

Klinička primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova u pasa



O. Smolec*, M. Pita, F. Božić, J. Šuran, M. Lipar, M. Pećin,
B. Toholj, E. Oster, N. Ivkić i P. Dmitrović

Sažetak

U ovom radu opisana je klinička primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSPUL) u pasa. Razvojem veterinarske medicine i porastom broja pacijenata, nesteroidni protuupalni lijekovi postali su gotovo nezamjenjivi u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Najčešće se primjenjuju u ortopedskih pacijenata, kako u perioperativnom razdoblju, tako i u dugoročnom liječenju različitih stanja, a posebno važnu ulogu imaju u liječenju osteoartritisa pasa. Njihova uporaba ograničena je njihovim štetnim učinkom. Zahvaljujući mnogobrojnim kliničkim istraživanjima provedenim na ljudima i životinjama, danas nam je poznato da su nuspojave ove skupine lijekova primarno vezane uz oštećenja probavnog sustava, bubrega i jetre. Razvojem novih,

selektivnih COX-2 inhibitora, povećao se njihov sigurnosni profil. U ovom radu prikazana je usporedba postojećih NSPUL-a te smjernice o njihovoj uporabi, kao i mehanizmi nastanka štetnih učinaka. Do danas je objavljeno vrlo malo kliničkih istraživanja koja opisuju liječenje pasa s već postojećom bolesti bubrega, probavnog sustava ili jetre NSPUL-ovima, stoga ovim pacijentima treba pristupati s maksimalnim oprezom; prije početka terapije svakako trebamo tražiti suglasnost vlasnika te im objasniti potencijalne rizike ovakvog liječenja, a kad god je to moguće valja pribjeći nekoj drugoj, sigurnijoj metodi medikamentozne terapije.

Ključne riječi: NSPUL; ciklooksigenaza; osteoartritis; nuspojave

Uvod

U zadnjim desetljećima došlo je do velikog porasta u kliničkoj primjeni nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSPUL), kako u humanoj, tako i u veterinarskoj medicini. Mnogi od

lijekova registrirani su za korištenje u ljudi, a neki se isključivo koriste za liječenje veterinarskih pacijenata. Koliko su NSPUL-ovi popularni u veterinarskoj medicini, najbolje pokazuje podatak

Dr. sc. Ozren SMOLEC*, dr. med. vet., (dopisni autor, e-mail: osmolec@vef.hr), docent, Maša PITA, studentica, dr. sc. Frane BOŽIĆ, dr. med. vet., redoviti profesor, dr. sc. Jelena ŠURAN, dr. med. vet., docentica, dr. sc. Marija LIPAR, dr. med. vet., znanstvena savjetnica, dr. sc. Marko PEĆIN, dr. med. vet., docent, Ena OSTER, studentica, Petra DMITROVIĆ, dr. med. vet., asistentica, Niko IVKIĆ, student, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska; dr. sc. Bojan TOHOLJ, dr. med. vet., izvanredni profesor, Poljoprivredni fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

da godišnji trošak liječenja pasa ovom skupinom lijekova u Sjedinjenim Američkim Državama premašuje 130 milijuna američkih dolara, a ta brojka raste za dodatnih 13% svake godine, iako je za uporabu u veterinarskoj praksi registrirano tek šest NSPUL-ova (karpofen, meloksikam, tepoksalin, firokoksib, derakoksib i etodolak) (Innes, 2010.).

Na tržištu postoji široki spektar ovih lijekova koje razvrstavamo u skupine prema njihovoj kemijskoj strukturi. Velika većina NSPUL-ova su slabe organske kiseline, primjenjuju se najčešće peroralnim putem, a apsorpcija je dobra, osim kod tepoksalina i firokoksiba (Homer i sur., 2005., Lees, 2009.). U kliničkoj praksi NSPUL-ove možemo koristiti samostalno, ali i u kombinaciji s nekim drugim analgetikom izbora. Derakoksib se, primjerice, primjenjuje peroralno uz obrok, ali je učinkovit i kada ga pacijentima dajemo nakon gladovanja. NSPUL-i se izlučuju bubrežima, ali isto tako u manjoj mjeri i putem žuči i reapsorpcijom u crijevima. Način eliminacije ovih lijekova uvelike je vrsno specifičan u životinja. Enterohepatička cirkulacija u procesu izlučivanja može povećati rizik od oštećenja crijeva primjenom ovih lijekova u pasa, pa je tako danas poznato kako ibuprofen i indometacin mogu biti potencijalno ulcerogeni. Obično se vežu za plazmatske proteine i to najviše uz albumine, u opsegu od čak 99%.

Mehanizam djelovanja

Mehanizam protuupalnog djelovanja karakterističan za skupinu nesteroidnih protuupalnih lijekova jest inhibicija djelovanja enzima ciklooksigenaze (COX), a samim time i sinteze prostaglandina (PG). Uz taj glavni i najznačajniji mehanizam borbe protiv upale, mnogi od njih djeluju na dodatne različite načine: inhibiraju kemotak-

siju, dovode do smanjenog stvaranja interleukina 1, slobodnih radikala i superoksida, a većina njih su reverzibilni enzimski blokatori. U samim počecima uporabe ovih lijekova koristili su se stariji oblici čija je selektivnost za COX-2 u odnosu na COX-1 slaba i nepotpuna. Noviji selektivni oblici COX-2 inhibitora ne narušavaju funkciju trombocita, djelotvornost im je jednaka kao u starijih neselektivnih lijekova, dok je sigurnost njihove primjene u vidu potencijalnih oštećenja probavnog sustava donekle povećana. Ipak, valja naglasiti da selektivni COX-2 inhibitori mogu prouzročiti pojavu hipertenzije i edema u pacijenata, tako da sa svim skupinama ovih lijekova treba postupati savjesno, imajući na umu da može doći do raznih oštećenja i smanjenja funkcije kardiovaskularnog sustava.

Nadalje, svi NSPUL-ovi djeluju analgetski, antipiretski i protuupalno, smanjujući vazodilataciju te inhibirajući agregaciju trombocita dok istovremeno smanjuju osjetljivost krvnih žila na histamin i bradikinin. Posljedično tome svaki NSPUL može djelovati hepatotoksično, nefrotoksično te izazavati brojna oštećenja u probavnom sustavu (dugotrajna i ponavljana uporaba u ljudi može povećati rizik od karcinoma kolona) (Lees, 2009.).

Unatoč njihovom relativno kratkom poluživotu u plazmi, mnogi nesteroidni protuupalni lijekovi uspješno ostvaruju svoje ciljno djelovanje, čak i ako ih apliciramo tek jednom dnevno, zbog svoje sposobnosti da se zadržavaju u tkivima dugo vremena nakon aplikacije. Ovaj se fenomen objašnjava povećanom koncentracijom proteina u transudatu na mjestu upale i nižim pH na mjestu upale nego u plazmi (što omogućuje difuziju lijeka kroz lipidne membrane i postizanje farmakološkog učinka). Ključna karakteristika farmakokinetike NSPUL-a jest postizanje niske koncentracije u tkivima s najvećom perfuzijom krvi

kako bi se njihovom pravovremenom eliminacijom izbjegla oštećenja vitalnih organa, a istovremeno zadržavanje visoke koncentracije u perifernim tkivima koja i dalje djeluje analgetski i protuupalno. Zbog toga je njihova primjena vrlo jednostavna, a učinak dugotrajan, što objašnjava njihovu široku primjenu u humanoj i veterinarskoj medicini. (Papich, 2008.).

Ciklooksigenaze u organizmu nalazimo u dva oblika: COX-1 i COX-2. Oba izoenzima su membranski vezana, no dok je COX-1 široko rasprostranjena po čitavom tijelu, COX-2 nalazimo u znatno manjim količinama, a njena je proizvodnja potaknuta djelovanjem upalnih medijatora na onim mjestima u organizmu na kojima je došlo do oštećenja tkiva i stvaranja upalne reakcije (Lascalles i sur., 2009.).

U procesu upalnog odgovora organizma dolazi do stvaranja arahidonske kiseline djelovanjem fosfolipaze, a u idućem koraku izoenzimi COX-1 i COX-2 kataliziraju stvaranje prostaglandina iz prije spomenute arahidonske kiseline. Količine i međusoban omjer COX-1 i COX-2 razlikuju se od životinje do životinje i pojedinog organskog sustava. Tako, primjerice, u probavnom sustavu pasa pod normalnim okolnostima možemo naći veće količine COX-1, dok proizvodnja COX-2 ne započinje prije stvaranja upalnog odgovora. COX-3 pronađena je samo u cerebralnom korteksu pasa (Chandrasekharan i sur., 2002.). Zbog relativno niskih koncentracija i male aktivnosti, uloga, kao i fiziološki učinci COX-3 u pasa, zasad ostaju nepoznati (Kis i sur., 2005., Lucas i sur., 2005.).

COX-1 proizvodi brojne eikozanoide, od kojih su najznačajniji PG_{E_2} i tromboksan A_2 (Simmons i sur., 2004.). COX-1 u njenom konstitutivnom obliku također nalazimo u cerebralnom korteksu, gdje zbog njene inhibicije dolazi do središnjeg analgetskog i antipiretskog učinka

NSPUL-ova (Braga, 1990.). PG_{E_2} izravno je odgovoran za mnoga fiziološka događanja u organizmu, primjerice za vazodilataciju, pojačanu proizvodnju sluzi u probavnom sustavu i smanjenu sekreciju želučane kiseline. Tromboksan A_2 prije svega regulira agregaciju trombocita i stvaranje krvnog ugruška. COX-2 isto tako proizvodi određeni broj eikozanoida, a osim PG_{E_2} proizvodi i prostaciklin PG_{I_2} i 15-epi-lipoksin A4. PG_{I_2} nastaje u endotelijalnim stanicama te inducira vazodilataciju i inhibira agregaciju trombocita, stvarajući na taj način učinak suprotan tromboksanu. PG_{E_2} proizveden od strane COX-2 djeluje na isti način kao prethodno spomenut PG_{E_2} koji proizvodi COX-1. Zbog toga će selektivni NSPUL-ovi imati antikoagulirajući efekt. PG_{I_2} možemo pronaći i u probavnom sustavu gdje ima gastroprotektivnu ulogu sličnu onoj koju vrši PG_{E_2} . PG_{E_2} i PG_{I_2} također povećavaju sekreciju i inhibiraju resorpciju natrija te reguliraju protok klorida u bubrežima (Simmons i sur., 2004.).

Nadalje, stimuliraju otpuštanje renina te reguliraju protok krvi, kao i protok krvi kroz same bubrege u pasa. Konstitutivni oblik COX-2 nalazimo i u dorzalnom rogu kralježnične moždine gdje doprinosi širenju nociceptivnog osjećaja boli, a njena inhibicija može rezultirati središnjim analgetskim učinkom (Malmberg i Yaksh, 1992., Nishiyama, 2006.). Proizvodnja COX-2 bit će daleko veća u ozljeđenim i oštećenim tkivima te će PG_{E_2} i PG_{I_2} senzibilizirati periferne nociceptore za prijenos osjećaja boli. Lipoksini su posebna vrsta eikozanoida koji proizvode specifičan protuupalni efekt te se pretpostavlja kako njihovo otpuštanje modificira upalni odgovor (Parkinson, 2006.).

Postoje najmanje tri metabolička puta povezana s proizvodnjom lipoksina, a jedan od njih je 15-epi-lipoksin A4 i B4 (produkti COX-2), poznati i kao

acetilsalicilnom kiselinom potaknuti lipoksini. Zbog toga neki stručnjaci tvrde kako acetilsalicilna kiselina ima nepobitan štetan učinak na probavni sustav pasa, inhibirajući na ovaj način životno važne gastroprotektivne mehanizme potaknute od strane COX-2 (Papich, 2008.). Put 5-lipooksigenaze (5-LOX) u kaskadi arahidonske kiseline proizvodi mnoštvo leukotriena (Bertolini i sur., 2001.). Djelovanje leukotriena u organizmu povezano je s vazokonstrikcijom, povećanim permeabilitetom krvnih žila, bronhokonstrikcijom te privlačenjem upalnih stanica (neutrofila, limfocita i eozinofila). Proizvodnja leukotriena u probavnom sustavu može biti povećana prilikom aplikacije neselektivnih COX inhibitora upravo zbog premošćivanja LOX puta arahidonske kiseline (Rainsford, 1993.). Inhibicija LOX puta arahidonske kiseline i posljedično stvaranje leukotriena širem probavnog sustava znatno je smanjeno primjenom neselektivnih COX inhibitora u pacijenata u odnosu na štetne učinke koji bi se potencijalno očitovali prilikom primjene neselektivnih COX inhibitora (Rainsford, 1999.).

NSPUL-ovi odobreni za kliničku primjenu u pasa

Trenutno za potrebe kliničkog liječenja u pasa koristimo sljedeće NSPUL-ove: karprofen, derakoksib, etodolak, firokoksib, mavarokoksib, meloksikam, fenilbutazon, robenakoksib i tepoksalin. U samim počecima kliničke primjene NSPUL-ova u veterinarskih pacijenata koristio se i aspirin, čija je uporaba u međuvremenu ukinuta. Najbolji i najsigurniji pokazatelji sigurnosti lijeka za kliničku uporabu u pojedinim pacijenata, su, kao što je već spomenuto, kontrolirane kliničke studije gdje se promatra i bilježi učinkovitost lijeka kao i sve njegove moguće nuspojave.

Kada govorimo o veterinarskim pacijentima, točnije psima, vrlo je važno i neizostavno da u takvim kliničkim studijama sudjeluje veći broj pasa koji potječu iz različitih geografskih područja, koji su različite dobi i pasmine te koji boluju od različitih bolesti. Samo na takav način možemo dobiti potpun i egzaktno uvid u djelovanje ispitivanog lijeka. Od gore navedenih veterinarskih lijekova svi su u kliničkim studijama (osim fenilbutazona) pokazali slične nuspojave bez obzira na njihovu COX selektivnost.

Kontraindikacije i potencijalne interakcije s drugim lijekovima

Kao što je već prethodno spomenuto u uvodnom dijelu, NSPUL-ovi se u kliničkoj praksi mogu koristiti samostalno ili u kombinaciji s nekim drugim analgetikom ili, općenito govoreći, lijekom iz neke druge skupine čija je primjena važna u liječenju već postojeće bolesti. Kao što je to uobičajeno u bilo kojem slučaju dugotrajnog medikamentoznog liječenja, prije početka same terapije savjesni kliničar ne smije propustiti od vlasnika uzeti detaljnu anamnezu, a potom pažljivo obaviti klinički pregled životinje te na kraju provesti sve laboratorijske pretrage koje bi mogle biti korisne za liječenje (npr. analiza urina, analiza krvne slike). Sve navedene pretrage potrebno je, u određenim vremenskim periodima, ponavljati i tijekom terapije da bi se dobio kompletno uvid u zdravstveno stanje pacijenta te procijenili pravovremeno njegovu reakciju na propisano liječenje.

Ovakva nam praksa omogućava prekid, dopunu ili izmjenu protokola liječenja u slučaju da pacijent na prvotno propisanu terapiju ne reagira na očekivani način ili da propisana terapija u bilo kojem smislu ugrožava njegovo zdravlje. Nakon što su poduzete sve mjere

opreza, terapija može započeti. Ukoliko se u praksi odlučimo za primjenu nekog NSPUL-a, nije naodmet imati na umu određene kontraindikacije i interakcije do kojih može doći pri uporabi lijekova iz ove skupine. NSPUL-ovi mogu utjecati na liječenje hipertenzije te je dokazano kako u ljudi poništavaju učinak ACE inhibitora koji se koriste za sniženje krvnog tlaka, a koje koristimo i u veterinarskoj medicini (Webster, 1985., Morgan i Anderson, 2003.). Drugo istraživanje (Loboz i Shenfield, 2005.) spominje mogućnost bubrežne ozljede u pacijenata sa smanjenom bubrežnom funkcijom kod istovremene primjene ACE inhibitora i NSPUL-ova. Vezano uz tu temu, objavljeno je samo jedno istraživanje koje daje odgovor zdravih pasa na paralelnu terapiju ACE inhibitorima i NSPUL-ovima (Fusellier i sur., 2005.), a koje nije dokazalo potencijalne interakcije. Valja naglasiti da je ono bilo provedeno na malom uzorku od svega 12 životinja. Još 1977. godine pokazalo se da aspirin smanjuje diuretički učinak furosemda u pasa (Berg i Loew, 1977.).

Kombinacija NSPUL-ova s glukokortikoidima može rezultirati velikim oštećenjima sluznice probavnog sustava. Paralelno liječenje prednizolonom i ketoprofenom ili meloksikamom proizuči oštećenje bubrega, gastrointestinalne mukoze i smanjenje funkcije trombocita (Narita i sur., 2007.). Primjena acetilsalicilne kiseline u kombinaciji sa selektivnim COX-2 inhibitorom može dovesti do vrlo ozbiljnih oštećenja probavnog sustava u pasa (Fiorucci i sur., 2002.).

Djelovanje nesteroidnih protuupalnih lijekova na probavni sustav pasa

Godine kliničke primjene neselektivnih nesteroidnih protuupalnih lijekova, kao i popratna istraživanja

provedena na brojnim vrstama domaćih životinja, pokazala su kako je neminovna popratna pojava kliničkog liječenja ovim lijekovima oštećenje probavnog sustava. NSPUL-ovi prouzročie izravnu štetu u probavnom sustavu iritacijom mukoze želudca i crijeva, a neizravno inhibicijom PG_{E2} . Ostali mehanizmi njihovog djelovanja putem kojih dolazi do oštećenja sluznice probavnog trakta su povećana proizvodnja leukotriena, inhibicija PG_{12} te inhibicija acetilsalicilnom kiselinom potaknutih lipoksina. Mnogi u kliničkoj praksi korišteni NSPUL-ovi su po svom sastavu slabe kiseline koje, ukoliko su pacijentu aplicirane peroralno, izazivaju iritaciju sluznice želudca. Toksičnost za probavni sustav može se objasniti pojavom izravne, nespecifične iritacije koju izazivaju ovi lijekovi ili može biti posljedica različitih biokemijskih i farmakoloških mehanizama putem kojih dolazi do inhibicije ciklooksigenaze (Hawkey i Skelly, 2002.). Prostaglandini u mukozi želudca i duodenuma imaju zaštitnu ulogu. Inhibicijom djelovanja ciklooksigenaze povećava se mogućnost oštećenja sluznice probavnog sustava zbog kočenja djelovanja njegovih zaštitnih mehanizama – izlučivanja citoprotektivne sluzi i bikarbonata te promjene biokemijskog sastava sluzi (Kauffman, 1989.). Mnoge studije pokazuju da do takvih oštećenja može doći i u početnom dijelu tankoga crijeva, posebice putem izlučivanja žučnih kiselina u duodenum. Želudčane lezije zamijećene su nakon devedesetodnevnog peroralnog liječenja pasa različitim NSPUL-ovima (karprofen, etodolak, flunixin meglumin i ketoprofen) (Luna i sur., 2007.). Pritom valja naglasiti da su želudčane erozije i krvarenja često praćena anemijom i hipoproteinemijom posljedično gubitku krvi i proteina u organizmu liječenih životinja (Adams i sur., 1969., Lanis i sur., 2003.).

Noviji veterinarski NSPUL-ovi imaju mnogo manju tendenciju izazivanja

oštećenja probavnog sustava nego što je to bio slučaj s acetilsalicilnom kiselinom, ketoprofenom, fenilbutazonom i fluniksonom (Luna i sur., 2007.). Ta promjena u načinu djelovanja može biti objašnjena nepotpunom inhibicijom COX-1, koja će u probavnom sustavu i dalje proizvoditi dostatnu količinu PG_{E2} za održavanje gastroprotektivne uloge. Ipak, do danas nisu provedena relevantna istraživanja koja bi potvrdila ovakav mehanizam djelovanja. Ono što jest potvrđeno, jest činjenica da će noviji, COX-2 selektivni inhibitori, imati manje nuspojava u vidu oštećenja sluznice želuca i crijeva nego što je to prethodno bio slučaj s neselektivnim COX inhibitorima koji su svojim djelovanjem u organizmu u potpunosti opstruirali funkciju oba COX izoenzima.

Želudčane ulceracije nastale kao posljedica liječenja pacijenata NSPUL-ovima najčešće su zamijećene u pilorusu te proksimalnom dijelu duodenuma (Stanton i Bright, 1989., Dow i sur., 1990., Lascelles i sur., 2005.). Jedno od novijih istraživanja (Goodman i sur., 2009.) pokazalo je kako su selektivni COX-2 inhibitori u kliničkoj praksi opasniji za primjenu u pasa s već postojećim oštećenjima probavnog sustava nego što su to stariji, COX neselektivni NSPUL-ovi. Zbog toga je potrebno obratiti posebnu pozornost u slučajevima kada pacijente s već postojećim oštećenjem probavnog sustava liječimo NSPUL-ovima. Isto vrijedi za pacijente koji su u trenutku primanja NSPUL-a već pod terapijom koja uključuje glukokortikoide (deksametazon, prednizon...) jer su oni zbog već postojeće terapije rizična skupina kod koje gotovo neizbježno može doći do lezija u probavnom sustavu posljedično primjeni i djelovanju COX inhibitora (Dow i sur., 1990., Boston i sur., 2003., Lascelles i sur., 2005., Narita i sur., 2007.).

Djelovanje i štetni učinci nesteroidnih protuupalnih lijekova na jetru pasa

Štetne učinke primjene NSPUL-ova na jetru pasa možemo podijeliti na intrinzičnu (toksičnost ovisna o dozi) i idiosinkratičnu (toksičnost neovisna o dozi) (Mensching i Volmer, 2009.) toksičnost. Do pojave intrinzične toksičnosti dolazi ukoliko pas odjednom unese veliku količinu NSPUL-a (ovdje često govorimo o mjesečnoj dozi lijeka), što se obično događa nesretnim slučajem. S druge strane, idiosinkratičnu toksičnost tumačimo kao štetan učinak NSPUL-a na jetru životinje kada je za nju primijenjena točno propisana doza lijeka, koja pod uobičajenim uvjetima ne bi smjela izazvati nuspojave.

Firokoksib je često povezan s pojavom masne jetre u mladih pasa, dok jedno istraživanje spominje pojavu hepatotoksikoze nakon kombinirane primjene karprofena *per os* i subkutane aplikacije meloksikama (Nakagawa i sur., 2005.). U istraživanju koje je proučavalo učinak dugoročne primjene različitih NSPUL-ova na jetru pasa (karprofen, etodolak, fluniksini, ketoprofen i meloksikam) (Luna i sur., 2007.), pronađene su tek manje i klinički beznačajne promjene u biokemijskim varijablama seruma pasa. Sva za sad dostupna istraživanja upućuju na činjenicu da dugotrajno liječenje NSPUL-ovima nije povezano s pojavom hepatocelularne toksičnosti u pasa te preporučuju pažljivo promatranje svakog pacijenta tijekom ranih stadija primjene NSPUL-a (Lascelles i sur., 2005.).

Djelovanje NSPUL-a na bubrege

Prostaglandini koji potječu od ciklooksigenaze bitno utječu na zbijanja

u bubrežima, modulirajući protok krvi kroz bubrege te brzinu glomerularne filtracije (Hao i Breyer, 2008.). Metaboliti COX-2 reguliraju ekskreciju natrija, otpuštanje renina te održavanje brzine glomerularne filtracije (Yang i sur., 1998.). Ukoliko pacijent svojom prehranom unosi velike količine soli, bubrežna medularna COX-2 potiče izlučivanje natrija i održavanje krvnog tlaka (Zewde i Mattson, 2004.). Prostaglandini imaju važnu ulogu u regulaciji krvnog tlaka. Stoga inhibicija COX-1 i COX-2 smanjuje pritisak na portalni krvotok kao i visceralni priljev krvi iz portalne vene (Tsugawa i sur., 1999.). Prostaglandini utječu i na otpuštanje renina iz bubrega. Niske plazmatske koncentracije renina dokazane su u miševa kod kojih je zamijećen deficit izoenzima COX-2 (Kim i sur., 2007.). Učinci propisanih doza veterinarskih NSPUL-a na protok krvi u bubrežima i distribuciju protoka krvi kroz bubrežni korteks do danas nisu opširnije istraživani u životinjskih vrsta, pa tako ni u pasa. Jedna od najvažnijih uloga PG_{E_2} jest održavanje bubrežne perfuzije u stanjima hipovolemije kada može doći do sekundarne ozljede bubrega posljedično primjeni NSPUL-a koji će inhibirati sintezu ciklooksigenaze, a samim time i proizvodnju PG_{E_2} (Feigen i sur., 1976., Budsberg, 2009.). Potvrđeno je kako selektivni COX-2 NSPUL-ovi znatno smanjuju plazmatske koncentracije renina te pomažu u regulaciji i smanjenju krvnog tlaka (Wang i sur., 1999., Cheng i sur., 2001.). U pasa treba oprezno postupati kod primjene neselektivnih NSPUL-ova jer u pojedinih pacijenata može doći do razvitka bubrežne papilarne nekroze (Khan i Alden, 2002.). Prijavljeni slučajevi nefropatija povezanih s NSPUL-ovima u pasa obično su povezani s aplikacijama vrlo visokih doza NSPUL-ova, ali inače mogu biti povezani s drugim štetnim čimbenicima koji će dodatno doprinijeti bolesti bubrega (dehidracija, loše odrađena anestezija prilikom operativ-

nih zahvata, šok i već postojeće bubrežne bolesti). Pretpostavlja se da u pasa i štakora lakše dolazi do kemijskog oštećenja i toksičnosti kod primjene NSPUL-ova zbog smanjenog protoka krvi kroz bubrege u odnosu na druge životinjske vrste i ljude (Khan i sur., 2002.).

Eksperimentalna istraživanja pokazala su da selektivnost NSPUL-ova ne utječu bitno na njihove nuspojave u vidu oštećenja bubrega. Drugim riječima, selektivni COX-2 inhibitori u ovom slučaju neće biti sigurniji za uporabu od neselektivnih COX inhibitora koji će blokirati djelovanje oba izoenzima (Harirforoosh i Jamali, 2005.).

Kasnija su istraživanja (Luna i sur., 2007.) ustvrdila da nakon devedesetodnevne primjene karprofena, fluniksina, etodolaka, ketoprofena i meloksikama u zdravih pasa nisu nađeni znakovi bilo kakvog oštećenja u bubrežima (za analizu su bili uzeti uzorci mokraće i izvršena je biokemijska analiza seruma). Iz svega navedenog proizlazi da dugoročna primjena propisanih doza NSPUL-ova u zdravih, normovolemičnih pasa ne bi smjela rezultirati nuspojavama u smislu oštećenja bubrega te će u većini takvih slučajeva doći tek do klinički beznačajnih promjena u funkciji samih bubrega (Pollmeier i sur., 2006., Raekallio i sur., 2006., Ryan i sur., 2006., Autefage i Gosselin, 2007., Mansa i sur., 2007.).

Uloga NSPUL-ova u dugoročnom liječenju osteoartrisa u pasa

Osteoartritis je teško ortopedsko stanje koje prije svega karakterizira upala, bolnost pogođenog zgloba te posljedična šepavost. Posredstvom patoloških promjena u tkivu zgloba dolazi do djelomičnog ili potpunog gubitka zglobne hrskavice. Bolest je u novije vrijeme toliko proširena da se pretpostavlja kako čak 20% pasa starijih od godinu dana boluje

od nekog oblika osteoartritis (Johnston, 1997.). Za osteoartritis ne postoji lijek, niti postoji uniformno rješenje koje bi kliničari mogli ponuditi vlasnicima oboljelih životinja. Obično nastojimo životinji olakšati bol i omogućiti veći opseg kretanja primjenom različitih farmakoloških pripravaka i fizioterapije. Vlasnicima često savjetujemo promjenu postojećeg režima prehrane, budući da je zбоg smanjenog kretanja vrlo važno da pacijent ne dobiva na težini jer će to rezultirati dodatnim pritiskom na već oboljeli i nefunkcionalan zglob.

Osim navedenog, mnogi se vlasnici odlučuju i za neke od alternativnih metoda liječenja. U vrlo teškim slučajevima vlasnicima se može ponuditi i opcija operativnog zahvata. Ipak, od svih gore nabrojanih rješenja, kliničari se u svakodnevnoj praksi diljem svijeta najbrže i najčešće odlučuju za farmakološku terapiju NSPUL-ovima ili nekim drugim analgeticima kako bi se životinji što žurnije i efikasnije olakšala nastala bol te kako bi joj se omogućilo daljnje liječenje kod fizioterapeuta. Ovisno o samom kliničaru koji je zadužen za liječenje i propisivanje terapije, protokoli liječenja za ove ortopedske pacijente uvelike se razlikuju te danas ne postoje uniformni principi doziranja NSPUL-ova. I dok se neki odlučuju pacijente tretirati po potrebi, odnosno u stanjima kada je bol veoma izražena ili kad dolazi do pogoršanja, mnogi se pak odlučuju za neprekidnu, kontinuiranu terapiju koja životinji omogućuje lakše kretanje te usporava tijek nastanka patoloških promjena kao i progresiju bolesti (Pelletier i sur., 1999., 2004.), ali isto tako dovodi pacijenta u neposrednu opasnost od mogućih štetnih učinaka lijekova o kojima je već bilo govora.

Zaključak

Razvojem veterinarske medicine i porastom broja pacijenata, nesteroidni

protuupalni lijekovi postali su gotovo nezamjenjivi u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Najčešće se primjenjuju u ortopedskih pacijenata, kako u perioperativnom razdoblju, tako i u dugoročnom liječenju različitih stanja, a posebno važnu ulogu imaju u liječenju osteoartritis pasa. Tijekom godina dolazi do znatnog pomaka u razumijevanju farmakokinetike i farmakodinamike ove skupine lijekova te se razvojem novih, COX-2 selektivnih inhibitora, uvelike povećao njihov sigurnosni profil u odnosu na prije korištene COX neselektivne NSPUL-ove kao što je acetilsalicilna kiselina. Danas nam je poznato da su nuspojave ove skupine lijekova primarno vezane uz oštećenja probavnog sustava, bubrega i jetre. Svojim protuupalnim djelovanjem inhibiraju regenerativne i reparativne procese u zglobu, stoga njihova redovita primjena u pacijenata koji boluju od osteoartritis i dalje ostaje predmet rasprave. Ipak, noviji COX-2 selektivni inhibitori uzrokuju mnogo manja oštećenja u probavnom sustavu nego što je to bio slučaj sa starijim COX neselektivnim inhibitorima.

Prije početka svake terapije uputno je obaviti detaljan klinički pregled životinje, kao i sve dodatne laboratorijske pretrage te po potrebi terapiju korigirati uzevši u obzir odgovor pacijenta na prije poduzeto liječenje, a uvijek imajući na umu moguće interakcije NSPUL-ova s drugim skupinama lijekova. Do danas je objavljeno vrlo malo kliničkih istraživanja koja opisuju liječenje pasa s već postojećom bolesti bubrega, probavnog sustava ili jetre NSPUL-ovima. Stoga ovim pacijentima treba pristupati s maksimalnim oprezom; prije početka terapije svakako trebamo tražiti suglasnost vlasnika te im objasniti potencijalne rizike ovakvog liječenja, a kad god je to moguće valja pribjeći nekoj drugoj, sigurnijoj metodi medikamentozne terapije.

Literatura

- ADAMS, S. S., R. G. BOUGH, E. E. CLIFFE, B. LESSEL and R. F. N. MILLS (1969): Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 15, 310-330.
- AUTEFAGE, A. and J. GOSSELLIN (2007): Efficacy and safety of the long-term oral administration of carprofen in the treatment of osteoarthritis in dogs. *Revue. Med. Vet.* 158, 119-127.
- BERG, K. J. and D. LOEW (1977): Inhibition of furosemide-induced natriuresis by acetylsalicylic acid in dogs. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 37, 125-131.
- BERTOLINI, A., A. OTTANI and M. SANDRINI (2001): Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. *Pharmacol. Res.* 44, 437-450.
- BOSTON, S. E., N. M. M. MOENS, S. A. KRUTH and E. P. SOUTHORN (2003): Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa to determine the safety of short-term concurrent administration of meloxicam and dexamethasone in healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.* 64, 1369-1375.
- BRAGA, P. C. (1990): Ketoprofen: i.c.v. injection and electrophysiological aspects of antinociceptive effect. *Eur. J. Pharmacol.* 184, 273-280.
- BUDSBERG, S. C. (2009): Review of NSAIDs: COX selectivity and systemic effects beyond analgesia. *Proceedings.* <http://veterinarycalendar.dvm360.com/review-nsaids-cox-selectivity-and-systemic-effects-proceedings>. (accessed 30 July 2018).
- CHANDRASEKHARAN, N. V., H. DAL, K. L. T. ROOS, N. K. EVANSON, J. TOMSIK, T. S. ELTON and D. L. SIMMONS (2002): COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 13926-13931.
- CHENG, H. F., J. L. WANG, M. Z. ZHANGS, S. W. WANG, A. MCKANNA and R.C. HARRIS (2001): Genetic deletion of COX-2 prevents increased renin expression in response to ACE inhibition. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 280, F449-F456.
- DOW, S. W., R. A. ROSYCHUK, A. E. MCCHESENEY and C. R. CURTIS (1990): Effects of flunixin and flunixin plus prednisone on the gastrointestinal tract of dogs. *Am. J. Vet. Res.* 51, 1131-1138.
- FEIGEN, L. P., E. KLAINER, B. M. CHAPNICK and P. J. KADOWITZ (1976): The effect of indomethacin on renal function in pentobarbital-anesthetized dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 198, 457-463.
- FIORUCCI, S., O. MENEZES DE LIMA Jr., A. MENCARELLI, B. PALAZZETTI, E. DISTRUTTI, W. MCKNIGHT, M. DICAY, L. MA, M. ROMANO, A. MORELLI and J. L. WALLACE (2002): Cyclooxygenase-2-derived lipoxin A₄ increases gastric resistance to aspirin-induced damage. *Gastroenterology* 123, 1598-1606.
- FUSELLIER, M., J. C. DESFONTIS, S. MADEC, F. GAUTIER, L. MARESCAUX, M. DEBAILLEUL and M. GOGNY (2005): Effect of tepoxalin on renal function in healthy dogs receiving an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 28, 581-586.
- GOODMAN, L., B. TORRES, J. PUNKE, L. REYNOLDS, A. SPEAS, A. ELLIS and S. BUDSBERG (2009): Effects of Firocoxib and Tepoxalin on Healing in a Canine Gastric Mucosal Injury Model. *J. Vet. Intern. Med.* 23, 56-62.
- HAO, C. M. and M. D. BREYER (2008): Physiological regulation of prostaglandins in the kidney. *Annu. Rev. Physiol.* 70, 357-377.
- HARIRFOROOSH, S. and F. JAMALI (2005): Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs with varying extent of COX-2 – COX-1 selectivity on urinary sodium and potassium excretion in the rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 83, 85-90.
- HAWKEY, C. J. and M. M. SKELLY (2002): Gastrointestinal safety of selective COX-2 inhibitors. *Curr. Pharm. Des.* 8, 1077-1089.
- HOMER, L. M., C. R. CLARKE and A. J. WEINGARTEN (2005): Effect of dietary fat on oral bioavailability of tepoxalin in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 28, 287-291.
- INNES, J. F., J. CLAYTON and B. D. X. LASCELLES (2010): Review of the safety and efficacy of long-term NSAID use in the treatment of canine osteoarthritis. *Vet. Rec.* 166, 226-230.
- JOHNSTON, S. A. (1997): Osteoarthritis: Joint Anatomy, Physiology, and Pathobiology. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 27, 699-723.
- KAUFFMAN, G. (1989): Aspirin-Induced Gastric Mucosal Injury: Lessons Learned From Animal Models. *Gastroenterology* 96, 606-614.
- KHAN, K. N. M. and C. L. ALDEN (2002): Kidney. In: Haschek, W. M., Rousseaux, C. G., Wallig, M. A. (Eds.): *Handbook of Toxicological Pathology*, 2nd ed. Academic Press, San Diego, CA, (255-330).
- KHAN, K. N. M., S. K. PAULSON, K. M. VERBURG, J. B. LEFKOWITH and T. M. MAZIASZ (2002): Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibition in the kidney. *Kidney Int.* 61, 1210-1219.
- KIM, S. M., L. CHEN, D. MIZEL, Y. G. HUANG, J. P. BRIGGS and J. SCHNERMANN (2007): Low plasma renin and reduced renin secretory responses to acute stimuli in conscious COX-2-deficient mice. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 292, F415-F422.
- KIS, B., J. A. SNIPES and D. W. BUSIJA (2005): Acetaminophen and the Cyclooxygenase-3 Puzzle: Sorting out Facts, Fictions, and Uncertainties. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 315, 1-7.
- LANAS, A., J. PANÉS and J. M. PIQUÉ (2003): Clinical Implications of COX-1 and/or COX-2 Inhibition for the Distal Gastrointestinal Tract. *Curr. Pharm. Des.* 9, 2253-2266.
- LASCELLES, B. D. X., A. T. BLIKSLAGER, S. M. FOX and D. REECE (2005): Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002–2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 227, 1112-1117.

28. LEES, P. (2009): Analgesic, Antiinflammatory, Antipyretic Drugs. In: Riviere, J. E., Papich, M. G. (eds): *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, 9th ed. Wiley-Blackwell, Ames, IA, USA, (457-492).
29. LOBOZ, K. K. and G. M. SHENFIELD (2005): Drug combinations and impaired renal function – the 'triple whammy'. *Brit. J. Clin. Pharm.* 59, 239-243.
30. LUCAS, R., T. D. WARNER, I. VOJNOVIC and J. A. MITCHELL (2005): Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclo-oxygenase. *FASEB J.* 19, 635-637.
31. LUNA, S. P. L., A. C. BASTILIO, P. V. M. STEAGALL, L. P. MACHADO, F. Q. MOUTINHO, R. K. TAKAHIRA and C. V. S. BRANDAO (2007): Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixinmeoglumine, ketoprofen and meloxicam in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 68, 258-264.
32. MALMBERG, A. B. and T. L. YAKSH (1992): Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 257, 1276-1279.
33. MANSA, S., E. PALMER, C. GRONDHAL, L. LONAAS and G. NYMAN (2007): Long-term treatment with carprofen of 805 dogs with osteoarthritis. *Vet. Rec.* 160, 427-430.
34. MENSCHING, D. and P. VOLMER (2009): Toxicology Brief: managing acute carprofentoxicosis in dogs and cats. *Vet Med.* <http://veterinarymedicine.dvm360.com/vetmed/Medicine/Toxicology-Brief-Managing-acute-carprofen-toxicosi/ArticleStandard/Article/detail/608397> (accessed 31 July 2018).
35. MORGAN, T. and A. ANDERSON (2003): The Effect of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Blood Pressure in Patients Treated With Different Antihypertensive Drugs. *J. Clin. Hypertens.* 5, 53-55.
36. NAKAGAWA, K., T. YAMAGAMI and N. TAKEMURA (2005): Hepatocellular toxicosis associated with the alternate administration of carprofen and meloxicam in a siberian husky. *J. Vet. Med. Sci.* 67, 1051-1053.
37. NARITA, T., R. SATO, K. MOTOISHI, K. TANI, Y. NAITO and S. HARA (2007): The Interaction between Orally Administered Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Prednisolone in Healthy Dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 69, 353-363.
38. NISHIYAMA, T. (2006): Analgesic effects of intrathecally administered celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in the tail flick test and the formalin test in rats. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 50, 228-233.
39. PAPICH, M. G. (2008): An Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Small Animals. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 38, 1243-1266.
40. PARKINSON, J. F. (2006): Lipoxin and Synthetic Lipoxin Analogs: An Overview of Anti-Inflammatory Functions and New Concepts in Immunomodulation. *Inflamm. Allergy Drug Targets* 5, 91-106.
41. PELLETIER, J. P., D. LAJEUNESSE, G. HILAL, D. JOVANOVIĆ, J. C. FERNANDES and J. MARTEL-PELLETIER (1999): Carprofen reduces the structural changes and the abnormal subchondral bone metabolism of experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis. Cartil.* 7, 327-328.
42. PELLETIER, J. P., C. BOILEAU, J. BRUNET, M. BOILY, D. LAJEUNESSE, P. REBOUL, S. LAUFER and J. MARTEL-PELLETIER (2004): The inhibition of subchondral bone resorption in the early phase of experimental dog osteoarthritis by licofelone is associated with a reduction in the synthesis of MMP-13 and cathepsin K. *Bone* 34, 527-538.
43. POLLMEIER, M., C. TOULEMONDE, C. FLEISHMAN and P. D. HANSON (2006): Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet. Rec.* 159, 547-551.
44. RAEKALLIO, M.R., A.K. HIELM-BJORKMAN, J. KEJONEN, H. M. SALONEN and S. M. SANKARI (2006): Evaluation of adverse effects of long-term orally administered carprofen in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 15, 876-880.
45. RAINSFORD, K. D. (1993): Leukotrienes in the pathogenesis of NSAID-induced gastric and intestinal mucosal damage. *Agents Actions* 39, C24-C26.
46. RAINSFORD, K. D. (1999): Profile and mechanisms of gastrointestinal and other side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am. J. Med.* 107, 27-35.
47. RYAN, W. G., K. MOLDAVE and D. CARITHERS (2006): Clinical effectiveness and safety of a new NSAID, firocoxib: A 1,000 dog study. *Vet. Ther.* 7, 119-126.
48. SIMMONS, D. L., R. M. BOTTING and T. HLA (2004): Cyclooxygenase isozymes: The biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol. Rev.* 56, 387-437.
49. STANTON, M. E., and R. M. BRIGHT (1989): Gastroduodenal ulceration in dogs. Retrospective study of 43 cases and literature review. *J. Vet. Intern. Med.* 3, 238-244.
50. TSUGAWA, K., M. HASHIZUME, S. MIGOU, F. KISHIHARA, H. KAWANAKA, M. TOMIKAWA and K. SUGIMACHI (1999): A selective cyclooxygenase-2 inhibitor, NS-398, may improve portal hypertension without inducing gastric mucosal injury. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 14, 642-651.
51. WANG, J. L., H. F. CHENG and R. C. HARRIS (1998): Cyclooxygenase-2 inhibition decreases renin content and lowers blood pressure in a model of renovascular hypertension. *Hypertension* 34, 96-101.
52. WEBSTER, J. (1985): Interactions of NSAIDs with diuretics and beta-blockers mechanisms and clinical implications. *Drugs* 30, 32-41.
53. YANG, T., I. SINGH, H. PHAM, D. SUN, A. SMART, J. B. SCHNERMANN and J. P. BRIGGS (1998): Regulation of cyclooxygenase expression in the kidney by dietary salt intake. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 274, F481-F489.
54. ZEWDE, T. and D. L. MATTSON (2004): Inhibition of cyclooxygenase-2 in the rat renal medulla leads to sodium-sensitive hypertension. *Hypertension* 44, 424-428.

Clinical use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in dogs

Ozren SMOLEC, DVM, PhD, Assistant Professor, Maša PITA, student, Frane BOŽIĆ, DVM, PhD, Full Professor, Jelena ŠURAN, DVM, PhD, Assistant Professor, Marija LIPAR, DVM, PhD, Scientific Advisor, Marko PEĆIN, DVM, PhD, Assistant Professor, Ena OSTER, student, Petra DMITROVIĆ, DVM, Assistant, Niko IVKIĆ, student, Faculty of Veterinary Medicine University of Zagreb, Croatia; Bojan TOHOLJ, DVM, PhD, Associate Professor, Faculty of Agriculture, University of Novi Sad, Serbia

This article presents an overview of the clinical use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in dogs. NSAIDs are widely used in veterinary orthopaedic patients, most commonly in the perioperative period, as well as in the long-term treatment of osteoarthritis. The adverse effects of this particular group of drugs are mainly associated with either direct or indirect damaging effects on the digestive system, kidneys and liver. With the development of new COX-2 selective NSAID-s, these adverse effects are largely

minimalized. This article compares the currently available NSAIDs, and provides guidance for their usage. Very little research has been done on NSAIDs and dogs already suffering from gastrointestinal, liver or kidney diseases. Therefore, the owner's written consent is preferred before starting NSAID therapy in such dogs. The authors also advise that other, safer therapies be used in such patients, whenever possible.

Key words: NSAID; cyclooxygenase; osteoarthritis; adverse effects