Bauck 2004)
marsu	5-10 ml	5-8 ml	0,5 ml <i>m.quadriceps</i>		(Hrapkiewicz ym 1998)
chinchilla	8 ml	10 ml	0,3 ml <i>m.quadriceps</i>		(Hrapkiewicz ym 1998)
degu	5-10 ml	5-8 ml	0,5 ml reiteen	1-2 ml <i>v.saphena</i> , <i>v.cephalica</i>	(Johnson-Delaney 2006)
preeriakoira	10-15 ml	5-10 ml	0,5 ml reiteen	3-10 ml <i>v.saphena</i> , <i>v.cephalica</i>	(Johnson-Delaney 2006)

4.1 Nahanalainen antoreitti

Nahanalainen injektio on suositeltavin, koska näin saadaan annettua suhteellisen isoja volyymejä. Injektio on helppo antaa pidettäessä jyrsijää niskanahasta kiinni, jolloin injektio voidaan antaa ihopoimuun, jota pidellään peukalon ja etusormen välissä. Mikäli avustaja pitelee eläintä, injektio voidaan antaa myös selän takaosaan, kylkeen tai

vatsan alueen ihon alle (Bihun & Bauck 2004). Chinchilloilla on varottava turkin irtoamista. Marsuilla puolestaan nahka saattaa olla melko tiukka, ja hankala lävistää (Hrapkiewicz ym 1998). Preeriakoirilla on vain vähän niskanahkaa (Funk 2004), joten nahanalainen annostelu on vaikeaa.

4.2 Vatsaontelonsisäinen antoreitti

Vatsaontelonsisäinen anto on helppo lääkkeiden antotapa, ja näin voidaan antaa myös melko isoja volyymeja. Vatsaontelon laaja pinta-ala ja runsas verenkierto nopeuttavat ja helpottavat lääkkeen imeytymistä verenkiertoon. Tällä tavoin annettu lääke joutuu ensin portaaliseen verenkiertoon, minkä vuoksi lääkeaineen metaboliaa saattaa tapahtua maksassa ennen sen joutumista yleiseen verenkiertoon. Injektoidessa tulee varoa pernaa ja umpisuolta, joten injektio on syytä laittaa oikealle puolelle takavatsaonteloon (Bihun & Bauck 2004). Toisaalta lihaksensisäisiä ja vatsaontelonsisäisiä injektioita tulisi välttää, koska ne ovat usein kivuliaampia kuin nahanalainen anto (Smith 1994).

4.3 Lihaksensisäinen antoreitti

Jyrsijöillä on pienet lihakset, minkä vuoksi lihaksensisäinen injektointi ei ole kovin käytännöllistä, eikä tällä tavoin voida antaa kovin suuria volyymejä. Injektoidessa takajalkaan on varottava iskiashermaa, sillä jotkin lääkeaineet saattavat ärsyttää hermoa. Tämä voi johtaa raajan vaurioittamiseen eläimen toimesta (Bihun & Bauck 2004). Lihaksensisäinen anto voi myös aiheuttaa kudosvaurioita, ja lääkkeen imeytyminen voi olla huonoa (Dobromylskyj ym 2000).

4.4 Suun kautta anto

Ruuan tai veden mukana lääkkeen anto ei ole välttämättä kannattavaa, koska kipeät jyrsijät vähentävät ruuan ja veden kulutusta, ja lääkeaine saattaa aiheuttaa maittavuuden huononemista. Suoraan suun kautta anto onnistuu parhaiten ruiskulla. Klinikalla ainakin hiirille, rotille, gerbiileille ja hamstereille voidaan käyttää intragastrista antotapaa, jolloin lääke annetaan sondin ja ruiskun avulla suoraan mahalaukkuun pidettäessä jyrsijää paikallaan pystysuunnassa. Eläintä ei tarvitse rauhoittaa toimenpidettä varten (Bihun & Bauck 2004). Hamstereille suun kautta annostelussa on otettava huomioon

mahdollinen lääkkeen joutuminen poskipusseihin (Richardson 2003). Rotille suun kautta annettava tabletti voidaan murskata ja antaa hillossa (Flecknell ym 1999b) tai sekoittaa muuhun herkkuun (Brown & Donnelly 2004). Chinchillat syövät yleensä rusinoihin piilotetut tabletit (Quesenberry 2004). Herkussa tapahtuvan oraalisen lääkkeenannon hyvä puoli on helppous varsinkin, jos ei ole toista kiinni pitelijää. Tällöin myöskään eläimelle ei aiheuteta stressiä lääkityksen vuoksi (Flecknell ym 1999b). Lääkettä annettaessa juomaveden mukana on 25 g painoisen hiiren veden kulutukseksi laskettu noin 5 ml/vrk (Hayes ym 2000).

4.5 Laskimonsisäinen antoreitti

Laskimonsisäinen annostelu ei ole käytännöllinen jyrksijöillä. Toimenpide vaatii yleensä nukutuksen. Annosteluun voi kokeilla lateraalista häntäsuonta (Bihun & Bauck 2004), tai *vena saphenaa* (jalkavarren iholaskimo) (Flecknell ym 2007) tai isommilla jyrksijöillä korvalaskimoa (Hrapkiewicz ym 1998).

5 KIVUN FYSIOLOGIA

Kipu on epämiellyttävä aistimus ja tunnepohjainen elämys, johon liittyy kudonvaurio tai sen uhka tai jota kuvataan kudonvaurion käsittein (Kalso 2001). Eläimet kokevat kipua kuten ihmisetkin, sillä kaikilla nisäkkäillä on kivun havaitsemiseen ja kokemiseen tarvittavat neurofysiologiset mekanismit (Hawkins 2006). Jyrksijät pystyvät kärsimään kivusta kuten koirat ja kissatkin (Flecknell 1998). Kipua voivat jyrksijöille aiheuttaa esimerkiksi leikkaus, trauma ja tulehdukselliset sairaudet kuten paiseet, ulkokorvan tulehdus, sidekalvon tulehdus, virtsarakon tulehdus ja kroonista kipua krooninen niveltulehdus, kasvainsairaudet ja hammasvaivat. Jyrksijöiden sterilisaatiot ja kastroatiot yleistyvät, ja leikkausten yhteydessä esiintyvä kipu täytyy hoitaa (Flecknell 2001).

5.1 Kipuaisti

Kipuaistimus koostuu transduktiosta, transmissiosta eli kipuimpulssien johtumisesta/välittymisestä, modulaatiosta eli kipuimpulssien muuntelusta ja kivun havaitsemisesta.

Transduktiossa kipua aiheuttava stimulus muutetaan sensoristen kipureseptoreiden eli nosiseptoreiden elektroniseksi aktivaatioksi eli aktiopotentiaaleiksi (Muir 2009). Stimulus voi olla mekaaninen, termaalinen tai kemiallinen ja on potentiaalisesti kudosaaurioita aiheuttava. Myös kivun välittäjäaineet, kuten bradykiniini, voivat saada suoraan aikaan kudosaärsytyksen, ja prostaglandiinit sekä muut tulehduksen välittäjäaineet voivat lisätä kipuhermopäätteiden herkkyyttä muille ärsykkeille (Kalso 2002). Kipureseptorit ovat kapselittomia vapaita hermopäätteitä, joita on ihossa, ihonalauskudoksessa, luukalvoissa, nivelissä, lihaksissa ja sisäelimissä. Nopeasti johtavat A δ -hermosyyt vastaavat terävästä ja pistävästä kivusta ja hitaasti johtavat myeliinitupettomat C-hermosyyt hitaasta polttavammasta kivusta (Hellyer ym 2007, Muir 2009).

Transmissiossa hermoimpulssit kehon ääreisosista kulkeutuvat afferentteja nosiseptoreita pitkin keskushermostoon selkäytimen takajuuriganlioon. Informaatio kulkee edelleen pitkin selkäytimen nousevia hermoratoja aivorunkoon ja talamuksen kautta aivokuorelle, missä kipu aistitaan (Kalso 2002). Spinotalaaminen rata välittää pinnallista kipua ja tuntoaistimuksia. Spinoretikulaarinen rata välittää syväkipua ja viskeraalisia tuntemuksia (Hellyer ym 2007).

Samanlainen stimulus ei aina aiheuta samanlaista kivun aistimusta, koska kipua ja kipustimuluksia muokataan eli moduloidaan ainakin ääreishermostossa, selkäytimessä ja aivorungossa. Modulaatio voi voimistaa tai heikentää kipuimpulsseja. Kivun muokkausta ääreisosissa on muun muassa edellä mainittu tulehduksen välittäjäaineiden aiheuttama kipuhermopäätteiden herkistäminen, minkä seurauksena voi esiintyä hyperalgesiaa, jolloin kipukynnys alenee sekä allodyniaa, jolloin normaalisti kipua aiheuttamaton stimulus aistitaan kivuliaana. Muokkausta selkäytimen tasolla on muun muassa windup-ilmiö eli toistuvat kipusignaalit saavat neuronit herkistymään, jolloin kipu aiheuttaa lisää kipua eli kipu voimistuu. Muokkaukseen liittyy myös porttikontrolliteoria, jonka mukaan samaan aikaan kipuaistimuksen kanssa tapahtuva ei-kivulias tuntoaistimus, kuten hieronta, vähentää kipuaistimuksen tuntemusta (Hellyer ym 2007).

5.2 Kivun luokittelu

Kipua voidaan luokitella monin eri tavoin. Kipu voi voimakkuudeltaan olla lievää, keskinkertaista tai vakavaa. Kestoltaan kipu voi olla akuuttia tai kroonista. Akuuttia kipua aiheuttaa esimerkiksi trauma tai kirurgia, jolloin kipu alkaa äkillisesti ja on lyhyttä. Akuutilla kivulla on biologinen funktio eli sen tarkoitus on suojata elimistöä. Krooninen kipu alkaa hitaasti ja kestää pitkään eli yli normaalin kudosten paranemisajan. Kroonisella kivulla ei ole biologista merkitystä, ja se aiheuttaa vahingollista stressiä, kärsimystä ja patofysiologisia muutoksia (Kalso ym 2002, Hellyer ym 2007, Muir 2009). Kipu voidaan luokitella myös sen lähteen perusteella viskeraaliseen eli sisäelinkipuun ja somaattiseen kipuun. Viskeraalinen kipu on laaja-alaista ja huonosti paikannettavissa (Kalso ym 2002, Muir 2009). Somaattinen kipu on peräisin esimerkiksi ihosta, lihaksista, nivelistä tai luusta ja on hyvin paikannettavissa (Hellyer ym 2007). Kipu voidaan jaotella myös mekanisminsa perusteella nosiseptiiviseen kipuun eli kudonsvauriokipuun ja neuropaattiseen kipuun eli hermovauriokipuun. Kudonsvauriokipua aiheuttavat mm. tulehdus ja iskemia. Myös sisäelinkipu on kudonsvauriokipua. Neuropaattista kipua aiheuttaa keskus- tai ääreishermostoon kohdistunut vaurio. Tällöin hermosolut ovat herkistyneet reagoimaan stimuluksiin, jotka eivät normaalisti aiheuta kipua (allodynia) ja kipukynnys alenee (hyperalgesia) (Kalso ym 2002, Erichsen ym 2005).

6 KIVUN TUNNISTAMINEN JA ARVIOINTI JYRSIJÖILLÄ

Kipu on aina subjektiivista, eikä ole olemassa standardia, jonka mukaan eläinten kipua voisi yksiselitteisesti arvioida. Kivun arviointi ylipäänsä eläimillä, ja myös jyrsijöillä, on hyvin monimutkaista, koska arvioinnissa tarvitsee ottaa huomioon potilaan laji, rotu, kanta, yksilöllisyys, ikä, sukupuoli ja ympäristö. Kiputyypillä ja kivun lähteellä on myös vaikutusta (Hawkins 2006). Krooninen kipu voi aiheuttaa vain lieviä muutoksia käytökseen ja on tämän vuoksi hankalampi arvioida (Smith 1994). Esimerkiksi kasvaimen aiheuttama sisäelinperäinen kipu eroaa leikkauksen jälkeisestä kivusta (Roughan ym 2004).

Jyrsijöiden, lähinnä laboratorioeläinten, kivun arviointiin on julkaistu monia, fysiologisia parametreja mittaavia tai käytöstä arvioivia pisteytysmalleja, joissa subjektiiviset havainnot muutetaan objektiiviseksi pisteytykseksi. Jyrsijöiden kivun tunnistamiseen ei kuitenkaan ole olemassa kansainvälisesti sovittua objektiivista menetelmää. Lisäksi monien kivuntunnistusmenetelmien käyttö on rajoitettua. Visual analogue pain scale (VAS) on eräs järjestelmä, jossa eläimen kivun vakavuus arvioidaan kliinisesti asteikolla 1-10, jolloin 1 on lievin kipu ja 10 pahin mahdollinen kipu. Arvioija perustaa arvionsa muun muassa jyrsijän aktiivisuuteen, kiinnostukseen ympäristöstä ja ääntelyyn (Hawkins 2002, Roughan & Flecknell 2003, Kohn ym 2007).

Koe-eläiminä käytettävien jyrsijöiden kivun ja kivunlievityksen tutkimuksessa on käytössä Home Cage Scan eli HCS, joka on automaattinen tietokonepohjainen erilaista käyttäytymistä videomateriaalista mittaava järjestelmä. Menetelmä ei vaadi käsittelyä tai ihmisen läsnäoloa, vaan tietokone tunnistaa erilaiset käytökset suoraan videomateriaalista. HCS:n perusteella leikkauksen jälkeen kivun seurauksena hiirten passiivisuus eli paikallaan olo ja nukkuminen lisääntyivät ja kävely, roikkuminen pystysuoraan, matalana pysyttely, takajaloilla seisominen, siistiytyminen, nuuskiminen, hyppely ja venyttely vähentyivät (Dickinson ym 2009, Roughan ym 2009).

Kivun arvioinnissa on lisäksi otettava huomioon, että kipulääkkeet voivat jyrsijöillä suoraan vaikuttaa mitattaviin tai tarkkailtaviin ominaisuuksiin kuten ruuan ja veden kulutukseen, painon muutoksiin tai käytökseen. Esimerkiksi buprenorfiini ja butorfanoli saattavat aiheuttaa kivuttomien kontrollirottien ruokahalun huonontumista ja aktiivisuuden lisääntymistä (Liles & Flecknell 1992a, Liles ym 1998), ja osa opioideista aiheuttaa sedaatiota (Lamont & Mathews 2007).

6.1 Ravinnon ja veden kulutuksen väheneminen sekä painon menetys

Ruoan ja veden kulutuksen väheneminen ja tästä seuraava painon menetys ovat kivun merkkejä kaikilla jyrsijälajeilla. Näiden asioiden tarkkailun etuna on objektiivisuus (Liles & Flecknell 1992a, Bradley Bays 2006, Johnson 2006a). On huomioitava, että pelkästään stressi (Quesenberry ym 2004) tai anestesia (Flecknell & Liles 1991) voi aiheuttaa jyrsijöille syömättömyyttä. Syömättömyydestä voi seurata takapään

fermentaattoreille ruoansulatuskanavan häiriöitä, mistä aiheutuu lisää ongelmia. Ruokailutottumukset saattava myös muuttua erityisesti hammas- tai ruoansulatuskanavakivun seurauksena, ja marsu saattaa näyttää syövän ruokaa mutta todellisuudessa ei juuri niele sitä (Flecknell 1998). Vähentynyttä ruoan ja veden kulutusta voi olla vaikea huomata, mikäli eläintä ruokitaan vapaasti, ja sillä on iso vesikippo tai häkissä on useita eläimiä. Jyrsijän painoa tulisikin tarkkailla aika ajoin, ja eritoten ennen leikkausta se tulisi punnita (Flecknell 2001). Jyrsijän kiinnostusta ruokaan tulisi myös välillä kokeilla tarjoamalla sille herkkua, ja mikäli eläin kieltäytyy syömästä, se kannattaa eristää lajitovereista pienempään tilaan tarkempaa syömisen tarkkailua varten (Brown & Donnelly 2004). Aina kivun yhteydessä juominen ei vähenny, vaan marsuilla ja muilla kasvissyöjillä voi esiintyä ruoansulatuskanavakivun tai muun vatsaonteloon liittyvän kivun yhteydessä runsasta juomista (Bradley Bays 2006).

6.2 Ulkoinen olemus

Normaalisti jyrsijän karvapeitteen tulisi olla sileä, tasainen ja kiiltävä. Silmien tulisi olla kirkkaat, eloiset ja avoimet, eikä niiden ympärillä saisi olla eritettä tai värjäytymiä (Kirsch ym 2002). Karhea, eloton ja kuiva karvapeite ovat ensimmäisiä kivun tai sairauden merkkejä. Lisäksi karvat saattavat nousta piikkimäisesti pystyyn. Ulkoinen olemus huononee, koska jyrsijä ei enää ole kiinnostunut turkin hoidosta (Flecknell 2001, Evans 2006). Sairaalla tai kivuliaalla marsulla katse voi olla samaa sekä kohdistumaton ja silmät puolittain kiinni (Bradley Bays 2006). Hiirillä silmien siristely tai kuopalle painuneet silmät ovat kivun merkkejä (Brown & Donnelly 2004, Kohn ym 2007). Rotilla tumma erite silmien tai sierainten ympärillä on merkki stressistä, jonka taustalla voi olla kipua. Erite on peräisin Hardenian rauhasista, ja sen erityks saattaa lisääntyä stressin aikana tai kertyminen voi myös johtua vähentyneestä pesemisestä (Flecknell 1996b, Gillingham ym 2001). Jyrsijöillä kumara asento on myös tyypillinen kivulle (Krugner-Higby ym 2003).

6.3 Käytöksen muuttuminen

Käytöksen tarkkailu on kenties parhain ja käyttökelpoisin keino arvioida eläimen kipua. Se ei kuitenkaan ole ongelmatonta, koska käytökseen vaikuttavat kivun sijainti,

voimakkuus, ympäristö, jossa eläintä tutkitaan sekä eläimen laji ja yksilöllisyys (Livingston & Chambers 2000), joten käytökseen liittyvät muutokset ovat hankalampia havaita kuin veden tai ruuan kulutus ja painon muutokset (Roughan & Flecknell 2003). Kivun aiheuttamat muutokset käytöksessä vaihtelevat hyvin paljon eri lajien välillä (Hellyer ym 2007). Saaliseläiminä jyrtsijät eivät näytä kipua tai sairauttaan kovin selkeästi. Sairauden tai kivun näyttäminen tekisi jyrtsijästä heti helpon saaliin pedolle, joten puolustusmekanismina jyrtsijät peittävät kivun ja sairauden oireet mahdollisimman pitkään (Brown & Donnelly 2004). Tiettyjen jyrtsijälajien yöaktiivisuus on otettava huomioon ja muistettava, ettei päivällä tapahtuva tarkkailu välttämättä anna oikeaa kuvaa niiden käytöksestä. Omistajien voi olla hankala huomata kivuliasta käytöstä, koska he eivät välttämättä ole lemmikkijyrtsijöiden kanssa yhtä paljon kuin koirien tai kissojen kanssa ollaan (Flecknell 1998). Yksilön kivun merkit saattavat helposti myös jäädä huomaamatta, koska jyrtsijöitä pidetään yleensä usean eläimen ryhmässä (Kohn ym 2007). Eläinlääkäriin kannattaa muistaa, että jyrtsijät eivät välttämättä näytä kipua vieraassa ympäristössä vastaanotolla samalla lailla kuin turvallisissa kotiooloissa tai muuten muuttavat käytöstään tarkkailijan läsnä ollessa (Flecknell 2001).

Varsinkin rottien ja hiirien kivun arvioinnista on tehty useita tutkimuksia, joissa on kehitetty käytökseen ja sen muutoksiin perustuvia kivun arviointimalleja (Roughan & Flecknell 2001, 2004, Roughan ym 2004). Tutkimuksissa on todettu käytöksen muuttuneen kivun vuoksi leikkauksen jälkeen, ja että käytösmuutoksia on kipulääkityksellä pystytty vähentämään (Roughan & Flecknell 2003).

Kivuton jyrtsijä on pirteä, tarkkaavainen ja vastaanottavainen ulkopuolisille ärsykkeille. Normaalisti jyrtsijät ovat uteliaita ja tutkivat uutta ympäristöä. Mikäli jyrtsijä ei ole kiinnostunut ympäristöstä, se saattaa olla kivulias (Kirsch ym 2002). Liikkumisen ja aktiivisuuden vähentyminen, yleinen heikkous, uupumus ja välinpitämättömyys ovat kivun merkkejä jyrtsijöillä. Toisaalta jyrtsijä voi myös olla normaalia aggressiivisempi tai levottomampi (Bradley Bays 2006, Evans 2006, Hawkins 2006). Laumassa elävät jyrtsijät saattavat vetäytyä lajitoverien seurasta (Kohn ym 2007). Kannustettaessa liikkumaan jyrtsijä saattaa liikkua epänormaalisti tai pysähtyä muutaman askeleen jälkeen. Normaalisti kiinni ottoa välttelevä jyrtsijä saattaa kipeänä olla apaattinen ja helppo ottaa kiinni. Toisaalta on myös muistettava, että jyrtsijä saattaa jäähmettyä tutkimusten ajaksi, koska ei pidä ihmisen läheisyydestä tai käsittelystä ja tämä osaltaan

vaikeuttaa käytöksen tai mahdollisen kivun tulkintaa (Flecknell 1998). Kivusta kertovia käytöksiä hiirellä, rotalla ja muillakin jyrsijöillä ovat horjuminen, selän köyristäminen, vääntelehtiminen, nykiminen, vapina, kaatuminen, painautuminen alustaa vasten, hampaiden narskutukset, haavan nuoleminen, kavahtaminen, venyttely, tassun ravistelu, silmien sulkeminen, (Roughan & Flecknell 2001, 2003, 2004, Wright-Williams ym 2007) sekä raajojen tai hännän, eritoten kipeän kohdan, pureskelu ja ontuminen (Brown & Donnelly 2004, Bradley Bays 2006, Hawkins 2006). Kuolaaminen ja hidastunut pureskelu ovat merkkejä suusta peräisin olevasta kivusta. Jyrsijä voi väristä tai jännittyä koskettaessa kipeää aluetta (Johnson-Delaney 2006). Varsinkin preeriakoira ja marsu saattavat äännellä tai kiljua kivun vuoksi, eritoten koskettaessa tai käsiteltäessä kipeää kohtaa. Lisäksi normaali ääntely vähenee (Donnelly & Brown 2004, Bradley Bays 2006, Johnson-Delaney 2006). Toisaalta monet jyrsijät äännelevät niin korkealla taajuudella, että ihminen ei sitä kuule ja ultraäänen rekisteröinti vaatisi erikoislaitteiston (Flecknell 1996b).

6.4 Kivun aiheuttamat fysiologiset muutokset

Kipuaistimus saa aikaan stressivasteen ja aktivoi sympaattista hermostoa. Katekoliamiinien ja kortisolin erityis lisääntyvät. Hengitys voimistuu, sydämen minuuttitilavuus ja lyöntitiheys sekä verenpaine nousevat. Nämä vasteet ovat hyödyllisiä lyhyen aikaa, mutta pitkään jatkuessaan muuttuvat haitallisiksi ja hidastavat paranemista (Hellyer ym 2007). Stressivasteen voivat saada aikaan monet muutkin tekijät kuin kipuaistimus, eikä edellä mainittujen fysiologisten toimintojen mittaaminen välttämättä ole hyvä kivun arviointikeino (Livingston & Chambers 2000).

Hiirten kivun tutkimuskäytössä on käytetty implantaatio-radiotelemetriaa. Menetelmässä lähetin asennetaan hiiren vatsaonteloon tai kaulavaltimoon, ja näin leikkauksen jälkeisestä kivusta johtuvia fysiologisia muutoksia ja kipulääkkeiden vaikutusta kipuun on mahdollista seurata ilman käsittelyä. Radiotelemetria voi mitata aktiivisuustasoa, sydämen lyöntitiheyttä, verenpainetta tai ruumiinlämpöä. Saatujen tulosten perusteella verenpaineen tai sydämen lyöntitiheyden muutokset eivät välttämättä kuitenkaan ole hyviä kivun indikaattoreita hiirillä (Goecke ym 2005, Blaha & Leon 2008).

6.5 Kiputestit

Monet suositukset laboratoriojyrsijöiden kipulääkityksestä perustuvat kiputesteihin, joissa mitataan lääkeaineen aiheuttamaa muutosta kivuliaan stimuluksen aiheuttamaan reaktioon. Kiputestien perusteella suositeltu annos ei kuitenkaan välttämättä ole sama kuin kliinisen kivun hoidossa tarvittaisiin (Flecknell 1994). Kliininen kipu eroaa näiden testien aiheuttamasta kivusta, sillä siihen liittyy useimmiten kudostuhhoa ja tämän vuoksi muutoksia kipureseptoreiden herkkyydessä (Liles & Flecknell 1992b, Stewart & Martin 2003). Seuraavassa esitellään lyhyesti yleisimmät kiputestit.

Kuumalevytestissä jyrsijä asetetaan kuumalle alustalle, ja tassun nuoleminen, pois vetäminen tai ravistelu, hyppely tai pakoyritys katsotaan kivusta johtuviksi (Flecknell 1984, Tjolsen ym 1994). Toinen termaalinen testi on hännännykäisytesti, jossa mitataan aikaa, joka kuluu kunnes jyrsijä vetää hännän pois kuumasta vedestä tai säteestä (Flecknell 1984). Hännän nykäisy tulkitaan kipureaktioksi (Miranda ym 2009). Kemiallisessa vääntelehtimis-testissä jyrsijän vatsaonteloon ruiskutetaan ärsyttävää kemikaalia, ja vääntelehtiminen tai vatsalihasten kouristukset katsotaan kivusta johtuviksi (Tjolsen ym 1994, Miranda ym 2009). Mekaanisissa testeissä jyrsijän tassulle tai hännälle kohdistetaan painetta, ja ääntely, pureminen tai hännän tai raajan pois vetäminen katsotaan kivusta johtuvaksi (Flecknell 1984). Kivulias stimulus voidaan saada aikaan myös esimerkiksi von Freyn-karvoilla, joilla kevyesti pistetään esimerkiksi tassuun. Kivusta kertovaksi käytökseksi tulkitaan tassun pois vetäminen, tappeleminen ja pureminen (Saito 2005). Formaliinitestissä formaliinia ruiskutetaan ihonalaisesti jyrsijän tassuun, ja jalan nuoleminen tai pureminen katsotaan johtuvan kivusta. Testi aikaan saa kaksivaiheisen vasteen. Ensin on lyhyt akuutti vaste, joka johtuu kipureseptorien suorasta stimulaatiosta, ja tätä seuraa pidempikestoinen tulehdusreaktio, joka on verrattavissa kliiniseen leikkauksenjälkeiseen kipuun (Tjolsen 1994). Sähköä (Flecknell 1984) tai hermovaurioiden aiheuttamista (Erichsen ym 2005) on myös käytetty kivuliaan stimuluksen tuottamiseen. Rotille voidaan myös aiheuttaa krooninen niveltulehdus ruiskuttamalla bakteeria niiden häntään (Tjolsen ym 1994).

7 JYRSIJÖIDEN VIERASAINEMETABOLIA

Lääkkeen aiheuttaman vasteen voimakkuus ja vaikutusaika vaihtelevat eri eläinlajeilla käytettäessä samaa lääkeaineen annostasoa. Lajien väliset erot johtuvat pääasiassa farmakokineettisistä eli lääkeaineen vapautumiseen, imeytymiseen, jakautumiseen, metaboliaan ja eliminaatioon liittyvistä eroista (Sandholm 1998). Suurin osa farmakokineettisistä eroista johtuvat ruuansulatuskanavan erilaisesta rakenteesta, eroista vierasainemetabolian tehokkuudesta ja toisistaan poikkeavista vierasaineiden metaboliamekanismeista (Attila & Vainio 2001).

Jyrsijät ovat pienikokoisia, minkä seurauksena niiden ruumiin pinta-alan suhde ruumiin massaan on suuri (O'Malley 2005). Jyrsijöillä on nopea aineenvaihdunta, ja myös lääkemetabolialla on nopeaa. Monilla lääkeaineilla on jyrsijöillä lyhyempi vaikutusaika kuin isommilla eläimillä, joten niille on usein käytettävä korkeaa annostusta kilogrammaa kohti ja tiheää annosteluväliä (Heard 2004). Pienen koon lisäksi tätä tehostaa monien kasvisyöjien evoluution saatossa kehittynyt kyky tehdä monet kasvien sisältämät kemikaalit myrkyttömäksi. Lisäksi kasvisyöjien munuaiset eivät toimi yhtä tehokkaasti kuin lihansyöjien, ja näille lajeille on tyypillistä, että ne erittävät vierasainemetabolian tuotteita sapen kautta suolistoon virtsaan erittämisen sijasta (Attila & Vainio 2001).

Jyrsijät ovat yksimahaisia. Deguilla, preeriakoirilla, marsuilla ja chinchilloilla on toimiva umpisuoli, jossa tapahtuu mikrobifermentaatiota, ja nämä lajit ovat kasvisyöjiä (Quesenberry ym 2004, Johnson 2006a). Niiden ruuansulatuskanava on jatkuvasti täynnä kuitupitoista ja vetistä ruokamassaa, joten lääkeaineiden imeytyminen suun kautta saattaa olla epävarmaa. Lisäksi ruuansulatuskanavan mikrobisto saattaa metaboloida lääkeaineita, ja alkureitin metabolia on muutenkin tehokasta. Ruuansulatuskanava on myös suhteessa iso eläimen kokoon nähden, ja osa lääkeaineista saattaa hukkua ruuansulatuskanavaan. Yleisesti siis kasvisyöjälajit metaboloivat lääkeaineita tehokkaammin kuin lihansyöjälajit (Attila & Vainio 2001). Kasvisyöjälajeille ei tämän vuoksi kannata antaa lääkkeitä ruuansulatuskanavan kautta (Sandholm 1998).

Hamstereilla, rotilla, hiirillä ja gerbiileillä puolestaan on yksinkertainen ruuansulatuskanava, ja nämä lajit ovat periaatteessa kaikkiruokaisia. Mitkään jyrsijät eivät pysty oksentamaan (Richardson 2003).

8 YLEISTÄ KIPULÄÄKKEISTÄ

Lemmikkijyrsijöille ei ole virallisesti rekisteröityjä kipulääkkeitä, minkä vuoksi on turvauduttava off-label käyttöön (Adamcak & Otten 2000). Kipulääkkeitä käytetään jyrsijöillä kaskadisäädöksiin perustuen. Suomessa ketamiini on ainoa analgeettinen aine, joka on rekisteröity jyrsijöille, ja jolle on valmisteyhteenvedossa ohjeet käytöstä jyrsijöille, tosin vain anestesia-aineena (Pharmaca Fennica Veterinaria 2010). Kaikki kipulääkkeet on kuitenkin alun perin tutkittu jyrsijöillä, joten tämän perusteella kipulääkkeitä voidaan käyttää jyrsijöillä (Flecknell 2003). Rottia ja hiiriä on käytetty lääketieteellisuuden kokeissa, joissa on määritelty kipulääkkeiden turvallisuutta ja tehoa, joten näiden lajien kipulääkityksestä on tietoa löydettävissä. Kokeet on kuitenkin suoritettu terveillä eläimillä kontrolloiduissa laboratorio-oloissa, joten tulokset eivät ole välttämättä suoraan käyttökelpoisia kliinisessä työssä lemmikkijyrsijöille, ja annossuositukset täytyy arvioida tarkasti (Flecknell 2001). Usein näissä kokeissa on käytetty kiputestejä kivun lievityksen arviointiin, jolloin antovälejä ei voida määrittellä (Flecknell 1996b). Rottien ja hiirien leikkauksen jälkeisen kivun arvioinnista ja kivun lievityksestä on tehty jonkin verran tutkimuksia (mm. Flecknell ym 1999b, Roughan & Flecknell 2001,2003,2004). Marsujen, gerbiilien ja hamstereiden kipulääkityksestä on löydettävissä tietoa vähemmän, koska niitä ei ole käytetty kipulääketutkimuksissa yhtä paljon. Chinchilloista, deguista ja preeriakoirista tutkimustietoa ei ole juuri lainkaan saatavilla (Flecknell 2001). Suurimmalta osalta kipulääkkeistä puuttuu siis kontrolloidut kliiniset tutkimukset, joissa olisi määritelty lääkkeen teho jyrsijöiden kipuun, sekä mahdolliset haittavaikutukset. Monien valmisteiden farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa jyrsijöillä ei ole myöskään tutkittu.

Suosituksia jyrsijöiden kipulääkityksestä löytyy kuitenkin runsaasti. Suosituksia on saatu monella tavalla. Osa suosituksista perustuu kipulääketutkimukseen, mutta useat

kipulääkkeiden annos- ja antovälisuositukset on ekstrapoloitu muiden lajien annoksista käyttämällä allometristä skaalausta/analyysiä, jossa otetaan kokoerot huomioon (Adamcak & Otten 2000). Allometrinen analyysi tarkoittaa menetelmää, jossa pyritään löytämään matemaattinen yhteys eläinlajin koon (paino ja pinta-ala) ja farmakokineettisen parametrin välille. Lääkeaineiden metabolia on suorassa suhteessa elimistön yleiseen metabolianopeuteen, joka taas on yhteydessä eläimen pinta-alaan (Sandholm 1998). Näin saadut annokset eivät kuitenkaan ole täsmällisiä, koska lääkeaineiden farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka ovat erilaisia lajien välillä. Osa jyrksijöiden annossuosituksista perustuu eläinlääkärien klinisiin käyttökokemuksiin ja kokeiluihin, jotka perustuvat esimerkiksi muiden lajien suosituksiin. Lemmikkijyrksijän omistajalle tulisi kertoa, ettei tieteellistä näyttöä jyrksijöiden kipulääkityksestä ole, joten kipulääkkeiden käyttöön liittyy tavallista enemmän riskejä (Adamcak & Otten 2000). Kirjallisuuskatsauksen liitteeseen olen koonnut useista eri lähteistä kipulääkkeiden annossuosituksia kullekin lajille.

Ikä, sukupuoli, nestetasapaino, ylipaino, jyrksijän pinta-ala, metabolianopeus ja munuaisten toiminta vaikuttavat lääkkeen toimintaan, ja siihen kuinka usein lääkettä on annettava (Adamcak & Otten 2000). Varsinkin laboratoriojyrksijöillä eri kantojen välillä on eroja lääkkeiden tehossa (Gades ym 2000). Kivun tyyppi (viskeraalinen tai somaattinen, akuutti tai krooninen, lievä tai vakava) vaikuttaa myös lääkkeen tehoon (Kirsch ym 2002).

Iso-Britanniassa eläinlääkärit käyttivät pikkueläinten, mukaan lukien jyrksijät, kivun hoitoon opioideista eniten buprenorfiinia, fentanyylin ja fluonisonen sekoitusta ja petidiiniä ja tulehduskipulääkkeistä ketoprofeenia, karprofeeniä ja fluniksiinia. Myös ketamiinia ja ksylatsiinia käytettiin osana kivun lievitystä (Lascelles ym 1999). Buprenorfiini, karprofeeni ja fluniksiinimeglumiini ovat yleisimmät laboratoriojyrksijöillä käytetyt kipulääkkeet (Kohn ym 2007, Stokes ym 2009).

Suositukset jyrksijöiden leikkaukseen liittyvän kivun hoidon ajankohdasta vaihtelevat. Leikkauksessa kudosten käsittely vaikuttaa kipua aistiviin hermopäätteisiin, ja hermojen ärsytys aiheuttaa keskushermostossa muutoksia, joiden vuoksi leikkauksen jälkeinen kipuherkkyys lisääntyy. Pre-emptiivisesti eli ennen leikkausta annettu kipulääkitys ehkäisee haitalliset muutokset keskushermostossa, koska silloin kipuaistimuksen pääsy

keskushermostoon estyy (Lascelles ym 1995, Flecknell 2001). Jos jyrksijöillä käytetään injektioanestesiaa, ei anestesiaan voida enää operaation aikana vaikuttaa, minkä vuoksi kipulääkitys, varsinkin opioidit, tulisi antaa operaation jälkeen. Jos käytetään inhalaatioanestesiaa, opioideja voidaan turvallisesti antaa ennen operatiota. Pre-emptiivinen kivunlievitys saattaa myös pienentää anesteettien tarvetta (Dobromylskyj ym 2000).

9 OPIOIDIT ELI EUFORISOIVAT ANALGEETIT

9.1. Yleistä opioideista

Opioidien vaikutus kohdistuu opioidi-reseptoreihin, joita on kolmenlaisia: μ (mu)-, δ (delta)- ja κ (kappa)- reseptoreita. Elimistön omia reseptoreihin sitoutuvia endogeenisiä opioideja ovat mm. enkefaliinit, endorfiinit ja dynorfiinit (Branson & Gross 2001). Opioidit estävät kivun välittymistä aivoissa, aivorungossa ja selkäytimessä kiinnittymällä opioidi-reseptoreihin. Opioidit estävät monien neurotransmittereiden vapautumista synapseissa. Ne nostavat kipukynnystä ja vähentävät kivun aistimusta. Ne vaikuttavat myös ääreishermostossa tulehduksen aktivoimien perifeeristen opioidi-reseptorien kautta (Kalso & Vainio 2002, Lamont & Mathews 2007).

Opioidit jaotellaan agonisteihin, osittaisagonisteihin, agonisti-antagonisteihin ja antagonisteihin (Lamont & Mathews 2007). Opioidiagonistit saavat opioidi-reseptoreissa aikaan maksimaalisen vasteen. Osittaisagonistit eivät saa aikaan maksimaalista vastetta annoksesta riippumatta, joten annosta suurentamalla analgesia lisääntyy vain tiettyyn pisteeseen asti, minkä jälkeen niiden vaikutus opioidi-reseptoreissa on antagonisoiva (Kalso & Vainio 2002). Tässä käsiteltyjä agonisteja ovat morfiini, oksimorfon, petidiini, fentanyl, metadoni, kodeiini sekä tramadoli ja osittaisagonisteja buprenorfiini sekä pentatsosiini. Agonisti-antagonistit stimuloivat κ -reseptoreita, mihin kipua lievittävä vaikutus perustuu, ja lisäksi ne estävät μ -reseptoreita. Tässä käsiteltyjä agonisti-antagonisteja ovat butorfanoli ja nalbufiini. Antagonistit sitoutuvat reseptoriin ja estävät vaikutuksen (Lamont & Mathews 2007).

Opioidit ovat tehokkaimpia akuuteissa kiputiloissa esimerkiksi trauman tai leikkauksen jälkeen, jolloin kipu johtuu lähinnä kudonsvauriosta ja tulehduksesta. Ne tehoavat myös syöpäkipuun (Kalso & Vainio 2002) ja jyrssiöiden neuropaattiseen kipuun (Erichsen ym 2005). Opioidilla on useita sivuvaikutuksia, jotka vaihtelevat eri lajeilla. Ne aiheuttavat sedaatiota, pahoinvointia, ruumiinlämmön laskua, lievää hengityslamaa, lievää sydämen vajaalyöntisyyttä ja virtsan pidättymistä. Useimmilla opioidilla on kuitenkin hyvin pieni vaikutus sydän- ja verenkiertoelimistöön (Lamont & Mathews 2007). Opioidit lisäävät ruuansulatuskanavan sileän lihaksen tonusta, ja tästä voi seurata ummetusta (Kalso 2001). Jotkin opioidit saattavat jyrssiöillä heikentää ruokahalua (Liles & Flecknell 1992a). Suun kautta annettuina opioidien hyötyosuus jyrssiöillä on huono korkean maksan ensimetabolian vuoksi, joten oraalisten annosten tulee olla suurempia kuin parenteraalisten (Robertson 2001). Suurin osa opioidista metabolisoidaan maksassa ja eritetään virtsassa (Kohn ym 2007).

Seuraavassa käsitellään opioidia, joiden käyttöä jyrssiöiden kivun lievitykseen on tutkittu, ja joita jyrssiöillä käytetään. Alfentanyyliä, dekstropropoksifeenia, hydrokodonaa, hydromorfiinia, oksikodonaa, remifentanyyliä ja sufentanyyliä ei tässä käsitellä, koska niitä ei juuri käytetä jyrssiöiden kivun hoidossa.

9.2 Morfiini

Morfiini on μ -agonisti ja vaikuttaa myös muissa reseptoreissa ja on tehokas kipulääke (Lamont & Mathews 2007). Nahanalaisesti annosteltuna morfiini imeytyy hyvin. Ruuansulatuskanavan kautta annettuna hyötyosuus on vain 20 %. Morfiini metaboloituu maksassa inaktiiviseen muotoon ja myös aktiivisia metaboliitteja muodostuu. Morfiini eritetään virtsan mukana (Kalso 2001). Kipua poistava annos ja morfiinin aiheuttamat käytösmuutokset vaihtelevat eri jyrssiälajien välillä sekä kivun lievitystä mittaavan kiputestin mukaan (Flecknell 1984). Morfiinin vaikutusaika on rotilla ja hiirillä lyhyt eli noin 2-3 tuntia, minkä vuoksi kerta-annos ei ole riittävä leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon vaan tarvitaan useampia annoksia. Morfiinia suositellaan vakavaan kipuun rotille ja hiirille (Liles ym 1998, Gades ym 2000). Morfiinilla on rauhoittava vaikutus rottiin, mutta kiihdyttävä vaikutus hiiriin (Flecknell ym 2007). Kiputesteissa on todettu morfiinin vähentävän luusyövän aiheuttamaa kipukäytöstä hiirillä (Saito ym 2005), ja se tehoaa rottien neuropaattiseen kipuun

(Erichsen ym 2005). Hamstereilla morfiini ei lamaa keskushermostoa tai hengityselimistöä, mutta saa aikaan hyvän kivun lievityksen (Branson & Gross 2001).

9.3 Oksimorfonit

Oksimorfonit ei ole tällä hetkellä markkinoilla Suomessa. Oksimorfonit on synteettinen opioidi ja μ -reseptorin täysagonisti (Lamont & Mathews 2007). Se on kymmenen kertaa tehokkaampi kuin morfiini. Oksimorfonit tehoaa vakavaan rottien leikkauksen jälkeiseen kipuun, eikä sen käyttö ole aiheuttanut sivuvaikutuksia (Gillingham ym 2001, Krugner-Higby ym 2003).

9.4 Petidiini eli meperidiini

Petidiiniä ei ole tällä hetkellä saatavilla Suomessa. Petidiini on synteettinen μ -agonisti, jolla on lyhyt, alle tunnin kestävä, vaikutusaika (Lamont & Mathews 2007). Petidiini lievittää rotilla leikkauksen aiheuttamaa hyperalgesiaa ennen operaatiota annettuna (Lascelles ym 1995) ja on käyttökelpoinen kipulääke laboratorioeläimillä (Branson & Gross 2001).

9.5 Fentanyyli

Fentanyyli on rasvaliukoinen lyhyt- ja nopeavaikutteinen μ -agonisti ja teholtaan voimakkaampi kuin morfiini. Lyhyt vaikutusaika johtuu nopeasta jakautumisesta inaktiivisiin kudoksiin. Koirilla ja kissoilla fentanyyliä annostellaan usein jatkuvana suonensisäisenä infuusiona, mutta jrsijöiden pieni koko rajoittaa tätä käyttöä (Branson & Gross 2001, Lamont & Mathews 2007). Myöskään fentanyylilaastarit eivät kokonsa puolesta sovi käytettäväksi jrsijöillä (Robertson 2001). On kuitenkin osoitettu, että vatsaontelonsisäisesti annettuna fentanyyli tehoaa jonkin verran rottien leikkauksen jälkeiseen kipuun, mutta sillä on haittavaikutuksia kuten sedaatio ja pinnallinen hengitys (Stewart & Martin 2003).

9.6 Metadoni

Metadoni on synteettinen μ -agonisti, joka teholtaan vastaa morfiinia. Muista opioideista poiketen metadoni imeytyy hyvin suun kautta annettuna, eikä sillä ole aktiivisia metaboliitteja (Lamont & Mathews 2007). Metadoni tehoaa rottien neuropaattiseen kipuun (Erichsen ym 2005).

9.7 Kodeiini

Puhdasta kodeiinivalmistetta ei ole saatavilla Suomessa. Kodeiini on puolisynteettinen morfiinin johdannainen ja voimakkuudeltaan tehottomampi kuin morfiini (Kalso 2001). Rotilla elimistössä kodeiinista metaboloituu o-demetylaatiolla CYP2D1-entsyymin välityksellä morfiinia, johon vaikutus perustuu. Yleensä rotilla on tätä entsyymiä, ja niillä se tehoaa kipuun. On myös rottakantoja, joilta entsyymi puuttuu, ja niillä kodeiini ei lievitä kipua (Cleary ym 1994). Metabolointia tapahtuu ainakin myös marsulla ja hiirellä (Oguri ym 1990). On todettu, että kodeiini tehoaa rottien neuropaattiseen kipuun (Erichsen ym 2005).

9.8 Tramadoli

Tramadoli on synteettinen kodeiinin johdos ja heikko μ -reseptori agonisti (Lamont & Mathews 2007). Tramadoli myös inhiboi noradrenaliinin ja serotoniinin takaisin ottoa neuroneissa. Ihmisillä tramadoli imeytyy hyvin ruuansulatuskanavasta, ja sen hyötyosuus on melko korkea (Kalso 2001). Tramadolien metaboliaa on tutkittu ainakin rotilla, joilla on todettu CYP2D-entsyymin olevan keskeisessä asemassa tramadolien metaboliassa. Rotilla tramadoli metaboloidaan maksassa CYP2D-entsyymin välitteisesti aktiiviseksi metaboliitiksi O-demetyylitramadoliksi, johon kipua lievittävä vaikutus perustuu (Garrido ym 2003). Yksilölliset ja lajien väliset erot entsyymin toiminnassa voivat vaikuttaa tramadolien tehoon, eli jos entsyymi ei toimi, tramadoli ei lievitä kipua (Kalso 2001). Tramadoli vatsaontelonsisäisesti annettuna on todettu olevan tehokas rottien virtsakivistä johtuvaan sisäelinperäiseen kipuun. Tutkimuksessa ei havaittu tramadolien aiheuttavan sivuvaikutuksia, eikä ruumiinavauksessa havaittu patologisia muutoksia sisäelimissä (Affaitati ym 2002).

9.9 Buprenorfiini

Buprenorfiini on puolisynteettinen osittainen μ -agonisti ja κ -antagonisti (Lamont & Mathews 2007). Buprenorfiini on tehokas rottien lievään ja keskinkertaiseen leikkauksen jälkeiseen kipuun sekä oraalisesti että nahanalaisesti annettuna (Liles ym 1998, Roughan & Flecknell 2004). Hyötyosuus jyräjillä suun kautta annettuna on kuitenkin huono, joten annoksen pitäisi olla korkeampi verrattuna parenteraaliseen annosteluun maksassa tapahtuvan ensikierron metabolian vuoksi (Roughan & Flecknell 2004). Vakavaan rottien leikkausperäiseen kipuun buprenorfiini ei ole riittävän tehokas (Gillingham 2001). Buprenorfiinin vaikutusaika rotilla on 6-8 tuntia ja hiirillä 3-5 tuntia eli pidempi kuin muilla opioideilla (Gades ym 2000). Buprenorfiini eritetään sapen mukana (Kohn ym 2007). Buprenorfiinin haittavaikutuksia jyräjillä ovat rehun kulutuksen aleneminen, painon menetys, veden kulutuksen aleneminen ja kuivikkeiden syönti (Liles & Flecknell 1993, Flecknell ym 2007, Blaha & Leon 2008). Toisaalta usein näitä haittavaikutuksia ei ole havaittu (Jablonski & Howden 2002, Roughan & Flecknell 2004). Osa buprenorfiinin vaikutuksesta jyräjien käytökseen saattaa olla rauhoittavaa vaikutusta, eikä niinkään itse kivun lievitykseen liittyvää (Roughan & Flecknell 2004).

9.10 Pentatsosiini

Pentatsosiinia ei ole tällä hetkellä saatavilla Suomessa. Pentatsosiini on κ -agonisti ja heikko μ -antagonisti. Sen teho ja voimakkuus ovat vähäisemmät kuin morfiinilla (Branson & Gross 2001).

9.11 Butorfanoli

Butorfanoli on κ -agonisti ja μ -antagonisti. Sitä käytetään yleensä yhdessä muiden valmisteiden kanssa rauhoittamiseen ja kivun lieventämiseen pienissä toimenpiteissä tai anestesian esilääkkeenä. Se ei ole riittävän tehokas ainoana kipulääkkeenä (Lamont & Mathews 2007). Butorfanolin analgeettinen teho jyräjillä on heikompi kuin morfiinin tai buprenorfiinin. Sen teho kestää hiirillä ja rotilla 1-2 tuntia, ja sitä voidaan käyttää lievään kipuun (Gades ym 2000).

9.12 Nalbufiini

Nalbufiini on puolisynteettinen κ -agonisti ja μ -antagonisti (Branson & Gross 2001). Sillä on todettu olevan rottien leikkauskipua lieventävä vaikutus. Nalbufiinin vaikutus kestää rotilla 3-4 tuntia (Flecknell & Liles 1991).

9.13 Antagonistit

Antagonistit syrjäyttävät opioidit κ - ja μ -reseptoreista ja sitoutuvat itse reseptoriin, mutta eivät aktivoi reseptoreita. Ne kumoavat kaikki täys- ja osittais-opioidien agonistivaikutukset. Antagonisteja käytetään lähinnä opioidien yliannostuksessa tai opioidien sivuvaikutuksena seuranneessa hengityslamassa. Antagonisteja ovat naloksoni, nalmeffene ja naltreksoni (Lamont & Mathews 2007).

10 TULEHDUSKIPULÄÄKKEET

10.1 Yleistä tulehduskipulääkkeistä

Prostaglandiinisynteesissä syklo-oksigenaasi (COX)-entsyymi muuttaa arakinoihappoa eikosanoideiksi, joita ovat prostaglandiinit, prostasykliini ja tromboksaanit (yhteisnimeiltään prostanoidit) sekä leukotrieenit (Moilanen 2001). COX-entsyymit jaotellaan COX-1-, COX-2- ja COX-3-entsyymeihin. COX-1 on rakenteellinen ja aktiivinen kehon fysiologisissa toiminnoissa, mutta se on osallisena myös kivun aistimisessa. COX-2 indusoituu tulehdusprosessissa ja kudostuhon yhteydessä ja saa aikaan tulehdusta voimistavien prostaglandiinien tuoton. COX-2-entsyymillä on myös rakenteellista vaikutusta mm. aivoissa ja hermostossa, ja se on osallisena ainakin mahan limakalvon suojaamisessa ja munuaisten kehittymisessä (Lamont & Mathews 2007). Prostaglandiinit aiheuttavat hyperalgesiaa eli herkistävät kipuhermopäätteitä muiden tulehduksen välittäjäaineiden aiheuttamalle kivulle. Prostaglandiinit myös muuntelevat kipuärsykkeen kulkua keskushermostossa, ja voimistavat näin tulehdukseen liittyvää kipua. Lisäksi ne aiheuttavat tulehdukseen liittyvät oireet eli punoituksen, verisuonten laajenemisen ja turvotuksen (Moilanen ym

2001). Prostaglandiinit osallistuvat myös moniin kehon fysiologisiin toimintoihin kuten munuaisten verenvirtaukseen, verihiutaleiden toimintaan ja ruuansulatuskanavan limakalvon muodostumiseen (Robertson 2001).

Tulehduskipulääkkeiden (NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs) kivun lievitys perustuu niiden kykyyn estää COX-entsyymin ja tätä kautta prostaglandiinisynteesin toimintaa. Ne vaikuttavat sekä perifeerisesti vaurioituneessa tai tulehtuneessa kudoksessa, jolloin vaikutus kohdistuu kipusignaalin transduktioon että keskushermoston tasolla. Osa tulehduskipulääkkeistä estää sekä COX-1- että COX-2-entsyymien toimintaa ja osa inhiboi vain yhtä, yleensä COX-2-entsyymiä. Myös COX-3-selektiivisiä kipulääkkeitä on olemassa. Tulehduskipulääkkeillä on kipua lievittävä, kuumetta alentava ja tulehdusta rauhoittava vaikutus (Lamont & Mathews 2007).

Tulehduskipulääkkeet imeytyvät heikkoina happoina hyvin oraalisen annostelun jälkeen, ja sitoutuvat plasman proteiineihin. Eliminaatio ja puoliintumisajat vaihtelevat lajista riippuen. Suurin osa tulehduskipulääkkeistä metaboloidaan maksassa ja eritetään virtsan mukana (Boothe 2001). Annettaessa selekoksibia (eräs tulehduskipulääke) suun kautta rotille, esiintyy niillä jonkin verran ensikierron metaboliaa maksassa, ja lääkeaine saattaa imeytyä epätäydellisesti suolistosta. Suun kautta annettuna selekoksibin AUC (area under concentration-time curve)-arvot olivat rotilla pienempiä verrattuna laskimonsisäisesti annettuun. Ero ei kuitenkaan ollut merkittävä (Guirguis ym 2001).

Tulehduskipulääkkeet ovat tehokkaita heikon ja keskinkertaisen akuutin sekä kroonisen kivun hoitoon. Ne ovat hyviä lievän leikkauksen jälkeisen kivun, tulehdusellisen kivun, osteoartriitin ja lihas-, luusto- tai ihoperäisen kivun hoitoon, mutta eivät ole riittävän tehokkaita voimakkaaseen leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon. Tarvittaessa tulehduskipulääkkeitä voidaan antaa yhdessä opioidien kanssa (Lamont & Mathews 2007). Tulehduskipulääkkeet sopivat jyrksijöiden leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon (Stewart & Martin 2003).

Tulehduskipulääkkeet voivat aiheuttaa useita sivuvaikutuksia, koska ne estävät myös hyödyllisten prostaglandiinien tuottoa. Sivuvaikutukset vaihtelevat lajien välillä. Prostaglandiinit ovat osallisena ruuansulatuskanavan limakalvon suojaamisessa, ja suojan pettäessä voi seurata ruuansulatuskanavan haavaumia. Munuaiset tarvitsevat

prostaglandiineja verenkierron säätelyssä. Potilailla, joilla on nestevajausta, sydämen vajaatoiminta tai munuaissairaus, tulehduskipulääkkeet heikentävät munuaisten verenkiertoa, jolloin seurauksena voi olla munuaisten vajaatoiminta. Muita sivuvaikutuksia ovat verihiutaleiden aggregaation esto, ja tästä seuraava veren hyytymisen hidastuminen (Moilanen ym 2001). Tiineillä eläimillä tulehduskipulääkkeet voivat aiheuttaa ennen aikaisen synnytyksen, ja niillä on haitallisia vaikutuksia sikiöön, joten niitä ei tulisi tiineillä eläimillä käyttää. Useampaa eri tulehduskipulääkettä tai kortikosteroidia ja tulehduskipulääkettä ei saa antaa samanaikaisesti. Tulehduskipulääkkeitä ei tulisi antaa pre-emptiivisesti ennen leikkausta niiden munuaisvaikutusten ja veren hyytymiseen liittyvien vaikutusten vuoksi (Lamont & Mathews 2007).

Seuraavassa käsitellään tulehduskipulääkkeitä, joita jyrsoilla kirjallisuuden perusteella käytetään. Aseklafenaakki, derakoksibi, eltenaki, etodolaakki, firokoksibi, ketokloraakki, meklafenaamihappo, nabumetoni, naprokseeni, nimesulidi, rofekoksibi, tepoksaliini, tiaprofeenihappo, tolfenaamihappo ja vedaprofeeni on jätetty pois tutkielmasta, koska ne eivät ole niin yleisessä käytössä jyrsoilla.

10.2 Asetyylisalisyliihappo

Asetyylisalisyliihappo estää pääosin COX-1-entsyymiä (Lamont & Mathews 2007). Suun kautta annettuna se lievittää rottien kipua, mutta ei ole ainoana lääkkeenä riittävän tehokas rottien leikkauskivun hoitoon (Jablonski & Howden 2002).

10.3 Diklofenaakki

Diklofenaakin käyttöä jyrsoilla ei suositella, koska valmisteella on kapea terapeutinen leveys. Sen hyötösuus jyrsoilla on huono suun kautta annettuna (Liles & Flecknell 1992b).

10.4 Fluniksiinimeglumiini

Fluniksiini estää sekä COX-1- että COX-2- entsyymiä (Lamont & Mathews 2007). Fluniksiini tehoaa jonkin verran rottien leikkauksen jälkeiseen kipuun mitattaessa kivun lievitystä kiputestien perusteella (Stewart & Martin 2003).

10.5 Ibuprofeeni

Ibuprofeeni estää sekä COX-1- että COX-2-entsyymiä (Moilanen ym 2001). Annettaessa ibuprofeinia juomavedessä hiirille havaittiin sen vähentävän leikkauksesta aiheutunutta kipua. Hiiret tosin vähensivät juomistaan operaation jälkeen. Tutkimuksessa veteen lisättiin nestemäistä ibuprofeinia (Hayes ym 2000), jota ei kuitenkaan ole saatavilla Suomessa.

10.6 Indometasiini

Indometasiini estää COX-1-entsyymiä pienempinä pitoisuuksina kuin COX-2-entsyymiä. Indometasiinilla ja sen metaboliiteilla on enterohepaattinen kierto. Ihmisillä indometasiini aiheuttaa jo suositusannoksilla keskushermosto-oireita ja päänsärkyä (Moilanen ym 2001). Indometasiinin on todettu olevan tehokas hiiren leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon (Blaha & Leon 2008), mutta sen käyttöä jyrksijöillä ei suositella, koska valmisteella on kapea terapeuttinen leveys (Liles & Flecknell 1992b).

10.7 Karprofeeni

Karprofeeni estää lähinnä COX-2-entsyymiä (Lamont & Mathews 2007). Se on tehokas rottien leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon, mutta ei ole kovin tehokas kasvainperäisen kivun hoitoon (Roughan ym 2004). Karprofeenillä ei ole havaittu suositelluilla annoksilla merkittäviä sivuvaikutuksia rotilla (Roughan & Flecknell 2001).

10.8 Ketoprofeeni

Ketoprofeenilla on vaikutusta sekä COX-1- että COX-2-entsyymien estoon (Lamont & Mathews 2007). Rotille annettu ketoprofeeni on tehokas leikkauksen jälkeisen kivun

lievitykseen, eikä sillä ole havaittu merkittäviä sivuvaikutuksia (Flecknell ym 1999a, Roughan & Flecknell 2001).

10.9 Meloksikaami

Meloksikaami estää lähinnä COX-2-entsyymiä (Moilanen ym 2001). Sen on osoitettu olevan tehokas hiirien (Wright-Williams ym 2007) ja rottien (Roughan & Flecknell 2003) leikkauksen jälkeiseen kipuun, mutta se ei ole kovin tehokas rottien kasvainperäiseen kipuun (Roughan ym 2004).

10.10 Metamitsoli eli dipyrone

Metamitsoli estää COX-3-entsyymiä (Lamont & Mathews 2007). Metamitsolilla on todettu olevan antinosiseptinen vaikutus rottien virtsanjohdinkivistä johtuvaan kipuun. Sillä on myös spasmolyttistä vaikutusta. Vaikutukset välittyvät sekä keskushermostotasolla että perifeerisesti (Laird ym 1998). Metamitsoli lievittää rotilla tulehduksesta aiheutuvaa hyperalegesiaa tai aiheuttaa hypoalgesiaa (Rezende 2008). Formaliinitestillä mitattaessa metamitsoli on tehokas kivun lievitykseen ja sopii leikkauksen jälkeiseen kivun hoitoon rotilla (Abbott & Bonder 1997). Ihmisillä metamitsoli voi aiheuttaa veren solujen häiriöitä (agranulosytoosi), mutta eläimillä tällaisia haittoja ei ole havaittu (Kalso & Vainio 2002, Lamont & Mathews 2007).

10.11 Parasetamoli eli asetaminofeeni

Parasetamoli lievittää kipua ja alentaa kuumetta, mutta sillä ei ole anti-inflammatorista tai verihiutaleiden aggregaatiota estävää vaikutusta. Tästä syystä se luokitellaan joskus erilleen tulehduskipulääkkeistä omaksi ryhmäkseen. Parasetamoli vaikuttaa keskushermostossa eikä estä prostagliinisynteesiä perifeerisissä kudoksissa (Moilanen ym 2001). Parasetamoli estää COX-3-entsyymiä, eikä sillä ole juurikaan vaikutusta COX-1- tai COX-2-entsyymeihin (Lamont & Mathews 2007). Suun kautta annettavan parasetamolien ei ole todettu olevan tehokas kipulääke hiirien leikkauksen jälkeiseen kipuun käyttäytymistä tarkastellessa (Dickinson ym 2009), mutta kiputesteissä sen on todettu vähentävän luusyövän aiheuttamaa kipukäytöstä hiirillä (Saito 2005). Rotilla

parasetamoli lieventää tulehduksesta aiheutuvaa hyperalegesiaa tai aiheuttaa hypoalgesiaa (Rezende 2008).

10.12 Piroksikaami

Piroksikaami on epäselektiivinen COX-estäjä (Moilanen ym 2001). Piroksikaamin kuumetta alentava vaikutus on heikko. Ihmisillä piroksikaami aiheuttaa muita tulehduskipulääkkeitä enemmän ruuansulatuskanavan haittoja (Kalso & Vainio 2002).

10.13 Selekoksiibi

Selekoksiibi estää COX-2-entsyymiä. Ainakin ihmisillä koksibit ovat turvallisia mahasuolikanavalle. Koksibit eivät estä verihitulehduksen aggregaatiota (Moilanen ym 2001). Selekoksiibin ei ole todettu olevan tehokas hiiren luusyövän aiheuttaman kivun hoidossa (Saito 2005).

11 PUUDUTTEET

Ärsykkeen johtuminen hermoa pitkin perustuu pääosin natrium- ja kaliumionien virtaukseen jännitteen säätelemien solukalvon ionikanavien läpi (Pere 2001). Paikallispuudutteet aiheuttavat paikallisen anestesian ja kivun lievityksen estämällä palautuvasti hermostimuluksen kulkeutumisen keskushermostoon. Ne kiinnittyvät natriumkanaviin ja estävät aktiopotentialin perifeerisissä hermosyissä (Skarda & Tranquilli 2007). Jyrsijöiden pieni koko rajoittaa puudutteiden käyttöä, mutta niitä voidaan käyttää leikkauksissa yhdessä muiden anesteettien kanssa, jolloin nukutusaineiden määrää voidaan pienentää. Varsinkin epiduraalipuudutus on jyrsijöillä hankalaa, mutta marsuilla sitä voidaan tietyissä tilanteissa käyttää (Flecknell 1996a). Pinnallisesti puudutteita voidaan käyttää silmän pintaan, voiteina ja laastareina tai limakalvoille levitettynä. Infiltraatiopuudutuksessa puudutetta injektoidaan paikallisesti nahanalaisesti, ja valmiste leviää ympäröivään kudokseen puuduttaen hermosyyt ja -päätteet. Johtopuudutus eli tietyn yksittäisen hermon puudutus lähelle hermokimppua

on myös mahdollista (Gaynor & Mama 2009), mutta jyrksijöiden pieni koko rajoittaa tämänkaltaista käyttöä.

Vaikutuksen kesto riippuu lääkeaineen rasvaliukoisuudesta, kudoksen verenkierrosta ja kudoksen pH:sta. Rasvaliukoiset valmisteet vaikuttavat tehokkaimmin ja pisimpään. Verenkierrosta puudutteet kulkeutuvat ensin runsasverisuonisiin elimiin ja hitaammin rasvakudokseen ja lihaksistoon. Amidipuudutteet, joita jyrksijöilläkin etupäässä käytetään, metaboloidaan maksassa (Pere 2001).

Puudutteet voivat aiheuttaa sivuvaikutuksia, varsinkin, jos niitä injektoidaan vahingossa suonensisäisesti, tai mikäli eläin pääsee syömään pinnallisesti annosteltua puudutetta (Skarda & Tranquilli 2007). Systeemisiä haittavaikutuksia ovat verenpaineen lasku, rytmihäiriöt ja keskushermoston lama. Puudutteiden käyttö jyrksijöillä on kuitenkin yleensä turvallista, mikäli eläin punnitaan tarkasti eikä puudutetta yliannostella (Dobromylskyj ym 2000). Oikein käytettynä puudutteet harvoin aiheuttavat hermovaurioita tai vaurioittavat kudoksia (Skarda & Tranquilli 2007).

Jyrksijöille käytettäviä amidipuudutteita ovat lyhytvaikutteinen lidokaiini ja pidempivaikutteinen bupivakaiini, jonka vaikutus tosin alkaa hitaammin. Kaikille jyrksijälajeille suositellut annokset ovat lidokaiinia korkeintaan 5 mg/kg ja bupivakaiinia korkeintaan 2 mg/kg (Robertson 2001).

Muita puudutteita ovat mm. prokaiini, mepivakaiini, ropivakaani, prilokaiini ja etidokaiini. Näiden käytöstä jyrksijöillä ei löydy tietoa.

12 MUUT LÄÄKEAINEET, JOILLA ON MYÖS KIPUA LIEVITTÄVÄÄ VAIKUTUSTA

α_2 -agonistien, ketamiinin ja bentsodiatsepiinien ensisijainen käyttöindikaatio ei ole kivunhoito, mutta niillä on havaittu olevan kipua lievittäviä ominaisuuksia. Masennuslääkkeitä ja gabapentiinia puolestaan voidaan käyttää perinteisten kipulääkkeiden kanssa yhdessä lähinnä kroonisissa kiputiloissa. Usein näitä lääkkeitä

otetaan käyttöön, mikäli perinteisen kipulääkkeet eivät tehoa tai niiden annosta halutaan laskea (Lamont & Mathews 2007).

12.1 α_2 -agonistit eli α_2 -adrenergiset agonistit

α_2 -agonistit aiheuttavat sedaation ja lihasten rentoutumisen, ja niillä on myös kipua poistava vaikutusta. α_2 -agonistien ensisijainen käyttöindikaatio ei ole kivun lievitys, eikä niitä yleensä käytetä ainoana kivun lievittäjänä (Robertson 2001, Lemke 2007). α_2 -adrenergisiä reseptoreita sijaitsee selkäytimessä pre- ja postsynaptisesti nosiseptiivisissä hermopäätteissä. α_2 -agonistien kipua lieventävä vaikutus kohdistuu selkäyttimeen, missä ne vähentävät nousevien kipuhermoratojen aktiivisuutta, jolloin kipuimpulssien kulku perifeerisestä kudoksesta estyy. Lisäksi aivorungon tasolla α_2 -agonistit vähentävät noradrenaliinin vapautumista, minkä seurauksena eläin rauhoittuu ja myös kipureaktio muuttuu vähemmän epämiellyttäväksi (Attila & Vainio 2003, Lamont 2009)

α_2 -adrenergisiä reseptoreita sijaitsee myös elimistön muissa kudoksissa, ja ne välittävät monia kehon fysiologisia toimintoja. Tämän vuoksi α_2 -agonistien käytöstä voi seurata monia sivuvaikutuksia, joita ovat mm. sydämen harvalyöntisyys, eteiskammiokatkokset, vähentynyt sydämen minuuttitilavuus sekä ensin verenpaineen nousu ja sitten lasku (Robertson 2001).

Varsinaisia kivun lievitykseen tarkoitettuja annostuksia jyrksijöille ei ole löydettävissä, minkä vuoksi niitä ei mainita tässä katsauksessa. α_2 -agonisteja käytetään kuitenkin paljon jyrksijöillä rauhoittamiseen ja anestesian esilääkkeenä.

Ksylatsiini

Ksylatsiinin vaikutukset ovat hyvin lajispesifisiä (Hellyer ym 2007). Formaliinitestin perusteella ksylatsiinilla (2 mg/kg) on rotilla lyhyt vaikutusaika, minkä vuoksi se ei sovi pidempikestoiseen kivun hoitoon. Se aiheuttaa myös sedaatiota, mikä vaikeuttaa kivun arviointia. Ksylatsiini on kuitenkin tehokas kivun lievittäjä rotilla pienissä operaatioissa ja anestesian yhteydessä (Abbott & Bonder 1997).

Medetomidiini ja deksmedetomidiini

Medetomidiini koostuu kahdesta enantiomeeristä eli aktiivisesta deksmedetomidiinista ja inaktiivisesta levomedetomidiinista (Lamont 2009). Deksmetomidiini (5,10 tai 20 µg/kg iv) lievittää mekaanisesti aikaansaattua viskeraalista kipua rotilla, ja korkeilla annoksilla (10 tai 20 µg/kg iv) vaikutus kestää kaksi tuntia. Kipua lievittävä annos on matalampi kuin sedatoiva annos (Ulger ym 2009).

12.2 Bentsodiatsepiinit

Bentsodiatsepiinit rauhoittavat, lieventävä ahdistusta, estävät kouristuksia ja rentouttavat lihaksia (Syvälahti & Hietala 2001). Selkäytimen tasolla niillä on myös kipua poistava vaikutus (Lemke 2007). Erään lähteen mukaan vain klonatsepaamilla on osoitettu olevan kipua lievittävä vaikutus, ja muiden bentsodiatsepiinien lyhytaikainen anto kivun hoitoon saattaa olla aiheellista vain, jos kipuun liittyy lihasjännitystä ja tällöinkin vain muiden kipulääkkeiden ohella (Kalso & Vainio 2002). Bentsodiatsepiinien vaikutukset kohdistuva keskushermostoon, ja niiden vaikutus perustuu GABA(gamma-aminovoihappo)-välitteisen inhibitorisen neurotransmission voimistamiseen (Lemke 2007). Bentsodiatsepiineillä on vain vähän vaikutuksia hengitys- ja verenkiertoelimistöön. Useat bentsodiatsepiinit metaboloidaan aktiivisiksi metaboliiteiksi (Syvälahti & Hietala 2001). Bentsodiatsepiinejä käytetään jyrksijöillä lähinnä anestesian esilääkitykseen ja rauhoittamiseen (Heard 2004), eikä kirjallisuudesta löydy suosituksia kipua lievittävästä annoksista. Seuraavassa on käsitelty muutama yleisin bentsodiatsepiini.

Diatsepaami

Mikäli diatsepaami annetaan parenteraalisesti, se tulisi antaa suonensisäisesti. Lihaksensisäistä annostelua ei saa käyttää, koska lääke on hyvin ärsyttävää ja imeytyy huonosti lihaksesta (Lemke 2007). Diatsepaami on pitkävaikutteinen verrattuna midatsolaamiin (Syvälahti & Hietala 2001).

Midatsolaami

Midatsolaamia voidaan annostella lihaksen- ja laskimonsisäisesti. Se on rasvahakuisempi kuin diatsepaami, ja sillä on suurempi affiniteetti bentsodiatsepiinireseptoreihin (Lemke 2007).

12.3 NMDA-antagonistit eli dissosiativiset anesteetit

Ketamiini

Ketamiini estää välittäjäaine glutamaatin toiminnan NMDA (N-metyyli-D-aspartaatti)-reseptoreissa, ja sillä on ilmeisesti myös vaikutuksia aivojen opioidireseptoreihin (Kaukinen 2001). NMDA-reseptori stimulaatio on yhteydessä sentraalisten hermojen herkistymiseen eli wind up-ilmiöön selkäytimessä. Estämällä NMDA-reseptorien toiminnan ketamiini estää vakavan akuutin kivun ja mahdollisesti myös kroonisen kivun kehittymisen. Tällöin muiden kipulääkkeiden annosta voidaan pienentää (Gaynor 2009). Ketamiinilla on myös somaattista kipua lieventävä vaikutus (Robertson 2001). Ketamiinia käytetään anestesiassa, ja matalia annoksia voidaan käyttää kivun lievitykseen muiden kipulääkkeiden kanssa. Pienet annokset ketamiinia eivät yksinään lievitä kipua (Gaynor 2009).

Ketamiini stimuloi sydän- ja verenkiertojärjestelmää, eikä se lamaa hengityselimistöä. Ketamiinia ei saa antaa potilaille, joilla on maksa- tai munuaisvika tai pään vamma. Valmiste voidaan annostella laskimon-, lihaksen- tai vatsakalvonsisäisesti, ja se metaboloidaan maksassa ja eritetään virtsassa (Branson 2001). Ketamiinia käytetään paljon jyrksijöiden esirauhoituksessa ja anestesiassa. Kirjallisuudesta ei ole löydettävissä suosituksia kipua lievittävästä annoksista.

Amantadiini

Amantadiini on alun perin ihmisten viruslääke ja Parkinsonin taudin hoidossa käytettävä lääke. Ihmisillä sen on huomattu olevan myös tehokas kroonisen neuropaattisen kivun hoidossa. Amantadiini salpaa NMDA-tyyppisiä glutamaattireseptoreita, joten kivun lievitys tapahtuu samalla tavoin kuin ketamiinilla (Lamont & Mathews 2007). Ihmisillä amantadiini eritetään muuttumattomana virtsaan (Gaynor 2009).

12.4 Masennuslääkkeet

Trisyklisiä masennuslääkkeitä käytetään ihmisillä kroonisen kivun hoitoon (Kalso & Vainio 2002), ja niiden käyttö eläinten kivun hoidossa saattaisi myös olla mahdollista

(Brearley & Brearley 2000). Trisykliset masennuslääkkeet estävät kivun välityksessä tärkeiden amiinien, noradrenaliinin ja serotoniinin takaisin oton hermosoluihin ja lievittävät näin kipua. Ihmisillä nämä lääkkeet imeytyvät hyvin suun kautta otettuna (Kalso & Vainio 2002). Masennuslääkkeet lievittävät rottien neuropaattista kipua. Solusalpaaja vinkristiinillä aiheutettua neuropatiaa ja tästä seuraavaa hyperalgesiaa pystyttiin lieventämään venlafaksiinilla kiputesteissä (Marchand ym 2003). Myös vatsaontelonsisäisesti annetun amitriptyliinin on todettu lievittävän rottien neuropaattisesta kivusta johtuvaa allodyniaa. Amitriptyliini vaikuttaa perifeerisesti ja sentraalisesti (Abdi ym 1998).

12.5 Gabapentiini

Gabapentiinin kipua lieventävä vaikutus on epäselvä. Gabapentiini tehoaa neuropaattiseen kipuun ja mahdollisesti myös viiltokipuun ja osteoartriitista tai syövästä johtuvaan kipuun. Sitä ei tulisi käyttää ainoana kipulääkkeenä vaan yhdistettynä muihin valmisteisiin, koska yksinään se ei aiheuta kivun lievitystä. Gabapentiini metaboloidaan maksassa ja eritetään virtsan mukana (Gaynor 2009). Parenteraalisesti annettu gabapentiini lievittää rottien neuropatiasta johtuvaa allodyniaa. Vaikutus kohdistuu keskushermostoon (Abdi ym 1998).

13 POHDINTA

Lemmikkijyrsijöiden kipulääkityksestä ei ole tehty juurikaan kliinisiä kontrolloituja tutkimuksia. Löytämäni tutkimukset jyrsijöiden kipulääkityksestä koskevat lähinnä laboratoriorottia ja -hiiriä, ja näissä tutkimuksissa kipulääkkeiden tehoa on tutkittu lähinnä koe-eläinten leikkauksen jälkeiseen kipuun. Tutkimuksissa on kuitenkin monia puutteita, minkä vuoksi niiden tuloksiin kannattaa suhtautua kriittisesti. Kokeet on suoritettu terveillä ja nuorilla eläimillä laboratorio-olosuhteissa. Lisäksi haittavaikutusten arviointiin ei ole kovin hyvin paneuduttu. Pitkäaikaiskäytöstä ei juuri ole tutkimuksia, koska monissa tutkimuksissa eläimet on lopetettu lyhyen kokeen lopuksi. Koe-eläinten veriarvoja ei ole tarkkailtu, joten mahdollisista kipulääkkeiden aiheuttamista maksa- tai munuaishaitoista ei ole tietoa. Krooninen munuaisten

vajaatoiminta on kuitenkin yleistä hamstereilla, rotilla ja marsuilla (Flecknell 2001), joten haittavaikutusten kartoitus olisi mielestäni tärkeä. Joissain tutkimuksissa jyrsijöille on lopetuksen jälkeen tehty ruumiinavaus, ja etsitty mm. ruuansulatuskanavan limakalvovaurioita, mutta tämä ei kuitenkaan korvaa kliinisten haittavaikutusten arviointia. Lisäksi kivun arviointiin käytettävät menetelmät ovat vaihdelleet, mikä voi vaikeuttaa tulosten vertailukelpoisuutta. Joissain tutkimuksissa on käytetty kivun ja kipulääkkeiden tehon arviointiin vain ruoan ja veden kulutusta ja aktiivisuutta (mm. Liles & Flecknell 1992a, Hayes & Flecknell 1999). Useissa tutkimuksissa arvioinnissa käytettiin käytöstä (mm. Gillingham ym 2001, Roughan & Flecknell 2000, 2003, 2004) ja ulkoista olemusta (mm. Gillingham ym 2001). Lisäksi käytössä oli muitakin menetelmiä.

Lääketeollisuus on tehnyt varsinkin hiirillä ja rotilla paljon tutkimuksia, kun uusien lääkkeiden turvallisuudesta ja tehosta eri syistä johtuviin kipuihin on tarvittu tietoa. Osa käyttämästäni artikkeleista on käsitelty tällaisia tutkimuksia, koska monista lääkeaineista ei ole muunlaista tutkimustietoa saatavilla. Myös näihin tuloksiin tulee suhtautua kriittisesti, sillä tutkimusten tarkoitus on saada tietoa lääkkeiden mahdollisesta hyödystä ihmisten kivun lievitykseen, ja jyrsijät ovat tutkimuksissa vain koe-eläiminä. Annokset näissä tutkimuksissa ovat usein melko korkeita, joten tutkimuksissa käytettyjä annoksia ei välttämättä kannata käyttää kliinisessä potilastyössä. Näiden tutkimusten perusteella kuitenkin voitaneen osoittaa lääkkeiden teho jyrsijöiden kipuun, ainakin laboratorio-olosuhteissa.

Kiputesteihin perustuvia tutkimuksia hiirillä, rotilla ja marsuilla on tehty paljon, mutta kuten jo aiemmin on todettu, näiden testien perusteella ei voida määrittellä kliiniseen kipuun soveltuvia kipulääkeannoksia ja annostusvälejä. Riippuen tutkimuksessa käytetystä kiputestistä, kipureaktiota lievittävä kipulääkeannos näyttää myös vaihtelevan hyvin paljon (Flecknell 1984, Liles & Flecknell 1992b). Monet kirjojen suositukset lääkeannoksista näyttävät kuitenkin ainakin osittain perustuvan kiputesteihin.

Jyrsijöiden kivun arviointia ja hoitoa on käsitelty useissa alan kirjoissa ja artikkeleissa. Tietoa löytyy sekä laboratorio- että lemmikkijyrsijöistä, joten ainakaan tiedon puute ei saisi olla este antaa jyrsijäpotilaille kipulääkitystä. Mielestäni useat löytämäni kirjat ja

artikkelit ovat käytännönläheisiä ja tasoltaan hyviä. Kirjallisuudesta löytyy annostussuosituksia useille kipulääkkeille ja useille jyräjälajeille. Olen koonnut näitä suosituksia liitteeseen. Monet kirjallisuuden suosituksista on otettu useista eri lähteistä, ja varsinaista tiedon alkuperäistä lähdettä voi joskus olla vaikea löytää. Lukijan täytyy muistaa, että suurin osa suosituksista ei perustu tieteelliseen tutkimukseen, ja tämän vuoksi kipulääkityksen tarve ja annos tulee aina arvioida tapauskohtaisesti, ja mieluiten käyttää suositusten alarajojen annoksia. Varsinkaan kroonisen kivun hoidosta ja kipulääkkeiden pitkäaikaisesta käytöksestä jyräjöillä ei ole juuri minkäänlaista tietoa saatavilla. Eläinlääkärin täytyy kontrolloida tiiviisti jyräjöpotilaita, joilla on pidempiaikainen kipulääkitys.

Mikä sitten olisi paras kipulääkitys jyräjöpotilaalle käytännössä? Kipulääkkeen valinnassa olennaista on se, että valmistetta voidaan annostella tarkasti jyräjöille. Eläinlääkärin vastaanotolla lääke kannattanee antaa nahanalaisesti, jolloin esimerkiksi buprenorfiinia (Temgesic[®] 0,3 mg/ml) pitäisi 300 g painoiselle rotalle antaa 0,015 mg (annostuksella 0,05 mg/kg) eli 0,05 ml. Lääke kannattanee laimentaa ennen injektointia. Muita käyttökelpoisia vaihtoehtoja klinikalla annettavaksi kipulääkkeeksi ovat esimerkiksi meloksikaami ja karprofeeni. Lääkkeen anto kotona saattaa olla vaikeampaa. Tablettimaisen lääkkeen anto saattaa olla hankalaa lemmikin pienen koon ja myös oikean annostarkkuuden toteutumisen vuoksi. Kilon painoisen marsun pitäisi saada karprofeenia 2 mg (annos 2 mg/kg), ja tämä olisi 1/10 osa 20 mg:n tabletista. 200 g painoinen degu puolestaan tarvitsisi 0,4 mg eli 1/50 osan tabletista, jolloin annostelu on mahdotonta, ja suuren yliannostuksen vaara on olemassa. Käyttökelpoisin suun kautta annettava kipulääke kotona lienee meloksikaami oraalisuspensiona (Metacam[®] 0,5 mg/ml kissoille), jolloin rotan (300 g) annos olisi 1,2 ml (annos 2 mg/kg) ja marsun (1000 g) annos 0,4 ml (annos 0,2 mg/kg). Tablettimaisten ihmisille tarkoitettujen valmisteiden anto kotona lienee myös mahdotonta pienille jyräjöille, koska nämä lääkkeet ovat vielä konsentroidumpia kuin eläinvalmisteet. Lisäksi monet ihmisille tarkoitetuista valmisteista ovat hitaasti lääkeainetta vapauttavina depot- tai enterotabletteita, joita ei edes saa murskata. Jauhemaisessa muodossa on saatavilla ainakin asetyyilisalisyylihappoa, parasetamolia ja ketoprofeeniä. Porettablettina on saatavilla ainakin asetyyilisalisyylihappoa ja parasetamolia. Jauhe tai poretabletti sekoitettuna veteen ja annettuna ruiskulla suuhun voisi periaatteessa olla käyttökelpoinen tapa jyräjöiden kipulääkitykseen. Eräissä tutkimuksissa on käytetty

lapsille tarkoitettua parasetamolien oraaliliuosta jyrsijöiden kivun hoitoon (Dickinson ym 2009), ja tämä valmiste voisi olla käyttökelpoinen myös lemmikkejyrsijöillä. Annostelutarkkuudessa on oltava joka tapauksessa huolellinen, ja varottava yliannostusta. Opioidista tramadolien oraalivalmisteen anto saattaisi olla käyttökelpoista jyrsijöille, mutta valmisteen annossuosituksia suun kautta jyrsijöille ei ole löydettävissä. Tämä saattaa johtua siitä, että tramadolien metaboliasta ja aktiivisten metaboliittien muodostumisesta eri jyrsijälajeilla ei ole tarpeeksi tietoa.

Jyrsijöiden normaaliin ruokaan eli heinään ja siemensekoituksiin lääkettä ei voi sekoittaa ruoan koostumuksen vuoksi. Jyrsijät juovat melko vähän vettä, joten myöskään juomaveden lääkettä ei kannata sekoittaa. Mikäli kipulääke päätetään sekoittaa ruokaan, paras lienee yksilön suosima herkku kuten hillo tai hedelmät. Nestemäinen lääke kannattaa antaa jyrsijälle ruiskulla suoraan suuhun.

Kliinisiä tutkimuksia kipulääkkeistä ja tietoa kipulääkkeiden farmokinetiikasta ja farmakodynamiikasta kullakin jyrsijälajilla tarvittaisiin. Tutkimusten perusteella kipulääkkeitä voisi myös rekisteröidä käytettäväksi jyrsijöillä. Tämä helpottaisi eläinlääkärien työtä ja varmasti lisäisi jyrsijöiden saamaa kivun lievitystä. En kuitenkaan usko, että tämä tapahtuu ainakaan lähitulevaisuudessa, sillä tutkimukset ovat kalliita, ja jyrsijöille käytettävät kipulääkemäärät joka tapauksessa pieniä.

14 KIITOKSET

Kiitokset työn ohjaajalle ELL Mari Vainionpäälle ja johtajalle ELT Marja Raekalliolle. Piirroskuvista kiitokset Kaarina Peltokorvelle.

15 LÄHTEET

Abbott FV, Bonder M. Options for management of acute pain in the rat. *Veterinary Record* 1997, 140: 553-557.

Abdi S, Lee DH, Chung JM. The anti-allodynic effects of amitriptyline, gabapentin and lidocaine in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesia and analgesia* 1998, 87: 1360-1366.

Adamcak A, Otten B. Rodent therapeutics. *Veterinary clinics of North America: Exotic animal practice* 2000, vol 3, no 1: 221-237.

Affaitati G, Giamberardino MA, Lerza R, Lapenna D, De Laurentis S, Vecchiet L. Effects of tramadol on behavioural indicators of colic pain in a rat model of ureteral calculosis. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2002, 16: 23–30.

Attila A, Vainio O. Vertailva farmakologia- eläinlajien väliset erot. Teoksessa: Koulu M, Tuomisto J (toim). *Farmakologia ja toksikologia*, 6. p, Kustannusosakeyhtiö Medicina, Kuopio 2001: 1015-1026.

Attila M, Vainio O. Rauhoitus- ja esilääkitysaineet sekä herättäminen. Teoksessa: Attila M, Kuusela E, Raekallio M, Vainio O (toim). *Eläinestesiologia*, 3.p, Helsinki 2003: 26-38.

Bihun C, Bauck L. Basic anatomy, physiology and clinical techniques (Small rodents). Teoksessa: Quesenberry KE, Carpenter JW (toim). *Ferrets, rabbits and rodents clinical medicine and surgery*, 2.p, WB Saunders company, St.Louis 2004: 286-298.

Blaho MD, Leon LR. Effects of indomethacin and buprenorphine analgesia on the postoperative recovery of mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 2008, Vol 47, No 4: 8–19.

Boothe DM. The analgesic, antipyretic, anti-inflammatory drugs. Teoksessa: Adams HR (toim). *Veterinary pharmacology and therapeutics*, 8.p, Iowa State Press, A Blackwell Publishing company, Iowa 2001:433-451.

Bradley Bays T. Guinea pig behaviour. Teoksessa: Bradley Bays T, Lightfoot T, Mayer J (toim). *Exotic pet behavior: Birds, reptiles and small mammals*. Saunders Elsevier, St.Louis 2006: 207-238.

Branson KR. Injectable anesthetics. Teoksessa: Adams HR (toim). *Veterinary pharmacology and therapeutics*, 8.p, Iowa State Press, A Blackwell Publishing company, Iowa 2001: 213-267.

Branson KR, Gross ME. Opioid agonists and antagonists. Teoksessa: Adams HR. *Veterinary pharmacology and therapeutics*, 8.p, Iowa State Press, A Blackwell Publishing company, Iowa 2001: 268-298.

Brearley JC, Brearley MJ. Chronic pain in animals. Teoksessa: Flecknell P, Waterman-Pearson A (toim) *Pain management in animals*, Saunders, Edinburgh 2000: 147-160.

Brown CJ, Donnelly TM. Rodent husbandry and care. *Veterinary clinics of North America: Exotic animal practice* 2004, 7: 201–225.

Carpenter JW. *Exotic animal formulary*. 3.p, Elsevier Saunders, USA 2005.

Cleary J, Mikus G, Somogyi A, Bochner F. The influence of pharmacogenetics on opioid analgesia: studies with codeine and oxycodone in the sprague-dawley/ dark agouti rat. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1994, vol 271, no 3: 1528-1534.

Daviau J. Clinical evaluation of rodents. *Veterinary clinics of North America: Exotic animal practice* 1999, vol 2, No 2: 429-445.

Dickinson AL, Leach MC, Flecknell PA. The analgesic effects of oral paracetamol in two strains of mice undergoing vasectomy. *Laboratory Animals* 2009; 43: 357–361.

Dobromylskyj D, Flecknell PA, Lascelles BD, Pascoe PJ, Taylor P, Waterman-Pearson A, Management of postoperative and other acute pain. Teoksessa: Flecknell P, Waterman-Pearson A (toim) *Pain management in animals*, Saunders, Edinburgh 2000: 81-145.

Donnelly TM. Disease problems of small rodents. Teoksessa: Quesenberry KE, Carpenter JW (toim). *Ferrets, rabbits and rodents clinical medicine and surgery*, 2.p, WB Saunders company, St.Louis 2004: 299-315.

Donnelly TM, Brown CJ. Guinea pig and chinchilla care and husbandry. *Veterinary clinics of North America: Exotic animal practice* 2004, 7: 351–373.

Erichsen H, Haob J-X, Xub X-J, Blackburn-Munroa G. Comparative actions of the opioid analgesics morphine, methadone and codeine in rat models of peripheral and central neuropathic pain. *Pain* 2005, 116: 347–358.

Evans EI. Small rodent behaviour: mice, rats, gerbils and hamsters. Teoksessa: Bradley Bays T, Lightfoot T, Mayer J (toim). *Exotic pet behavior: Birds, reptiles and small mammals*. Saunders Elsevier, St.Louis 2006: 239-262.

Flecknell PA. The relief of pain in laboratory animals. *Laboratory animals* 1984, 18: 147-60.

Flecknell PA, Liles JH. The effects of surgical procedures, halothane anaesthesia and nalbuphine on locomotor activity and food and water consumption in rats. *Laboratory Animals* 1991, 25: 50-60.

Flecknell PA. Refinement of animal use-assessment and alleviation of pain and distress. *Laboratory Animals* 1994, 28: 222-231.

Flecknell PA. Anaesthesia and analgesia for rodents and rabbits. Teoksessa: Laber-Laird K, Swindle MM, Flecknell PA (toim). *Handbook of rodent and rabbit medicine*. Elsevier science, Oxford 1996a: 219-237.

Flecknell PA. Laboratory animal anaesthesia. A practical introduction for research workers and technicians. 2.p. Academic Press, London 1996b.

Flecknell PA. Analgesia in small mammals. *Seminars in avian and exotic pet medicine* 1998, vol 7, No 1: 41-47.

Flecknell PA, Orr HE, Roughan JV, Stewart R. Comparison of the effects of oral and subcutaneous carprofen or ketoprofen in rats undergoing laparotomy. *Veterinary record* 1999a, 144: 65-67.

Flecknell PA, Roughan JV, Stewart R. Use of oral buprenorphine ('buprenorphine jello') for postoperative analgesia in rats a clinical trial. *Laboratory Animals* 1999b, 33: 169-174.

Flecknell PA. Analgesia of small mammals. *Veterinary clinics of North America: Exotic animal practice* 2001, vol 4, No 1: 47-56.

Flecknell PA. Analgesia ja Anesthesia of rodents and rabbits. Teoksessa: McKelvey D, Hollingshead KW (toim) *Veterinary anesthesia and analgesia*. 3.p. Mosby, St.Louis 2003: 315-386.

Flecknell PA, Richardson CA, Popovic A. *Laboratory animals*. Teoksessa: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (toim). *Lumb & Jones' Veterinary anesthesia and analgesia*, 4.p. Blackwell Publishing, Iowa 2007: 765-784.

Funk RS. Medical management of prairie dog. Teoksessa: Quesenberry KE, Carpenter JW (toim). *Ferrets, rabbits and rodents clinical medicine and surgery*, 2.p, WB Saunders company, St.Louis 2004: 266-273.

Gades NM, Danneman PJ, WixsonSK, Tolley EA. The magnitude and duration of the analgesic effect of morphine, butorphanol and buprenorphine in rats and mice. *Contemporary topics by the American Association for Laboratory Animal Science* 2000, Vol 39, No.2: 8-13.

Garrido MJ, Sayar O, Segura C, Rapado J, Dios-Vieitez MC, Renedo MJ, Troconiz IF. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of the Antinociceptive Effects of (+) Tramadol in the Rat: Role of Cytochrome P450 2D Activity. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2003, vol 305, no 2:710-718.

Gaynor JS, Mama KR. Local and regional anesthetic techniques for alleviation of perioperative pain. Teoksessa: Gaynor JS, Muir III WW (toim). *Handbook of Veterinary pain management*. 2.p, Mosby Elsevier, St. Louis 2009: 277-300.

Gaynor JS. Other drugs used to treat pain. Teoksessa: Gaynor JS, Muir III WW (toim). *Handbook of Veterinary pain management*. 2.p, Mosby Elsevier, St. Louis 2009: 260-276.

Gillingham M, Clark M, Dahly E, Krugner-Higby L, Ney D. Comparison of two opioid analgesics for relief of visceral pain induced by intestinal resection in rats. *Contemporary topics by American Association for Laboratory Animal Science* 2001, Vol 40, No 1: 21-26.

Girguis MS, Sattari S, Jamali F. Pharmacokinetics of celecoxib in the presence and absence of interferon-induced acute inflammation in the rat: application of a novel HPLC assay. *Journal of pharmacy and pharmaceutical sciences* 2001, 4(1): 1-6.

Goecke JC, Awad H, Lawson JC, Boivin GP. Evaluating postoperative analgesics in mice using telemetry. *Comparative Medicine* 2005, Vol 55, No 1: 37-44.

- Hawkins MG. The use of analgesics in birds, reptiles and small exotic mammals. *Journal of Exotic Pet Medicine* 2006, Vol 15, No 3:177-192.
- Hawkins P. Recognizing and assessing pain, suffering and distress in laboratory animals: a survey of current practice in the UK with recommendations. *Laboratory Animals* 2002, 36: 378–395.
- Hayes JH, Flecknell PA. A comparison of pre- and post-surgical administration of bupivacaine or buprenorphine following laparotomy in the rat. *Laboratory Animals* 1999, 33: 16-23.
- Hayes KE, Raucci JA, Ganes NM, Toth LA. An evaluation of analgesic regimens for abdominal surgery in mice. *Contemporary topics by the American Association for Laboratory Animal Science* 2000, Vol 39, No. 6 :18-23.
- Heard DJ. Anesthesia, analgesia and sedation of small mammals. Teoksessa: Quesenberry KE, Carpenter JW (toim). *Ferrets, rabbits and rodents clinical medicine and surgery*. 2.p, WB Saunders company, St.Louis 2004: 356-369.
- Hellyer PW, Robertson SA, Fails AD. Pain and its management. Teoksessa: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (toim). *Lumb & Jones' Veterinary anesthesia and analgesia*. 4.p. Blackwell Publishing, Iowa 2007: 32-57.
- Hoogland J, James D, Watson L. Nutrition, care, and behaviour of captive prairie dogs. *Veterinary clinics of North America: Exotic animal practice* 2009, 12: 255–266.
- Hrapkiewicz K, Medina L, Holmes DD. Clinical medicine of small mammals and primates, an introduction. 2.p. Manson Publishing, Iowa, 1998.
- Jablonski P, Howden BO. Oral buprenorphine and aspirin analgesia in rats undergoing liver transplantation. *Laboratory Animals* 2002, 36: 134–143.
- Johnson D. Miscellaneous small mammal behaviour. Teoksessa: Bradley Bays T, Lightfoot T, Mayer J (toim). *Exotic pet behavior: Birds, reptiles and small mammals*. Saunders Elsevier, 2006a St.Louis: 263-319.
- Johnson D. Chinchilla care ja Small rodent husbandry, behaviour and disease. Atlantic coast veterinary conference 2006b.
- Johnson-Delaney CA. Common procedures in hedgehogs, prairie dogs, exotic rodents, and companion marsupials. *Veterinary clinics of North America: Exotic animal practice* 2006, 9: 415–435.
- Kalso E. Euforisoivat analgeetit. Teoksessa: Koulu M, Tuomisto J (toim) *Farmakologia ja toksikologia*. 6. p, Kustannusosakeyhtiö Medicina, Kuopio 2001: 343- 358.
- Kalso E. Kivun mekanismit. Teoksessa: Kalso E & Vainio A (toim). *Kipu*. 2.p. Duodecim, Jyväskylä 2002: 50-83.

Kalso E, Vainio A. Kivun hoitomuodot. Teoksessa: Kalso E & Vainio A (toim). Kipu. 2.p. Duodecim, Jyväskylä 2002: 127-208.

Kalso E, Vainio A, Estlander A-M. Akuutti ja krooninen kipu. Teoksessa: Kalso E & Vainio A (toim). Kipu. 2.p. Duodecim, Jyväskylä 2002: 85-106.

Kaukinen S. Yleisanestesia-aineet. Teoksessa: Koulu M, Tuomisto J (toim). Farmakologia ja toksikologia. 6. p, Kustannusosakeyhtiö Medicina, Kuopio 2001: 329-341.

Kirsch J, Klaus J, Blizzard K, Hurn P, Murphy S. Pain evaluation and response to buprenorphine in rats subjected to sham middle cerebral artery occlusion. Contemporary topics by the American Association for Laboratory Animal Science 2002, Vol 41, No. 6: 9-14.

Kohn D, Martin T, Foley P, Morris T, Swindle M, Vogler G, Wixson S, ACLAM Task Force Members. Guidelines for the assessment and management of pain in rodents and rabbits. Journal of the American Association for Laboratory Animal Science 2007, Vol 46, No 2: 97-108.

Krugner-Higby L, Smith L, Clark M, Heath TD, Dahly E, Schiffman B, Hubbard-VanStelle S, Ney D, Wendland A. Liposome- encapsulated oxymorphone hydrochloride provides prolonged relief of postsurgical visceral pain in rats. Comparative medicine 2003, vol 53, no 3: 270-279.

Lahti S, Malmström KK, Koli L, Leikola A, Syrjämäki J. Zoo Suuri eläinkirja 1 Nisäkkäät. WSOY, Porvoo 1977.

Laird JMA, Roza C, Olivar T. Antinociceptive activity of metamizol in rats with experimental ureteric calculosis: Central and peripheral components. Inflammation research 1998, 47: 389–395.

Lamont L. Alfa-2-agonists. Teoksessa: Gaynor JS , Muir III WW (toim). Handbook of Veterinary pain management. 2.p, Mosby Elsevier, St. Louis 2009: 210-230.

Lamont LA, Mathews KA. Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories and analgesic adjuvants. Teoksessa: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (toim). Lumb & Jones' Veterinary anesthesia and analgesia. 4.p. Blackwell Publishing, Iowa 2007: 241-271.

Lascelles BDX, Capner CA, Waterman-Pearson AE. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals. Veterinary record 1999, 145: 601-604.

Lascelles BDX, Waterman AE, Cripps PJ, Livingston A, Henderson G. Central sensitization as a result of surgical pain: investigation of the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy in the rat. Pain 1995, 62: 201-212.

Lemke KA. Anticholinergics and sedatives. Teoksessa: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (toim). Lumb & Jones' Veterinary anesthesia and analgesia. 4.p. Blackwell Publishing, Iowa 2007: 207-23.

- Lightfoot T. Clinical examination of chinchillas, hedgehogs, prairie dogs and sugar gliders. *Veterinary clinics of North America: Exotic animal practice* 1999, vol 2, no 2: 447-469.
- Liles JH, Flecknell PA. The effects of buprenorphine, nalbuphine and butorphanol alone or following halothane anaesthesia on food and water consumption and locomotor movement in rats. *Laboratory Animals* 1992a, 26: 180-189.
- Liles JH, Flecknell PA. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the relief of pain in laboratory rodents and rabbits. *Laboratory Animals* 1992b, 26: 241-255.
- Liles JH, Flecknell PA. The influence of buprenorphine or bupivacaine on the postoperative effects of laparotomy and bile-duct ligation in rats. *Laboratory Animals* 1993, 27: 374-380.
- Liles JH, Flecknell PA, Roughan J, Cruz-Madorran I. Influence of oral buprenorphine, oral naltrexone or morphine on the effects of laparotomy in the rat. *Laboratory Animals* 1998, 32: 149-161.
- Livingston A, Chambers P. The physiology of pain. Teoksessa: Flecknell P, Waterman-Pearson A (toim) *Pain management in animals*. Saunders, Edinburgh 2000: 9-19.
- Marchand F, Alloui A, Pelissier T, Hernandez A, Authier N, Alvarez P, Eschaliier A, Ardid D. Evidence for an antihyperalgesic effect of venlafaxine in vincristine induced neuropathy in rat. *Brain Research* 2003, 980: 117-120.
- Miranda HF, Puig MM, Romero MA, Prieto JC. Effects of tramadol and dexketoprofen on analgesia and gastrointestinal transit in mice. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2009, 23: 81-88.
- Moilanen E, Kankaanranta H, Martio J, Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet. Teoksessa: Koulu M, Tuomisto J (toim) *Farmakologia ja toksikologia*. 6. p, Kustannusosakeyhtiö Medicina, Kuopio 2001: 293-326.
- Morrisey JK, Carpenter JW. Formulary. Teoksessa: Quesenberry KE, Carpenter JW (toim). *Ferrets, rabbits and rodents clinical medicine and surgery*. 2.p, WB Saunders company, St.Louis 2004: 436-444.
- Muir III WW. Physiology and pathophysiology of pain ja Drugs used to treat pain. Teoksessa: Gaynor JS, Muir III WW (toim). *Handbook of Veterinary pain management*. 2.p, Mosby Elsevier, St. Louis 2009: 13-41 ja 141-162.
- O'malley B. Clinical anatomy and physiology of exotic species, Structure and function of mammals, birds, reptiles and amphibians. Elsevier Saunders, Edinburgh 2005 .
- Oguri K, Hanioka N, Yoshimura H. Species differences in metabolism of codeine: urinary excretion of codeine glucuronide, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in mice, rats, guinea pigs and rabbits. *Xenobiotica* 1990, 20 (7): 683-688.

Pere P, Puudutteen. Teoksessa: Koulu M, Tuomisto J (toim) Farmakologia ja toksikologia. 6. p, Kustannusosakeyhtiö Medicina, Kuopio 2001: 257-264.

Pharmaca Fennica Veterinaria 2010. Lääketietokeskus, Helsinki 2010.

Pilny A, Hess L. Prairie dog care and husbandry. *Veterinary clinics of North America: Exotic animal practice* 2004, 7: 269–282.

Pollock C. Postoperative management of the exotic animal patient. *Veterinary clinics of North America: Exotic animal practice* 2002, vol 5, nro 1: 183-212.

Quesenberry KE, Donnelly TM, Hillyer EV. Biology, husbandry and clinical techniques of guinea pigs and chinchillas. Teoksessa: Quesenberry KE, Carpenter JW (toim). *Ferrets, rabbits and rodents clinical medicine and surgery*. 2.p, WB Saunders company, St.Louis 2004: 232-244.

Rezende RM, Franc DS, Menezes GB, dos Reis WGP, Bakhle YS, Francischi JN. Different mechanisms underlie the analgesic actions of paracetamol and dipyron in a rat model of inflammatory pain. *British Journal of Pharmacology* 2008, 153: 760–768.

Richardson VCG. *Diseases of small domestic rodents*. 2.p, Blackwell Publishing Ltd, Oxford 2003.

Robertson S. Analgesia and analgesic techniques. *Veterinary clinics of North America: Exotic animal practice* 2001, vol 4, no 1: 1-18.

Roughan JV, Flecknell PA. Behavioural effects of laparotomy and analgesic effects of ketoprofen and carprofen in rats. *Pain* 2001, 90: 65-74.

Roughan JV, Flecknell PA. Evaluation of a short duration behaviour-based post-operative pain scoring system in rats. *European Journal of Pain* 2003, 7: 397–406.

Roughan JV, Flecknell PA. Behaviour-based assessment of the duration of laparotomy induced abdominal pain and the analgesic effects of carprofen and buprenorphine in rats. *Behavioural Pharmacology* 2004, 15:461–472.

Roughan JV, Flecknell PA, Davies BR. Behavioural assessment of the effects of tumour growth in rats and the influence of the analgesics carprofen and meloxicam. *Laboratory Animals* 2004, 38: 286–296.

Roughan JV, Wright-Williams SL, Flecknell PA. Automated analysis of postoperative behaviour: assessment of HomeCageScan as a novel method to rapidly identify pain and analgesic effects in mice. *Laboratory Animals* 2009, 43: 17–26.

Saito O, Aoe T, Yamamoto T. Analgesic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, and morphine in a mouse model of bone cancer pain. *Journal of Anesthesia* 2005, 19: 218–224.

Sandholm M. Eläinlajien ja -yksilöiden väliset erot. Teoksessa: Attila M & Sandholm M (toim). Lääkeaineet eläimissä: Farmakokinetiikan perusteet. 2.p, Jyväskylä 1998: 101-118.

Sjöberg G. Eksoottinen potilas, marsu. Suomen eläinlääkärilehti 2007a, 113, 12: 698-703.

Sjöberg G. Eksoottinen potilas, mongolian gerbiili. Suomen eläinlääkärilehti 2007b, 113, 6: 346-351.

Skarda RT, Tranquilli WJ. Local anesthetics. Teoksessa: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (toim). Lumb & Jones' Veterinary anesthesia and analgesia. 4.p. Blackwell Publishing, Iowa 2007: 395-418.

Smith AJ. The treatment of pain and suffering in laboratory animals. Teoksessa: Svendsen P, Hau J (toim). Handbook of laboratory animal science, volume I, Selection and handling of animals in biomedical research. CRC Press, Boca Raton 1994: 339-351.

Stewart L, Martin WJ. Evaluation of postoperative analgesia in a rat model of incisional pain. Contemporary topics by the American Association for Laboratory Animal Science 2003, Vol 42, No 1: 28-34.

Stokes EL, Flecknell PA, Richardson CA. Reported analgesic and anaesthetic administration to rodents undergoing experimental surgical procedures. Laboratory Animals 2009, 43: 149–154.

Syvälähti E, Hietala J. Masennuslääkkeet ja litium ja Anksiolyyttiset aineet ja unilääkkeet, Teoksessa: Koulu M, Tuomisto J (toim) Farmakologia ja toksikologia. 6. p, Kustannusosakeyhtiö Medicina, Kuopio 2001: 375-388 ja 389-401.

Tjolsen A, Hole K, Hunskaar S. Animal models in pain research. Teoksessa: Svendsen P, Hau J (toim). Handbook of laboratory animal science, volume II, Animal models. CRC Press, Boca Raton 1994: 137-144.

Ulger F, Bozkurt A, Bilge SS, Illkaya F, Dilek A, Bostanci MÖ, Ciftcioglu E, Güldogus F. The antinociceptive effects of intravenous dexmedetomidine in colorectal distension-induced visceral pain in rats: the role of opioid receptors. Anesthesia and Analgesia 2009, 109: 616-622.

Wright-Williams S, Courade J-P, Richardson C, Roughan J, Flecknell P. Effects of vasectomy surgery and meloxicam treatment on faecal corticosterone levels and behaviour in two strains of laboratory mouse. Pain 2007, 130: 108–118.

LIITE KIPULÄÄKKEIDEN ANNOKSIA JA ANTOVÄLEJÄ

Lähteet on merkitty numeroin, ja lähdeluettelo on taulukoiden jälkeen.

OPIOIDIKIPULÄÄKKEET				
vaikuttava aine	rotta	hiiri	hamsteri	gerbiili
buprenorfiini	0,01-0,05 sc/iv q 8-12 h ^{1,2} 0,1-0,25 po q 8-12 h ² 0,1-0,4 po ³	0,05-0,1 sc/im q 8-12 h ¹³ 0,05-2,5 sc/ip q 6-12 h ⁴	0,01-0,1 sc q 6-12 h ²⁸ 0,01-0,05 sc/iv q 8-12 h ² 0,5 sc q 8 h ⁴	0,01-0,05 sc/iv q 8-12 h ² 0,1 sc q 6-12 h ²⁸
butorfanoli	1-5 sc/im q 2-4 h ^{4,5}	1-5 sc q 2-4 h ⁴	1-5 sc/im q 2-4 h ¹³	1-5 sc q 2-4 h ¹³
kodeiini	60 sc q 4 h ⁷ 25-60 sc q 4 h ⁴	20 sc tai 60-90 po q 4 h ¹⁵		
morfiini	2-5 sc q 2-4 h ²	2-5 sc q 2-4 h ² 10 sc q 2-4 h ⁷	2-5 sc q 2-4 h ²	2-5 sc q 2-4 h ²
nalbufiini	4-8 sc q 2-4 h ⁹ 1-2 sc/im q 3 h ^{2,8}	4-8 sc/im q 2-4 h ^{4,9}	1-2 im q 3 h ² 4-8 im q 3 h ⁴	1-2 im q 3 h ² 4-8 im q 3 h ⁴
oksimorfon	0,2-0,5 sc/im q 6-12 h ⁴	0,2-0,5 sc/im q 6-12 h ¹³	0,2-0,5 sc/im q 6-12 h ¹³	0,2-0,5 sc/im q 6-12 h ¹³
pentatsosiini	10 sc q 3-4 h ²	10 sc q 2-4 h ⁴	10 sc q 3-4 h ²	10 sc q 3-4 h ²
petidiini/ meperidiini	20 sc/im q 2-3 h ^{4,10}	10-20 sc q 2-3 h ⁵	20 sc/im q 2-3 h ⁴	20 sc/im q 2-3 h ⁴
tramadoli	1,25-5 ip q 12 h ¹¹			

OPIOIDIKIPULÄÄKKEET				
vaikuttava aine	marsu	chinchilla	preeriakoira	degu
butorfanoli	0,4-2 sc/im q 4-6 h ¹² 1-2 sc/im q 2-4 h ¹³	1-2 sc q 4 h ² 0,2-2 sc/im q 2-4 h ⁹	0,4-2 sc q 8-12 h ²⁹	0,4-2 sc q 8-12 h ²⁹
buprenorfiini	0,01-0,05 sc q 6-12 h ⁹	0,01-0,05 sc q 6-12 h ⁹	0,01-0,05 sc/ip q 6-12 h ²⁹	0,05 sc q 8-12 h ²⁹
morfiini	2-5 sc/im q 4 h ⁹ 10 sc/im q 2-3 h ⁷	2-5 sc/im q 2-4 h ²	2-5 sc/im q 4 h ⁵	2-5 sc q 4 h ²⁹
nalbufiini	1-2 iv/ip/im q 2-4 h ²⁹	1-2 iv/ip/im ²		
oksimorfon	0,2-0,5 sc/im q 6-12 h ¹⁴	0,2-0,5 sc/im q 6-12 h ⁵	0,2-0,5 sc/im q 6-12 h ⁵	0,2-0,5 q 6-12 h ²⁹
petidiini/ meperidiini	10-20 sc/im q 2-3 h ²	10-20 sc/im q 2-3 h ²	10-20 sc q 2-3 h ²⁹	10-20 sc q 2-3 h ²⁹

TULEHDUSKIPULÄÄKKEET				
vaikuttava aine	rotta	hiiri	hamsteri	gerbiili
asetyyilisali- syylihappo	100 po q 12 h ¹⁶ 100-150 po q 4 h ⁴	100-150 po q 4 h ⁴	240 po q 24 h ³⁰ 100-150 po q 4 h ⁴	100-150 po q 4 h ⁴ 240 po q 24 h ²⁷
diklofenaakki	10 po q 24 h ^{17,2}	8 po q 24 h ^{17,24}	10 po ²	10 po ²
fluniksiinime- glumiini	1,1-2,5 sc/im q 12-24 h ^{6,13}	2,5 sc q 12-24 h ⁴ 0,3-2 po/im/iv q 12-24 h ¹³	2,5 sc/im q 12 h ¹³	2,5 sc/im q 12 h ¹³
ibuprofeeni	10-30 po q 4 h ⁴ 15 po q 24 h ¹⁷	30 po q 24 h ^{14,17} 7,5 po q 4 h ⁴ 40 po/vrk juomavedessä ²⁵	15 po ²	15 po ²
indometasiini	2 po ²	1 sc/po ²⁶	2 po ²	2 po ²
karprofeeni	5 sc ¹⁸ 2,5-10 sc ¹⁹ 1,5 po q 12 h ¹³ 5 sc q 24 h ¹³ 5 sc/po/im q 24 h ⁵	1-5 sc/po q 12-24 h ⁹ 5 sc q 12 h ⁵	5 sc q 24 h ¹³	5 sc q 24 h ¹³
ketoprofeeni	5-15 sc ²⁰ 5 sc/im/po q 24 h ⁵	2-5 sc/im q 12-24 h ⁹	5 sc ¹³	5 sc ¹³
meloksikaami	1-2 sc ¹⁹ 0,5-2 sc/po q 24 h ⁹ 1-2 sc/po q 12 h ⁵	1-2 im/sc/po q 24 h ⁵	1-2 im/sc/po q 24 h ⁵	1-2 im/sc/po q 24 h ⁵
metamitsoli/ dipyroni	60-360 sc ²¹ 50-200 sc ²² 50-100 ip q 8 h ²³			
parasetamoli/ asetamino- feeni	60-360 sc ²¹ 200 po q 24 h ¹⁷	200 po q 24 h ^{17,24} 300 po q 12 h ²⁸	200 po ²	200 po ²
piroksikaami	3 po q 24 h ^{2,17}	3 po q 24 h ^{2,17}	3 po ²	3 po ²

TULEHDUSKIPULÄÄKKEET				
vaikuttava aine	marsu	chinchilla	preeriakoira	degu
asetyylisali- syylihappo	87 po ¹⁴ 50-100 po q 4 h ⁴	87 po ² 100-200 po q 6-8 h ⁴		
diklofenaakki	2 po q 24 h ¹⁷	2,1 po ²		
fluniksiinime- glumiini	2,5-5 sc q12 h ¹⁴ 1-2 sc ²	1-3 sc q12 h ¹⁴	2,5 sc/im q 12-24 h ⁵	
ibuprofeini	10 im/po q 4 h ^{4,14}	10 im q 4 h ²		
indometasiini	8 po ²	8 po ²		
karprofeeni	1-2 sc/po q12-24 h ⁹ 4 sc/im q 24 h ⁵	1-2 sc/po q12-24 h ⁹ 4 sc q 24 h ¹⁴	1-4 po/sc q 24 h ²⁹	1-4 po/sc q 24 h ²⁹
ketoprofeini	1 sc/im q 12-24 h ⁹	1 sc/im q 12-24 h ⁹	1-3 sc/im q 12-24 h ³⁰	
meloksikaami	0,1-0,3 sc/po q 24 h ⁹	0,1-0,3 sc/po q 24 h ⁹	0,1-0,2 po/sc q 24 h ²⁹	0,1-0,2 po/sc q 24 h ²⁹
parasetamoli/ asetamino- feeni		100 po q12 h ²⁸		
piroksikaami	6 po q 24 h ¹⁷	6 po ²		

Taulukoiden lähdeluettelo

1. Liles & Flecknell 1992a
2. Flecknell 1998
3. Flecknell ym 1999b
4. Hrapkiewicz ym 1998
5. Heard 2004
6. Stewart & Martin 2003
7. Flecknell 1984
8. Flecknell & Liles 1991
9. Hawkins 2006
10. Lascelles ym 1995
11. Affaitati ym 2002
12. Sjöberg 2007a
13. Pollock 2002
14. Adamcak & Otten 2000
15. Smith 1994
16. Jablonski & Howden 2002
17. Dobromylskyj ym 2000
18. Roughan & Flecknell 2004
19. Roughan & Flecknell 2003
20. Roughan & Flecknell 2001
21. Rezende 2008
22. Abbott & Bonder 1997
23. Laird ym 1998
24. Liles & Flecknell 1992b
25. Hayes ym 2000
26. Blaha & Leon 2008
27. Carpenter 2000
28. Richardson 2003
29. Johnson-Delaney 2006
30. Morrisey & Carpenter 2004

