

Katja Mustonen ja Mari Heinonen

Kivun tunnistaminen ja tulehduskipulääkkeet kivun hoidossa sialla – kirjallisuuskatsaus

Recognising porcine pain and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pigs – Review

YHTEENVETO

Sian kivun hoitoon käytettäviä tulehduskipulääkkeitä ovat asetyylisalisyylihappo, fluniksiinimeglumiini, ketoprofeeni ja meloksikaami. Niiden pääasiallinen vaikutusmekanismi on syklo-oksigenaasientsyymien estovaikutus. Tulehduskipulääkkeet imeytyvät yleensä hyvin, sialla myös suun kautta annettuina. Voimakkaan proteiineihin sitoutumisen takia ne kulkeutuvat hyvin tulehdusnesteeseen, mikä selittää niiden pidemmän vaikutusajan kuin pelkän puoliintumisajan perusteella voitaisiin olettaa. Tulehduskipulääkkeiden teho on sialla osoitettu leikkauksen jälkeisen kivun ja ontuman hoidossa sekä tulehdussairauksissa, kuten aktinobasilloosista ja endotoksemiasta johtuvan kivun hoidossa. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat ruuansulatuskanavan ärsytys ja haavaumat, jotka aiheutuvat prostaglandiinisynteesin estosta.

SUMMARY

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) used in pigs include acetylsalicylic acid, flunixin, ketoprofen and meloxicam. The basic mechanism of action is inhibition of cyclo-oxygenase. NSAIDs have generally good bioavailability in pigs, also after oral dosing. The high degree of protein binding facilitates their distribution into inflammatory exudates, which explains the longer duration of effectiveness than might be predicted from the half life in plasma. Efficacy of NSAIDs in pigs has been proven in treating preoperative pain and lameness as well as pain caused by infectious diseases such as actinobacillosis and endotoxemia. The most common adverse effects are gastrointestinal inflammation and ulceration caused by inhibition of prostaglandin synthesis.

JOHDANTO

Kivun ennaltaehkäisy, tunnistaminen ja hoito ovat tärkeitä eläinten hyvinvoinnin kannalta. Tuotantoeläimet jäävät seuraeläimiä useammin ilman asianmukaista kivunlievitystä.¹ Eläinlääkäreiden keskuudessa sinnittelee käsitys, etteivät tuotantoeläimet ole yhtä herkkiä kivulle kuin pieneläimet.² Kivun tunnistamisen vaikeus aiheuttaa sen, ettei eläimen kipua aina havaita ja tämän vuoksi se jää ilman asianmukaista kivunlievitystä. Eläimille aiheutuva kipu on yleisimpiä esiin nousevia ja tunteita herättäviä eläinten hyvin-

vointiin liittyviä aiheita.³ Eläinten hyvinvointitutkimus ja julkinen keskustelu ohjaavat tuotantoeläinten parissa työskenteleviä tunnistamaan tilanteita, joissa eläimille aiheutuu kipua, sekä tulkitsemaan kipuoireita. Kivunhoidon tarvetta ei saa aliarvioida.

Kipua voidaan hoitaa tulehduskipulääkkeillä, opioideilla, kortikosteroideilla, paikallispuudutteilla, ketamiinilla ja α_2 -agonisteilla.⁴ Kovan, hoitoon vastaamattoman kivun käsittelyssä saattaa eutanasia olla ainoa vaihtoehto.⁵ Eläimen kivun hoidossa tulee huolehtia lääkityksen lisäksi sen muusta hy-

YDINKOHDAT:

- Sian kivunhoidon tarvetta ei tule aliarvioida.
- Lääkityksen lisäksi tulee huolehtia sairaan eläimen muusta hyvinvoinnista.
- Sialla käytettäviä tulehduskipulääkkeitä ovat asetyylisalisyylihappo, fluniksiinimeglumiini, ketoprofeeni ja meloksikaami.
- Yleisimpiä tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksia ovat ruuansulatuskanavan ärsytys ja haavaumat.

vinvoinnista. Suotuisat olosuhteet lisäävät kivunsietokykyä.⁵ Sairas eläin tulee siirtää sairaskarsinaan, jossa sille voidaan tarjota mahdollisimman hyvät olot. Riittävä kuivitus, sopiva lämpötila ja mahdollisuus syömiseen ja juomiseen ilman kilpailua edistävät paranemista.⁵

Tässä kirjallisuuskatsauksessa keskitytään kivun tunnistamiseen sekä tulehduskipulääkkeiden käyttöön sian kivun hoidossa.

KIVUN TUNNISTAMINEN

International Association for the Study of Pain määrittelee kivun ”todelliseen tai uhkaavaan kudostuhoon liittyvänä epämiellyttävänä aistimuksena ja tunneperäisenä elämyksenä”.⁶ Määritelmä edellyttää sanallista kykyä ilmaista kipua.⁷ Elämillä kipu voidaan paremmin määrittää perustuen sen aiheutamiin käyttäytymismuutoksiin. Zimmermann⁸ määrittelee kivun eläimillä seuraavasti: ”todellisesta tai uhkaavasta vauriosta aiheutuva epämiellyttävä aistinvarainen kokemus, joka aikaansaa suojaavia motorisia ja autonomisia reaktioita, johtaa opittuun välttämiskäyttäytymiseen ja saattaa muuttaa eläinlajikohtaista ominaista käyttäytymistä sosiaalinen käyttäytymisen mukaan lukien”. Haastavaksi eläinten kivun hoidon tekee, ettei aina tiedetä, aiheutuuko kivusta tunnistettavia oireita, jolloin eläimelle voidaan taata riittävä kivunlievitys.⁵ Pitkäkestoista kipua pystytään arvioimaan käyttäytymismuutosten lisäksi mittaamalla normaalien elintoimintojen muutoksia, kuten painon laskua tai rehunkulutusta.³ Akuutissa kivussa voidaan mitata fysiologisia vasteita, kuten plasman kortisolipitoisuutta tai sydämen sykettä.⁷ Mikään näistä oireista ei kuitenkaan liity yksinomaan kipuun tai todista kivun olemassaoloa.⁹ Yleisesti voidaan olettaa eläimen tuntevan kipua sairauksissa ja vammoissa, jotka ovat kivuliaita ihmiselle.¹⁰ Toisi-



KUVA 1 FIGURE

Tuki- ja liikuntaelinsairaudet sekä vammat ovat yleisiä kivun aiheuttajia sialla.

Locomotor disorders are common causes of pain in pigs.

naan kivun olemassaolo pystytään varmistamaan vain sillä, että oireet poistuvat kipulääkityksellä.⁷

Epänormaalin käyttäytymisen tunnistaminen edellyttää kyseisen eläinlajin normaalin käyttäytymisen tuntemista. Myös rotujen ja yksilöiden välillä on eroja kipukäyttäytymisessä.⁵ Kipuoireet vaihtelevat kivun aiheuttajan ja voimakkuuden perusteella.⁸ Pitkäaikaisen kivun oireet eroavat äkillisen kivun aiheuttamista oireista.¹¹

Terve sika on aktiivinen ja utelias laumaeläin, joka luonnostaan elää muutaman emakon ja niiden jälkeläisten muodostamissa ryhmissä.¹² Ryhmässä on selvä arvojärjestys ja arvoasteikossa alempana oleva eläin alistuu ja väistää vahvempaa yksilöä, jos siihen on mahdollisuus.¹³ Ryhmän eläimet pyrkivät syömään ja lepäämään yhtä aikaa. Sialla kivun tunnistaminen ei ole helppoa. Kipeä eläin

on apea, vaisu, makailee tavallista enemmän ja eristäytyy muusta laumasta.¹⁴ Ruokahalu on heikentynyt ja sika on haluton liikkumaan. Tavallisesti terve sika vastustaa käsittelyä, mutta sairaas eläin ei kykene siihen vaan alistuu käsitteilyyn. Ääntely ja ilmeet poikkeavat terveen eläimen vastaavista.¹⁵

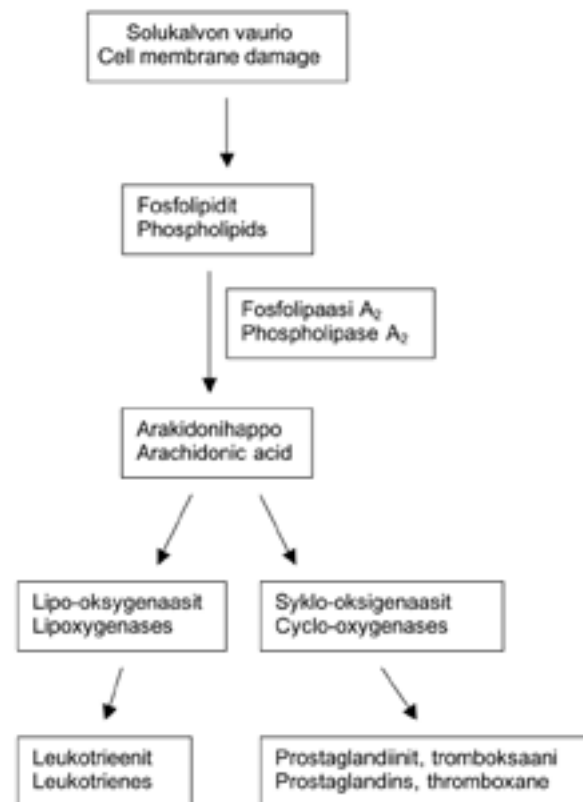
TULEHDUSKIPULÄÄKKEET KIVUN HOIDOSSA

Sian tulehduskipulääkkeitä ovat injektiovalmisteista fluniksiinimeglumiini, ketoprofeeni ja meloksiikaami. Sialle ei ole yhtään myyntiluvallista suun kautta annettavaa valmistetta. Asetyyliisalisyylihapon käyttöön on määräaikainen erityislupa. Lihan varoaika on 0 vuorokautta. Kaskadisäännön perusteella voidaan muille tuotantoeläinlajeille myyntiluvallisia suun kautta annettavia valmisteita käyttää sialla. Kai-

kista sialla käytettävistä injektiovalmisteista on saatavilla naudalle tai hevoselle myyntiluvallinen suun kautta annettava valmiste.

Tulehduskipulääkkeiden pääasiallinen vaikutusmekanismi on syklo-oksigenaasientsyymin (COX) estovaikutus, mikä vähentää prostaglandiinien tuotantoa (kuva 2).¹¹ Niillä on myös sekä perifeerisiä että sentraalisia vaikutusmekanismeja, jotka vaihtelevat eri lääkeaineilla.¹⁶ Ne voivat estää muidenkin arakidonihappoentsyymien, kuten lipo-oksigenaasin, sekä bradykiniinin muodostumista.^{16,17} Prostaglandiinit toimivat kivun ja tulehduksen välittäjäaineina.^{16,17} Ne laajentavat pieniä valtimoita ja toimivat hiussuonten läpäisevyyden lisäämisessä synergiasa muiden välittäjäaineiden kanssa.¹⁶ Prostaglandiinit eivät itse toimi ärsykkeinä kipuhermopäätteille, mutta ne herkistävät hermopäätteitä muiden välittäjäaineiden vaikutukselle.¹⁶ Vaurioituneessa kudoksessa ärsyke, joka normaalisti on kivuton, muuttuu kivuliaaksi. Ilmiötä kutsutaan allodyniksi ja prostaglandiinit osallistuvat sen syntymiseen.¹⁶ Tulehduskipulääkkeet alentavat kuumetta sekä prostaglandiinisynteesin eston kautta että vaikuttamalla suoraan hypotalamuksen lämmönsäätelykeskukseen.¹⁸

Farmakokineettisiltä ominaisuuksiltaan eri tulehduskipulääkeaineilla on joitakin samankaltaisia ominaisuuksia.¹⁶ Parenteraalisilla antotavoilla imeytyminen on yleisesti ottaen hyvä, yksimahaisilla myös suun kautta annettuna.^{4,16} Tulehduskipulääkkeet sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin ja siten niiden jakautumistilavuus on pieni.^{4,19} Voimakkaan proteiineihin sitoutumisen takia ne kulkeutuvat hyvin tulehdusnesteseen, mikä selittää niiden pidemmän vaikutusajan tulehtuneessa kudoksessa kuin puoliintumisaajan perusteella voitaisiin olettaa.^{4,16} Lääkeaineilla on selkeitä eläinla-



KUVA 2 FIGURE

Prostaglandiinien, tromboksaanin ja leukotrieenien muodostuminen arakidonihaposta solukalvon vaurion seurauksena.¹⁹

The production of prostaglandins, thromboxane and leukotrienes from arachidonic acid as a result of cell membrane damage.

jikohtaisia eroja eliminoitumisessa ja puoliintumisajassa eikä annostasoja tai -välejä tulisi yleistää eläinlajien välillä.^{4,11,16,19} Vastasyntyneillä eläimillä tulehduskipulääkkeiden eliminaatio on yleensä hitaampaa ja puoliintumisaikat pidemmät kuin vanhemmilla eläimillä.¹⁶

Asetyyლისისყილიჰაპო

Asetyyლისისყილიჰაპო suosittel- laan annettavan suun kautta sialle 10 mg/kg 4–8 tunnin välein.^{11,17,20} Se imeytyy hyvin sian ruuansula- tuskanavasta.²⁰ Asetyyლისისყილიჰა- pon puoliintumisaika on 6 tuntia ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan noin tunnin kulu- essa suun kautta annostelusta.²¹ Asetyyლისისყილიჰაპო tehoa sian kivun hoidossa on tutkittu vähän.

Kerta-annos 22 mg/kg suun kautta puoli tuntia ennen kastraatiota oli tehoton.²²

Fluniksiinimeglumiini

Fluniksiinimeglumiinin annossuosi- tus sialle on 2,2 mg/kg lihaksensi- säisesti kerran vuorokaudessa 1–3 vuorokauden ajan. On myös suo- siteltu puolta pienempää annosta kahdesti vuorokaudessa.²³ Lääke- aineen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan alle puolessa tunnissa lihaksensisäisen pistoksen jälkeen annoksella 2,2 mg/kg.²³ Puoliin- tumisaika on 9 tuntia ja hyväksi- käytettävyyttä yli 70 %.²³ Fluniksii- nimeglumiinin farmakokineettiset ominaisuudet ovat lähes samat annoksella 1,1 mg/kg, ainoastaan huippupitoisuus plasmassa on pie-

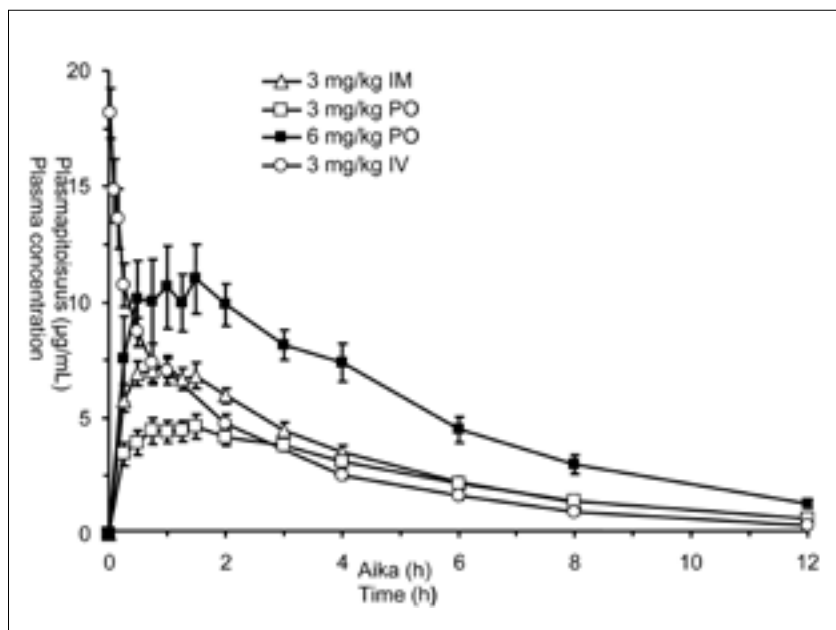
nempi.²³ Suun kautta annostellun fluniksiinimeglumiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu.

Kokeellisessa *E. coli* -endotoksiinilla ja *Pasteurella multocida* -bakteerilla aiheutetussa keuhko- ja keuhkoputken tulehduksessa fluniksiinimeglumiinilla ei saavutettu etua pelkkään antibioottihoitoon verrattuna.²⁴ Kokeellisessa *Actinobacillus pleuropneumonia* -tartunnassa fluniksiinimeglumiinia saaneiden ja kontrolliryhmän rehunkulutuksessa ei ollut eroa.²⁵ Molemmissa edellä mainituissa tutkimuksissa annos oli 2 mg/kg 2–3 vuorokauden ajan.

Ketoprofeeni

Ketoprofeenin annos on 3 mg/kg lihaksensisäisesti kerran vuorokaudessa korkeintaan 3 vuorokauden ajan. Ketoprofeenin pitoisuus sian plasmassa suonensisäisen, lihaksensisäisen ja suun kautta annostelun jälkeen on esitetty kuvassa 3.²⁶ Lihaksensisäisellä antotavalla puoliintumisaika on 3 tuntia ja hyväksikäytettävyys lähes 100 %.²⁶ *E. coli* -endotoksiinille altistetuilla porsailla tehdyn annosmäärityskokeen perusteella suositeltu annos suun kautta on sialla 2 mg/kg.²⁷ Ketoprofeenin puoliintumisaika annoksella 3 mg/kg suun kautta on sialla hieman pidempi (3,5 h) kuin lihaksensisäisellä antotavalla ja hyväksikäytettävyys yhtä hyvä.²⁶ Lääkkeen anto rehun seassa voi hidastaa imeytymistä.²⁸

Ketoprofeenilla lääkityillä porsailla oli lääkitsemättömiä parempi ruokahalu kokeellisessa *Actinobacillus pleuropneumoniae* -tartuntakokeessa.²⁵ Ketoprofeenia käytettiin annoksella 3 mg/kg kaksi kertaa vuorokauden välein. Yliopistollisessa tuotantoeläinsairaalassa tehdyn kenttäkokeen alustavien tulosten perusteella 2 mg/kg suun kautta viiden päivän ajan tehosi emakon ontuman hoidossa lumelääkitystä paremmin. Lopulliset tulokset julkaistaan niiden valmistuttua.



KUVA 3 FIGURE

Ketoprofeenin pitoisuus sian plasmassa lihaksensisäisen, suonensisäisen ja suun kautta annostelun jälkeen.²⁶

Ketoprofen plasma concentrations in pigs after intramuscular, intravenous and oral administration.

Meloksikaami

Meloksikaamin annos sialle on 0,4 mg/kg kerta-annoksena lihaksensisäisesti. Annos voidaan uusia vuorokauden kuluttua. Meloksikaamin puoliintumisaika sialla on 2,5 tuntia, maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan noin puolessa tunnissa ja lihaksensisäisen annon hyväksikäytettävyys on lähes 100 %.²⁹ Suositusannos perustuu endotoksiinille altistetuilla vierotetuilla porsailla tehtyyn kokeeseen.³⁰ Pikkuporsailla (paino 3–8 kg) on kokonaispuhdistuma alhaisempi kuin vierotetuilla porsailla, mikä saattaa aiheuttaa lääkeaineen kumuloitumisen elimistöön.³¹ Suun kautta annettuna meloksikaami imeytyy hyvin minisioilla. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3 tunnissa ja puoliintumisaika on 8 tuntia.³²

Suositusannoksella annettu meloksikaami lievensi oireita porsailla, joille oli annettu *E. coli* -endotoksiinia.³³ Kastraatiokivun hoidossa meloksikaamin teho

on riippuvainen annoksesta eikä suositusannoksella välttämättä saada aikaan kipua lieventävää vaikutusta. Lihaksensisäisellä kerta-annoksella 1 mg porsasta kohden, mikä vastaa annosta 0,67 mg/kg, ei veren kortisolipitoisuuksissa tai eläinten ääntelyssä ollut merkitsevää eroa lääkityn ja kontrolliryhmän välillä.³⁴ Annoksella 2 mg/kg saatiin merkitsevä ero kontrolliryhmään tutkittaessa veren kortisolipitoisuutta, joka ei eronnut meloksikaamia saaneilla eläimillä kastroimattomien kontrollieläinten arvoista.³⁵ Suonensisäisesti annettu 1 mg/kg meloksikaamia lievitti tehokkaasti leikkauksen jälkeistä kipua.³⁶ Ei-infektiivisen ontuman hoidossa meloksikaamin teho ohjeannoksella oli parempi kuin lumelääkkeen.³⁷ Eläimet lääkittiin 1 tai 2 vuorokauden ajan sen mukaan, miten voimakkaita oireet olivat.

Haittavaikutukset

Tulehduskipulääkkeille tyypilli-

set haittavaikutukset aiheutuvat prostaglandiinisynteesin estosta.¹⁹ Kyseessä on systeemivaikutus, joka ilmenee kaikilla antotavoilla.¹⁸ Syklo-oksigenaasientsyymiä esiintyy kolmea eri tyyppiä, COX-1:tä, COX-2:ta ja COX-3:a.¹⁶ Tulehduskipulääkkeiden vaikutus kohdistuu kahteen ensin mainittuun. COX-1-entsyymiä esiintyy lähes kaikissa kudoksissa ja sillä on merkittävä vaikutus elimistön normaalin homeostaasin ylläpitoon vaikuttavien prostaglandiinien synteesiin.¹⁶ Se on osallisena myös tulehdusreakti-ossa ja kivussa.³⁸ COX-2 indusoituu tulehduksessa.¹⁶ Sitä on normaalisti vain hermokudoksessa, munuaisissa ja lisääntymiselimissä.³⁸ COX-1:n vaikutusta estävien lääkeaineiden aiheuttamia haittavaikutuksia ovat ruuansulatuskanavan haavaumat ja pidentynyt verenvuotoaika, kun taas lääkkeet, jotka estävät kumpaa tahansa COX-tyyppiä saattavat aiheuttaa munuaisvaurion.³⁸ Kivumainen, hypovolemia ja korkea ikä altistavat munuaisvauriolle.³⁸ COX-2:ta estävät lääkeaineet saattavat hidastaa luunmurtumien ja haavojen paranemista ja niillä voi olla vaikutuksia normaaleihin lisääntymistoimintoihin.¹⁶

Tulehduskipulääkkeiden vaikutukset eri COX-tyyppisiin vaihtelevat. Meloksikaamin estovaikutus kohdistuu ensisijaisesti COX-2:een, kun taas asetyylisalisyylihappo, fluniksiinimeglumiini ja ketoprofeeni ovat ensisijaisesti COX-1:tä estäviä.^{39,40} Lääkeaineen selektiivisyydellä eri COX-tyyppisiin ei ole merkitystä lääkityksen kliiniseen tehoon, mutta se vaikuttaa lääkeaineesta aiheutuvien haittojen yleisyyteen.³⁸ Lääkkeiden yhteisvaikutuksella ei tavallisesti oleteta olevan merkitystä 3–4 puoliintumisajan jälkeen. Tulehduskipulääkkeillä eivät vaikutukset kudostasolla kuitenkaan ole aina suoraan verrannollisia lääkeaineen puoliintumisaikoihin plasmassa.³⁸ Haittavaikutusten ehkäisemiseksi tulisiikin pitää vähintään 5 vuorokauden väli vaihdet-

taessa tulehduskipulääkeaineesta toiseen.³⁸ Asetyylisalisyylihapon käytön jälkeen tulisi väliä pitää jopa viikko, koska lääkkeellä on verihitaleiden aggregaatioon palautumaton estovaikutus.³⁸

Tulehduskipulääkkeet ovat heikkoja happoja ja ne saattavat ärsyttää mahan limakalvoa paikallisesti.¹⁹ Salisylaattit aiheuttavat happojen diffundoitumista takaisin ruuansulatuskanavaan aiheuttaen mukoosaa paikallisia vaurioita.¹⁹

Lääkkeiden kudosärsyttävyydestä on myös suuria eroja. Meloksikaamin on todettu aiheuttavan lihaksensisäisesti annettuna fluniksiinimeglumiinia vähemmän vakavia kudosvaurioita sialla.⁴¹ Muiden tulehduskipulääkkeiden kudosärsyttävyydestä ei kirjallisuudesta löydy vertailevia tutkimuksia sialla.

KIRJALLISUUS

1. Hellyer P, Frederick C, Lacy M, Salman W, Wagner AE. Attitudes of veterinary medical students, house officers, clinical faculty, and staff toward pain management in animals. *J Am Vet Med Assoc.* 1999;214:238–44.
2. Raekallio M, Heinonen K, Kuussaari J, Vainio O. Pain alleviation in animals: attitudes and practices of Finnish veterinarians. *Vet J.* 2003;165:131–5.
3. Weary D, Niel L, Flower FC, Fraser D. Identifying and preventing pain in animals. *Appl Anim Behav Sci.* 2006;100:64–76.
4. Nolan AM. Pharmacology of analgesic drugs. Kirjassa: Flecknell PA, Waterman-Pearson A, toim. Pain management in animals. Lontoo: Saunders; 2000, 21–52.
5. Short CE. Fundamentals of pain perception in animals. *Appl Anim Behav Sci.* 1998;59:125–33.
6. International Association for the Study of pain [kotisivu internetissä]. IASP Pain terminology, [päivitetty marraskuun 2007]. www.iasp-pain.org.
7. Rutherford K. Assessing pain in animals. *Anim Welf.* 2002;11:31–53.
8. Zimmermann M. Behavioural investigations of pain in animals. Kirjassa: Duncan IJH, Molony V, toim. Assessing pain in animals. Luxemburg: Euroopan unionin komissio; 1986, 16–27.
9. Anil SS, Anil L, Deen J. Challenges of pain assessment in domestic animals. *J Am Vet Med Assoc.* 2002;220:313–9.
10. Wall PD. Defining pain in animals. Kirjassa: Short CE, van Poznak A, toim. Animal pain. New York: Churchill-Livingstone; 1991, 63–79.
11. Otto KA, Short CE. Pharmaceutical control of pain in large animals. *Appl Anim Behav Sci.* 1998;59:157–69.
12. Graves HB. Behavior and ecology of wild and feral swine (*Sus scrofa*). *J Anim Sci.* 1984;58:482–92.
13. Jensen P, Wood-Gush DGM. Social interactions in a group of free-ranging sows. *Appl Anim Behav Sci.* 1984;12:327–37.
14. Nolen RS. Welfare on the farm: Treating pain and distress in food animals. *J Am Vet Med Assoc.* 2001;219:1657.
15. Dobromylskyj P, Flecknell PA, Lascelles BD, Livingston A, Taylor P, Waterman-Pearson A. Pain assessment. Kirjassa: Flecknell PA, Waterman-Pearson A, toim. Pain management in animals. Lontoo: Saunders; 2000, 53–79.
16. Lees P, Landoni MF, Giraudel J, Toutain PL. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *J Vet Pharmacol Ther.* 2004;27:479–90.
17. Jenkins WL. Pharmacologic aspects of analgesic drugs in animals: an overview. *J Am Vet Med Assoc.* 1987;191:1231–40.
18. Kalso E, Vainio A. Kivun hoitomuodot. Kirjassa: Kalso E, Vainio A, toim. Kipu. Jyväskylä: Duodecim; 2004, 127–208.
19. Boothe DM. The analgesic, antipyretic, anti-inflammatory drugs. Kirjassa: Adams HR, toim. Veterinary pharmacology and therapeutics. Ames, USA: Iowa State University Press, 2001, 432–49.
20. Davis LE. Clinical pharmacology of salicylates. *J Am Vet Med Assoc.* 1980;176:65–6.
21. Davis LE, Westfall BA. Species differences in biotransformation and excretion of salicylate. *Am J Vet Res.* 1972;33:1253–62.
22. McGlone JJ, Nicholson RI, Hellman JM, Herzog DN. The development of pain in young pigs associated with castration and attempts to prevent castration-induced behavioral changes. *J Anim Sci.* 1993;71:1441–6.

23. Yu Z, Jiang C, Guo Y, Hu Y, Chen D. Pharmacokinetics of flunixin meglumine after intravenous and intramuscular administration in pigs. *Agr Sci China* 2007;6:1396–401.
24. Halloy D, Cambier C, Gustin PG. Efficacy of ceftiofur and flunixin in the early treatment of bronchopneumonia in weaners. *Vet Rec.* 2006;158:291–6.
25. Swinkels JM, Pijpers A, Vernooy JC, Van Nes A, Verheijden JH. Effects of ketoprofen and flunixin in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *J Vet Pharmacol Ther.* 1994;17:299–303.
26. Raekallio MR, Mustonen KM, Heinonen ML, Peltoniemi OA, Sakkinen MS, Peltoniemi SM ym. Evaluation of bioequivalence after oral, intramuscular, and intravenous administration of racemic ketoprofen in pigs. *Am J Vet Res.* 2008;69:108–13.
27. Mustonen K, Banting A, Raekallio M, Heinonen M, Peltoniemi O, Vainio O. Dose determination study for oral ketoprofen in pigs challenged with *E. coli* endotoxin. *Proceedings of the 20th IPVS Congress*; 22–26.6.2008; Durban, South Africa.
28. Larsen C, Jensen BH, Olesen HP. Bioavailability of ketoprofen from orally administered ketoprofen-dextran ester prodrugs in the pig. *Acta Pharm Nord.* 1991;3:71–6.
29. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EPARs for authorised medicinal products for veterinary use. Metacam scientific discussion, [päivitetty kesäkuu 2008]. <http://www.emea.europa.eu/vetdocs/PDFs/EPAR/metacam/032397en6.pdf>.
30. Schmidt H, Banting A. Meloxicam (Metacam) for the alleviation of inflammatory conditions in swine—selection of an effective dose. *Proceedings of the 16th International Pig Veterinary Society Congress*; 17–20.9.2000; Melbourne, Australia.
31. Fosse TK, Haga HA, Hormazabal V, Haugejorden G, Horsberg TE, Ranheim B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meloxicam in piglets. *J Vet Pharmacol Ther.* 2008;31:246–52.
32. Busch U, Schmid J, Heinzel G, Schmaus H, Baierl J, Huber C ym. Pharmacokinetics of meloxicam in animals and the relevance to humans. *Drug Metab Dispos.* 1998;26:576–84.
33. Friton GM, Schmidt H, Schrodll W. Clinical and anti-inflammatory effects of treating endotoxin-challenged pigs with meloxicam. *Vet Rec.* 2006;159:552–7.
34. Kluivers-Poodt M, Robben SRM. Effect of lidocaine and/or meloxicam on the physiological and vocal response of piglets during castration. *Proceedings of the 20th IPVS Congress*; 22–26.6, 2008; Durban, Etelä-Afrikka.
35. Heinritzi K, Zoels S, Ritzmann M. Possibilities of pain-reduction in castration of piglets. *Proceedings of the 19th IPVS Congress*; 2006. Kööpenhamina.
36. Reyes L, Tinworth KD, Li KM, Yau DF, Waters KA. Observer-blinded comparison of two nonopioid analgesics for postoperative pain in piglets. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002;73:521–8.
37. Friton G, Philipp H, Schneider T, Kleemann R. Investigation on the clinical efficacy and safety of meloxicam (MetacamReg.) in the treatment of non-infectious locomotor disorders in pigs. *Berl Münch Tierarzt.* 2003;116:421–6.
38. Lascelles BD, McFarland JM, Swann H. Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. *Vet Ther.* 2005;6:237–51.
39. Brideau C, Van Staden C, Chan CC. In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs, and cats. *Am J Vet Res.* 2001;62:1755–60.
40. Streppa HK, Jones CJ, Budsberg SC. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in canine blood. *Am J Vet Res.* 2002;63:91–4.
41. Magyan T, Glávits R. Clinical comparison of tissue tolerance of Meloxicam 20 mg injectable and flunixin injectable in pigs. *Pig Journal* 2007;59:112–24.

KIRJOITTAJIEN OSOITTEET

Katja Mustonen, ELL
Vetcare Oy, PL 26
04601 Mäntsälä
katja.mustonen@vetcare.fi
pub. 020 144 3372

Mari Heinonen, ELT, dosentti
Helsingin yliopisto, eläinlääketieteellinen tiedekunta
Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen laitos, Saarentaus