

Meloksikaami vasikoiden nupoutuskivun hoidossa

Meloxicam in disbudding-related pain alleviation in calves

YHTEENVETO

Nupoutus tarkoittaa nuorten vasikoiden sarvenaiheiden tuhoamista kuumapolttoa käyttämällä. Toimenpide aiheuttaa vasikoille voimakasta kipua ja stressiä sekä toimenpidehetkellä että sen jälkeen. Tutkimuksissa on todettu kivun voivan kestää päivien, uusimpien tutkimusten mukaan joskus jopa viikkojen ajan. Nupoutuksessa syntyvien palovammojen paraneminen kestää 40–70 vuorokautta ja polttokohdat voivat säilyä aristavina tämän ajan. Kipu voi myös pitkittyä tai kroonistua, kestäen osalla vasikoista jopa yli 105 päivän ajan eli pidempään kuin vammojen paraneminen. Lisäksi nupoutetut vasikat altistuvat kivulle herkistymiselle. Hoitamaton kipu heikentää eläinten hyvinvointia, aiheuttaa stressiä ja voi häiritä vasikoiden kasvua ja kehitystä. Tehokas kivun hoitaminen toimenpiteen yhteydessä ja riittävän kauan sen jälkeen parantaa eläinten hyvinvointia ja voi ennaltaehkäistä kivun pitkittymistä. Tutkimustietoon perustuen nupoutuksen aikaiseen kivun hoitamiseen suositellaankin rauhoituksen, paikallispuudutuksen ja tulehduskipulääkkeen yhdistämistä. Tulehduskipulääkkeet hillitsevät kudosaivaurion aiheuttamaa kivulle herkistymistä, ja voivat myös ehkäistä kivun pitkittymistä ja kroonisen kivun syntyä toimenpiteen jälkeen. Meloksikaami on Euroopassa hyväksytty vasikoiden nupoutuksen jälkeiseen kivunlievitykseen annettuna nahan alle tai laskimonsisäisesti. Meloksikaamin pitkä puoliintumisaika mahdollistaa noin 1–2 vuorokauden kivunlievityksen kertainjektioilla nupoutuksen jälkeen. Tutkimustietoa tulehduskipulääkkeiden tehokkuudesta nupoutuskivun pidempiaikaisessa hoidossa sekä kivun pitkittymisen, kroonistumisen ja kivulle herkistymisen ennaltaehkäisyssä tarvitaan pikaisesti lisää.

SUMMARY

Disbudding means destroying calves' horn buds by using the hot iron. It causes severe pain and distress to calves during and after the procedure. The pain lasts for days, even for weeks. The wounds take 40–70 days to heal and may remain painful during this time. Also, calves may feel prolonged pain after disbudding, and in some calves, pain becomes chronic and lasts longer than it takes the wounds to heal, even longer than 105 days. Moreover, disbudding-related pain predisposes calves to hyperalgesia. Untreated pain causes welfare problems, stress and has adverse effects on calves' growth and development. Effective pain management during and long enough after the procedure improves animal welfare and can prevent prolonged pain. At the moment, it is recommended to use sedation, local anaesthesia, and non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) for every disbudded calf. NSAIDs inhibit the peripheral sensitization at the site of tissue trauma and in the central nervous system, reducing the probabilities of prolonged and persistent pain accompanied by permanent changes in the animals' pain sensing system. Intravenously or subcutaneously administered meloxicam is authorized in Europe as a supportive treatment for calves during disbudding. Meloxicam has a long elimination half-life in bovines. Therefore, it offers pain alleviation for 1–2 days after a single injection. More information is needed on how NSAIDs could be used efficiently and safely to treat long-lasting pain and prevent prolonged pain, hyperalgesia, and persistent pain in young calves after disbudding.

KUUMAPOLTTONUPOUTUKSEN AIHEUTTAMA KIPU

Nupoutus tarkoittaa nuorten vasikoiden sarvenaiheiden tuhoamista niin, ettei eläimille kasva sarvia. Suomessa tämä tehdään yleensä ennen 4 viikon ikää polttamalla sarvenaiheet nupoutuskolvilla.¹ Nupoutuksen aikana kudoksiin kohdistuvat kolmannen asteen palovammat ja niiden ympärille syntyvät ensimmäisen ja toisen asteen palovammat sekä hermojen vaurioituminen aiheuttavat eläimille kipua toimenpiteen aikana^{2,3,4} sekä ensimmäisen^{5,6}, toisen⁷, kolmannen⁸ ja neljännen⁹ vuorokauden aikana. Tätä pidempikestoisesta kivusta tiedetään vähemmän, mutta on olemassa viitteitä siitä, että vasikat tuntevat kipua toimenpiteen jälkeen yli viikon¹⁰, jopa kolme viikkoa¹¹ tai jopa niin kauan kuin poltto-kohtat ovat parantuneet.¹²

Polttokohtien paraneminen kestää noin 40–70 vuorokautta, minkä ajan ne aristavat ja vasikat aistivat kivuliaita ärsykkeet voimakkaampina kuin tavallisesti.¹³ Vasikoiden kokeman kivun ja kivulle herkistymisen on myös todettu voivan joillakin vasikoilla kestää pidempään kuin polttokohtien paranemisen. Tämä, jopa yli 105 päivää jatkuva kipu ja kivulle herkistyminen viittaavat toimenpiteen aiheuttamaan krooniseen, sairaalloiseen kipuun.¹²

Kipu määritellään epämiellyttäväksi tuntemukseksi, johon liittyy tietoisuus kudostuhosta tai elimistöä uhkaavasta vaarasta.¹⁴ Kipu on yksi tärkeimmistä elimistön suojausmekanismeista ja se muuttaa eläinten fysiologiaa ja käyttäytymistä. Näiden muutosten tarkoituksena on ehkäistä lisävaurioita, estää vamman toistuminen ja edistää paranemista, mutta varsinkin pitkään jatkuessaan tai kroonistuessaan kipu muuttuu ongelmaksi, siitä ei ole enää hyötyä ja se aiheuttaa stressiä sekä heikentää eläinten hyvinvointia voimakkaasti.¹⁵

Kudosvaurion ja vasikan kivun kokemisen välillä on sarja monimutkaisia sähköisiä ja kemiallisia tapahtumia. Ensimmäinen kipu aistiva ääreishermopääte aktivoituu ja ärsyke koodataan hermosolun eli neuronin aktiopotentiaaleiksi. Kipuviestiä selkäyttimeen kuljettavat ääreishermostoon kuuluvat afferentit eli tuovat hermosolut, joita ovat ohuen myeliinitupen ympäröivät A-delta-hermosolut sekä myeliinitupettomat C-tyyppin hermosolut. Nämä

YDINKOHDAT

- Kuumapolttonupoutus aiheuttaa vasikoille voimakasta kipua toimenpiteen aikana.
- Nupoutuksessa syntyvien palovammojen paraneminen kestää 40–70 vuorokautta, minkä ajan polttokohtat säilyvät aristavina.
- Akuutti kipu voi jatkua toimenpiteen jälkeen useiden päivien, jopa viikkojen ajan.
- Lisäksi nupoutus voi aiheuttaa kivun pitkittymistä sekä kivulle herkistymistä ja kroonista kipua jopa yli 105 päiväksi toimenpiteen jälkeen eli pidempään kuin polttokohtien paraneminen kestää.
- Kansainvälinen suositus toimenpideaikaisen kivun hoitamiseen on rauhoituksen, paikallispuudutuksen ja tulehduskipulääkkeen yhdistäminen.
- Meloksikaamia voidaan käyttää lievittämään nupoutuksen aiheuttamaa kipua ja vähentämään toimenpiteen jälkeistä kipua.
- Nuorten vasikoiden pidempiaikaisen kivun hoitamisesta tarvitaan nopeasti lisää tietoa.
- Lisäksi nupoutettujen vasikoiden kivulle herkistymistä sekä kivun pitkittymistä ja kroonistumista täytyy tutkia lisää.

Käsikirjoitus tuli toimitukseen 28.11.2019.

hermosolut saapuvat selkäytimen tai aivovaurion alueelle muodostamaan kipuradan ensimmäiset synapsit. Siellä primaari tuova neuronin aktivoi projektioneuronin, joka vuorostaan välittää kipuviestin talamuksen kautta eläimen aivojen kuorikerrokselle, jossa kivun kokeminen aina tapah-

tuu. Kipuviestin kuljetukseen kipuradassa vaikuttavat lukuisat eri tekijät (esimerkiksi kipuviestin voimakkuus, välittäjäaineiden toiminta, eläimen tunnetilat, kilpailevat hermoviestit vaurioituneelta alueelta ja muualta elimistöstä sekä myös aivoista lähtevät signaalit), jotka voivat joko heikentää tai vahvistaa kipusignaalia ja näin vaikuttaa kivun kokemiseen. Kipuradasta ja sen toiminnasta on kerrottu lisää naudan kipua käsittelevässä kirjallisuuskatsauksessa.¹⁶

KIVULLE HERKISTYMINEN JA KROONINEN KIPU

Kipu voidaan jakaa sen keston mukaan akuuttiin, pitkittyneeseen ja krooniseen kipuun.¹⁷ Akuutilla kivulla on ensisijaisesti elimistöä suojaava merkitys ja jokin selvä syy. Se varoittaa kudosvauriosta ja estää lisävaurioiden syntymistä.^{15,17} Suojausmekanismien saavat eläimen väistämään kipua ja lisävaurioilta välttämään. Kivun ensimmäinen vaihe onkin kestoltaan lyhyt, luonteeltaan terävä ja kipu on helposti paikannettavissa. Tämä kipu välittyy nopeita A-delta-hermosäikeitä pitkin. Akuutin kivun toisessa vaiheessa kudosvaurion paranemisen alettua kipu on tylppää, syvää, laajemmalle leviävää ja epämiellyttävämpää sekä pitkäkestoisempaa. Tämän kivun tarkoituksena on estää lisävaurioiden syntyminen ja edistää paranemista ja se välittyy hitaampia C-tyyppin hermosäikeitä pitkin.^{16,17} Akuutti kipu siis suojelee elimistöä ja on suhteessa vammaan ja sen paranemiseen.¹⁵ Joskus kipu kuitenkin pitkittyy, jolloin se jatkuu vaurion paranemisesta huolimatta. Tällainen pitkittynyt kipu voi johtaa kivun kroonistumiseen¹⁷, jolloin eläin kokee kipua vammaan paranemisen päätyttyä.¹⁵ Tällöin kivusta ei ole eläimelle hyötyä, vaan kipu itsessään on muuttunut sairaudeksi.^{15,17}

Kudosvauriokohtaan vapautuneet tulehduksen välittäjäaineet kuten bradykiniini, prostaglandiinit ja histamiini lisäävät kivun aistimista joko suoraan aktivoimalla kipuhermoja tai lisäämällä kudoksen herkyyttä muille ärsykeille. Esimerkiksi bradykiniini aktivoi kipuhermoja välittämään yhä enemmän kipuaistimuksia keskushermostoon. Prostaglandiinit taas lisäävät vaurioituneen kudoksen ja sen ympäristön herkyyttä muille ärsykeille, kuten kosketukselle, ja pahentavat näin

kivun kokemista. Samoin tulehduksen välittäjäaineet voimistavat kipuaistimuksen kulkua selkäytimessä ja kivun kokemista aivoissa. Näin myös eläimen keskushermosto herkistyy kivulle.¹⁶

Kudosvauriot, kuten nupoutuksen aiheuttamat palovammat, aiheuttavat siis kivulle herkistymistä.^{6,12,13,16} Tällöin ärsykkeet, jotka terveessä kudoksessa eivät aiheuttaisi kipua, aistitaan kivuliaina (allodynia) ja normaalisti vähäistä kipua aikaansaavat ärsykkeet aiheuttavat erittäin voimakasta kipua (hyperalgesia).^{16,17} Ensisijaisessa kivulle herkistymisessä eli primaarissa hyperalgesiassa itse vaurioituneen kudoksen kynnyksen aistia kipua on laskenut ja eläimen mekaanisen paineen sieto vammakohdassa on alentunut. Tämä kivun lisääntyminen johtuu paikallisista muutoksista palovamman alueella.¹⁶

Toissijainen kivulle herkistyminen eli sekundaarinen hyperalgesia tarkoittaa sitä, että kun nupoutuksesta on kulunut aikaa, vasikka alkaa aristaa ihoa myös palovammojen ympäriltä terveen kudoksen alueelta.^{6,12,13,16} Samoin terveen kudoksen mekaanisen paineen sieto voi olla alentunut, mikä johtuu eläimen keskushermostossa tapahtuvista muutoksista.^{12,13,16} Kivulle herkistyminen on tarkoituksenmukaista, sillä se saa eläimen varomaan vahingoittunutta kohtaa ja sen ympäristöä, mutta siitä voi olla myös haittaa, sillä sen tiedetään voimistavan koettua kipua ja lisäävän sen kestoa ja näin heikentävän eläimen hyvinvointia ja altistavan kivun pitkittymiselle ja kroonistumiselle.^{15,16}

NUPOUTUSKIPU MUUTTAA VASIKOIDEN KÄYTTÄYTYMISTÄ

Nupoutus aiheuttaa runsaasti akuutista kivusta kertovia muutoksia vasikoiden elimistössä ja käyttäytymisessä. Ilman rauhoitusta ja puudutusta nupoutettujen vasikoiden plasman kortisolipitoisuus lisääntyy ja sydämen syke kiihtyy^{2,4,18} ja plasman ACTH ja vasopressiinipitoisuudet lisääntyvät.³ Vasikat vastustavat toimenpidettä voimakkaasti, potkivat, äänтелеvät ja yrittävät paeta.^{2,3,4}

Merkkejä akuutista kivusta kuunapolttonupoutuksen jälkeen ovat polttokohtien aristaminen,⁸ pään ravisteleminen ja hankaaminen sekä korvien ja hännän heilutta-

minen.^{2,4,7} Kivusta voi kertoa myös leikin väheneminen.^{8,19} Lisäksi kipu aiheuttaa levottomuutta⁷ ja vaikuttaa lepoikäyttyymiseen.⁹

Useat tutkimukset ovat tutkineet nupoutuksen aiheuttamaa kipua toimenpiteen jälkeen muutamista tunneista aina 24 tuntiin.² Pidempikestoisesta kivusta on vähemmän tutkimusta, mutta nupoutuksen on todettu lisäävän vasikoiden kivusta kertovia käyttäytymismuutoksia 44 tuntia nupoutuksen jälkeen.⁷ Lisäksi toimenpide muuttaa vasikoiden lepoikäyttyymistä 4 päivän ajan.⁹ Uudessa tutkimuksessa sarvenaiheiden puuduttaminen muutti vasikoiden käyttäytymistä 11 päivää nupoutuksen jälkeen, kertoen pitkään jatkuvasta kivusta.¹⁰ Nupoutettujen vasikoiden on myös todettu suosivan paikallispuudutukseen yhdistämäänsä aluetta pitopaikassaan kolme viikkoa toimenpiteen jälkeen, mikä viittaa niiden kokemaan pitkäkestoiseen kipuun toimenpiteen jälkeen.¹¹

Vasikoilla on myös todettu merkkejä kivusta jopa 105 vuorokautta nupoutuksen jälkeen¹², eli siis paljon pidempään kuin polttokohtien paraneminen kestää.¹³ Eurooppalaisessa tutkimuksessa 38%:lla nupoutetuista vasikoista havaittiin kipukäyttäytymistä, krooniseen kipuun liittyvää kivulle herkistymistä sekä allodyniaa koko seurantajakson ajan eli 105 päivää nupoutuksen jälkeen, vaikka vasikat nupoutettiin rauhoituksessa, paikallispuudutuksessa ja ne saivat tulehduskivulääkettä heti toimenpiteen jälkeen.¹² Vasikoiden iällä nupoutushetkellä ei tässä tutkimuksessa todettu olevan vaikutusta akuutin kivun kehittymiseen tai voimakkuuteen, eikä perifeerisen herkistymisen syntyyn,^{6,12} mutta kolmen päivän iässä nupoutettujen vasikoiden todettiin yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa kärsivän sentraalisesta hyperalgesiaa enemmän kuin 35 vuorokauden iässä nupoutettujen vasikoiden.¹³

ONNISTUNUT KIVUNLIEVITYS

Onnistuneen nupoutuskivunlievityksen pitäisi minimoida kipua toimenpidehetkellä ja hoitaa kipua tehokkaasti riittävän pitkään toimenpiteen jälkeen. Lisäksi tavoitteena on ehkäistä kivulle herkistymistä ja pitkittyneen sekä kroonisen kivun syntymistä.^{20,21} Onnistunut kivunlievitys voi joh-

taa myös tuottajan kannalta toivottuihin suotuisiin vaikutuksiin, kuten parempaan päiväkasvuun.^{22,23} Nykyaikaisessa eläinlääketieteessä toimenpiteen aiheuttamaa kipua hoidetaan jo ennen kivuliaan aistimuksen syntymistä (pre-emptiivinen kivunhoito) ja usean eri lääkeaineen yhdistelmällä (multimodaalinen kivunhoito). Pre-emptiivinen kivunhoito ehkäisee kivulle herkistymistä toimenpiteen aikana ja näin vähentää kipua myös toimenpiteen jälkeen.²⁴ Multimodaalisen kivunhoidon tavoitteena taas on hoitaa kipua kipuradan eri kohdissa käyttämällä lääkeaineita, jotka hoitavat kipua eri mekanismeilla.²¹ Suositus nupoutuskivun hoitoon onkin rauhoitus, paikallispuudutus ja tulehduskivulääke.^{20,25} Myös opioidi tai ketamiini toimenpidehetkellä voisi lisätä kivunlievityksen tehoa ja vähentää jälkikipua,²¹ mutta niiden käytöstä nupoutuksen yhteydessä on olemassa hyvin vähän tutkimuksia.²⁶

TULEHDUSKIVULÄÄKKEET

Tulehduskivulääkkeet lievittävät kipua ja hillitsevät tulehdusta inhiboimalla syklo-oksigenaasi (COX) eli prostaglandiinisyntaasientsyymien toimintaa perifeerisissä kudoksissa ja keskushermostossa, jolloin erilaisten prostaglandiinien ja tromboksaanin synteesi estyy.²⁷ Prostanoidit eli prostaglandiinit, prostasykliini ja tromboksaani ovat välttämättömiä elimistön toimintojen säätelyssä ja ylläpidossa.²⁸ Prostaglandiini E₂ (PGE₂) ja prostasykliini (PGI₂) myös herkistävät kipuhermopäätteitä muiden tulehduksen välittäjäaineiden (muun muassa bradykiniinin ja serotoniinin) aiheuttamalla kivulle.²⁷ COX-isoentsyymejä tunnetaan kaksi. COX-1 on rakenteellinen entsyymi ja vastaa pääasiassa fysiologisesta prostanoidituotannosta. Myös COX-2-isoentsyymillä on fysiologisia tehtäviä varsinkin munuaisissa. Tulehdukseen liittyvät välittäjäaineet indusoivat COX-2-isoentsyymiä voimakkaasti sekä perifeerisissä kudoksissa että keskushermostossa. Tiedetään, että COX-2-isoentsyymi indusoituu keskushermostossa myös voimakkaan kipuaistimuksen seurauksena ja tätä induktiota seuraa voimakas prostanoidisynteesi. Tämä voi johtaa kivulle herkistymiseen ja mahdollisesti kroonisen kivun syntyyn. On aja-

teltu, että molemmat COX-isoentsyymit liittyvät tulehdusreaktion aiheuttamaan kipuun. COX-1-isoentsyymi liittyy enim-mäkseen alkuvaiheen terävään kipuun ja COX-2-isoentsyymien indusoituminen vaikuttaa pidempikestoiseen, paranemis-vaiheeseen liittyvään kipuun ja kivulle herkistymisen mekanismeihin.^{27,28}

Tulehduskipulääkkeet, jotka ovat COX-2 selektiivisiä tai säästävät COX-1-isoentsyymiä, kehitettiin vähentämään COX-1 estosta aiheutuvia häirtävaikutuksia varsinkin ruuansulatuskanavalle.²⁷ Nämä molekyyli sisältävät sivuketjun, joka on liian iso sitoutumaan COX-1:n aktiiviseen kohtaan. Siksi nämä molekyyli voivat sitoutua vain COX-2-isoentsyymiin.²⁹ Selektiivinen COX-2-isoentsyymien esto kohdistuu tulehdusreaktion ja kivun lievittämiseen sekä ennaltaehkäisee kivulle herkistymistä²⁷ ja sen esto vaikuttaa mahdollisimman vähän prostanooidien välittämiin normaaleihin toimintoihin, kuten PGE₂:n suojaaviin vaikutuksiin mahalaukun limakalvolla.³⁰ Munuaisiin kohdistuvat häirtävaikutukset varsinkin kuivuneilla eläimillä eivät kuitenkaan eroa tulehduskipulääkkeiden välillä, sillä ne välittyvät COX-2-isoentsyymien eston kautta.²⁷ Onkin tärkeää, että eläimen verenkiertoelimistön toiminta ja nestetasapaino esimerkiksi vakavasta ripulista kärsivällä potilaalla on vakautettu ennen tulehduskipulääkkeen antamista näiden häirtävaikutusten minimoimiseksi.

Tulehduskipulääkkeet ovat tyypillisesti heikkoja happoja ja niillä on hyvä oraali-nen hyötysuhde yksimahaisilla.³⁰ Eläinlääketieteessä yleisesti käytetyillä tulehduskipulääkkeillä (paitsi firokoksibilla) on tyypillisesti matala jakaantumistilavuus³⁰, mikä todennäköisesti johtuu niiden taipumuksesta sitoutua voimakkaasti plasman proteiineihin.^{27,30} Tämä voi vaikuttaa niiden jakautumiseen kudoksiin ja lääkeaineiden käyttäytymiseen hyvin nuorten eläinten elimistössä, sillä niillä on aikuisiin verrattuna matalampi plasman proteiinipitoisuus ja korkeampi kehon vesipitoisuus.³⁰ Tulehduskipulääkkeiden eliminaatio tapahtuu maksan metabolian jälkeen munuaisten kautta.^{27,30} Maksan metabolia voi vasikoilla olla hitaampaa kuin vanhemmilla naudoilla ja myös munuaisten toiminnassa voi olla eroja hidastaen lääkeaineen puhdistumaa.³⁰ Tätä ei kuitenkaan tietojemme mukaan ole tutkittu vasikoilla.

Tulehduskipulääkkeet eivät yksinään ole tehokkaita hoitamaan kirurgisista toimenpiteistä, kuten kastraatiosta ja nupoutuksesta, aiheutuvaa kipua. Niillä on kuitenkin tärkeä asema kivun kokonaisvaltaisessa hoidossa, kun ne yhdistetään rauhoitukseen ja paikallispuudutukseen.^{21,22} Niiden on myös todettu hoitavan kipua nupoutuksen jälkeen puudutteen vaikutuksen lakattua.^{5,31,32} Naudoille rekisteröidyn prokaaiinihydrokloridi-puudutteen vaikutusaika valmisteyhteenvedon mukaan on lyhyt, enintään 30–60 minuuttia.³³

Tulehduskipulääkkeistä Euroopassa naudoille voidaan käyttää ketoprofeenia³⁴, fluniksiinimeglumiinia³⁵, meloksikaamia³⁶ ja karprofeenia.³⁷ Eliminaation puoliintumisajat ovat ketoprofeenilla (noin 2,5 tuntia)³⁴ ja fluniksiinimeglumiinilla (noin 6,9 tuntia)³⁵ lyhyemmät kuin meloksikaamilla (noin 26 tuntia)³⁶. Näin ollen kerta-annokset ketoprofeenia tai fluniksiinimeglumiinia voivat olla liian lyhytvaikutteisia suositeltavaksi nupoutuskivun hoitoon, jollei annosta voida uusia tiheästi.^{16,32} Karprofeenia vasikoiden nupoutuskivun hoidossa on tutkittu vähän. Tutkimuksissa käytetyillä annoksilla ja antoreiteillä tulokset karprofeenin tehosta nupoutuskivun hoidossa ovat ristiriitaisia.^{31,38}

MELOKSIKAAMI NAUDOILLA

Tulehduskipulääke meloksikaami on oksikaamijohdos, joka estää COX-2-isoentsyymiä jonkin verran pienempinä pitoisuuksina kuin COX-1-isoentsyymiä. Naudoilla 96,5 % meloksikaamista on sitoutuneena plasman proteiineihin.³³ Meloksikaami on Euroopassa hyväksytty naudoille hengitystietulehdusten, ripulien ja utaretulehdusten tukihoitoon sekä ainoa hyväksytty tulehduskipulääke vasikoiden nupoutuksen jälkeiseen kivunlievitykseen. Hyväksytyt antoreitit ovat laskimonsisäisesti ja nahan alle.³⁶ Nahan alle annettuna (0,5 mg/ kg, kertainjektiona) meloksikaamin maksimipitoisuus plasmassa (C_{\max}) 2,1 µg/ ml saavutetaan noin 8 tunnin kuluttua eliminaatiopuoliintumisajan ollessa 26 tuntia ja hyötösuuden 29 %.^{33,36} Laskimonsisäisesti annettuna meloksikaamin puoliintumisaika plasmassa on noin 20 tuntia.³⁹

Suun kautta annetulla meloksikaamilla on korkea hyötysuhde (lähes 100 %) ja pitkä puoliintumisaika plasmassa (21–

40 tuntia annoksesta ja vasikoiden iästä riippuen).^{39,40,41} Suun kautta annon jälkeen annoksella 1 mg/ kg C_{\max} 3,10 µg/ ml saavutetaan noin 12 tunnin kuluttua annosta 3 kuukauden ikäisillä märehitvillä vasikoilla³⁹ ja annoksella 0,5 mg/ kg C_{\max} 2,11 µg/ ml noin 12 tunnin kuluttua annosta 8 kuukauden ikäisillä märehitvillä vasikoilla.⁴² Kun meloksikaamia annettiin juomarehun mukana kuudelle alle 4 viikon ikäiselle vasikalle annoksella 0,5 mg/ kg, C_{\max} 1,27 µg/ ml saavutettiin 14 tunnin kuluttua lääkkeen annosta eliminaatiopuoliintumisajan ollessa 36 tuntia.⁴⁰ Tällä hetkellä Suomen markkinoilla ei ole naudoille rekisteröityä suun kautta annosteltavaa meloksikaamia.³³

Antoreitti ja eläinlaji vaikuttavat meloksikaamin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Naudalla meloksikaamin imeytyminen nahanalaisen injektion jälkeen poikkeaa muista eläinlajeista. Esimerkiksi koirilla ja kissoilla meloksikaamin maksimipitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 1,5–2 tunnin kuluttua nahanalaisesta injektioista, kun taas 6–8 kuukauden ikäisellä nuorkarjalla nahanalaisesti annetun meloksikaamin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan saatavissa olevan kirjallisuuden mukaan vasta noin 8 tunnin kuluttua.^{33,36} Näin ollen välittömään akuutin kivun hoitoon, kuten esimerkiksi nupoutuksen jälkeiseen kipuun, nahanalaisesti annettu meloksikaami voi olla vaikutuksiltaan liian hidast. Kivulle herkistymisen ennaltaehkäisyssä pre-emptiivinen, hyvissä ajoin ennen toimenpidettä annettu tulehduskipulääkitys voisi olla tehokkaampi kuin juuri ennen toimenpidettä tai toimenpiteen jälkeen annettu lääkitys.^{16,24,27}

Meloksikaami on hyväksytty käytettäväksi yli viikon ikäisille vasikoille.^{33,36} Meloksikaamin käytöstä vastasyntyneillä vasikoilla on kuitenkin raportoitu.⁴³ Kun vastasyntyneille vasikoille annettiin kerta-annos meloksikaamia (0,5 mg/ kg nahan alle), meloksikaamia saaneiden vasikoiden VIGOR-arviointi (arvio vasikan ulkonäöstä, liikkumisen aloittamisesta, yleisestä reaktiivisuudesta, hapetusasteesta ja hengitys- ja sydänfrekvenssistä), imurefleksin samoin kuin maidonjuonti oli parempi kuin plaseboa saaneella kontrolliryhmällä. Tutkimus ei raportoinut kliinisesti havaittavista häirtävaikutuksista vastasyntyneillä vasikoilla.⁴³

MELOKSIKAAMI VASIKOIDEN NUPOUTUSKIVUN HOIDOSSA

Suomessa 3 % tiloista nupouttaa vasikansa ennen viikon ikää¹, eikä julkaisuja näin nuorten vasikoiden nupoutuskivun hoidosta löydy. Suurin osa tiloista nupouttaa vasikat ennen 4 viikon ikää.¹ Myös näin nuorten vasikoiden kivun hoidosta on saatavilla niukasti tietoa. Hieman vanhemmilla vasikoilla meloksikaamin käytöstä kuumapoltonnupoutuskivun hoidossa on löydettävissä useita julkaisuja. Meloksikaamin (0,5 mg/ kg) annettuna 20 minuuttia ennen nupoutusta rauhoitetuille ja paikallispuudutetuille vasikoille on todettu lievittävän nupoutuksen jälkeistä kipua.^{33,36}

Heinrich ym.⁵ totesivat meloksikaamin lievittävän kivusta kertovia fysiologisia muutoksia kuuden (hengitystiheys) ja 24 tunnin (sydämen syke) ajan, kun sitä annettiin 0,5 mg/ kg lihaksensisäisesti 10 minuuttia ennen nupoutusta vieroitetuille 6–12 viikon ikäisille vasikoille yhdessä johtopuudutuksen kanssa (2- prosenttista lidokaiinia ja 0,05 mg/ ml adrenaliinia, 5 ml kutakin sarvenaihetta kohden). Lisäksi pään ravistelu oli vähäisempää meloksikaamia saaneilla vasikoilla 9 tuntia nupoutuksesta ja korvien heiluttelu 44 tuntia nupoutuksesta kuin plaseboa saaneilla vasikoilla.⁷ Samoin meloksikaamilla hoidetut vasikat osoittivat kontrollivasikoihin verrattuna vähentynyttä herkkyttä painealgeometrilla tutkittuna 4 tuntia nupoutuksen jälkeen ja olivat aktiivisuusmittareilla mitattuna vähemmän aktiivisia ensimmäisten viiden tunnin ajan.⁷

Stewart ym.⁴⁴ totesivat meloksikaamin (0,5 mg/ kg laskimonsisäisesti annettuna 55 minuuttia ennen nupoutusta 33 päivän ikäisille vasikoille) lievittävän kipumuutoksia (silmäkulman lämpö, sydämen syke ja sykevälivaihtelu) lidokaiinipuudutuksen vaikutuksen lakattua. Tutkimuksessa, jossa 10-viikon ikäiset, vieroitetut vasikat saivat meloksikaamia 0,5 mg/ kg suun kautta ainoana kipua lievittävänä lääkkeenä heti kuumapoltonnupoutuksen jälkeen, lääkityt vasikat lepäsivät enemmän 4 päivän ajan kuin lääkitsemättömät vasikat.⁹

Meloksikaamilla on COX-2-estäjänä vaikutusta eikosanoidien, PGE2:n ja leukotrieenien syntyyntiin.²⁷ Meloksikaamia 1,0 mg/ kg suun kautta saaneilla 8–10 viikon ikäisillä vasikoilla todettiin plaseboa saa-

neisiin vasikoihin verrattuna pienempi plasman kortisolipitoisuus 4 tuntia nupoutuksen jälkeen ja pienempi substanssi P:n pitoisuus 120 tuntia nupoutuksen jälkeen.⁴⁵ PGE2:n pitoisuudet olivat meloksikaamia saaneilla vasikoilla lisäksi vähäisemmät kuin kontrolliryhmällä ja kipuherkkyys kontrolliryhmällä suurempi 1–6 tuntia nupoutuksen jälkeen.⁴⁵ Lisäksi substanssi P lisääntyi vähemmän meloksikaamia 0,5 mg/ kg laskimonsisäisesti saaneilla vasikoilla kuin kontrollieläimillä tutkimuksessa, jossa 4 kuukauden ikäisiä vasikoita nupoutettiin kirurgisesti ilman paikallispuudutusta.²² Meloksikaamia saaneet vasikat myös kasvoivat enemmän 10 päivää nupoutuksen jälkeen verrattuna kontrolliryhmään.²²

Saatavilla olevan tutkimustiedon mukaan kerta-annos meloksikaamia on ominaisuuksiltaan tehokas hoitamaan vasikoiden nupoutuksen jälkeistä kipua. Meloksikaamin pitkä (24–28 tuntia, antoreitistä riippuen) puoliintumisaika plasmassa parenteraalisen annon jälkeen mahdollistaa pitkäkestoisien kivunlievityksen ja käytännöllisen antovälin kerran vuorokaudessa tai kahden vuorokauden välein. Koska on olemassa viitteitä siitä, että vasikat tuntevat kipua päiviä nupoutuksen jälkeen²⁻¹⁰ ja hyötyisivät siksi jälkikivun hoidosta 3–5 päivänä nupoutuksen jälkeen, hoitava eläinlääkäri voi harkita tapauskohtaisesti nupoutettujen vasikoiden lääkitsemistä meloksikaamilla toistamiseen 48 tuntia toimenpiteen jälkeen. Kipu toimenpiteen jälkeen voi kuitenkin jatkua vieläkin pidempään, mahdollisesti jopa viikkoja¹¹ tai kuukausia.¹² Meloksikaami on hyvin siedetty, kun sitä annetaan vasikoille 0,5–1,5 mg/ kg laskimonsisäisesti 5 päivän ajan, eikä toistuvalla annostelulla ole havaittu vaikutuksia meloksikaamin poistumiseen vasikoiden elimistöstä.³⁶ Tutkittua tietoa nupoutuskivun hoitamisesta toistuvilla injektioilla ei tietojemme mukaan kuitenkaan ole saatavilla. Nupoutuksen aiheuttamasta pidempikestoisesta kivusta, sen ennaltaehkäisystä sekä käytännöllisistä tavoista lievittää sitä tarvitaankin lisää tutkimusta. Samoin mahdollisuuksista ennaltaehkäistä kivulle herkistymistä ja kivun kroonistumista.

KIITOKSET

Tämä kirjallisuuskatsaus on tehty Juliana von Wendtin säätöön Kati Sallalle ja Ann-Helena Hokkaselle myöntämän apu-rahamurvin. Lämmin kiitos!

KIRJOITTAJIEN OSOITTEET

Ann-Helena Hokkanen, ELT, Dip ECAWBM-WSEL
Helsingin yliopisto, TERVA-hanke ann-helena.hokkanen@helsinki.fi

Kati Salla, ELT, kliininen opettaja (anestesiologia), Helsingin yliopisto

Susanna Peiponen, ELL, tuotantoeläinten terveyden- ja sairaanhoidon erikoiseläinlääkäri, Vetcare Finland Oy

LÄHDEKIRJALLISUUS

- Hokkanen AH, Wikman I, Korhonen T, Pastell M, Valros A, Vainio OM ym. Perceptions and practices of Finnish dairy producers on disbudding pain in calves. *J Dairy Sci.* 2015;98:823–31.
- Herskin MS, Nielsen BH. Welfare effects of the use of a combination of local anesthesia and NSAID for disbudding analgesia in dairy calves-reviewed across different welfare concerns. *Front Vet Sci.* 2018;5:117.
- Graf B, Senn M. Behavioural and physiological responses of calves to dehorning by heat cauterization with or without local anaesthesia. *Appl Anim Behav Sci.* 1999;62:153–71.
- Grøndahl-Nielsen C, Simonsen HB, Damkjær Lund J, Hesselholt M. Behavioral, endocrine and cardiac responses in young calves undergoing dehorning with or without the use of sedation and analgesia. *Vet J.* 1999;158:14–20.
- Heinrich A, Duffield TF, Lissemore KD, Squires EJ, Millman ST. The impact of meloxicam on postsurgical stress associated with cautery dehorning. *J Dairy Sci.* 2009;92:540–7.
- Mirra A, Spadavecchia C, Bruckmaier R, Gutzwiller A, Casoni D. Acute pain and peripheral sensitization following cautery disbudding in 1- and 4-week-old calves. *Phys Behav.* 2018;184:248–60.
- Heinrich A, Duffield TF, Lissemore KD, Millman ST. The effect of meloxicam on behavior and pain sensitivity of dairy calves following cautery dehorning with a local anesthetic. *J Dairy Sci.* 2010;93:2450–7.
- Mintline EM, Stewart M, Rogers AR, Cox NR, Verkerk GA, Stookey JM ym. Play behavior as an indicator of animal welfare: Disbudding in dairy calves. *Appl Anim Behav Sci.* 2013;144:22–30.
- Theurer ME, White BJ, Coetzee JF, Edwards LN, Mosher RA, Cull CA. Assessment of behavioral changes associated with oral meloxicam administration at time of dehorning in calves using a remote triangulation device and accelerometers. *BMC Vet Res.* 2012;8:48.
- Adcock SJJ, Cruz DM, Tucker CB. Behavioral changes in calves 11 days after cautery disbudding: Effect of local anesthesia. *J Dairy Sci.* 2020;103:8518–25.
- Adcock SJJ, Tucker CB. Conditioned place preference reveals ongoing pain in calves 3 weeks after disbudding. *NATURE Scientific reports.* 2020;10:3849.
- Casoni D, Mirra A, Suter MR, Gutzwiller A, Spadavecchia C. Can disbudding of calves (one versus four weeks of age) induce chronic pain? *Physiol Behav.* 2019;199:47–55.
- Adcock SJJ, Tucker CB. The effect of disbudding age on healing and pain sensitivity in dairy calves. *J Dairy Sci.* 2018;101:10361–73.
- IASP. International Association for the Study of Pain. Report of International Association for the Study of Pain Subcommittee on taxonomy. *Pain* 1979;6:249–52.
- Adrian D, Papich M, Baynes R, Murrell J, Lascelles BDX. Chronic maladaptive pain in cats: A review of current and future drug treatment options. *Vet J.* 2017;230:52–61.
- Anderson DE, Muir WW. Pain management in cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2005;21:623–35.
- Turk DC, Okifuji A. Pain Terms and Taxonomies of Pain. Kirjassa: Fishman S, Ballantyne, J, Rathmell, J.P, & Bonica, J. J, toim. Bonica's management of pain (5. painos). Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins, 2019, 11–23.
- Stewart M, Stafford KJ, Dowling SK, Schaefer AL, Webster JR. Eye temperature and heart rate variability of calves disbudded with or without local anaesthetic. *Physiol Behav.* 2008;93:78997.
- Rushen J, de Passillé AM. Automated measurement of acceleration can detect effects of age, dehorning and weaning on locomotor play of calves. *Appl Anim Behav Sci.* 2012;139:169–74.
- Stock ML, Baldrige SL, Griffin D, Coetzee JF. Bovine dehorning: Assessing pain and providing analgesic management. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2013;29:103–33.
- Stock ML, Coetzee JF. Clinical pharmacology of analgesic drugs in cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2015;31:113–38.
- Coetzee JF, Mosher RA, KuKanich B, Gehring R, Robert B, Reinbold JB ym. Pharmacokinetics and effect of intravenous meloxicam in weaned Holstein calves following scoop dehorning without local anesthesia. *BMC Vet Res.* 2012;8:153.
- Newton HP, Connor AMO. The Economics of Pain Management. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2013;29:229–50.
- Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg.* 1993;77:362–79.
- Australian Veterinary Association [kotisivu Internetissä]. Policy Compendium on Cattle Health and Welfare, [päivitetty 2004]. <http://www.ava.com.au/policy/84-dehorning-cattle>.
- Baldrige SL, Coetzee JF, Dritz SS, Reinbold JB, Gehring R, Havel J ym. Pharmacokinetics and physiologic effects of xylazine-ketamine-butorphanol administered intramuscularly alone or in combination with orally administered sodium salicylate on biomarkers of pain in Holstein calves following concurrent castration and dehorning. *Am J Vet Res.* 2010;72:1305–17.
- Young AC, Buvanendran A. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Acetaminophen. Kirjassa: Fishman S, Ballantyne, J, Rathmell, J.P, & Bonica, J. J, toim. Bonica's management of pain 5. painos. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins, 2019, 1316–32.
- Svensson CI, Yaksh TL. The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2002;42: 553–83.
- Grosser T, Smyth E, FitzGerald GA. Anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic agents: pharmacotherapy of gout. Kirjassa: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, toim. Goodman & Gilman's manual of pharmacology and therapeutics. 12. painos. New York: McGraw-Hill Medical; 2011, 959–1004.
- Lees P. Analgesics, anti-inflammatory, antipyretic drugs. Kirjassa: Riviere JE, Papich MG, toim. Veterinary pharmacology and therapeutics. 9. painos. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell; 2009, 457–92.
- Stilwell G, Lima MS, Carvalho RC, Broom DM. Effects of hot-iron disbudding, using regional anaesthesia with and without carprofen, on cortisol and behaviour of calves. *Res Vet Sci.* 2012;92:338–41.
- Huber J, Arnholdt T, Möstl E, Gelfert C-C, Drillich M. Pain management with flunixin meglumine at dehorning of calves. *J Dairy Sci.* 2013;96:132–40.
- Pharmaca Fennica Veterinaria, 2019.
- EMA, 1995. Ketoprofen. Summary report. www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500014541.
- EMA, 1999a. Flunixin. Summary report. www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500014324.
- EMA, 1999b. Meloxicam. Summary report. www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500014941.
- EMA, 2004. Carprofen extension to dairy cattle. www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500011417.
- Stock ML, Barth LA, Van Engen NK, Millman ST, Gehring R, Wang C ym. Impact of carprofen administration on stress and nociception responses of calves to cautery dehorning. *J Anim Sci.* 2016;94:542–55.
- Coetzee JF, KuKanich B, Mosher R, Allen PS. Pharmacokinetics of intravenous and oral meloxicam in ruminant calves. *Vet Ther.* 2009;10:E1-E8.
- Mosher RA, Coetzee JF, Cull CA, Gehring R, KuKanich B. Pharmacokinetics of oral meloxicam in ruminant and pruruminant calves. *J Vet Pharmacol Therap.* 2012;35:373–81.
- Fraccaro E, Coetzee JF, Odore R, Edwards-Callaway LN, KuKanich B, Badino P ym. A study to compare circulating flunixin, meloxicam and gabapentin concentrations with prostaglandin E2 levels in calves undergoing dehorning. *Res Vet Sci.* 2013;95:204–11.
- Coetzee JF, Mosher RA, Kohake LE, Cull CA, Kelly LL, Mueting SL ym. Pharmacokinetics of oral gabapentin alone or co-administered with meloxicam in ruminant beef calves. *Vet J.* 2011;190:98–102.
- Murray CF, Duffield TF, Haley DB, Pearl DL, Veira DM, Deelen SM ym. The effect of meloxicam NSAID therapy on the change of vigor, suckling reflex, blood gas measures, milk intake and other variables in newborn dairy calves. *J Vet Sci Anim Husband.* 2016;4:1–13.
- Stewart M, Stookey JM, Stafford KJ, Tucker CB, Rogers AR, Dowling SK ym. Effects of local anesthetic and a nonsteroidal anti-inflammatory drug on pain responses of dairy calves to hot-iron dehorning. *J Dairy Sci.* 2009;92:1512–9.
- Allen KA, Coetzee JF, Edwards-Callaway LN, Glynn H, Dockweiler J, KuKanich B ym. The effect of timing of oral meloxicam administration on physiological responses in calves after cautery dehorning with local anesthesia. *J Dairy Sci.* 2013;96:5194–205.