

Koiran oksennuksen- ja pahoinvoinnineläinlääkkeet sekä mahansuojälääkkeet – kirjallisuuskatsaus

Lisensiaatin tutkielma

Sara Salmio

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto

Farmakologia ja toksikologia

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Helsingin Yliopisto

2020

Tiedekunta - Fakultet – Faculty		Osasto - Avdelning – Department	
Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare – Author			
Sara Salmio			
Työn nimi - Arbetets titel – Title			
Koiran oksennuksen- ja pahoinvoinnineläinlääkkeet sekä mahansuojalääkkeet - kirjallisuuskatsaus			
Oppiaine - Läroämne – Subject			
Farmakologia			
Työn laji - Arbetets art – Level	Aika - Datum – Month and year	Sivumäärä - Sidoantal – Number of pages	
Kirjallisuuskatsaus	Maaliskuu 2020	47	
Tiivistelmä - Referat – Abstract			
<p>Oksentelu ja pahoinvointi ovat yleisiä syitä tulla koiran kanssa eläinlääkärin vastaanotolle. Ne voivat aiheutua lukuisista eri syistä, kuten esimerkiksi myrkytyksistä, lääkeaineista, sairaustiloista tai matkustuksesta.</p> <p>Oksentelun ja pahoinvoinnin lääkehoitoon on useita eri vaihtoehtoja. Lääkitysvalinnan perustana tulisi ymmärtää oksentamisen ja pahoinvoinnin fysiologiaa koiralla. Olisi hyvä myös pitää mielessä oksentamisen ja pahoinvoinnin syyt ja seuraukset. Esimerkiksi oksentamisella voi olla useita haittavaikutuksia, kuten riski aspiraatioon tai vakavaan kuivumistilaan mutta toisaalta esimerkiksi vierasesine- tai myrkytyspäilyssä oksennuksenestolääkkeitä ei tulisi käyttää.</p> <p>Pahoinvointi on subjektiivinen tuntemus, jota usein seuraa oksentaminen. Pahoinvoinnin mekanismit eivät ole vielä kovin hyvin tunnetut ja sitä voi olla vaikea arvioida koiralla. Tällä hetkellä pahoinvoinnin arviointi ja pahoinvoinnineläinlääkkeiden tutkiminen perustuvat käyttäytymisen subjektiiviseen havainnointiin.</p> <p>Maropitantti, ondansetroni ja metoklopramidi ovat yleisesti koiralla käytettyjä lääkeaineita oksentamisen ja pahoinvoinnin hoitoon, joista maropitantilla ja metoklopramidilla on tällä hetkellä koiralla myyntilupa Suomessa. Vertailututkimusten perusteella ondansetronilla ja maropitantilla on paras teho eri aiheuttajien aikaansaamassa oksentamisessa.</p> <p>Pahoinvoinnin estämiseen on tutkittu lähinnä samoja lääkeaineita kuin oksentamisen estämiseen. Tutkimustulokset ovat ristiriitaisia ja vertailututkimuksia on vain yksi. Siinä ondansetronilla oli parempi teho kuin maropitantilla ja metoklopramidilla sisplatiinin aiheuttamaan pahoinvointiin. Tällä hetkellä kirjallisuuden perusteella ei voida tehdä selkeää johtopäätöstä siitä, mikä on paras pahoinvoinnineläinlääke.</p> <p>Mahansuojalääkkeistä koirilla käytetään yleisimmin histamiini-2-reseptorin antagonisteja famotidiinia ja simetidiiniä, protonipumpun estäjää omepratsolia sekä sukralfaattia. Suomessa on tällä hetkellä myyntilupa koiralle vain simetidiinillä. Histamiini-2-reseptorin antagonisteista tehokkain lääke on famotidiini. Mainituista mahansuojalääkkeistä omepratsoli on kuitenkin tehokkain mahalaukun pH:n nostaja. Mahansuojalääkkeillä on myös mahdollisia haittavaikutuksia, kuten vaikutukset muiden lääkeaineiden imeytymiseen ja toleranssin kehittyminen. Nämä tulee pitää mielessä lääkitysvalintaa tehdessä.</p> <p>Kliinisiä vertailututkimuksia tarvittaisiin lisää, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä eri lääkkeiden paremmuudesta eri käyttöindikaatioissa.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords			
Koira, oksentelu, pahoinvointi, mahansuojalääke, oksennuksenestolääke			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktor och ledare – Director and Supervisor(s)			
Johtaja: Outi Vainio Ohjaaja: Marja Raekallio			

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	3
2.1 Fysiologia	3
2.1.1 Oksentaminen.....	3
2.1.2 Pahoinvointi	4
2.1.3 Mahanesteet	5
2.2 Oksennuksen- ja pahoinvoinnineläkkeet	7
2.2.1 Maropitanti	9
2.2.2 Metoklopramidi	11
2.2.3 Ondansetroni	13
2.3 Mahansuojäläkkeet.....	15
2.3.1 H ₂ -antagonistit	15
2.3.2 Protonipumpun estäjät.....	17
2.3.3 Misoprostoli.....	19
2.3.4 Sukralfaatti.....	21
2.3.5 Antasidit	22
3 POHDINTA	23
4 LÄHDELUETTELO	28

1 JOHDANTO

Koiran oksentelu ja pahoinvointi ovat yleisiä syitä hakeutua eläinlääkäriin vastaanotolle ja lääkehoidon suunnittelu on eläinlääkäriin työnkuvassa jokapäiväistä. Oksentelu on ollut myös ihmislääketieteen huolenaihe jo muinaisista ajoista lähtien. Onneksi nykyään ymmärretään hyvin oksentamisen fysiologiaa ja tehokkaita lääkkeitä on kehitetty ihmisille ja näin myös koirille.

Oksentelu ja pahoinvointi voivat johtua lukuisista eri syistä. Ne voivat olla seurausta käyttämistämme lääkeaineista, kuten esimerkiksi oksentamisen aikaansaanti apomorfiinilla tietyissä myrkytyksissä tai kivunlievityksessä käytettyjen opioidien sivuvaikutuksena. Lisäksi syynä voi olla matkapahoinvointi tai monenlaisia eri sairaustiloja lievästä vakavaan (kirjassa Reece 2015). Toki myös luonnolliset syyt, kuten tiineys, voivat aiheuttaa pahoinvointia (katsauksessa Elwood ym. 2010).

Oksentelun ja pahoinvoinnin lääkehoitoon on useita eri vaihtoehtoja ja tietyissä tiloissa kyseisiä lääkeaineita ei tulisi käyttää ollenkaan. Päätöksen perustana tulee olla hyvät pohjatiedot oksentamisen ja pahoinvoinnin fysiologiasta. Oikean lääkeaineen valitsemiseksi tulee myös pitää mielessä oksentamisen ja pahoinvoinnin mahdolliset syyt ja seuraukset sekä rationaalinen lähestyminen diagnoosiin pääsemiseksi. Oksentamisella voi olla useita haittavaikutuksia, esimerkiksi riski aspiraatioon tai vakavaan kuivumistilaan (katsauksessa Elwood ym. 2010).

Pahoinvointi on subjektiivinen tuntemus, joka usein edeltää oksentamista. Pahoinvoinnin mekanismit ovat vielä osin epäselvät, joten pahoinvoinnineläkkeiden kehitys on hitaampaa kuin oksennukseneläkkeiden. On huomioitavaa, että pahoinvointia voi esiintyä myös ilman oksentamista. Ihmisillä pahoinvointi on kuvattu yhtenä epämiellyttävimmistä kokemuksista. On eettistä pyrkiä hoitamaan eläimillä myös pahoinvointia, eikä vain oksentamiseen asti edennyttä pahoinvointia tai kipua (katsauksessa Kenward ym. 2015)

Mahansuojalääkkeitä käytetään eläimillä paljon, vaikka näyttö niiden hyödyistä on vähäistä ja eläimillä myyntiluvallisia valmisteita on vähän. Yleinen käsitys on ollut, ettei mahansuojalääkkeillä ole haittavaikutuksia, joten niitä kannattaa antaa potentiaalisen positiivisen vaikutuksen vuoksi. Tässä tutkielmassa prehdyn mahansuojalääkkeistä löytyvään tutkimusnäyttöön sekä pohdin näiden lääkkeiden käyttöindikaatioita ja mahdollisia haittavaikutuksia. Esimerkiksi yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa (Zhou ym. 2005), riskit mahdollisen toleranssin kehittymiseen (Lachman ym. 2000, Komazawa ym. 2003, Tolbert ym. 2017) ja entisestään lisääntyneeseen hapontuotantoon (Bjornsson ym. 2006, Van Soest ym. 2006, Reimer ym. 2009) tulee pitää mielessä.

Koirilla joudutaan usein käyttämään pahoinvoinnin- ja oksennuksenestolääkkeinä sekä mahansuojalääkkeinä ihmisille tarkoitettuja valmisteita, vaikka myös eläimille rekisteröityjä valmisteita on saatavilla. Usein annokset ja yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa sekä haittavaikutukset joudutaan pääättelemään ihmistutkimuksista. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on tarkastella eri vaihtoehtoja koiran mahansuojalääkkeeksi sekä oksentelun ja pahoinvoinnin hoitoon. Lisäksi tarkoituksena oli selvittää, kuinka paljon tutkittua tietoa lääkeaineiden tehosta ja turvallisuudesta koirilla on. Kaikki katsauksessa esitellyt tutkimukset koskevat koiraa, ellei toisin mainita.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 FYSIOLOGIA

2.1.1 Oksentaminen

Oksentaminen on monimutkainen refleksi, jota ohjaa oksennuskeskus (kirjassa Reece 2015). Se sijaitsee aivoissa medullassa (katsauksessa McGrotty 2010). Oksennuskeskuksen stimuloiminen saa aikaan oksennusrefleksin. Oksennuskeskuksen suoriin afferentteihin reitteihin osallistuvat aivokuori ja mahasuolikanava, eli proksimaalinen duodenum sekä haima, loput ohutsuolet, paksusuoli, munuaiset ja vatsakalvo (katsauksessa McGrotty 2010). Esimerkiksi vetyperoksidi, oksetusjuuri ja suola voivat aktivoida oksennusrefleksin mahan ja nielun ärsytyksen kautta (kirjassa Reece 2015).

Kemoreseptorivyöhyke, *chemoreceptor trigger zone* (CRTZ) stimuloi oksennuskeskusta epäsuorasti. CRTZ on pieni alue veriaivoesteen ulkopuolella neljännen aivokammion pohjalla dorsaaliosassa medullassa. Veren mukana kulkeutuvat emetogeenit aktivoivat humoraalisen reitin. CRTZ:ssa vaikuttava dopamiinin agonisti apomorfiini on usein käytetty oksennuksen aikaansaamiseksi (kirjassa Reece 2015). Emetogeeninä ovat myös esimerkiksi uremiassa muodostuvat toksiinit (Krawiec 1996). CRTZ:ssa on paljon dopamiini- sekä 5-hydroksytryptamiini tyyppi 3 (5-HT₃)-reseptoreita (katsauksessa McGrotty 2010). NK₁-agonisti, substanssi P, on myös tärkeä välittäjäaine oksentamisen patofysiologiassa (Diemunsch & Grélot, 2000). Tasapainoelin voi myös lähettää signaaleja CRTZ:n kautta esimerkiksi matkustamisen tai sisäkorvan tulehduksen seurauksena. CRTZ ei voi aiheuttaa oksennusrefleksiä itsenäisesti (kirjassa Reece 2015).

Oksennusrefleksi alkaa, kun oksennuskeskuksen hermosoluja stimuloidaan. Tästä seuraa laaja välittäjäaineiden erityis. Parasymptaattinen aktivaatio saa aikaan lisääntyneen kuolaamisen sekä ruokatorven, mahalaukun ja jopa pohjukaissuolen supistelun (kirjassa Reece 2015). Sympaattinen aktivaatio nostaa sykettä ja voi lisätä hikoilua ja ihon verenkiertoa. Motoriset aivohermot aiheuttavat suun pureskelunomaisen liikkeen ja kielen liikehdinnän. Usein oksentamista edeltää myös

pahoinvointi. Mahasuolikanavan liikehdintä ja alemman ruokatorven sulkijan löystyminen mahdollistavat mahalaukun sisällön nousun ruokatorveen. Aluksi ruokatorvi reagoi työntämällä sisältöä takaisin mahalaukkuun. Tämä näkyy usein koiran yökkäilyinä ennen varsinaista oksentamista. Seuraavien lihassupistusten aikana mahalaukun liikkeiden lisäksi myös pallea ja vatsalihakset osallistuvat mahalaukun sisäisen paineen kasvuun (kirjassa Reece 2015). Samalla hetkellä ruokatorven ylempi sulkija löystyy ja sekä nenänielu että kurkunkansi sulkeutuvat. Lopulta paine ylittää ruokatorven vastuksen ja mahalaukun sisältö päätyy suuhun. Vakavassa oksentamisessa myös mahalaukun alimman osan, pyloruksen, sulkijalihas saattaa löystyä ja näin pohjukaissuolen sisältöä voi päätyä mahalaukkuun (kirjassa Reece 2015).

2.1.2 Pahoinvointi

Pahoinvointi on subjektiivinen tuntemus, jota usein seuraa oksentaminen. Pahoinvointi voi johtua monesta eri syystä, kuten sairauksista tai lääkeaineen haittavaikutuksista. Tiloja, joissa pieneläimillä on havaittu pahoinvointia ovat esimerkiksi uremia (Krawiec 1996), matkapahoinvointi (Conder ym. 2008) ja vestibulaarisairaudet (Rossmeisl 2010). Tämän lisäksi pahoinvointi voi johtua myös lääkeaineista, kuten esimerkiksi apomorfiinista (Sedlacek ym. 2008), loislääkkeistä (Mayer ym. 2008), opioideista (Villablanca ym. 1984, Foss ym 1993, Hay, 2013) ja hormoneista, kuten vasopressiinistä (Chen ym. 2003).

Pahoinvoinnin mekanismit ovat monimutkaisia, eikä niitä vielä tunneta kovin hyvin edes ihmisellä. Ihmisellä pahoinvointia kuvataan moninaiseksi kokemukseksi, joka sisältää fysikaalisia, emotionaalisia ja psykologisia komponentteja (Muth ym. 1996). Tämän vuoksi pahoinvointia saattaa olla vaikea havaita lemmikkieläimillä. Tällä hetkellä pahoinvoinnin arviointi ja pahoinvoinnintoläkkeiden tutkiminen perustuvat käyttäytymisen havainnointiin (Chen ym. 2003, de la Puente-Redonto ym. 2007b, Yu ym. 2009). Pahoinvointiin liitettyjä oireita ovat koiralla esimerkiksi kuolaaminen, ulostaminen, huulten lipominen, hengitystiheyden nousu, levottomuus, haukottelu, silmien sulkeminen, vähentynyt ruokahalu ja pica, eli taipumus syödä ravinnoksi kelpaamatonta ainetta (katsauksessa Kenward ym. 2015).

Erilaisia pahoinvointijanoja (visual analog scale, VAS) on käytetty pahoinvoinnin havainnoinnin avuksi (de la Puente-Redondo ym. 2007b, Rau ym. 2010). Näissä on kuitenkin omat rajoitteensa pahoinvoinnin subjektiivisuuden vuoksi. Tätä voisi välttää opastamalla havaittsijoita tunnistamaan pahoinvointi paremmin ja käyttämällä aina samaa havaittsijaa yhdessä tutkimuksessa (Kenward ym. 2014).

Kenward ym. (2014) esittelivät katsauksessaan mahdollisia veren merkkiaineita pahoinvoinnin havaitsemiseksi. Esimerkiksi 5-hydroksitryptamiini, noradrenaliini, substanssi P, vasopressiini tai kortisoli voisivat olla mahdollisia apuvälineitä pahoinvoinnin havaitsemiseen tulevaisuudessa.

Usein luullaan, että oksennuksenestolääkkeet poistaisivat pahoinvoinnin. Oksentamista on helpompi hallita kuin pahoinvointia, sillä pahoinvointia on vaikeampi havaita ja se esiintyy asteittain lievästä voimakkaaseen. Oksennuksenestolääkkeet saattavat poistaa oksennusrefleksin synnyn, mutta jättää silti olon pahoinvoivaksi (katsauksessa Kenward ym. 2015). Tarvittaisiin parempi ymmärrys pahoinvoinnin mekanismeista, jotta voitaisiin luoda eläimille pahoinvointia mahdollisimman hyvin lievittävä lääke.

Eri oksennuksenestolääkkeiden tehoa pahoinvointiin on tutkittu koirilla jonkin verran. Tässä kirjallisuuskatsauksessa käydään läpi tutkimuksia metoklopramidin, ondansetronin ja maropitantin vaikutuksista pahoinvoinnin lievittämisessä.

2.1.3 Mahanesteet

Mahaneste tuotetaan mahanpohjukassa. Se sisältää vettä, suolahappoa, elektrolyyttejä sekä limaa ja muita orgaanisia aineita, kuten gastriinia, pepsinogeeniä, histamiinia ja proteiineja. Mahaneste on todella hapanta johtuen sen sisältämän suolahapon määrästä. Mahalaukun seinämä suojautuu happamuudelta sekä mahalaukun ruuansulatusentsyymeiltä epiteelisolujen tiukkojen liitosten ja hydrofobisten fosfolipidikerrosten avulla (kirjassa Reece 2015).

Suolahappoa tuotetaan mahalaukun parietaalisoluissa ja se mahdollistaa pepsiinin toiminnalle oleellisen happaman pH:n. Suolahappo myös tappaa mahalaukkuun päätyneitä bakteereja ja stimuloi sappihappojen erittymistä (kirjassa Reece 2015).

Mahalaukun limakalvon pääsolut erittävät pepsinogeeniä, joka aktivoituu pepsiiniksi (kirjassa Reece 2015). Asetyylikoliini, histamiini ja duodenumin erittämä sekretiini stimuloivat pepsinogeenin eritystä. Suolahappo aktivoi pepsinogeenin pepsiiniksi. Pepsiini pilkkoo proteiineja ja stimuloi gastriinin ja kolekystokiniinin vapautumista. Pepsiinin optimaalinen pH on kaksi, ja se inaktivoituu, kun ruoka etenee duodenumiin, jossa on korkeampi pH (katsauksessa McGrotty 2010).

Mahahappojen erityksessä on kolme eri vaihetta: kefaalinen, gastrinen ja intestinaalinen. Kefaalisessa vaiheessa esimerkiksi näköärsyke lisää gastriinin eritystä vagus-hermon kautta. Gastrisessa vaiheessa ruokamassan aiheuttama mahanportin sopen laajentuminen ja proteiinit saavat aikaan gastriinin vapautumisen. Intestinaalisessa vaiheessa rasvojen, hiilihydraattien ja hapon eteneminen ohutsuoleen vähentävät suolahapon ja pepsiinin eritystä (katsauksessa McGrotty 2010).

Gastriini erittyy G-soluista ja sitoutuu parietaalisolujen gastriinireseptoreihin (kirjassa Reece 2015). Gastriini lisää suolahapon tuotantoa voimakkaasti. Gastriinin vapautuminen estyy, kun mahalaukun pH laskee alle kolmen. Neuropeptidi somatostatiini erittyy D-soluista ja myös se estää gastriinin vapautumista (katsauksessa McGrotty 2010).

Suolahapon eritykseen ja mahalaukun pH:n säätelyyn vaikuttavat kolme päätekijää. Näitä ovat histamiini, gastriini ja vagus-hermon kautta asetyylikoliini (kirjassa Reece 2015). Kun pH nousee liian korkealle, tuotetaan enteroendokriinisoluissa histamiinia, joka sitoutuu parietaalisoluissa H₂-histamiinireseptoreihin. Ne ovat klassisia G-proteinivälitteisiä reseptoreita, jotka lisäävät syklisen AMP:n tuotantoa solun sisällä ja näin lisäävät hapontuotantoa (kirjassa Reece 2015).

Vagus-hermo voi myös aktivoida parietaalisolun hapontuotantoa. Vagaaliset afferentit hermosolut voivat havaita mahalaukun venytystä tai aistia mahalaukun osmolaarisuuden muutoksia ja viedä tiedon aivoihin ydinjatkeeseen. Tämä saattaa aktivoida parasympaattisia efferenttejä vagaalisia säikeitä, jotka vaikuttavat mahalaukun parietaalisoluissa. Parietaalisolujen muskariinireseptorit aktivoituvat ja haponeritys lisääntyy. Vagaalit afferentit hermosolut voivat myös stimuloida mahalaukun G-soluja tuottamaan gastriinia (kirjassa Reece 2015).

2.2 Oksennuksen- ja pahoinvoinninestolääkkeet

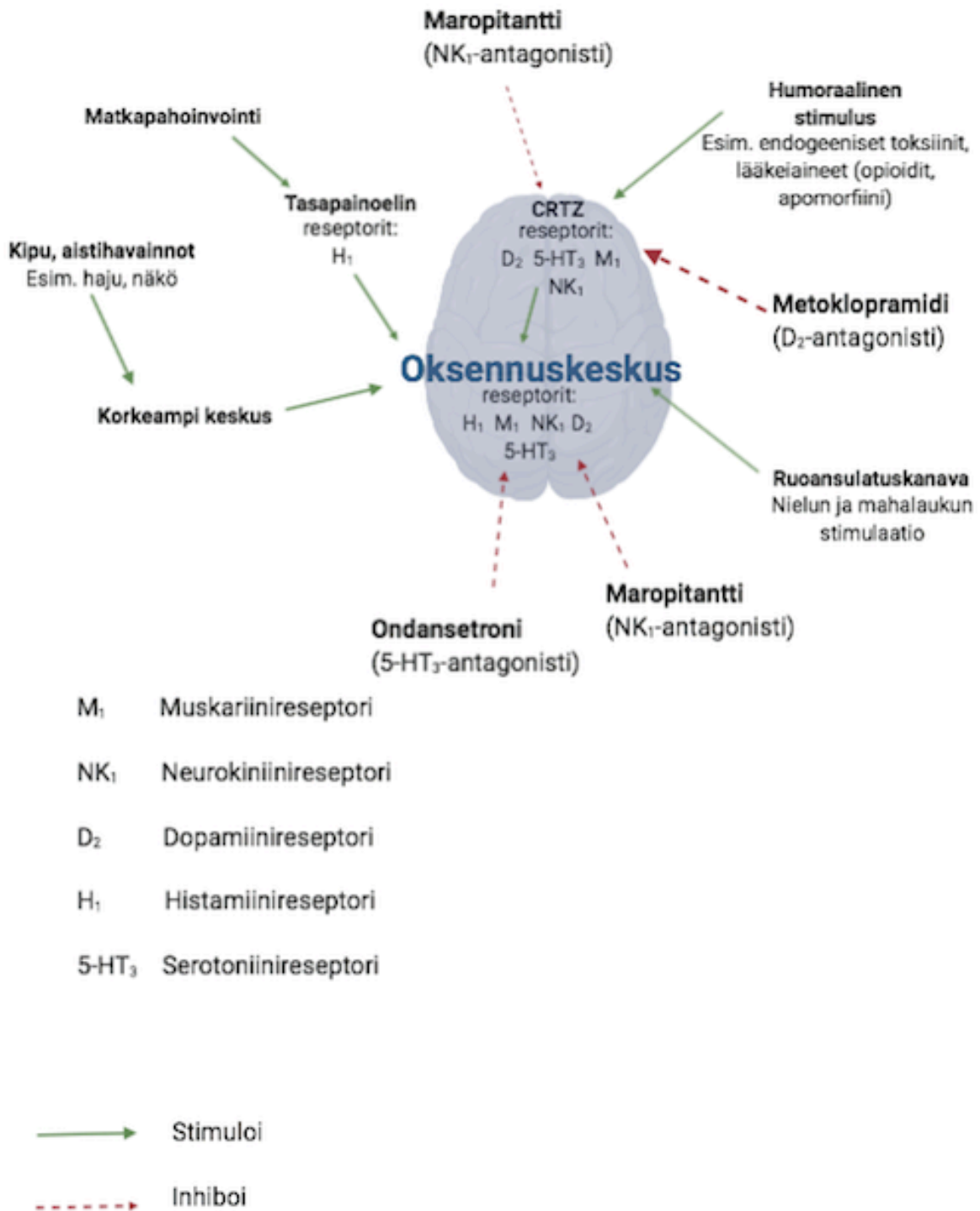
Oksennuksenestolääkkeet voivat vaikuttaa oksennusrefleksin syntyyn eri reseptoreiden välityksellä. Muskariini- (M_1), histamiini- (H_1), neurokiniini- (NK_1), dopamiini- (D_2) ja serotoniini- ($5-HT_3$) reseptorit ovat tärkeässä osassa oksennusrefleksin synnyssä. Näillä kaikilla reseptoreilla on rooli oksennuskeskuksessa. CRTZ:ssa M_1 -, NK_1 -, D_2 -, ja $5-HT_3$ -reseptorit ovat pääosassa. Tasapainoelimessä on M_1 - ja H_1 -reseptoreita. Maropitantti on NK_1 -antagonisti, ondansetroni $5-HT_3$ -antagonisti ja metoklopramidi D_2 -antagonisti (kirjassa Papich 2009). Kuvassa 1 on havainnollistettu oksennuksenestolääkkeiden vaikutusmekanismeja.

Useassa tapauksessa oksentaminen voi johtua sekä sentraalisesta että perifeerisestä stimuluksesta (esimerkiksi uremiassa). Ihanteellinen oksennuksenestolääke estää näistä molemmista reiteistä johtuvaa oksentamista (katsauksessa Elwood ym. 2009). Lääke on tehokas, kun se vaikuttaa suoraan oksennuskeskukseen (kirjassa Reece 2015).

Oksentamiseen liittyy usein nesteenmenetystä ja elektrolyyttihäiriöitä, joten lääkkeellä tulisi olla myös mahdollisimman vähän vaikutuksia verenkiertoelimistöön. Lisäksi on toivottavaa, että lääkkeellä on laaja terapeutinen leveys, sillä oksentaminen voi usein liittyä munuaissairauteen tai maksan vajaatoimintaan, jotka voivat heikentää lääkeaineiden eliminoitumista. Myös keskushermostovaikutukset, kuten sedaatio, eivät ole lääkkeeltä toivottavia. Tämä voi vaikeuttaa eläimen tilan edistymisen

seuraamista ja altistaa aspiraatiolle sekä siitä seuraavalle keuhkokuumeelle (katsauksessa Elwood ym. 2009). On myös optimaalista, että lääkeaine ei lisää suoliston liikettä, vaikka toisaalta joissakin tilanteissa tästä on hyötyä (katsauksessa Elwood ym. 2009).

Jatkuvalla oksentamisella on useita mahdollisia haittavaikutuksia. Oksentamisen estäminen vähentää kärsimystä ja estää komplikaatioita, kunnes taustalla oleva syy saadaan hoidettua. Oksentaminen voi kuitenkin olla myös toivottua esimerkiksi eläimen syötyä jotakin myrkyllistä. Oksennuksenestolääkkeitä ei tulisi käyttää, jos epäillään suoliston vierasesinettä, koska etenkin suoliston liikettä lisäävät oksennuksenestolääkkeet voivat aiheuttaa suolen repeämisriskin (katsauksessa Elwood ym. 2009).



Kuva 1. Oksennuksenestolääkkeiden vaikutusmekanismit. Mukailtu kuvista Grélot ja Miller (1994) & Elwood ym. (2009).

2.2.1 Maropitanti

Substanssi P on NK₁-reseptorin agonisti, joka on tärkeä oksentamisen patofysiologiassa (Diemunsch ja Grélot, 2000). Maropitanti on synteettinen NK₁ -

reseptorin antagonisti. Se jakautuu aivoihin ja selektiivisesti estää substanssi P:n vaikutusta oksennuskeskuksessa (Benchoui ym. 2007b).

Maropitantti saavuttaa huippupitoisuuden plasmassa 92 ng/ml annoksella 1,1 mg/ml 45 minuuttia nahanalaisen injektion jälkeen. Maropitantin puoliintumisaika on suun kautta tai nahanalaisesti annettuna 8 tuntia ja se metaboloituu maksan kautta (Benchoui ym. 2007b, Valmisteyhteenveto). Hyötyosuus on 90,7 %. Suonensisäisen kerta-annoksen jälkeen annoksella 1 mg/kg plasman pitoisuus on 363 ng/ml ja puoliintumisaika 5,8 tuntia (Valmisteyhteenveto). Suun kautta annetun 2 mg/kg kerta-annoksen jälkeen maropitantin plasman huippupitoisuus on 81 ng/ml valmistajan mukaan. Se saavutetaan 1,9 tunnin kuluttua antamisen jälkeen ja hyötyosuus on 23,7 %.

Maropitantin kliinisestä tehosta oksentamisen estossa on paljon näyttöä. Se on tehokas monenlaisten aiheuttajien aikaansaamassa oksentamisessa (de la Puente Redondo ym. 2007a, 2007b, Ramsey ym. 2008). Oksennuksen estotehoa on havaittu parvoviruksen (Sullivan ym. 2018), oksetusjuuren ja apomorfiinin (Sedlacek ym. 2008), sisplatiinin (Kenward ym. 2017, Vail ym. 2017), morfiinin (Koh ym. 2014, Ramsey ym. 2014, Lorenzutti 2016 ja 2017), hydromorfonin (Hay 2013, 2014a, 2014b, Johnson ym. 2014), asepromatsiinin (Claude ym. 2014) sekä doksorubisiinin (Rau ym. 2010) ja paklitakselin (Cartagena-Albertus ym. 2019) aiheuttamassa oksentelussa.

Suun kautta annettu maropitantti ei ole tehokas pahoinvoinnin lievittämisessä, vaan kaksi tuntia ennen hydromorfonia annettu maropitantti päinvastoin lisäsi pahoinvointia (Hay 2014a). Toisaalta tuntia ennen hydromorfonia nahanalaisesti annettuna maropitantti ehkäisi pahoinvointia (Hay ym. 2013, 2014b).

Toisaalta on myös tuloksia, joissa maropitantti ei nahanalaisesti 30-45 minuuttia aikaisemmin estänyt hydromorfonin aiheuttamaa pahoinvointia, kuolaamista tai läähättämistä. Maropitantti päinvastoin lisäsi kuolaamista verrattuna verrokkiryhmiin (Claude ym. 2014). Tässä tutkimuksessa pahoinvoinnin oireina pidettiin nieleskelyä,

huulten lipomista ja kyyryä asentoa. Pahoinvoinnin lievittämisen huono tulos voi selittyä liian lyhyellä odotusajalla maropitantin ja hydromorfonin välillä.

Maropitantti ei myöskään ole tehokas pahoinvoinnintäjä nahanalaisesti annosteltuna alle 30 minuuttia (Koh ym. 2014, Lorenzutti ym. 2016) tai 45 minuuttia (Lorenzutti ym. 2017) ennen morfiini-injektiota. Toisaalta Ramsey ym. (2014) havaitsivat pahoinvoinnin oireiden vähenemistä ennen anestesiaa ja sen jälkeen, kun maropitantti annettiin 45 minuuttia ennen esilääkityksen (morfiini) antamista. Havainnoitavia pahoinvoinnin oireita olivat kuolaaminen, nieleskely, huulten lipominen, köyry asento, ääntely, levottomuus ja karvojen kohoaminen. Maropitantti on myös tehokas matkustamisen aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentamisen estossa annoksella 8 mg/kg (Benchaoui ym. 2007a, Conder ym. 2008). Lisäksi on havaittu, että maropitantti vähentää mahdollisesti viskeraalista kipua koirilla munasarjojen poistoleikkauksessa, sillä se vähensi anesteettien tarvetta (Boscan ym. 2011).

Maropitantti on turvallinen lääke. Havaittuja haittavaikutuksia korkeilla (8 mg/kg) annoksilla ovat pakkausselosteen (Zoetis US 2019) mukaan lisääntynyt syljentuotanto, ripuli, veriset ulosteet, ruokahalun menetys, uupumus ja lihasvärinä. Korkeilla annoksilla suonensisäisesti annettuna lääkeaine sitoutuu jänniteherkkiin kalsiumkanaviin ja tällöin on havaittu hidastunutta sykettä (Benchaoui 2007b) ja alhaista verenpainetta (Benchaoui ym. 2007b, Boscan ym. 2011). Kipu nahanalaisen pistoksen yhteydessä on yleinen raportoitu haittavaikutus (Narishetty ym. 2009, Koh ym. 2014, Lorenzutti ym. 2017, Deckers ym. 2018). Lääkkeen säilytys kylmässä vähentää nahanalaisen injektion aiheuttamaa kipua (Narishetty ym. 2009).

2.2.2 Metoklopramidi

Metoklopramidi on dopamiinireseptoreiden (D₂) antagonisti. Dopamiinireseptoreilla (ja dopamiinilla) on vaikutusta mahalaukun motoriseen stimulaatioon (Iwanaga ym. 1996) ja mahalaukun relaksaatioon (Valenzuela 1976). Metoklopramidi toimii sentraalisesti antiemeettinä ja perifeerisesti prokineettisenä eli suoliston liikettä lisäävänä lääkeaineena (Tinker ja Cox 1969, Hinder ja San-Garde 1983, Alphin ym. 1986, Yoshida ym. 1991a&b, Iwanaga ym. 1996, Wilson ym. 2006).

Metoklopramidi imeytyy nopeasti suun kautta annostelun jälkeen. Plasman huippupitoisuus saavutetaan 15 minuutin kuluessa (Bakke ym. 1976). Suun kautta annettuna metoklopramidin jakautumistilavuus annoksella noin 0,5 mg/kg on noin 12,9 l/kg, puoliintumisaika 0,75 h ja plasman huippupitoisuus 31,9 ng/ml (Ying ym. 2018). Hyötyosuuden on raportoitu vaihtelevan välillä noin 25 – 48 % (Bateman ym. 1980, Ying ym. 2018). Puoliintumisaika ei riipu annoksesta (Bateman ym. 1980). Suonensisäisesti annettuna jakautumistilavuus on 0,12 ml/kg annoksella 10 mg/kg (Bakke ym. 1976). Valmisteyhteenvedon mukaan metoklopramidi saavuttaa plasman huippupitoisuuden 15-30 minuutin kuluttua nahanalaisesta injektioista ja se metaboloituu maksassa.

Metoklopramidi vähentää parvoviruksen (Yalcin ym. 2017), morfiinin (Brioschi ym. 2018, sisplatiinin (Alphin ym. 1986, Gylus ym. 1979, Ito ym. 1987) ja apomorfiinin (Alphin ym. 1986) aiheuttamia oksennuskertoja huomattavasti. Toisaalta eräissä tutkimuksissa metoklopramidi ei ollut tehokas parvoviruksen (Mantione ja Otto 2005) ja ksylatsiinin (Hikasa ym. 1986) aiheuttamassa oksentamisessa. Metoklopramidi vähentää myös morfiinin aiheuttamaa pahoinvointia sekä yhtäaikaisesti että 30 minuuttia morfiinin annon jälkeen (Brioschi ym. 2018).

Suonensisäisesti annettu metoklopramidi ei ole tehokas anestesian jälkeisen refluksen ehkäisyyn annoksella 2 mg/kg (Jones ym. 2019) tai 1 mg/kg boluksen ja infuusion yhdistelmänä (Favarato ym. 2012). Anestesian aikainen metoklopramidi ei ehkäise koirilla aspiraatiokeuhkokuumeen syntymistä kurkunpään halvauksen korjausleikkauksen jälkeen (Milovancev ym. 2016). Toisaalta yhdessä tutkimuksessa metoklopramidi vähensi reflusin ilmaantumista anestesian jälkeen annoksella 1 mg/kg (Wilson ym. 2006).

Metoklopramidi lisää suonensisäisesti annettuna mahalaukun supistelua annoksilla 0,3 - 1,0 mg/kg (Hinder ja San-Garde 1983, Alphin ym. 1986, Yoshida ym. 1991a, Iwanaga ym. 1996) ja ohutsuolen supistelua annoksilla 0,1 - 5,0 mg/kg (Tinker ja Cox

1969, Yoshida ym. 1991b). Toisaalta Hall ym. (1996) totesivat, että metoklopramidi ei lisännyt mahalaukun tyhjentymistä annoksella 0,3 mg/kg.

Metoklopramidi ei aiheuta kipua nahanalaisesti annettuna (Brioschi ym. 2018). Metoklopramidi muuttaa kefaleksiinin farmakokinetiikkaa koiralla. Kun metoklopramidi annetaan suun kautta ennen kefaleksiiniä, se lisää kefaleksiinin plasman huippupitoisuutta (C_{max}) ja imeytyynyttä määrää (AUC). Tämä voi vaikuttaa hyötyosuuteen. Kefaleksiinin parantunut imeytyminen voi tässä tilanteessa johtua esimerkiksi muuttuneesta mahasuolikanavan liikkeestä, ruuan läsnäolosta tai aktiivisten kuljettajien muuttuneesta toiminnasta (Prados ym. 2007).

Metoklopramidi saattaa myös vahvistaa parasympaattista hermostoa aktivoivien lääkeaineiden vasteita (Yamagishi ym. 1985). Myös valmisteyhteenvedossa on maininta, että metoklopramidi lisää keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden vaikutuksia. Valmistajan mukaan haittavaikutuksena voi esiintyä uneliaisuutta ja ripulia. Ohimenevää kiihtymystä, vapinaa, aggressiivisuutta ja ääntelyä on myös havaittu. Valmisteyhteenvedon mukaan metoklopramidia ei saa käyttää eläimille, joilla on ruoansulatuskanavassa verenvuotoa, puhkeama tai tukkeuma.

2.2.3 Ondansetroni

Ondansetroni on 5-HT₃-reseptorin antagonisti ja yleisesti käytetty oksennuksenestolääke (Ho ym. 2006). 5-HT₃-reseptoreita sijaitsee mahasuolikanavassa ja aivoissa CRTZ:ssa (Yamakuni ym. 2000).

Plasman huippupitoisuus on annoksella noin 0,8 mg/kg suun kautta 11,5 ng/ml ja se saavutetaan 1,1 tunnin päästä antamisesta. Puoliintumisaika on 1,3 tuntia (Baek ym. 2014). Hyötyosuus on suun kautta annettuna koirilla alle 10 % (Saynor ja Dixon 1989).

Ondansetroni on tehokas oksennuksenestäjä sisplatiinin (Fukui ym. 1998, Topal ym. 2005, Masoud ym. 2010, Kenward ym. 2017), oksetusjuuren (Sedlacek ym. 2008), narsissin myrkyin (Kretzing ym. 2011) ja parvoviruksen aiheuttamassa oksentamisessa

(Masoud ym. 2010, Yalcin ym. 2017, Sullivan 2018). Ondansetroni estää hyvin akuuttia muttei viivästynyttä oksentamista syöpähoitoja saaneilla koirilla (Yamakuni ym. 2000).

Ondansetronin tehoa pahoinvoinnin lievittämisessä on tutkittu huomattavasti vähemmän. Se estää tehokkaasti sisplatiinin (Kenward ym. 2017) ja suonensisäisesti annetun narsissin myrkyn (Kretzing ym. 2011) aiheuttamaa pahoinvointia.

Tavanomaisilla annoksilla ondansetroni-infuusio aiheutti EKG-muutoksia terveillä koirilla, esimerkiksi QT-välin pidentymistä (Williams ym. 1991, Selk ym. 2010) ja sydämen syketiheyden laskua. Vakavia sydämen rytmihäiriöitä ei havaittu (Masoud ym. 2010, Selk ym. 2010). Ondansetroni lamaa suolen liikettä ja voi näin aiheuttaa haittavaikutuksena ummetusta (Yoshida ym. 1991b, Hayashi ym. 2010, Hiroki ym. 2013).

Taulukko 1. Oksennuksenestolääkkeiden annokset koirille. Lyhenteet: SID = kerran päivässä, BID = kaksi kertaa päivässä, QID = neljä kertaa päivässä, SC = nahanalaisesti, PO = suun kautta, IM = lihaksensisäisesti, IV = suonensisäisesti.

Lääkeaine	Annos (mg/kg)	Lähde
Maropitantti	1,0 SID SC	Valmisteyhteenveto 31.08.2017
	2,0 SID PO	Valmisteyhteenveto 31.08.2017
	matkapahoinvointiin 8,0 PO	Valmisteyhteenveto 31.08.2017
Metoklopramidi	0,5 – 1 SID IM, SC	Valmisteyhteenveto 11.12.2017
Ondansetroni	0,1 – 0,2 BID-QID IV	Papich 2009

H₂-RA:t ovat todella selektiivisiä eivätkä vaikuta H₁- tai H₃-reseptorien toimintaan. H₂-RA:t vähentävät solunsisäisen cAMP:n pitoisuutta ja siten vähentävät hapon eritystä parietaalisoluista (Feldman ym. 1991). H₂-antagonistit eliminoituvat munuaisista erittymällä ja maksan metaboliassa (Lachman ym. 2000, Komazawa ym. 2003, Tolbert ym. 2017).

Valmistajan mukaan simetidiinin hyötyosuus on noin 95 % ja imeytyminen hidastuu ja vähenee ruoan vaikutuksesta. Plasman huippupitoisuus on annoksella 5 mg/kg paastotetuilla koirilla 2,04 µg/ml ja ruokituilla 1,12 µg/ml. Simetidiini erittyy virtsaan ja sen puoliintumisaika on 2 tuntia.

H₂-reseptoriantagonistien kliinisen tehon näyttö koirilla on vähäistä. Ranitidiini vähentää hapon eritystä enemmän kuin simetidiini (Daly ym. 1980, Hirschowitz ym. 1983) ja sillä on myös pidempi vaikutusaika (Daly ym. 1980). Toisaalta Bersenas ym. (2005) totesivat, ettei ranitidiinilla ollut vaikutusta mahalaukun happamuuteen verrokkiryhmään verrattuna.

Famotidiini on tehokkain H₂-RA. Sen vaikutus kestää pidempään kuin simetidiinin tai ranitidiinin, joten kerran päivässä annostelu on riittävä (Smith ym. 1985). Bersenas ym. (2005) totesivat, että kuuden päivän ajan terveille koirille suonensisäisesti annettu famotidiini ylläpiti pH:ta yli 4 noin 50 % ajasta. Suonensisäinen infuusio yhteensä 8,0 mg/kg/päivä pitää pH:n tehokkaammin korkealla verrattuna kaksi kertaa päivässä suonensisäisesti annettuun famotidiiniin annoksella 1,0 mg/kg (Hedges ym. 2019).

Williamson ym. (2007) mukaan famotidiini (1 mg/kg kerran päivässä annettuna) vähensi mahalaukun vaurioita rekikoirilla verrattuna lääkitsemättömiin. Tolbert ym. (2011) havaitsivat kuitenkin, etteivät hieman korkeammat annokset famotidiinia (1-1,3 mg/kg kaksi kertaa päivässä) nostaneet mahalaukun pH:ta tehokkaasti.

Hirschowitz ym. (1983) ja Daly ym. (1980) havaitsivat usealla H₂-RA:lla tehoa mahalaukun hapontuotannon vähentämisessä. Simetidiini ja famotidiini saattavat

ehkäistä aspiriinin aiheuttamia limakalvovaurioita (Brittain ym. 1981, Cavanagh ym. 1987, Kamrani ym. 2002). Toisaalta Boulay ym. (1986) eivät havainneet sellaista vaikutusta.

Jatkuva H₂-antagonistin käyttö aiheuttaa toleranssia eli tehon heikkenemistä (Lachman ym. 2000, Komazawa ym. 2003, Tolbert ym. 2017). H₂-RA:t voivat vaikuttaa sellaisten lääkeaineiden imeytymiseen, jotka vaativat hapanta ympäristöä, esimerkiksi ketokonatsoli (Sax ym. 1987). Valmisteyhteenvedossa suositellaan pidettävän vähintään 2 tuntia väliä simetidiinin ja esimerkiksi metoklopramidin, digoksiinin ja ketokonatsolin annon välillä. Famotidiinilla ja ranitidiinilla ei ole vaikutusta sytokromi P450 -entsyymitoimintaan, joten niiden yhteiskäyttöä muiden lääkeaineiden kanssa pidetään turvallisena (Smith ym. 1985, Feldman ym. 1991).

Valmisteyhteenvedon mukaan simetidiinin annosta tulee pienentää, jos koira sairastaa munuaisten vajaatoimintaa. Ranitidiinilla on mahdollisesti suoliston liikettä lisääviä vaikutuksia (Bertaccini ym. 1985, Mizumoto ym. 1990). Jatkuva kolmen päivän ajan annettu suonensisäinen famotidiini-infuusio lisäsi ripulointia ja oksentamista (Hedges ym. 2019).

2.3.2 Protonipumpun estäjät

Protonipumpun estäjät (PPI:t) ovat happosalpaajia. Protonipumpun tehtävänä on erittää suolahappoa ja laskea mahalukun pH:ta. PPI:t ovat heikkoja emäksiä, joten ne ovat fysiologisessa pH:ssa ionisoitumattomia ja diffundoituvat nopeasti soluihin (Kromer ym. 2000). Mahalaukun happamassa ympäristössä ne aktivoituvat. Siksi PPI:t eivät vaikuta muualla kuin mahalaukussa oleviin protonipumppuihin (Maton ym. 1991).

PPI:t kulkeutuvat maksaan, jossa sytokromi P450-entsyymit metaboloivat ne (Furuta ym. 2001, Gerson ym. 2001, Mullin ym. 2009). Esomepratsolin farmakokinetiikkaa on tutkittu koirilla (Seo ym. 2018, Cook ym. 2016, Hwang ym. 2017). Suonensisäisesti annettuna annoksella 1 mg/kg esomepratsolin puoliintumisaika on noin 0-75-0,9 tuntia ja plasman huippupitoisuus noin 4-5 µg/ml (Cook ym. 2016, Seo ym. 2018). Suon kautta annettuna annoksella 1 mg/kg puoliintumisaika on noin 1 tunti ja plasman

huippupitoisuus noin 1,3 $\mu\text{g/ml}$ (Hwang ym. 2017). Omepratsoli tulisi antaa koiralle kahdesti päivässä vaikutuksen aikaansaamiseksi (Jenkins ym. 1991, Bersenas ym. 2005, Tolbert ym. 2011).

Annosta ei välttämättä tarvitse alentaa koirilla, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai lievä maksan vajaatoiminta. Vakavassa maksan vajaatoiminnassa annosta suositellaan alennettavan (Regardh ym. 1985).

Protonipumpun estäjät ovat tehokkaampia kuin $\text{H}_2\text{-RA:t}$ mahalaukun pH:n nostamisessa ja liikunnan laukaiseman gastriitin ehkäisyssä (Bersenas ym. 2005, Williamson ym. 2007 & 2010, Tolbert ym. 2011). Protonipumpun estäjä omepratsoli (0,85 mg/kg suun kautta kerran päivässä) vähentää tehokkaasti mahalaukun leesioiden vakavuutta ja yleisyyttä liikunnan laukaisemassa gastriitissa verrattuna famotidiiniin annoksella noin 1,7 mg/kg suun kautta kaksi kertaa päivässä. Tutkimus tehtiin kilpailevilla alaskalaisilla rekikoirilla (Williamson ym. 2010).

Omepratsoli vähentää aspiriinin aikaansaaman gastriitin vakavuutta (Jenkins ym. 1991). Se myös vähentää mahalaukun leesioita liikunnan aiheuttamassa gastriitissa (Davis ym. 2003). Toisaalta omepratsoli ei parantanut mahahaavojen vakavuutta koirilla, joille annettiin kortikosteroideja (Neiger ym. 2000).

Koirilla ei ole tehty vertailututkimuksia eri protonipumpun estäjien tehon välillä (kirjassa Papich 2009). Ihmisillä esomepratsoli on ollut tehokkaampi nostamaan refluksipotilaiden mahalaukun pH:ta kuin omepratsoli (Scott ym. 2002, Hassan-Alin ym. 2005). Toisaalta on myös tutkimuksia, joissa eroa ei havaittu (Asghar ym. 2015).

Protonipumpun estäjien annostelussa on havaittu useita yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa. PPI:t nostavat mahalaukun pH:ta (Bersenas ym. 2005, Williamson ym. 2010, Tolbert ym. 2011). Jotkin lääkeaineet vaativat hapanta ympäristöä imeytyäkseen ja tämän vuoksi yhtäaikainen annostelu suun kautta voi vaikuttaa lääkeaineiden imeytymiseen. Esimerkiksi sienilääke ketokonatsolin liukeneminen huononi huomattavasti, kun mahalaukun pH nousi (Zhou ym. 2005).

Heti ruokailun jälkeen aktivoituu suuri määrä protonipumppuja. Ihmisillä PPI:t tulisi annostella tuntia ennen ateriaa, jotta seerumin huippupitoisuus saavutettaisiin silloin, kun mahdollisimman suuri osa protonipumpuista on aktivoitunut (Katz 2003). Koirilla pH ei vielä nouse tehokkaasti annoksella 10 $\mu\text{mol/kg}$ ensimmäisen 24 tunnin aikana omepratsolin annostelun jälkeen (Larsson ym. 1983). Vaaditaan 3-5 vuorokautta ennen kuin lääkeaine saavuttaa parhaan tehonsa. Vaikka omepratsolilla on lyhyt puoliintumisaika (1,5 tuntia), sen pH:ta nostava vaikutus on pidempi, sillä se inaktivoi yhden protonipumpun lopullisesti annoksilla 25 ja 40 $\mu\text{mol/kg}$ (Larsson ym. 1983).

Protonipumpun estäjien haittavaikutuksista koirilla ei ole paljoa tutkimusta. Zhang ym. (2014) totesivat meta-analyysissään, että lyhytaikaisessa protonipumpun estäjien käytössä ihmiset eivät raportoi enempää haittavaikutuksia lumelääkeryhmään verrattuna. Ripuli on yleisin koirilla raportoitu haittavaikutus (Davis ym. 2003, Bersenas ym. 2005).

Yli kahden kuukauden päivittäisen käytön jälkeen ihmisillä havaittiin runsaampaa hapon erittymistä lähtötasoon verrattuna (Van Soest ym. 2006, Bjornsson ym. 2006, Reimer ym. 2009). Kissoilla on havaittu mahahapon erityksen lisääntymistä lähtötasoon verrattuna yli 4 viikon käytön jälkeen (Gould ym. 2016). Koirilla tästä ei löydy tietoa, mutta yli 8 viikon käyttöä ei suositella (kirjassa Papich 2009).

2.3.3 Misoprostoli

Misoprostoli on synteettinen prostaglandiini $E_1:n$ (PGE_1) analogi, joka vähentää protonipumpun toimintaa sitoutumalla prostaglandiinireseptoreihin. Tämä vähentää vetyionien erittymistä ja nostaa näin pH:ta. Misoprostoli myös suojaa limakalvoa lisäämällä bikarbonaatin eritystä ja stimuloimalla limantuotantoa (Bauer 1985).

Misoprostolin kliinisestä tehosta on jonkin verran tutkimuksia eri käyttöaiheissa. Bazelle ym. (2018) totesivat systemaattisessa katsauksessaan, ettei misoprostoli suun kautta ehkäissyt tehokkaasti korkeiden kortikosteroidipitoisuuksien aiheuttamia mahasuolikanavan limakalvovaurioita koirilla.

Misoprostolilla on näyttöä aspiriinin käytön aiheuttamien maha-suolikanavan limakalvovaurioiden ehkäisystä annoksella 3 - 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 8 (Gullikson ym. 1987, Murtaugh ym. 1993, Johnston ym. 1995, Bowesox ym. 1996, Ward ym. 2003) tai 12 tunnin välein suun kautta (Ward ym. 2003).

Misoprostoli ei ole tehokas esimerkiksi diklofenaakin ja meloksikaamin aiheuttamien limakalvovaurioiden ehkäisyyn suun kautta annoksella 8-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 8 tunnin välein (Giannoukas ym. 1996) tai 0,1 mg/kg 8 tunnin välein (Roškar ym. 2011).

Misoprostolista ei ollut hyötyä deksametasonin aiheuttaman mahan limakalvovaurion hoidossa annoksella 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 12 tunnin välein suun kautta (Dogra ym. 2013). Misoprostoli ei myöskään ollut tehokas kortikosteroidien aiheuttamiin limakalvovaurioihin annoksella 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 8 tunnin välein suun kautta (Neiger ym. 2000). Yhteenvetona näyttö misoprostolin kliinisestä tehosta koirilla on vähäistä. Maha-suolikanavan limakalvovaurioiden ennaltaehkäisystä on jonkinlainen näyttö, mutta hoidosta ei.

Korkeat annokset misoprostolia (300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ suun kautta kerran päivässä 11 viikon ajan) aiheuttivat mahan limakalvon liikakasvua ja ohutsuolen limakalvon epiteelisolujen vähentymistä ja näiden mitoottinen aktiivisuus lisääntyi (Goodlad ym. 1989, 1991).

Bowersox ym. (1996) havaitsivat, että koirat ripuloivat annoksella 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ suun kautta 8 tunnin välein, mutta haittavaikutus hävisi, kun annos puolitettiin. Olivry ym. (1997) totesivat kuitenkin, että annoksella 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ suun kautta 8 tunnin välein koirat ripuloivat ja oksensivat. Annoksella 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ suun kautta 8 tunnin välein havaittiin ripulia useammin kuin oksentamista (Johnston ym. 1995). Toisaalta Ward ym. (2003) eivät havainneet haittavaikutuksia annoksella 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Ihmisillä vatsaonteloperäinen kipu ja ripuli ovat tärkeimpiä syitä, miksi misoprostolia ei käytetä ehkäisemään maha-suolikanavan vaurioita (meta-analyysissä Rostom ym. 2009). Davies ym. (1998) havaitsivat, että kreatiniinin puhdistuma väheni koirilla

huomattavasti misoprostoli-ryhmässä verrattuna verrokkiryhmään gentamisiinin aiheuttamassa munuaisvauriossa. Misoprostolia käytetään ihmisillä abortin aikaansaamiseen, joten sitä ei tulisi käsitellä raskaana ollessa (El-Rafaey ym. 1995).

2.3.4 Sukralfaatti

Sukralfaatti on sakkaroosisulfaatin ja alumiinin muodostama suola (Nagashima 1981). Mahalaukun happamassa ympäristössä sukralfaatti erottuu sakkaroosisulfaatiksi ja alumiinihydroksidiksi. Sakroosisulfaatti kiinnittyy mahalaukun haavauman proteiineihin. Tämä kompleksi tekee limakalvolle suojan, joka estää lisävaurioita (Nagashima 1981, McCarthy 1991). Sukralfaatti estää pepsiinin aktivoitumisen sitoutumalla siihen (Nagashima 1981).

Sukralfaatti ei ollut tehokas hoitamaan metyyliprednisolonin aiheuttamaa mahasuolikanavan verenvuotoa (Hanson ym. 1997). Toisaalta ulosteessa esiintyi enemminkin tuoretta verta kuin varsinaista ohutsuoliperäistä veriulostetta, joten metyyliprednisoloni saattaa vaurioittaa enemmän paksu- kuin ohutsuolta eikä sukralfaatin silloin edes odotettaisi olevan hyödyllinen. Dogra ym. (2013) kuitenkin havaitsivat, että sukralfaatti ei auttanut deksametasonin aiheuttamaan melenaan. Toisaalta Hill ym. (2018) totesivat, että sukralfaatti oli tehokas stressin aiheuttaman mahalaukun limakalvovaurion hoidossa.

Sukralfaatti ei imeydy kovin hyvin suun kautta annosteltuna, joten sitä pidetään melko turvallisena lääkeaineena (McCarthy ym. 1991). Sukralfaatti-formulaation sisältämä alumiini nosti koirien seerumin alumiinipitoisuutta vain vähän (Ritschel ym. 1984).

Sukralfaatin tärkein raportoitu yhteisvaikutus on muiden lääkeaineiden hyötyosuuden aleneminen. Esimerkiksi simetidiinin, minosykliinin, doksisykliinin ja siprofloksasiiniin biologinen hyötyosuus väheni huomattavasti, kun sukralfaattia annosteltiin samanaikaisesti tai kaksi tuntia ennen niiden antoa (Ritschel ym. 1984, Garrelts ym. 1990, KuKanich ym. 2014 ja 2016, KuKanich ja KuKanich 2015). Toisaalta sukralfaatilla ei ollut vaikutusta enrofloksasiinin hyötyosuuteen (KuKanich ym. 2016).

2.3.5 Antasidit

Antasidit ovat ryhmä epäorgaanisia, liukoisia suoloja. Näitä ovat esimerkiksi alumiinihydroksidi $\text{Al}(\text{OH})_3$, kalsiumkarbonaatti CaCO_3 ja magnesiumhydroksidi $\text{Mg}(\text{OH})_2$. Antasideillä ei ole systeemisiä vaikutuksia (Maton ym. 1999). Niillä saattaa olla myös limakalvoa suojaavia ominaisuuksia, sillä ne vähentävät pepsinin aktiivisuutta, sitovat sappihappoja mahalaukussa ja stimuloivat prostaglandiinin tuotantoa. Antasidit eivät välttämättä nosta mahanesteen pH:ta tehokkaasti, sillä niillä ei ole tarpeeksi puskuroivaa vaikutusta (Decktor ym. 1995).

Ritschel ym. (1990) havaitsivat, että 50 ml magnesiumalumiinihydroksidia nosti mahalaukun pH:ta. Vaikutus kestää noin 30-60 minuuttia ihmisillä (Decktor ym. 1995). Annostus on 5-10 ml kuusi kertaa päivässä riippumatta koiran koosta (katsauksessa Marks ym. 2018). Antasideja suositellaan väliaikaiseen käyttöön ja silloinkin kannattaa miettiä muita vaihtoehtoja tiheään annostelun vuoksi. Jos antasidejä annostellaan liian havoin, voi hapontuotanto vain lisääntyä entisestään (Dowling 1995). Antasidit heikentävät tetrasykliinien, fluorokinolonien ja digoksiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta kelatoimalla niitä (Dowling 1995, katsauksessa Marks ym. 2018).

Taulukko 2. Mahansuojälääkkeiden annokset. Lyhenteet: SID = kerran päivässä, BID = kaksi kertaa päivässä, TID = kolme kertaa päivässä, QID = neljä kertaa päivässä, PO = suun kautta.

Lääkeaine	Annos	Lähde
Simetidiini	5 mg/kg TID PO	Valmisteyhteenveto 12.01.2012
Famotidiini	0,1 - 0,5 mg/kg SID/BID PO	Papich 2009
Omepratsoli	0,5 – 1 mg/kg SID PO	Papich 2009
Misoprostoli	2 – 5 μg /kg TID/QID PO	Papich 2009
Sukralfaatti	0,5 – 1 g/koira TID PO	Papich 2009

3 POHDINTA

Oksennuksen- tai pahoinvoinnineläkkeitä ja mahansuojäläkkeitä ei ole tutkittu koirilla kovinkaan paljon, vaikka erityisesti oksentaminen on yleinen syy tulla eläinlääkärin vastaanotolle.

Kirjallisuushaun perusteella oksennukseneläkkeitä on tutkittu koiralla enemmän kuin pahoinvoinninelä- ja mahansuojäläkkeitä ja maropitanttia on tutkittu oksennukseneläjäistä eniten. Mikään lääkeaine ei kuitenkaan ole ylivertainen oksennukseneläjä tehtyjen vertailututkimusten perusteella.

Maropitantti oli vertailututkimuksissa parempi kuin metoklopramidi ja ondansetroni apomorfiinilla aikaansaadussa oksentamisessa (Sedlacek ym. 2008). Oksetusjuuren aikaansaamassa oksentamisessa ondansetroni ja maropitantti olivat yhtä tehokkaita verrattuna metoklopramidiin (Sedlacek ym. 2008). Tutkimus tehtiin laboratoribeagleillä ja otoskoko oli yhteensä 40 koiraa ja mukana oli myös kontrollihoitona fysiologinen suolaliuos.

Maropitantti oli myös metoklopramidiin verrattuna paras eri aiheuttajien aikaansaamassa oksentamisessa (de la Puente-Redondo ym. 2007a). Tässä tutkimuksessa oli yhteensä 183 kotikoira. Oksentamisen etiologioita olivat esimerkiksi tasapainoelimen sairaudet, lisämunuaiskuoren liikatoiminta, mahasuolikanavan tulehdus, kasvainsairaus, haimatulehdus, diabetes mellitus ja maksatulehdus.

Toisaalta parvoviruksen aikaansaaman oksentamisen estämisessä maropitantti ja ondansetroni olivat keskenään yhtä hyviä (Yalcin ym. 2017, Sullivan ym. 2018), mutta myöskään eroa metoklopramidiin ei ole havaittu (Yalcin ym. 2017). Näissä parvovirustutkimuksissa oli molemmissa 32 kotikoira, joilla oli parvoviruksen pikatestin tulos positiivinen.

Myöskään morfiinin aiheuttamassa oksentamisessa metoklopramidin ja maropitantin tehon välillä ei havaittu eroa (Lorenzutti ym. 2017). Tässä tutkimuksessa oli 63

kotikoiraa ja tutkimus sisälsi myös verrokkiryhmän. Toisaalta ondansetroni oli parempi kuin maropitantti ja metoklopramidi sisplatiinilla aikaansaadussa oksentamisessa (Kenward ym. 2017). Tämä oli ainoa vertailututkimus, jossa ondansetroni oli parempi kuin maropitantti. Tutkimus tehtiin laboriobeagleilla ja otoskoko oli vain kahdeksan koiraa.

Oksennuksenestolääkkeiden vertailututkimukset ovat pääasiassa olleet laadukkaita. Ne ovat olleet kontrolloituja sekä sokkoutettuja ja otoskoot ovat vaihdelleet tutkimuksen laadun mukaan. Otokooltaan suurin tutkimus on tehty kotiutetuilla koirilla ja oksentamisen havainnointi tehtiin osittain omistajien kuvaamien videoiden perusteella (de la Puente-Redondo ym. 2007a). Kontrolloidut olosuhteet laboratoriossa ovat toki yhtenäisemmät ja lisäävät näin tulosten laatua. Toisaalta näissä tutkimuksissa potilaiden määrä on pienempi. Oksennuskertoja on toki helpompi havainnoida kotiolosuhteissakin kuin esimerkiksi pahoinvointia.

Kuten jo aikaisemmin todettu, eläinten pahoinvointia on vaikea havaita ja tutkia sen subjektiivisuuden vuoksi (katsauksessa Kenward ym. 2015). Pahoinvoinnin hoitaminen on tärkeää, sillä pahoinvointi voi olla yhtä lailla elämänlaatua heikentävää ja kärsimystä aiheuttavaa kuin esimerkiksi kipu. Ihmiset ovat myös valmiita maksamaan eläinten hyvinvoinnista (Gan ym. 2001). Amerikkalaisilta koiranomistajilta kysyttiin, kuinka paljon he olisivat valmiita maksamaan kuvitteellisesta täydellisestä lääkeaineesta, joka estäisi anestesian jälkeisen oksentamisen ja pahoinvoinnin kokonaan. Omistajat ovat valmiita maksamaan tällaisesta lääkeaineesta keskimäärin 56 dollaria (Gan ym. 2001).

Objektiivinen veren merkkiaine voisi olla käytännöllinen apuväline pahoinvoinnin havaitsemiseksi niin tutkimukseen kuin eläinlääkäreille kliiniseen työhön. Merkkiaineen avulla voitaisiin esimerkiksi paremmin vertailla uusien pahoinvoinnin- ja oksennuksenestolääkkeiden tehoa. Monien lääkeaineiden haittavaikutuksena voi myös esiintyä pahoinvointia, jota voisi tehokkaammin havaita ja tutkia merkkiaineen avulla (katsauksessa Kenward ym. 2015).

Pahoinvointia on tutkittu ihmisillä ja eläimillä esimerkiksi aivojen elektroenkefalografialla ja magneettikuvauksella. Pahoinvointi on yhdistetty näissä tutkimuksissa useiden eri alueiden aktiivisuuteen ja mekanismeja kuvaillaan monimutkaiseksi (katsauksessa Kenward ym. 2015).

Yksikään pahoinvoinnineläkkeä ei ole tutkimuksien perusteella selkeästi parempi kuin muut. Maropitantia on tutkittu eniten, mutta siitäkin on ristiriitaisia tuloksia oletettavasti juuri pahoinvoinnin havaitsemisen haastavuuden vuoksi. Maropitantti voi lisätä (Claude ym. 2014, Hay 2014a) tai vähentää pahoinvointia (Hay ym. 2013, 2014b) tai sillä ei välttämättä ole vaikutusta ollenkaan (Hay 2014a). Ondansetronia ja metoklopramidia on tutkittu vähemmän pahoinvoinnin estossa (Kretzing ym. 2011, Kenward ym. 2017).

Yhdessä vertailututkimuksessa ondansetronilla oli parempi teho sisplatiinin aiheuttaman pahoinvoinnin estossa kuin maropitantilla ja metoklopramidilla (Kenward ym. 2017). Tutkimus tehtiin laboratorioeagleilla ja tutkimuksessa oli vain 8 koiraa. Mukana oli myös kontrolliryhmä ja lisäksi havainnointiin pahoinvoinnin merkkiaineita. Tuloksissa arginiini vasopressiini (AVP) ja kortisoli olivat selektiivisiä merkkiaineina pahoinvoinnille ja ondansetronin annostelu myös vähensi näiden pitoisuuksia veressä eniten.

Kenward ym. (2015) esittelivät katsauksessaan kannabinoidit pahoinvoinnin hoitoon. Kannabinoidit osallistuvat pahoinvoinnin säätelyyn ihmisillä. Marihuanan aktiivinen ainesosa tetrahydrokannabinoli estää oksentamista ihmisillä. Dronabinoli on synteettinen tetrahydrokannabinoli, jota pidetään mahdollisena oksennuksen- ja pahoinvoinnineläkkeenä tulevaisuudessa. Dronabinoli on kannabinoidi (CB₁) -reseptorin agonisti, jonka merkitys pahoinvoinnineläkkeessä on kuitenkin vielä tuntematon sekä eläimillä että ihmisillä. Ei ole selvyyttä esimerkiksi siitä, onko kohdereseptorin sijainti perifeerinen vai sentraalinen (katsauksessa Kenward ym. 2015).

Suomessa on koirille rekisteröityjä oksennuksenesto- ja mahansuojälääkkeitä. Oksennuksenestolääkkeitä maropitantilla ja metoklopramidilla on myyntilupa

Suomessa. Valmisteyhteenvedon mukaan maropitantilla on oksentelun ehkäisyyn lisäksi hyväksytty käyttöaihe myös syöpähoitojen ja morfiinin aiheuttaman pahoinvoinnin ehkäisyyn. Metoklopramidilla on hyväksytty käyttöaihe oksentelun ehkäisyyn, muttei pahoinvoinnin hoitoon.

Mahansuojalääkkeitä käytetään koirilla yleisesti paljon, mutta näyttö niiden tehosta eri indikaatioissa on vähäistä. Mahansuojalääkkeiden tehoa on tutkittu lähinnä eri aiheuttajien aikaansaamassa mahalaukun limakalvovaurioiden hoidossa ja ehkäisyssä (Brittain ym. 1981, Boulay ym. 1986, Cavanagh ym. 1987, Jenkins ym. 1991, Neiger ym. 2000, Kamrani ym. 2002, Davis ym. 2003, Bersenas ym. 2005, Williamson ym. 2007 & 2010, Tolbert ym. 2011).

Mahansuojalääke tulisi valita taustalla olevan syyn mukaan. Toki aina tämä ei ole mahdollista esimerkiksi resurssien puutteiden vuoksi. Mikäli halutaan vähentää mahahappojen eritystä ja nostaa mahalaukun pH:ta, tehokkain lääke siihen löytyy protonipumpun estäjistä (Bersenas ym. 2005, Williamson ym. 2010, Tolbert ym. 2011). Näistä eniten tutkittu lääkeaine koirilla on omepratsoli (Jenkins ym. 1991, Neiger ym. 2000, Davis ym. 2003, Williamson ym. 2010).

Mahansuojalääkkeiden tutkimukset ovat pääasiassa olleet hyvälaatuisia ja kontrolloituja, mutta otoskoot ovat olleet melko pieniä. Omepratsoli on vertailututkimuksessa ollut parempi kuin famotidiini rekikoirien gastriitin ehkäisyssä (Williamson ym. 2010). Tutkimus toteutettiin niin, että 52 koiran mahalaukut tähystettiin 48 tuntia ennen rekikoirakilpailua. Tämän jälkeen koirille annettiin joko famotidiinia tai omepratsolia. Vuorokausi kilpailun jälkeen mahalaukut tähystettiin ja limakalvot arvioitiin ulkopuolisen arvioitsijan toimesta.

Neiger ym. (2000) havaitsivat, ettei omepratsolilla ollut tehoa kortikosteroidien limakalvovaurioiden hoidossa. Otokoko oli yhteensä 25 kotikoiraa, joista 9 koiraa sai omepratsolia. On tärkeää, että omepratsolin tehoa tutkitaan eri käyttöindikaatioissa. Tämä tulos ei ole merkki siitä, ettei omepratsoli nostaisi mahalaukun pH:ta.

Kortikosteroidien aiheuttamat vauriot saattavat johtua ennemminkin heikentyneistä mahalaukun suoja mekanismeista.

Mahansuojalääkkeistä vain simetidiinillä on koirille myyntilupa Suomessa. Kirjallisuushaun perusteella tehokkain H₂-antagonisti on famotidiini (Smith ym. 1985, Bersenas ym. 2005). Simetidiinin valmisteyhteenvedossa mainitaan erikseen, että lääkeaine ei paranna limakalvon vaurioita. Käyttöaihe on oireenmukainen hoito krooniseen gastriittiin liittyvän oksentelun vähentämiseksi.

Jatkuva H₂-antagonistin käyttö aiheuttaa toleranssia eli tehon heikentymistä (Lachman ym. 2000, Komazawa ym. 2003, Tolbert ym. 2017). Tolbert ym. (2017) havaitsivat tehon heikkenemistä 12 päivän käytön jälkeen. Kuitenkin valmistajan mukaan simetidiinin oksentelun väheneminen saavutetaan noin 2 viikossa ja lääkitystä tulisi jatkaa vielä 2 viikkoa kliinisten oireiden päättymisen jälkeen.

Lisää vertailututkimuksia erityisesti pahoinvoinnin estosta tarvittaisiin. Ihanteellinen lääke estäisi tehokkaasti sekä pahoinvointia että oksentamista, sillä oksentamista edeltää usein pahoinvointi.

Myös mahansuojalääkkeiden vertailututkimukset eri käyttöindikaatioissa suuremmilla otoskoilla olisivat tarpeellisia. Yhteenvetona mahansuojalääkkeen valinnassa tulisi ottaa yksilö ja tilanne huomioon kokonaisvaltaisesti sekä pitää mielessä mahdolliset haitta- ja yhteisvaikutukset.

4 LÄHDELUETTELO

Alphin RS, Proakis AG, Leonard CA, Smith WL, Dannenburg WN, Kinnier WJ, Johnson DN, Sancilio LF, Ward JW. Antagonism of cisplatin-induced emesis by metoclopramide and dazopride through enhancement of gastric motility. *Dig Dis Sci* 1986, 31:524-9.

Asghar W, Pittman E, Jamali F. Comparative efficacy of esomeprazole and omeprazole: Racemate to single enantiomer switch. *Daru* 2015, 23:50.

Baek I, Lee B, Kang J, Kwon K. Pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation of ondansetron following oral administration in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2014, 38:199-202.

Bakke O, Segura J. The absorption and elimination of metoclopramide in three animal species. *J Pharm Pharmacol* 1976, 28:32-39.

Bauer RF. Misoprostol preclinical pharmacology. *Dig Dis Sci* 1985, 30:118-125.

Bazelle J, Threlfall A, Whitley N. Systematic review: Gastroprotectants in small animal veterinary practice – a review of the evidence. Part 1: cyto-protective drugs. *J Small Anim Pract* 2018, 59:587–602

Benchaoui H, Siedek E, de la Puente-Redondo N, Tilt T, Rowan R, Clemence G. Efficacy of maropitant for preventing vomiting associated with motion sickness in dogs. *Vet Rec* 2007a, 161:444-447.

Benchaoui H, Cox S, Schneider R. The pharmacokinetics of maropitant, a novel neurokinin type-1 receptor antagonist, in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2007b, 30:336–344.

Bersenas A, Mathews K, Allen D. Effects of ranitidine, famotidine, pantoprazole, and omeprazole on intragastric pH in dogs. *Am J Vet Res* 2005, 66:425-431.

Bertaccini G, Coruzzi G, Poli E. Histamine H₂-receptor antagonists may modify dog intestinal motility independently of their primary action on the H₂ receptors. *Pharmacol Res Commun* 1985, 17:241–254.

Bjornsson E, Abrahamsson H, Somren M, Mattsson N. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 24:945–54.

Boscan P, Monnet E, Mama K, Twedt DC, Congdon J, Steffey EP. Effect of maropitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, on anesthetic requirements during noxious visceral stimulation of the ovary in dogs. *Am J Vet Res* 2011, 72:1576–1579.

Boulay JP, Lipowitz AJ, Klausner JS. Effect of cimetidine on aspirin-induced gastric hemorrhage in dogs. *Am J Vet Res* 1986, 47:1744–1746.

Bowersox TS, Lipowitz AJ, Hardy RM. The use of a synthetic prostaglandin E₁ analog as a gastric protectant against aspirin-induced hemorrhage in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1996, 32:401-407.

Brioschi F, Gioeni D, Jacchetti A, Carotenuto A. Effect of metoclopramide on nausea and emesis in dogs premedicated with morphine and dexmedetomidine. *Vet Anaesth Analg* 2018, 45:190-194.

Brittain RT, Daly MJ: A review of the animal pharmacology of ranitidine: A new, selective histamine H₂ antagonist. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1981, 69:1–9.

Cartagena-Albertus J, Manchado J, García A, Alonso J. Assessment of the administration of maropitant and loperamide to dogs with cancer for the prevention and reduction of adverse effects associated with the administration of paclitaxel. *Am J Vet Res* 2019, 80: 601-606.

Cavanagh RL, Buyniski JP, Schwartz S. Prevention of aspirin-induced gastric mucosal injury by histamine H₂-receptor antagonists: A crossover endoscopic and intragastric pH study in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1987, 243: 1179–1184.

Chen JD, Qian L, Ouyang H, Yin J. Gastric electrical stimulation with short pulses reduces vomiting but not dysrhythmias in dogs. *Gastroenterology* 2003, 124:401–409.

Claude AK, Dedeaux A, Chiavaccini L, Hinz S. Effects of maropitant citrate or acepromazine on the incidence of adverse events associated with hydromorphone premedication in dogs. *J Vet Intern Med* 2014, 28:1414–1417.

Conder GA, Sedlacek HS, Boucher J, Clemence RG. Efficacy and safety of maropitant, a selective neurokinin₁ receptor antagonist, in two randomized clinical trials for prevention of vomiting due to motion sickness in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2008, 31:528–532.

Cook E, Satake N, Sykes B, Bennett E, Mills P. Pharmacokinetics of esomeprazole following intravenous and oral administration in healthy dogs. *Vet Med (Auckl)* 2016, 7:123–131.

Daly MJ, Humphray JM, Stables R. Inhibition of gastric acid secretion in the dog by the H₂-receptor antagonists ranitidine, cimetidine, and metiamide. *Gut* 1980, 21:408–412.

Davies C, Forrester S, Troy G. Effects of a prostaglandin E₁ analogue, misoprostol, on renal function in dogs receiving nephrotoxic doses of gentamicin. *Am J Vet Res* 1998, 59:1048-1054.

Davis MS, Willard MD, Nelson SL. Efficacy of omeprazole for the prevention of exercise-induced gastritis in racing Alaskan sled dogs. *J Vet Intern Med* 2003, 17:163–166.

de la Puente-Redondo V, Siedek E, Benchaoui H, Tilt N, Rowan G, Clemence G. The anti-emetic efficacy of maropitant (Cerenia™) in the treatment of ongoing emesis caused by a wide range of underlying clinical aetiologies in canine patients in Europe. *J Small Anim Pract* 2007a, 48:93–98.

de la Puente-Redondo V, Tilt N, Rowan G, Clemence G. Efficacy of maropitant for treatment and prevention of emesis caused by intravenous infusion of cisplatin in dogs. *Am J Vet Res* 2007b, 68:48-56.

Deckers N, Ruigrok C, Verhoeve H, Lourens N. Comparison of pain response after subcutaneous injection of two maropitant formulations to beagle dogs. *Vet Rec Open* 2018.

Decktor DL, Robinson M, Maton PN, Lanza FL, Gottlieb S. Effects of aluminum/magnesium hydroxide and calcium carbonate on esophageal and gastric pH in subjects with heartburn. *Am J Ther* 1995, 2:546-552.

Diemunsch P, Grélot L. Potential of substance P antagonists as antiemetics. *Drugs* 2000, 60:533-546.

Dogra R, Tyagi S, Kumar A. Efficacy of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides*) oil vis-a-vis other standard drugs for management of gastric ulceration and erosions in dogs. *Vet Med Int* 2013, 176848.

Dowling PM. Therapy of gastrointestinal ulcers. *Can Vet J* 1995, 36:276–277.

Koh RB, Isaza N, Xie H, Cooke K, Robertson S. Effects of maropitant, acepromazine, and electroacupuncture on vomiting associated with administration of morphine in dogs. *Javma-J Am Vet Med A* 2014, 244:820-829.

Elwood C, Devauchelle P, Elliott J, Freiche V, German A, Gualtieri M, Hall E, Den Hertog E, Neiger R, Peeters D, Roura X, Savary-Bataille K. Emesis in dogs: a review. *J Small Anim Pract* 2010, 51:4–22.

Favarato ES, Souza MV, Costa PR, Favarato LS, Nehme RC, Monteiro BS, Bonfá LP. Evaluation of metoclopramide and ranitidine on the prevention of gastroesophageal reflux episodes in anesthetized dogs. *Res Vet Sci* 2012, 93:466-467.

Feldman M, Burton ME. Histamine₂-receptor antagonists: Standard therapy for acid-peptic diseases. *N Engl J Med* 1991, 323:1672–1680.

Foss J, Bass A, Goldberg L. Dose-related antagonism of the emetic effect of morphine by methyl naltrexone in dogs. *J Clin Pharmacol* 1993, 33:747–751.

Furuta S, Kamada E, Suzuki T. Inhibition of drug metabolism in human liver microsomes by nizatidine, cimetidine and omeprazole. *Xenobiotica* 2001, 31:1-10.

Gan T, Sloan F, Dear G, El-Moalem H, Lubarsky D. How Much Are Patients Willing to Pay to Avoid Postoperative Nausea and Vomiting? *Anesth Analg* 2001, 92:393–400.

Garrelts JC, Godley PJ, Peterie JD, Gerlach EH, Yakshe CC. Sucralfate significantly reduces ciprofloxacin concentrations in serum. *Antimicrob Agents Chemother* 1990, 34:931-933.

Gerson LB, Triadafilopoulos G. Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-based approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001, 13:611-616.

Giannoukas AD, Baltoyiannis G, Milonakis M. Protection of the gastroduodenal mucosa from the effects of diclofenac sodium: role of highly selective vagotomy and misoprostol. *World J Surg* 1996, 20:501-505.

Goodlad R, Lee C, Levin S. Effects of the prostaglandin analogue misoprostol on cell proliferation in the canine small intestine. *Exp Physiol* 1991, 76:561-566.

Goodlad R, Madgwick A, Moffatt M. Prostaglandins and the gastric epithelium: effects of misoprostol on gastric epithelial cell proliferation in the dog. *Gut* 1989, 30:316.

Gould E, Clements C, Reed A. A prospective, placebo-controlled pilot evaluation of the effect of omeprazole on serum calcium, magnesium, cobalamin, gastrin concentrations, and bone in cats. *J Vet Intern Med* 2016, 30:779-786.

Gullikson G, Anglin C, Kessler L. Misoprostol attenuates aspirin-induced changes in potential difference and associated damage in canine gastric mucosa. *Clin Invest Med* 1987, 10:145-151.

Hall J, Solie T, Seim H, Twed D. Effect of metoclopramide on fed-state gastric myoelectric and motor activity in dogs. *Am J Vet Res* 1996, 57:1616-1622.

Hanson SM, Bostwick DR, Twedt DC, Smith MO. Clinical evaluation of cimetidine, sucralfate, and misoprostol for prevention of gastrointestinal tract bleeding in dogs undergoing spinal surgery. *Am J Vet Res* 1997, 58:1320-1323.

Hassan-Alin M, Andersson T, Niazi M, Röhss K. A pharmacokinetic study comparing single and repeated oral doses of 20 mg and 40 mg omeprazole and its two optical isomers, S-omeprazole (esomeprazole) and R-omeprazole, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005, 60:779-784.

Hay Kraus BL. Efficacy of maropitant in preventing vomiting in dogs premedicated with hydromorphone. *Vet Anaesth Analg* 2013, 40:28–34.

Hay Kraus BL. Efficacy of orally administered maropitant citrate in preventing vomiting associated with hydromorphone administration in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2014a, 244:1164–1169.

Hay Kraus BL. Effect of dosing interval on efficacy of maropitant for prevention of hydromorphone-induced vomiting and signs of nausea in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2014b, 245:1015–1020.

Hayashi K, Chikashi S, Munenori N, Manabu S, Masayuki K, Makoto K, Fumito S, Koh M, Hitoshi O, Iwao S. Intracolonic capsaicin stimulates colonic motility and defecation in conscious dogs. *Surgery* 2010, 147:789-797.

Hedges K, Odunayo A, Price J, Hecht S, Tolbert M. Evaluation of the effect of a famotidine continuous rate infusion on intragastric pH in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 2019, 33:1988–1994.

Hikasa Y, Takase K, Saito K, Ogasawara S. Antagonism of the emetic action of xylazine by alpha-adrenoceptor blocking agents. *Eur J Pharmacol* 1986, 130:229-35.

Hill TL, Lascelles BDX, Blikslager AT. Effect of sucralfate on gastric permeability in an ex vivo model of stress-related mucosal disease in dogs. *J Vet Intern Med* 2018, 32:670-678.

Hinder R, San-Garde B. Gastroduodenal motility - a comparison between domperidon'e and metoclopramide. *S Afr Med J* 1983, 63:270-273.

Hiroki M, Erito M, Akira W, Toshinaga S, Atsushi O, Mitsuhiro Y, Kyoichi O, Takaaki F, Tetsuro O, Souichi T, Takayuki A, Hiroyuki K. Effects of 5-HT_{2B}, 5-HT₃ and 5-HT₄ receptor antagonists on gastrointestinal motor activity in dogs. *World J Gastroenterol* 2013, 19:6604–6612.

Hirschowitz BI, Molina E. Effects of four H₂ histamine antagonists on bethanechol-stimulated acid and pepsin secretion in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1983, 224:341–345.

Ho K, Gan T. Pharmacology, pharmacogenetics, and clinical efficacy of 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists for postoperative nausea and vomiting. *Curr Opin Anesthesiol* 2006, 19:606–611.

Hwang JH, Jeong JW, Song GH, Koo TS, Seo KW. Pharmacokinetics and acid suppressant efficacy of esomeprazole after intravenous, oral, and subcutaneous administration to healthy beagle dogs. *J Vet Intern Med* 2017, 31:743-750.

Ito J, Okada M, Abo T, Okamoto Y, Yamashita T, Takahashi K. Experimental study on the control of cisplatin-induced emesis in dogs. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1987, 14:706-10.

Iwanaga Y, Naoshi M, Takaharu S, Koji M, Zen I. Gastroprokinetic effect of a new benzamide derivative itopride and its action mechanisms in conscious dog. *Jpn J Pharmacol* 1996, 71:129-137.

Jenkins CC, DeNovo RC, Patton CS, Bright RM, Rohrbach BW. Comparison of effects of cimetidine and omeprazole on mechanically created gastric ulceration and on aspirin-induced gastritis in dogs. *Am J Vet Res* 1991, 52:658-661.

Johnson RA. Maropitant prevented vomiting but not gastroesophageal reflux in anesthetized dogs premedicated with acepromazine-hydromorphone. *Vet Anaesth Analg* 2014, 41:406-10.

Johnston SA, Leib MS, Forrester SD, Marini M. The effect of misoprostol on aspirin-induced gastroduodenal lesions in dogs. *J Vet Intern Med* 1995, 9:32-38.

Jones CT, Fransson BA. Evaluation of the effectiveness of preoperative administration of maropitant citrate and metoclopramide hydrochloride in preventing postoperative clinical gastroesophageal reflux in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2019, 255:437-445.

Kamrani AR, Aledavood SJ, Jamshidi S. Evaluation of the effects of ranitidine and sucralfate in prevention of gastric lesions. *J Fac Vet Med* 2002, 57:41–47.

Katz PO. Optimizing medical therapy for gastroesophageal reflux disease: State of the art. *Rev Gastroenterol Dis* 2003, 3:59–69.

Kenward H, Pelligand L, Savary-Bataille K, Elliott J. Nausea: Current knowledge of mechanisms, measurement and clinical impact. *Vet J* 2015, 203:36–43.

Kenward H, Elliott J, Lee T, Pelligand L. Anti-nausea effects and pharmacokinetics of ondansetron, maropitant and metoclopramide in a low-dose cisplatin model of nausea and vomiting in the dog: a blinded crossover study. *BMC Vet Res* 2017, 13:244.

Kenward H, Pelligand L, Elliott J. Assessment of low-dose cisplatin as a model of nausea and emesis in beagle dogs, potential for repeated administration. *Exp Brain Res* 2014, 232:2685-2697.

Komazawa Y, Adachi K, Mihara T. Tolerance to famotidine and ranitidine treatment after 14 days of administration in healthy subjects without *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003, 18:678-682.

Krawiec DR. Managing gastrointestinal complications of uremia. *Vet Clin N Am-Small* 1996, 26:1287–1292.

Kretzing S, Abraham G, Seiwert B, Ungemach F, Krugel U, Teichert J, Regenthal R. In vivo assessment of antiemetic drugs and mechanism of lycorine-induced nausea and emesis. *Arch Toxicol* 2011, 85:1565–1573.

Kromer W, Postius S, Riedel R. Animal pharmacology of reversible antagonism of the gastric acid pump, compared to standard antisecretory principles. *Pharmacology* 2000, 60:179-187.

KuKanich K, KuKanich B. The effect of sucralfate tablets vs. suspension on oral doxycycline absorption in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2015, 38:169-173.

KuKanich K, KuKanich B, Guess S. Effect of sucralfate on the relative bioavailability of enrofloxacin and ciprofloxacin in healthy fed dogs. *J Vet Intern Med* 2016, 30:108-115.

KuKanich K, KuKanich B, Harris A. Effect of sucralfate on oral minocycline absorption in healthy dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2014, 37:451-456.

Lachman L, Howden CW. Twenty-four-hour intragastric pH: tolerance within 5 days of continuous ranitidine administration. *Am J Gastroenterol* 2000, 95:57-61.

Larsson H, Carlsson E, Junggren U. Inhibition of gastric acid secretion by omeprazole in the dog and rat. *Gastroenterology* 1983, 85:900-907.

Lorenzutti A, Martín-Flores M, Litterio N, Martín A, Sergio H, Zarazaga P. Evaluation of the antiemetic efficacy of maropitant in dogs medicated with morphine and acepromazine. *Vet Anaesth Analg* 2016, 43:195–198.

Lorenzutti A, Martín-Flores M, Litterio N, Himelfarb M, Sergio H, Zarazaga P. A comparison between maropitant and metoclopramide for the prevention of morphine-induced nausea and vomiting in dogs. *Can Vet J* 2017, 58:35–38.

Mantione N, Otto C. Characterization of the use of antiemetic agents in dogs with parvoviral enteritis treated at a veterinary teaching hospital: 77 cases (1997–2000). *J Am Vet Med Assoc* 2005, 227:1787–1793.

Marks SL, Kook PH, Papich MG, Tolbert MK, Willard MD. ACVIM consensus statement: Support for rational administration of gastrointestinal protectants to dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2018, 1–18.

Masoud S, Amir P, Nargess K. The acute effects of ondansetron on the electrocardiogram in clinically normal dogs. *Comp Clin Pathol* 2010, 19:499–502.

Maton PN, Burton ME. Antacids revisited: a review of their clinical pharmacology and recommended therapeutic use. *Drugs* 1999, 57:855-870.

Maton PN, Paul N. Omeprazole. *N Engl J Med* 1991.

Mayer U, Glos K, Schmid M, Power H, Bettenay, S, Mueller R. Adverse effects of ketoconazole in dogs—A retrospective study. *Vet Dermatol* 2008, 19:199–208.

McCarthy DM. Sucralfate. *N Engl J Med* 1991, 325:1017–1025.

McGrotty, Y. Medical management of acute and chronic vomiting in dogs and cats. *In Practice* 2010, 32: 478–483.

Milovancev M, Townsend K, Spina J, Hurley C, Ralphs SC, Trumpatori B, Seguin B, Jermyn K. Effect of metoclopramide on the incidence of early postoperative aspiration pneumonia in dogs with acquired idiopathic laryngeal paralysis. *Vet Surg* 2016, 45:577-81.

Mizumoto A, Fujimura M, Iwanaga Y. Anticholinesterase activity of histamine H₂-receptor antagonists in the dog: Their possible role in gastric motor activity. *J Gastrointes Motil* 1990, 2:273–280.

Mullin JM, Gabello M, Murray LJ. Proton pump inhibitors: actions and reactions. *Drug Discov Today* 2009, 14:647-660.

Murtaugh RJ, Matz ME, Labato MA, Boudrieau RJ. Use of synthetic prostaglandin E₁ (misoprostol) for prevention of aspirin-induced gastroduodenal ulceration in arthritic dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1993, 202:251-256.

Muth E, Stern R, Thayer J, Koch K. Assessment of the multiple dimensions of nausea: The Nausea Profile (NP). *J Psychosom Res* 1996, 40:511–520.

Nagashima R. Mechanisms of action of sucralfate. *J Clin Gastroenterol* 1981, 3:117-127.

Narishetty ST, Galvan B, Coscarelli E. Effect of refrigeration of the antiemetic Cerenia (maropitant) on pain on injection. *Vet Ther* 2009, 10:93–102.

Neiger R, Gaschen F, Jaggy A. Gastric mucosal lesions in dogs with acute intervertebral disc disease: characterization and effects of omeprazole or misoprostol. *J Vet Intern Med* 2000, 14:33-36.

Olivry T, Guaguere E, Heripret, D. Treatment of canine atopic dermatitis with misoprostol, a prostaglandin E1 analogue: an open study. *J Dermatol Treat* 1997, 8:243-247.

Papich M. Drugs affecting gastrointestinal function. Teoksessa: Riviere J, Papich M. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 9. p. Wiley-Blackwell, Iowa 2009.

Prados A, Kreil V, Albarellos G, Waxman S, Rebuelto M. Metoclopramide modifies oral cephalexin pharmacokinetics in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2007, 30:127–131.

Ramsey D, Fleck T, Berg T. Cerenia prevents perioperative nausea and vomiting and improves recovery in dogs undergoing routine surgery. *Intern J Appl Res Vet Med* 2014, 12:228–237.

Ramsey D, Kincaid K, Watkins J, Boucher J, Conder G, Eagleson J, Clemence R. Safety and efficacy of injectable and oral maropitant, a selective neurokinin₁ receptor antagonist, in a randomized clinical trial for treatment of vomiting in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2008, 31:538–543.

Rau S, Barber L, Burgess K. Efficacy of maropitant in the prevention of delayed vomiting associated with administration of doxorubicin to dogs. *J Vet Intern Med* 2010, 24:1452–1457.

Reece WO. *Dukes' Physiology of Domestic Animals*. 13. p. Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, Yhdysvallat 2015.

Regardh CG, Gabrielsson M, Hoffman KJ. Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in animals and man: An overview. *Scand J Gastroenterol* 1985, 108:79–94.

Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009, 137:80–7.

Ritschel W, Banerjee P, Koch H. Cimetidine-sucralfate drug interaction. *Method Find Exp Clin* 1984, 6:261-263.

Roškar T, Nemec S, Jerin A. Effect of meloxicam and meloxicam with misoprostol on serum prostaglandins and gastrointestinal permeability in healthy beagle dogs. *Acta Vet-Beograd* 2011, 61:33-47.

Rostom A, Muir K, Dube C. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug Healthc Patient Saf* 2009, 1:47-71.

Sax MJ. Clinically important adverse effects and drug interactions with H₂-receptor antagonists: An update. *Pharmacotherapy* 1987, 7:110S–115S.

Saynor DA, Dixon CM. The metabolism of ondansetron. *Eur J Cancer Clin On* 1989, 25:75-7.

Scott LJ, Dunn CJ, Mallarkey G, Sharpe M. Esomeprazole: a review of its use in the management of acid-related disorders in the US. *Drugs*. 2002, 62:1091-1118.

Sedlacek H, Ramsey D, Boucher J, Eagleson J, Conder G, Clemence R. Comparative efficacy of maropitant and selected drugs in preventing emesis induced by centrally or peripherally acting emetogens in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2008, 31:533–537.

Selk G, Moghaddassi P, Khorami N. The acute effects of ondansetron on the electrocardiogram in clinically normal dogs. *Clin Pathol* 2010, 19:499.

Seo DH, Lee JB, Hwang JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous esomeprazole at 2 different dosages in dogs. *J Vet Intern Med* 2019, 33:531–535.

Smith JL. Clinical pharmacology of famotidine. *Digestion* 1985, 32:15–S23.

Sullivan L, Lenberg J, Boscan P, Hackett T, Twedt D. Assessing the efficacy of maropitant versus ondansetron in the treatment of dogs with parvoviral enteritis. *J Am Anim Hosp Assoc* 2018, 54:338– 343.

Tinker J, Cox A. Effect of metoclopramide on transport in the small intestine of the dog. *Gut* 1969, 10:986-989.

Tolbert K, Bissett S, King A. Efficacy of oral famotidine and 2 omeprazole formulations for the control of intragastric pH in dogs. *J Vet Intern Med* 2011, 25:47-54.

Tolbert K, Graham A, Odunayo A. Repeated famotidine administration results in a diminished effect on intragastric pH in dogs. *J Vet Intern Med* 2017, 31:117-123.

Topal A, Kaya M, Gul N. Ondansetron and granisetron in the prophylaxis of nausea induced by cisplatin in dogs. *Acta Veterinaria Brno* 2005, 74:111-116.

Vail D, Rodabaugh H, Conder G, Boucher J, Mathur S. Efficacy of injectable maropitant (Cerenia™) in a randomized clinical trial for prevention and treatment of cisplatin-induced emesis in dogs presented as veterinary patients. *Vet Comp Oncol* 2007, 5:38–46.

Valenzuela J. Dopamine as a possible neurotransmitter in gastric relaxation. *Gastroenterology* 1976, 71:1019-22.

Van Soest EM, Siersema P, Dieleman J. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 24:377–85.

Villablanca J, Harris C, Burgess J, de Andres I. Reassessing morphine effects in cats: I. Specific behavioral responses in intact and unilaterally brain-lesioned animals. *Pharmacol Biochem Be* 1984, 21:913–921.

Ward DM, Leib MS, Johnston SA, Marini M. The effect of dosing interval on the efficacy of misoprostol in the prevention of aspirin-induced gastric injury. *J Vet Intern Med* 2003, 17:282-290.

Williams P, Cohen M, Turk J. Electrocardiographic effects of zatosetron and ondansetron, two 5HT₃ receptor antagonists, in anesthetized dogs. *Drug Develop Res* 1991, 24:277-284.

Williamson KK, Willard MD, McKenzie EC. Efficacy of famotidine for the prevention of exercise-induced gastritis in racing Alaskan sled dogs. *J Vet Intern Med* 2007, 21:924-927.

Williamson KK, Willard MD, Payton ME, Davis MS. Efficacy of omeprazole versus high-dose famotidine for prevention of exercise-induced gastritis in racing Alaskan sled dogs. *J Vet Intern Med* 2010, 24:285-288.

Wilson D, Evans A, Mauer W. Influence of metoclopramide on gastroesophageal reflux in anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 2006, 67:26-31.

Yalcin E, Keser G. Comparative efficacy of metoclopramide, ondansetron and maropitant in preventing parvoviral enteritis-induced emesis in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2017, 40:599–603.

Yamagishi F, Haruta N, Homma K, Iwatsuki D, Chib S. Metoclopramide enhances bethanechol-induced pancreatic exocrine secretion of the dog. *Clin Exp Pharmacol P* 1985, 12:565-571.

Yamakuni H, Sawai H, Maeda Y, Imazumi K, Sakuma H, Matsuo M, Mutoh S, Seki J. Probable involvement of the 5-hydroxytryptamine(4) receptor in methotrexate-induced delayed emesis in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 2000, 292:1002–1007.

Ying L, Xianpeng F, Wanqing L, Peng Y, Hui Z, Daoquan T, Xiaoxin Y, Jianxu S, Aiping Z. Metoclopramide nasal spray in vitro evaluation and in vivo pharmacokinetic studies in dogs. *Pharm Dev Technol* 2018, 23:275-281.

Yoshida N, Ito T, Karasawa T, Itoh Z. AS-4370, a new gastrokinetic agent, enhances upper gastrointestinal motor activity in conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1991a, 257:781-7.

Yoshida N, Mizumoto A, Iwanaga Y, Itoh Z. Effects of 5-Hydroxytryptamine 3 receptor antagonists on Gastrointestinal Motor Activity in conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1991b, 256:272-278.

Yu X, Yang J, Hou X, Zhang K, Qian W, Chen JD. Cisplatin-induced gastric dysrhythmia and emesis in dogs and possible role of gastric electrical stimulation. *Dig Dis Sci* 2009, 54:922–927.

Zhang J, Meng-Yao Ji. Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013, 19:8408-19.

Zhou R, Moench P, Heran C. pH-dependent dissolution in vitro and absorption in vivo of weakly basic drugs: development of a canine model. *Pharm Res* 2005, 22:188-192.

Zoetis US 2019 Pakkauseloste. https://www.zoetisus.com/contact/pages/product_information/msds_pi/pi/Cerenia_Tablets.pdf, haettu 14.2.2020