



## Faktorer som styr upptag och utsöndring av läkemedel hos häst

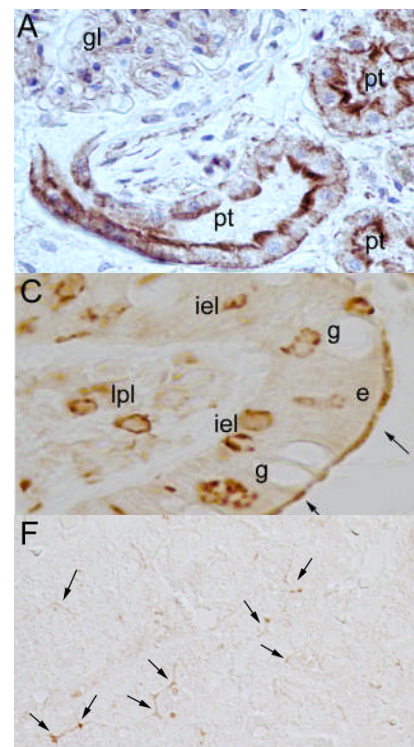
Projektnamn: Studier av transportproteiner som har betydelse för upptag och omsättning av läkemedel hos häst  
Projektledare: Pia Larsson, Avd. f patologi, farmakologi o toxikologi, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU  
År: 2005, 2006, 2007  
Kontaktperson: Pia Larsson, 018-67 16 81, pia.larsson@bvf.slu.se

Den mängd läkemedel som kan verka i kroppen är beroende av hur mycket som tas upp och hur mycket som bryts ner och utsöndras. Detta brukar man kalla för omsättning av främmande ämnen. Dessa processer styrs av enzymer och transportproteiner. Hur ett läkemedel omsätts i kroppen skiljer sig mellan olika djurslag och även mellan olika individer inom samma djurslag. Skillnader i omsättningen kan vara orsakad av att enzymerna och transportproteinerna är olika duktiga på att ta hand om läkemedel. Denna skillnad kan dels beror på den genetiska variationen men också på vilken miljö hästarna lever i, vad de äter etc. Det har visat sig att många läkemedels omsättning i kroppen är beroende både av ett transportprotein som heter P-glykoprotein (P-gp) och av ett enzym som heter cytokrom P450-enzymet 3A (CYP3A). P-gp och CYP3A verkar ofta i samklang med varandra och deras aktivitet i olika vävnader regleras via samma regleringsmekanismer. Således kan samtidig tillförsel av flera läkemedel medföra att omsättningshastigheten förändras så att önskad effekt uteblir eller att man får biverkningar. Information om sådana interaktioner börjar förekomma i läkemedelsfirmornas produktresuméer.

Ett syfte med undersökningarna har varit att hos häst undersöka förekomst och uttryck av P-gp och CYP3A i slemhinnorna i tarmen och i de övre andningsvägarna, samt i njuren och levern. Vi har även studerat hur effektivt CYP3A bryter ner ämnen och hur detta korrelerar med förekomsten av vissa hjälpproteiner som förser CYP3A med elektroner. Om flera läkemedel ges samtidigt kan dessa påverka varandras omsättning i kroppen. Vi studerade hur upptag och utsöndring av antihistaminerna fexofenadin och cetirizin påverkas av avmaskningsmedlet ivermektin.

Våra undersökningar visade att transportproteinet P-gp finns uttryckt i höga nivåer i lever, njure och i början av tunntarmen hos häst. Detta tyder på att P-gp har en viktig funktion för hur mycket av ett läkemedel som kan tas upp via tarmen, och för hur snabbt det utsöndras ur kroppen. Försöken där hästar behandlades med antihistaminerna fexofenadin eller cetirizin samtidigt som de fick avmaskningsmedel visade att upptag och elimination av påverkades.

Resultaten visade att tarmslemhinnan innehåller höga nivåer av enzymet CYP3A. Även i epitelet som bekläder luftvägarna har detta enzym en mycket hög aktivitet.



Figuren visar var transportproteinet P-gp (färgat brunt) finns i njuren (A), tunntarmen (C) och levern (F) på häst.



Resultaten av undersökningarna utgör underlag för att avgöra att rätt dos läkemedel ges till häst. Dock behövs mer kunskaper om förekomst och aktivitet av olika transportproteiner och enzymer för att man bättre ska förstå hur läkemedel eller andra främmande ämnen omsätts och kan interagera med varandra.

### Vetenskapliga referenser

Olsén L, Ingvast-Larsson C, Larsson P, Broström H, Bondesson U, Sundqvist M, Tjälve H. (2006) Fexofenadine in horses: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and effect of ivermectin pre-treatment. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 29, 129-135.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2885.2006.00724.x>

Olsén, L, Ingvast-Larsson C, Bondesson U, Broström H, Tjälve H, Larsson P. (2007) Cetirizine in horses: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and effect of ivermectin pretreatment. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 30, 194-200. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2885.2007.00850.x>

Tydén E, Olsén L, Tallkvist J, Tjälve H, Larsson P. (2008) Cytochrome P450 3A, NADPH cytochrome P450 reductase and cytochrome b(5) in the upper airways in horse. *Res Vet Sci.* Aug; 85(1): 80-5. Epub 2007 Nov 5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2007.09.012>

Tydén E, Tallkvist J, Tjälve H and Larsson P.(2008) P-glycoprotein in intestines, liver, kidney and lymphocytes in horse. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 32, 167–176, doi: 10.1111/j.1365-2885.2008.01017.x.

*Det här projektet har fått anslag från Stiftelsen Svensk Hästforskning. Det här är en populärvetenskaplig sammanfattning av den slutrapport som forskarna skrivit efter forskningsprojektets slut. Mer information kan fås direkt från forskarna själva eller från Stiftelsen Svensk Hästforskning, [www.hastforskning.se](http://www.hastforskning.se).*