Klinička primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova u pasa

Pita, Maša

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:178:444650

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Veterinary Medicine - Repository of PHD, master's thesis

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET

Maša Pita

KLINIČKA PRIMJENA NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA U PASA
CLINICAL USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN DOGS

Diplomski rad

Zagreb, 2017.

ZAVOD ZA FARMAKOLOGIJU I TOKSIKOLOGIJU

Predstojnik: prof.dr.sc. Emil Srebočan

Mentori: doc.dr. sc. Ozren Smolec

prof.dr.sc. Frane Božić

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. doc.dr. sc. Ozren Smolec
2. prof.dr.sc. Frane Božić
3. doc.dr. sc. Jelena Šuran
4. prof.dr.sc. Andreja Prevendar Crnić

„Kada izražavamo našu zahvalnost ne smijemo zaboraviti da vrhunac zahvalnosti nije u izgovaranju riječi, nego u životu u skladu s njima.“- John F. Kennedy, 35. predsjednik Sjedinjenih Američkih Država

Mom pokojnom djedu Muharemu

Popis priloga

Slika 1. Shematski prikaz mehanizma djelovanja NSPUL-ova 3
Slika 2. Proizvodi ciklooksigenaze 5
Slika 3. Želučane ulceracije u psa 14
Slika 4. Histološki prikaz čira 17
Slika 5. Prikaz osteoartritičnih promjena na zglobu 22
Slika 6. Usporedni prikaz zdrave mrežnice i mrežnice s retinopatičnim promjenama 24

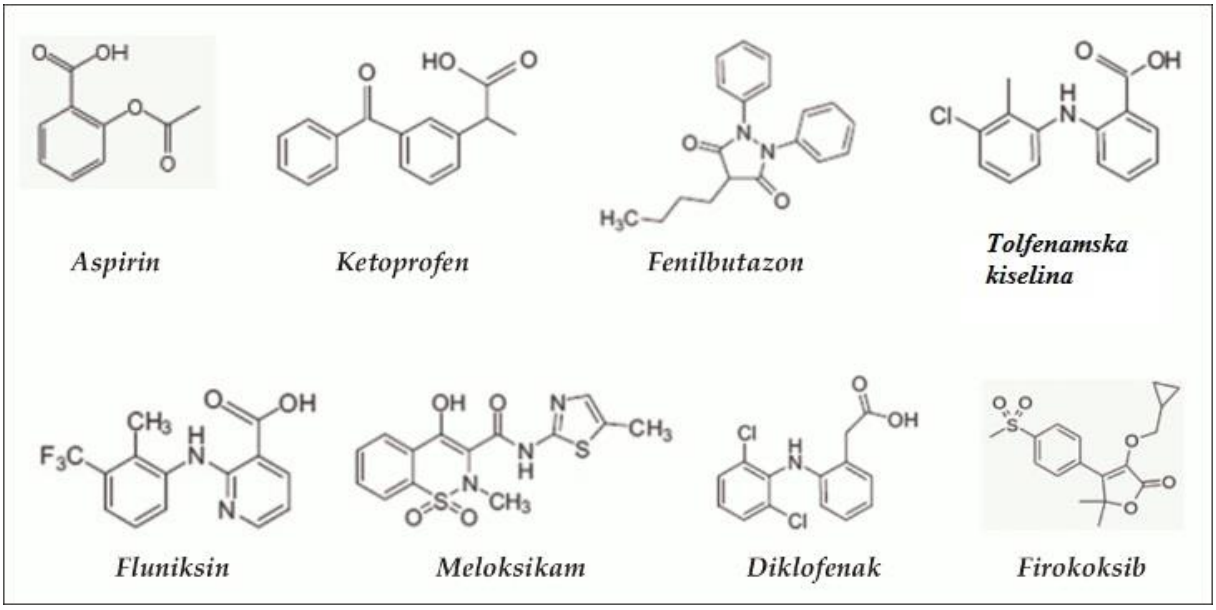
SADRŽAJ

1 UVOD 1
2 MEHANIZAM DJELOVANJA CIKLOOKSIGENAZE I INHIBICIJA CIKLOOKSIGENAZE PRIMJENOM NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA 4
3 NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI ODOBRENI ZA KLINIČKU PRIMJENU U PASA 9
4 KONTRAINDIKACIJE I POTENCIJALNE INTERAKCIJE S DRUGIM LIJEKOVIMA U KLINIČKOJ PRIMJENI NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA 10
5 DJELOVANJE NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA NA PROBAVNI SUSTAV PASA 12
6 DJELOVANJE I ŠTETNI UČINCI NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA NA JETRU PASA 18
7 UČINCI I ŠTETNO DJELOVANJE NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA NA KOSTI, ZGLOBOVE, TETIVE I LIGAMENTE U PASA 20
7.1 Uloga prostaglandina u procesu zaraštavanja kosti 20
7.2 Učinak COX inhibitora na cijeljenje kosti, tetiva i ligamenata 20
7.3 Uloga nesteroidnih protuupalnih lijekova u dugoročnom liječenju ostaoartritisa u pasa 21
8 DJELOVANJE I ŠTETNI UČINCI NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA NA OČNI ORGAN U PASA 23
8.1 Odnos izoenzima COX-1 i COX-2 u očnom organu 23
8.2 Učinak inhibitora ciklooksigenaze na očni organ 23
8.3 Patofiziološka uloga ciklooksigenaza u oku 24
9 DJELOVANJE I ŠTETNI UČINCI NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA NA BUBREGE PASA 25
9.1 Uloga ciklooksigenaza, prostaglandina i prostaciklina u bubrezima pasa 25
9.2 Učinak inhibitora ciklooksigenaze na bubrege 25
9.3 Patofiziološka uloga ciklooksigenaze u bubrezima 27
10 ZAKLJUČAK 29
11 LITERATURA 30
12 SAŽETAK 35
13 SUMMARY 36
14 ŽIVOTOPIS 37

1 UVOD

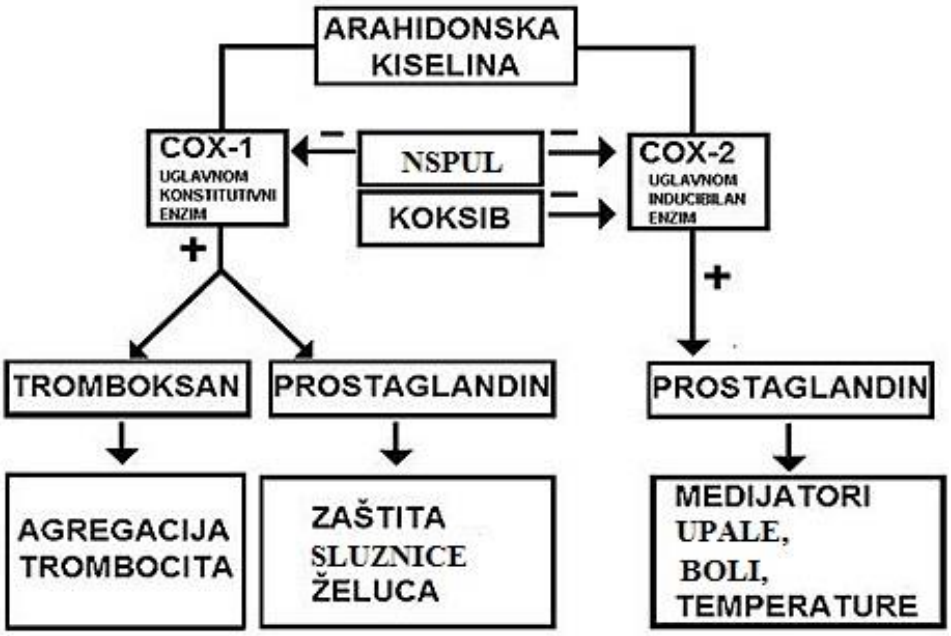
U zadnjim desetljećima došlo je do velikog porasta u kliničkoj primjeni nesteroidnih protuupalnih lijekova (u daljnjem tekstu NSPUL), kako u humanoj, tako i u veterinarskoj medicini. Mnogi od njih su registrirani za korištenje u ljudi, a poneki se koriste isključivo za liječenje veterinarskih pacijenata. Koliko su NSPUL-ovi popularni u veterinarskoj medicini najbolje pokazuje činjenica kako 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 desetak NSPUL-ova (SCHMIT, 2005).

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 oralnim putem, a apsorpcija je dobra, izuzev 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 oralno uz obrok, ali je također učinkovit kada ga pacijentima dajemo nakon posta. Izlučuju se bubrezima, ali isto tako u manjoj mjeri 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 albumine, u opsegu od čak 98%.



Slika 1. Kemijske strukture nekih NSPUL-ova

Mehanizam protuupalnog djelovanja karakterističan za skupinu nesteroidnih protuupalnih lijekova jest inhibicija djelovanja enzima ciklooksigenaze (u daljnjem tekstu COX), a samim time i sinteze prostaglandina. Uz taj glavni i najznačajniji mehanizam borbe protiv upale, mnogi od njih djeluju na dodatne različite načine; inhibiraju kemotaksiju, 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 – 1 u odnosu na COX – 2 neselektivna i nepotpuna, međutim 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 se istovremeno smanjuju osjetljivost krvnih žila na histamine 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). 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 fenomen se 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 efekta). Ključna karakteristika farmakokinetike NSPULA-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.

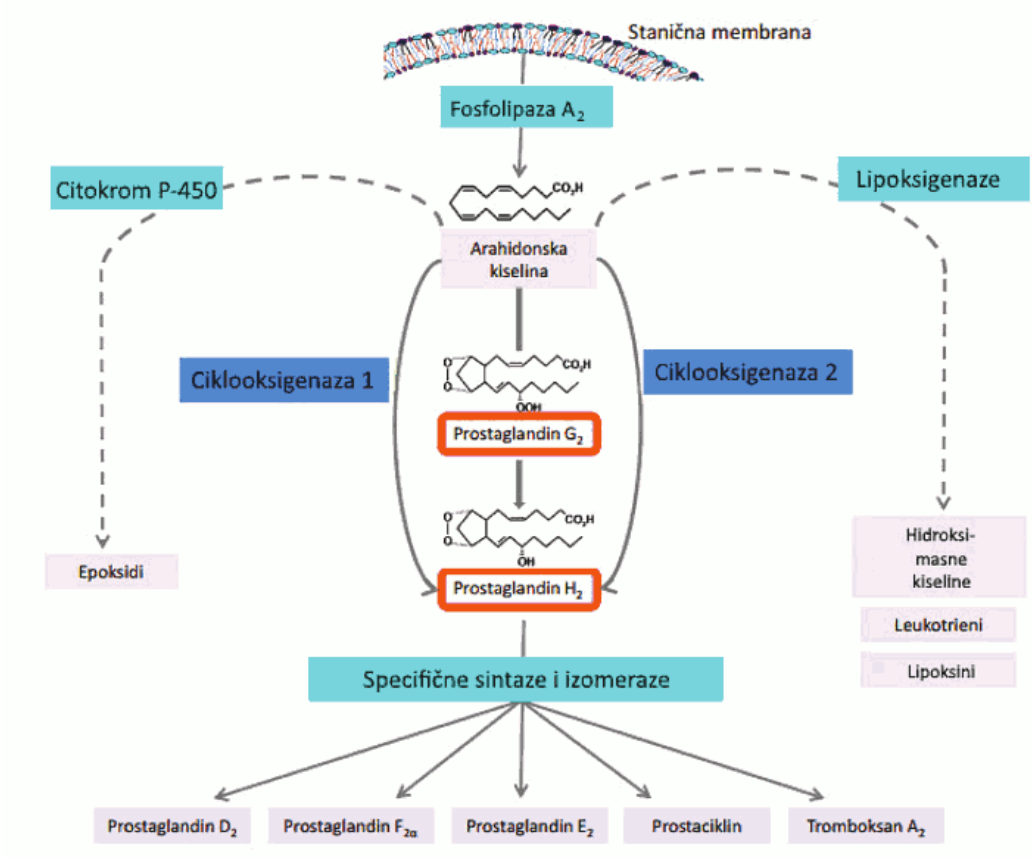


Slika 1. Shematski prikaz mehanizma djelovanja NSPUL-ova

2 MEHANIZAM DJELOVANJA CIKLOOKSIGENAZE I INHIBICIJA CIKLOOKSIGENAZE PRIMJENOM NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA

Ciklooksigenazu u organizmu nalazimo u dva oblika; COX-1 i COX-2. Oba izooenzima su membranski vezana, no dok COX-1 u organizmu nalazimo u fiziološkim uvjetima, COX-2 nalazimo u znatno manjim količinama, a njena je proizvodnja potaknuta djelovanjem upalnih medijatora na onim mjestima u organizmu gdje je došlo do oštećenja tkiva i stvaranja upalne reakcije (LASCELLES i sur., 2009). Ipak, neke novije studije sugeriraju kako obje izoforme enzima mogu biti konstitutivne i inducibilne (WOOTEN i sur., 2009; 2010; LASCELLES i sur., 2009). U procesu upalnog odgovora organizma dolazi do stvaranja arahidonske kiseline putem fosfolipaze, a u idućem koraku izooenzimi 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. Izoenzim ciklooksigenaza 3 pronađen je samo u cerebralnom korteksu pasa. Zbog relativno niskih koncentracije 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 PGE2 i tromboksan A2 (SIMMONS i sur., 2004). COX-1 u njenom konstutivnom obliku također nalazimo u cerebralnom korteksu, gdje zbog njene inhibicije dolazi do središnjeg analgetskog i antipiretskog učinka NSPUL-ova (BRAGA, 1990). PGE2 izravno je odgovoran za mnoga fiziološka događanja u organizmu, primjerice vazodilataciju, pojačanu proizvodnju sluzi u probavnom sustavu i smanjenu sekreciju želučane kiseline. Tromboksan A2 prvenstveno regulira agregaciju trombocita i stvaranje krvnog ugruška. COX-2 isto tako proizvodi određen broj eikozanoida, a izuzev PGE2 proizvodi i prostaciklin PGI2 i 15-epi-lipoksin A4 (SIMMONS i sur., 2004). PGI2 nastaje u endotelijalnim stanicama te inducira vazodilataciju i inhibira agragaciju trombocita, stvarajući na taj način učinak suprotan tromboksanu (SIMMONS i sur., 2004). PGE2 proizveden od strane COX-2 djeluje na isti način kao prethodno spomenut PGE2 koji proizvodi COX-1. Zbog toga će COX-2 selektivni NSPUL-ovi imati antikoagulirajući efekt. PGI2 možemo pronaći i u probavnom sustavu gdje ima gastroprotektivnu ulogu sličnu onoj koju vrši PGE2 (SIMMONS i sur., 2004). PGE2 i PGI2 također povećavaju sekreciju i inhibiraju resorpciju natrija te reguliraju promet klorida u bubrezima (SIMMONS i sur., 2004). Nadalje, stimuliraju otpuštanje renina

te reguliraju protok krvi, kao i protok krvi kroz same bubrege u pasa (OSBORN i sur., 1984; SIMMONS i sur., 2004). Konstitutivni oblik COX-2 nalazimo i u dorzalnom rogu spinalne moždine gdje doprinosi širenju nociceptivnog osjećaja boli, stoga njena inhibicija može rezultirati središnjim analgetskim učinkom (MALMBERG i YAKSH, 1992; NISHIYAMA, 2006). Proizvodnja COX-2 biti će daleko veća u ozljeđenim i oštećenim tkivima te će PGE2 i PGI2 senzibilizirati periferne nociceptore za prijenos osjećaja boli (SIMMONS i sur., 2004). Lipoksini su posebna vrsta eikozanoida koji proizvode specifičan protuupalni efekt te se pretpostavlja kako njihovo otpuštanje modificira upalni odgovor (PARKINSON, 2006).



Slika 2. Proizvodi ciklooksigenaze - slika preuzeta s http://veterina.com.hr/?p=58688

Postoji 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 aspirinom potaknuti lipoksini. Zbog toga neki stručnjaci tvrde kako aspirin 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 (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 širom 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). Ipak, proizvodnja leukotriena u pasa kojima je davan selektivni COX-2 inhibitor ostala je na približno istoj razini kao u pasa kojima je davan placebo (AGNELLO i sur., 2005). Tepoksalin je jedinstven među veterinarskim NSPUL-ovima zbog svog načina djelovanja. Tepoksalin istovremeno inhibira LOX, COX-1 i COX-2 te se stoga često naziva dualnim inhibitorom (ALGENTIERI i sur., 1994; AGNELLO i sur., 2005). Omjer inhibicije COX-1/COX-2 izoenzima, često nazivan IC50, označava 50% inhibicije COX-1 i COX-2. Kao takav IC50 omjer se koristi u svrhu određivanja sigurnosti primjene pojedinog NSPUL-a. Ipak, ovdje valja naglasiti da se takav omjer mora uzimati s oprezom jer se selektivnost NSPUL-a primarno u ovom slučaju odnosi na štetne učinke i nuspojave u probavnom sustavu, dok IC50 neće uzeti u obzir štetne učinke koji će se potencijalno odraziti na bubrege i jetru pacijenata, kao ni na nuspojave koje će nastati u prethodno oštećenom probavnom sustavu (MATTIA i COLUZZI, 2005). Štetan utjecaj NSPULA-a na bubrege biti će povezan s inhibicijom izoenzima COX-2, a svi danas dostupni komecijalni NSPUL-ovi inhibiraju COX-2. Štetan utjecaj primjene NSPUL-ova na jetru, prema nekim istraživanjima, povezan je s proizvodnjom reaktivnih metabolita i nije izravno povezan s inhibicijom bilo kojeg COX izoenzima (MACPHAIL i sur., 1998). Teško je odrediti točan IC50 omjer za pojedini lijek, rezultati u literaturi često su varijabilni ovisno o vrsti na kojoj je lijek primijenjen i testiran, kao i laboratoriju koji je bio odgovoran za provedbu analize. Za takva odstupanja postoje brojni primjeri, budući da je istraživanje i uvid u djelovanje NSPUL-ova često područje interesa znanstvenika koji se bave farmakologijom i kliničkom primjenom istih. Tako primjerice jedno istraživanje nalazi da je omjer COX-1/COX-2 inhibicije za fenilbutazon 9.7 u korist COX-2 (STREPPA i sur., 2002), dok samo godinu prije (BRIDEAU i sur., 2001) slično istraživanje pokazuje rezultat od 0.6 u korist COX-1. Sva navedena istraživanja provedena su *in vitro* s pročišćenim enzimima u punom uzorku krvi. Stoga se nameće logičan zaključak da se, govoreći o sigurnosti primjene NSPUL-ova, ne možemo u potpunosti oslanjati na rezultate dobivene ovakvim istraživanjima, budući da se njihovo djelovanje *in vivo* može bitno razlikovati od onog reproduciranog u laboratorijskim uvjetima. Isto tako navedena istraživanja ne uzimaju u obzir fluktuacije u

plazmatskoj koncentraciji do kojih neminovno dolazi kod administracije pojedinog NSPUL-a. Kako bi se provelo potpuno relevantno istraživanje u vidu određivanja sigurnosti NSPUL-a pomoću IC50 omjera potrebno je koristiti cjelokupne farmakodinamičke i farmakokinetičke modele *in vivo* (LEES i sur., 2004). U jednom istraživanju provedenom u pasa korištene su uobičajene, od proizvođača propisane, doze derakoksiba, karprofena i etodolaka kroz 10 dana te se pokazalo kako nije došlo do značajne supresije tromboksana (koji je proizvod COX-1), kako u trećem tako ni u desetom danu istraživanja (SESSIONS i sur., 2005). Sva tri lijeka svojom su primjenom uzrokovala smanjenu proizvodnju PGE2 u probavnom sustavu trećeg dana istraživanja, činjenica koju autori objašnjavaju inhibicijom aktivnosti COX-2 u želučanoj mukozi. Razine PGE2 bile su normalne prilikom uporabe sva tri lijeka desetog dana istraživanja. I dok se u brojnoj literaturi omjer IC50 predstavlja kao mjera sigurnosti uporabe NSPUL-a, na svim gore navedenim primjerima možemo vidjeti kako se stvari u kliničkoj praksi često razlikuju od istraživanja provedenih na uzorcima u laboratorijski kontroliranim uvjetima. Gledajući događanja u organizmu *in vivo*, potrebno je inhibirati 80% COX-2 kako bi se ispoljio analgetski učinak, a oštećenje probavnog sustava nastupa kada je inhibirano 20% COX-1 (LEES i sur., 2004). Stoga COX selektivnost NSPUL-ova koja je definirana *in vitro* dobivenim IC50 omjerom ne odgovara dozama koje postižu minimalan analgetski učinak u pacijenata niti može garantirati smanjenje štetnih učinaka pri kliničkoj uporabi istih. IC50 omjer danas se pretežno može koristiti kao koristan pokazatelj pri razvoju novih lijekova, međutim ne možemo ga koristiti u svrhe određivanja kliničkih doza lijekova, niti on sam po sebi može pokazati obujam potencijalnih štetnih događanja u organizmu koja će nastupiti posljedično primjeni NSPUL-ova u *in vivo* pacijenata (MATTIA i COLUZZI, 2005; WOOTEN i sur., 2008). Kao i u svih drugih lijekova, najvažniji pokazatelji sigurnosti su kontrolirane kliničke studije gdje pacijenti primaju lijek te se paralelno bilježe njegove nuspojave kao i podaci farmakovigilancije. Također na koncentracije COX-a tijekom inhibicije bitno utječe i vrsna specifičnost (LEES i sur., 2004). Tako primjerice COX-1/COX-2 IC50 omjer inhibicije kod primjene karprofena u ljudi iznosi 0.020 u korist COX-1, dok u pasa iznosi 16.8 u korist COX-2 (WARNER i sur., 1999; STREPPA i sur., 2002). Farmakokinetika lijeka ključan je i neizostavan pokazatelj pri procjeni sigurnosti svakog NSPUL-a (LEES i sur., 2004). Kao konkretan primjer za važnost farmakokinetike u određivanju sigurnosti kliničke primjene lijeka možemo navesti tepoksalin. Bioraspoloživost tepoksalina bitno je smanjena kod oralne primjene u životinja na prazan želudac, postižući na taj način do 50% nižu plazmatsku koncentraciju (HOMER i sur., 2005). Drugim riječima, kako bi postigao dostatnu plazamatsku koncentraciju i ispoljio željeni analgetski učinak,

tepoksalin oralno moramo primijeniti uvijek uz obrok. COX selektivnost nema utjecaja na učinkovitost NSPUL-ova. Do danas nisu objavljena istraživanja koja podupiru činjenicu da je neki pojedini NSPUL djelotvorniji od drugog, iako to ne smijemo povezivati s individualnim odgovorom pacijenta na lijek; sasvim je izvjesno da će u kliničkoj primjeni često doći do situacije gdje pacijent pokazuje bolji odgovor na neki određeni NSPUL. U vezi s time također se može dogoditi da pacijent loše reagira na neki COX inhibitor, odnosno da dođe da razvitka nuspojava vezanih uz primjenu lijeka, dok mu neki drugi COX inhibitor ne bi naštetio. U manjem broju slučajeva možemo naići na pacijente kojima neće odgovarati niti jedan NSPUL. Sama COX selektivnost ponajprije je uvelike ovisna o primijenjenoj dozi te se svi NSPUL-ovi koji postignu visoku koncentraciju u organizmu ponašaju kao neselektivni COX inhibitori, opstruirajući i inhibirajući istovremeno djelovanje COX-1 i COX-2 u tretiranih pacijenata (LEES i sur., 2004). Istraživnja pokazuju i da COX-2 selektivni inhibitori ipak imaju manju tendenciju stvaranja oštećenja u probavnom sustavu nego oblici koji svojim djelovanjem inhibiraju obje forme COX izoenzima (REIMER i sur., 1999; NISHIHARA i sur., 2001; LUNA i sur., 2007). Jedina je iznimka tepoksalin koji svojim djelovanjem u organizmu dovodi do inhibicije LOX-a i oba COX izoenzima kao što je već prethodno spomenuto.

3 NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI ODOBRENI ZA KLINIČKU PRIMJENU U PASA

Trenutno za potrebe kliničkog liječenja u pasa koristimo slijedeće 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 asprin, čija je uporaba u međuvremenu ukinuta. Najbolji i najsigurniji pokazatelji sigurnosti lijeka za kliničku uporabu u pojedinih 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 egzaktan uvid u djelovanje ispitivanog lijeka. Od gore navedenih veterinarskih lijekova svi su u kliničkim studijama (izuzev fenilbutazona) pokazali slične nuspojave bez obzira na njihovu COX selektivnost.

4 KONTRAINDIKACIJE I POTENCIJALNE INTERAKCIJE S DRUGIM LIJEKOVIMA U KLINIČKOJ PRIMJENI NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA

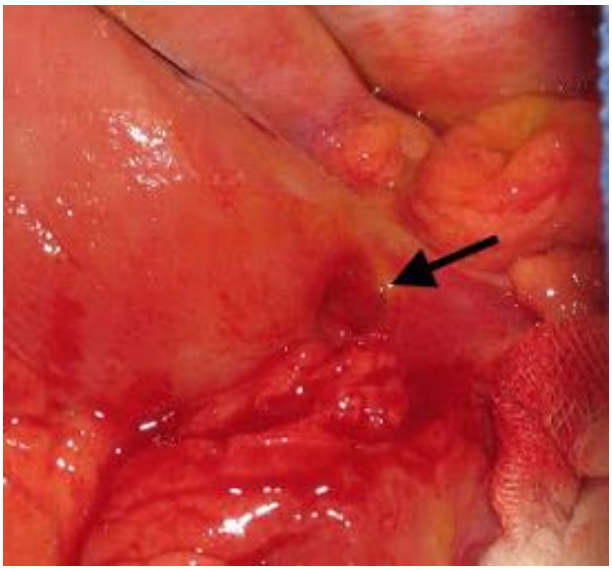
Kao što je već prethodno spomenuto u uvodnom dijelu, NSPUL-ovi se u kliničkoj praksi mogu koristiti samostalno ili u kombinaciji s nekim drugim analgetikom ili, općenito govoreći, lijekom iz neke druge skupine čija je primjena važna u liječenju već postojeće bolesti. Kao što je to uobičajeno u bilo kojem slučaju dugotrajnog medikamentoznog liječenja, prije početka same terapije savjesni kliničar ne smije propustiti od vlasnika uzeti detaljnu anamnezu, a potom pažljivo obaviti klinički pregled na samoj životinji te na kraju provesti sve laboratorijske pretrage koje bi mogle biti od interesa za liječenje (npr. analiza urina, analiza krvne slike). Sve navedene pretrage potrebno je u određenim vremenskim periodima ponavljati i tijekom terapije kako bi dobili kompletan uvid u zdravstveno stanje pacijenta te procijenili pravovremeno njegovu reakciju na propisano liječenje. Ovakva praksa nam 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, no 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 proučava odgovor zdravih pasa na paralelnu terapiju ACE inhibitorima i NSPUL-ovima (FUSELLIER i sur., 2005), a koje nije našlo dokaze potencijalne interakcije, međutim valja naglasiti da je ono bilo provedeno na malom uzorku od tek 12 životinja. U istraživanju provedenom 1977. godine pokazalo se kako aspirin smanjuje diuretički efekt furosemida u pasa (BERG i LOEW, 1977). Kombinacija NSPUL-ova s glukokortikoidama može rezultirati velikim oštećenjima sluznice probavnog sustava. Paralelno liječenje prednizolonom i ketoprofenom ili meloksikamom uzrokuje oštećenje bubrega, gastrointestinalne mukoze i smanjenje funkcije trombocita (NARITA i sur., 2007). Primjena aspirina u kombinaciji sa selektivnim COX-2 inhibitorom može dovesti do vrlo ozbiljnih oštećenja probavnog sustava u pasa (FIORUCCI i

sur., 2002). Ipak, aspirin je indicirano profilaksijski upotrebljavati kod pacijenata sa slabošću srca, odnosno infarktom miokarda (BOŽIĆ, 2002.)

5 DJELOVANJE NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA NA PROBAVNI SUSTAV PASA

Godine kliničke primjene neselektivnih NSPUL-ova, 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 uzrokuju izravnu štetu u probavnom sustavu iritacijom mukoze želuca i crijeva, a neizravno inhibicijom PGE2. Ostali mehanizmi njihovog djelovanja putem kojih dolazi do oštećenja sluznice probavnog trakta su povećana proizvodnja leukotriena, inhibicija PGI2 te inhibicija aspirinom potaknutih lipoksina. Mnogi u kliničkoj praksi korišteni NSPUL-ovi su po svom sastavu slabe kiseline koje, ukoliko su pacijentu administrirane oralnim putem, izazivaju iritaciju sluznice želuca. 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 želuca i duodenuma imaju zaštitnu ulogu (ELLIOT i sur., 1996; SCHEIMAN i sur., 1996). Inhibicijom djelovanja ciklooksigenaze povećava se mogućnost oštećenja sluznice probavnog sustava zbog kočenja djelovanja njegovih zaštitnih mehanizama – lučenja 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, napose putem lučenja žučnih kiselina u duodenum (CARTER i sur., 1980). Želučane lezije zamijećene su nakon devedesetodnevnog oralnog liječenja pasa različitim NSPUL-ovima (karprofen, etodolak, fluniksin meglumin i ketoprofen) (LUNA i sur., 2007). Pritom valja naglasiti da su želučane erozije i krvarenja često praćena anemijom i hipoporoteinemijom posljedično gubitku krvi i proteina u organizmu liječenih životinja (ADAMS i sur., 1969; LANAS i sur., 2003). Prostaglandini E2 i PGI2 imaju vrlo važnu gastroprotektivnu ulogu; povećavaju protok krvi kroz mukozu, povećavaju stvaranje sluzi i bikarbonata, a istovremeno smanjuju proizvodnju želučane kiseline (SIMMONS i sur., 2004). Upravo iz tih razloga nije nužno podrobnije objašnjavati kako inhibicija PGE2 i PGI2, potaknuta od strane NSPUL-ova može biti povezana s ozbiljnijim oštećenjima u probavnom sustavu (WOLFE i sur., 1999; WHITTLE, 2004). Odavno je poznato kako je kronična i ponavljana upotreba NSPUL-ova u pasa povezana s pojavom krvarenja, ulceracija, erozija, perforacija, peritonitisa, melene, anemije, anoreksije i abdominalne boli (COSENZA, 1984; DACHLER, 1986; EWING, 1972). Oba COX izoenzima, COX-1 i COX-2, su u svom konstitutivnom obliku izražene u probavnom sustavu

pasa te njihovom inhibicijom dolazi do gore nabrojanih, često ireverzibilnih lezija želuca i crijeva (WALLACE i sur., 2000; SIMMONS i sur., 2004; WOOTEN i sur., 2008). Ipak, ekslukzivna inhibicija isključivo jednog od dva ključna enzima, dakle COX-1 ili COX-2, neće rezultirati istom težinom oštećenja kao što je to uobičajeni slučaj kod istovremene inhibicije oba izoenzima (WALLACE i sur., 2000). U ovom stupnju ne možemo biti sigurni iz kojih razloga dolazi do manjeg očitovanja nuspojava u slučaju inhibicije djelovanja samo jednog izoenzima, no danas dostupna istraživanja tvrde kako je moguće da izoenzim čija funkcija primjenom lijeka nije inhibirana u potpunosti poveća svoju aktivnost regulacije, proizvodeći više PGE2 nego što je to uobičajeno te na taj način čuva sluznicu od oštećenja. Primjerice, jedno istraživanje u pasa, gdje je pacijentima kroz tri dana davan aspirin (koji u većoj mjeri inhibira COX-1 nego COX-2), pokazalo je veću količinu COX-2 izoenzima u duodenumu dok je količina COX-1 u želucu i crijevima ostala nepromijenjena (WOOTEN i sur., 2008). Noviji veterinarski NSPUL-ovi imaju mnogo manju tendenciju izazivanja oštećenja probavnog sustava nego što je to bio slučaj s aspirinom, ketoprofenom, fenilbutazonom i fluniksinom (VARRO i sur., 1959; BHATIA i sur., 1965; REIMER i sur., 1999; NISHIHARA i sur., 2001; 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 PGE2 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 sa neselektivnim COX inhibitorima koji su svojim djelovanjem u organizmu u potpunosti opstruirali funkciju oba COX izoenzima. COX-2 se u većim količinama javlja u onim tkivima unutar probavnog sustava koji su bili podvrgnuti oštećenju ili cijeljenju (MIZUNO i sur.,1997; WOOTEN i sur., 2010). Njen doprinos u cijeljenju i reparaciji oštećenog tkiva očituje se povećanjem angiogeneze na rubovima želučanih ulceracija putem inhibicije aktivnosti želučanih kinaza, povećanjem proizvodnje PGE2 i vaskularnog endotelijalnog faktora rasta. Zbog svega gore navedenog, danas smatramo kako izoenzim COX-2 igra ključnu ulogu u cijeljenju želučanih i duodenalnih ulceracija (JONES i sur., 1999; HIROSE i sur., 2002). Inhibicija COX-2 u životinja s prethodno nastalim oštećenjima u probavnom traktu, neovisno o inhibiciji COX-1, može dovesti do nemogućnosti oporavka od već postojećeg stanja, nastajanja želučanih ili crijevnih perforacija, pa posljedično tome čak i do smrti pacijenta (GOODMAN i sur., 2009).

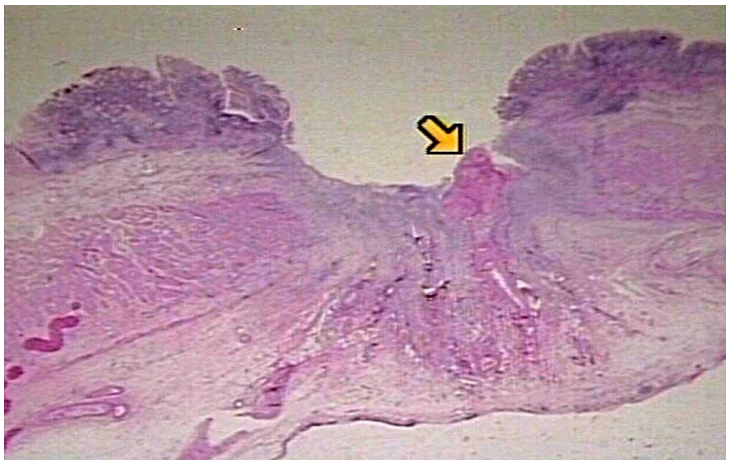


Slika 3. Želučane ulceracije u psa – slika preuzeta s http://www.dog-health-guide.org/dog-gastric-ulcer.html

Želučane 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). Također je važno spomenuti da čak i u klinički zdravih pacijenata ne možemo neoprezno pristupiti administraciji NSPUL-ova jer se često dogodi da u pacijenta već postoje određene gastrointestinalne lezije iako oni naizgled ne odaju nikakve simptome koji bi upućivali na takvo stanje. Najbolji primjer za to je istraživanje provedeno na uzorku od 27 klinički zdravih pasa, koji nikada za života nisu bili podvrgnuti bilo kojem obliku obliku medikamentoznog liječenja, a rezultati su pokazali da čak 15% njih ima neki oblik gastrointestinalnog oštećenja (WOOTEN i sur., 2010). Stoga svakog pacijenta kojeg liječimo NSPUL-ovima treba pozorno promatrati, posebice u smislu simptoma koji potječu ili bi mogli biti prouzročeni oštećenjem probavnog sustava, kako bi na

taj način pravovremeno reagirali i korigirali terapiju te spriječili razvoj potencijalno gorih nuspojava. Jedni od najčešćih razloga zbog kojih dolazi do prekida terapije NSPUL-ovima u pasa jesu povraćanje ili proljev. U takvim slučajevima kliničari se u svakodnevnoj praksi najčešće odlučuju za jedno od slijedećih rješenja: potpuno prekidanje terapije NSPUL-ovima do poboljšanja kliničke slike, prekidanje terapije te započinjanje liječenja nekim drugim analgetikom ili pak nastavak terapije uz dodatak nekog gastroprotektiva (npr. omeprazol). Poneki pacijenti mogu pokazivati kliničku sliku koja bi tipično upućivala na bolest probavnog sustava, no to nije uvijek tako jer u pravilu postoji vrlo slaba korelacija između kliničkih simptoma i stvarnih oštećenja (DOW i sur., 1990). Isto tako, ako i dođe do pojave erozija i ulceracija, nije nužno da će pacijent pokazivati kliničke znakove koji bi upućivali na njihov razvoj (STANTON i BRIGHT, 1989). Jedno dvomjesečno istraživanje u pasa pokazalo je kako su serumske koncentracije proteina i albumina u četvrtom tjednu pokazale prolazno sniženje navedenih vrijednosti kod pacijenata tretiranih NSPUL-ovima, no u osmom je tjednu došlo do porasta koncentracije proteina i albumina te su one bile jednake vrijednostima izmjerenim u skupini pasa koja je primala placebo (RAEKALLIO i sur., 2006). Sigurnosni profil oralne primjene smanjene doze ketoprofena od 0.25 mg/kg ispitan je u tridesetodnevnoj kliničkoj studiji u zdravih biglova. Histološkom pretragom utvrđene su blage do umjerene ozljede želučane mukoze, napose u području piloričkog antruma (NARITA i sur., 2006). Stupanj toksičnosti NSPUL-a za probavni sustav općenito varira u ovisnosti od vrste životinje u koje je primijenjen i o samom NSPUL-u (RADI i KHAN, 2006). Tako se ketoprofen pokazao ulcerogenim u svih domaćih životinja, ali u znatno manjoj mjeri nego fenilbutazon, pirazolon i fluniksin meglumin. Često se kao posljedica primjene indometacina u pasa javljaju ulceracije i krvarenja, stanja koja su primarno pripisana enterohepatičkoj recirkulaciji u procesu eliminacije lijeka (DUGGAN i sur., 1975). Celekoksib (COX-2 selektivni NSPUL), primijenjen u prekomjernim dozama, nije izazvao znakove toksičnosti u probavnom sustavu pasa (KHAN i sur., 2007). Jedan od novijih NSPUL-ova, firokoksib, klinički dokazano umanjuje bol i upalu povezanu s osteoartritisom (POLLMEIER i sur., 2006; RYAN i sur., 2006), a da pri tom ne iskazuje negativan učinak na krvožilni i probavni sustav, čak ni pri svakodnevnoj uporabi u zdravih pasa (STEAGALL i sur., 2006). Brojna istraživanja provedena na životinjama ukazala su na činjenicu kako ulcerogeno djelovanje NSPUL-ova nije moguće bez inhibicije djelovanja ciklooksigenaze u probavnom sustavu (TANAKA i sur., 2001; TANAKA i ARAKI, 2002; TANAKA i HASE, 2002; TAKEUCHI i sur., 2004; WALLACE i sur., 2000). Ostali čimbenici koji potenciraju štetno djelovanje NSPUL-ova su različiti stresori kojima je životinja izložena, smanjena rezistencija crijevne mukoze u

oboljelih jedinki (RAINSFORD, 1982), smanjena produkcija citokina, inhibicija lipooksigenaze, adherencija neutrofila te direktno kemijsko oštećenje crijevne mukoze (JOHNSTON i BUDSBERG, 1997). Preostali mehanizmi za koje se sumnja da doprinose patogenom učinku NSPUL-a su povećanje broja enteričkih bakterija u tankom crijevu te povećanje permeabilnosti tankog crijeva (zbog eneterohepatičke recirkulacije NSPUL-ova) (REUTER i sur., 1997), infiltracija mukoze neutrofilima kao odgovor na početno oštećenje (REUTER i sur., 1997), poremećaji u procesu oksidativne fosforilacije što za posljedicu ima povećanu crijevnu permeabilnost i otpuštanje kalcija u citosol (MAHMUD i sur., 1996; MATHEWS, 1996; SOMASUNDARAM i sur., 2000) i hipermotilitet želuca (TAKEUCHI i sur., 2004). Kako bi se izbjegla oštećenja gastrointestinalne sluznice pri kroničnoj primjeni NSPUL-ova i za liječenje već nastalih ulceracija mogu se koristiti razni gastroprotektivi (BUDSBERG, 2009). Lijekovi kao što su misoprostol, famotidin i omeprazol mogu se koristiti u cilju smanjenja štetnih učinaka NSPUL-ova na probavni sustav, međutim njihovo djelovanje nikada nije podrobnije proučeno u pasa, te se stoga u većini slučajeva vodimo podacima iz literature dostupne za humanu medicinu i farmakologiju. Također je poznato da je toksičnost NSPUL lijekova veća u nekih vrsta domaćih životinja (psi, mačke, konji) nego što je to slučaj kod ljudi (MAHMUD i sur., 1996). Općenito možemo reći kako su psi kao vrsta mnogo manje otporni na NSPUL inducirane gastropatije nego štakori i ljudi (ELLIOTT i sur., 1988; FORSYTH i sur., 1998), ali su otporniji na njihovo štetno djelovanje nego mačke (zbog toga što mačkama manjka enzim glukuronil transferaza) (COURT i GREENBLATT, 1997). Psi izuzetno teško podnose liječenje naproksenom (HALLSEY i sur., 1973). Kao zaključak valja naglasiti činjenicu da su selektivni COX-2 NSPUL-ovi mnogo sigurniji za primjenu od klasičnih neselektivnih NSPUL-ova te izazivaju daleko manja oštećenja u probavnom sustavu.



Slika 4. Histološki prikaz čira – slika preuzeta s http://www.pathguy.com/lectures/inflamma.htm

6 DJELOVANJE I ŠTETNI UČINCI NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA NA JETRU PASA

Štetne učinke primjene NSPUL-ova na jetru pasa možemo podijeliti na intrinzičke (toksičnost ovisna o dozi) i idiosinkratičke (toksičnost neovisna o dozi) (MENSCHING i VOLMER, 2009). Do pojave intrinzičke toksičnosti dolazi ukoliko pas odjednom ingestira veliku količinu NSPUL-a (ovdje često govorimo o mjesečnoj zalihi lijeka), što se obično događa nesretnim slučajem. S druge strane, idiosinkratičku toksičnost tumačimo kao štetan učinak NSPUL-a na jetru životinje kada je primijenjena za nju točno propisana doza lijeka, koja pod uobičajenim uvjetima ne bi smjela izazvati nuspojave. Jedno istraživanje iz 1998. godine svjedoči, primjerice, o nastupu akutne idiosinkratičke hepatotoksikoze u pasa liječenih karprofenom (MACPHAIL i sur., 1998). Pojava kliničke slike vezane uz ovu toksikozu varirala je od svega nekoliko dana do nekoliko tjedana. Promatrajući izvještaje o nuspojavama veterinarskih NSPUL-ova, možemo zaključiti kako do hepatotoksikoze može doći primjenom bilo kojeg iz ove skupine lijekova, te je pritom teško, gotovo nemoguće, izdvojiti i označiti pojedini NSPUL kao visokorizičan. Isto tako, nije provedeno dovoljno istraživanja pomoću kojih bi rizik od toksikoze mogli pripisati točno određenoj pasmini pasa. U već spomenutom istraživanju (MACPHAIL i sur.,. 1998), kao pacijenti se redovito spominju psi pasmine labrador retriver, međutim ovdje valja uzeti u obzir okolnosti pod kojima je ono provedeno. Naime, ovdje se radi o najpopularnijoj pasmini u Sjedinjenim Američkim Državama, te o psima koji su pasminski predisponirani za različite bolesti u smislu osteoartritisa, displazije kukova i puknuća kranijalnog križnog ligamenta. Sve su to ortopedska stanja za čije će liječenje kliničari u svakodnevnoj praksi koristiti velike količine NSPUL-ova kako bi životinji smanjili bol i omogućili bolju pokretljivost te brži oporavak. Stoga ne možemo sa sigurnošću tvrditi da je upravo ta pasmina osjetljivija od drugih na hepatotoksikoze uzrokovane primjenom COX inhibitora. Firokoksib je često povezivan 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, fluniksin, ketoprofen i meloksikam) (LUNA i sur., 2007), pronađene su tek manje i klinički beznačajne promjene u biokemijskim varijablama seruma pasa. Sva zasad 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). Iz oba već navedena istraživanja (MACPHAIL i sur., 1998; LASCELLES i sur., 2005) vidljivo je kako do pojave hepatotoksikoza u pasa obično dolazi već unutar prva tri tjedna od početka primjene određenog NSPUL-a, te je upravo u toj fazi vrlo važno promatrati reakciju pacijenta na odabrani lijek. Ne postoji mnogo podataka o korištenju NSPUL-ova u pacijenata s prethodno razvijenim bolestima jetre. U ljudi s cirozom jetre nije bilo značajnih razlika u eliminaciji karprofena i etodolaka u odnosu na zdrave pojedince (HOLAZO i sur., 1985; BRATER i LASSETER, 1989). No zasad ostaje nepoznato kako bi se eliminacija tih lijekova odvijala u pasa s oštećenom jetrom. Pacijenti s bolesnom jetrom veoma su podložni pojavi gastrointestinalnih ulceracija posljedično primjeni NSPUL-ova (STANTON i BRIGHT, 1989), te svako liječenje ovom skupinom lijekova ne smije započeti bez suglasnosti vlasnika životinje, budući će u velikom broju slučajeva dodatno pogoršati njihovo zdravstveno stanje. Ipak, u pacijenata s prisutnom disfunkcijom jetre uputnije je, kad god je to moguće, koristiti neki drugi analgetik.

7 UČINCI I ŠTETNO DJELOVANJE NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA NA KOSTI, ZGLOBOVE, TETIVE I LIGAMENTE U PASA

7.1 Uloga prostaglandina u procesu zaraštavanja kosti

Prostaglandini su modulatori tkivnog metabolizma svih kosti, tetiva i ligamenata. Osteoblasti proizvode PGE2 koji pomaže u oblikovanju i resorpciji kosti (RADI i KHAN, 2005). Slično kao u probavnom sustavu, u zdravoj i neoštećenoj kosti pretežno nalazimo COX-1. COX-2 se u značajnijim količinama nalazi u kosti tijekom inicijalnih stadija reparacije ili u slučajevima upale ili neoplazije u samom koštanom tkivu.

7.2 Učinak COX inhibitora na cijeljenje kosti, tetiva i ligamenata

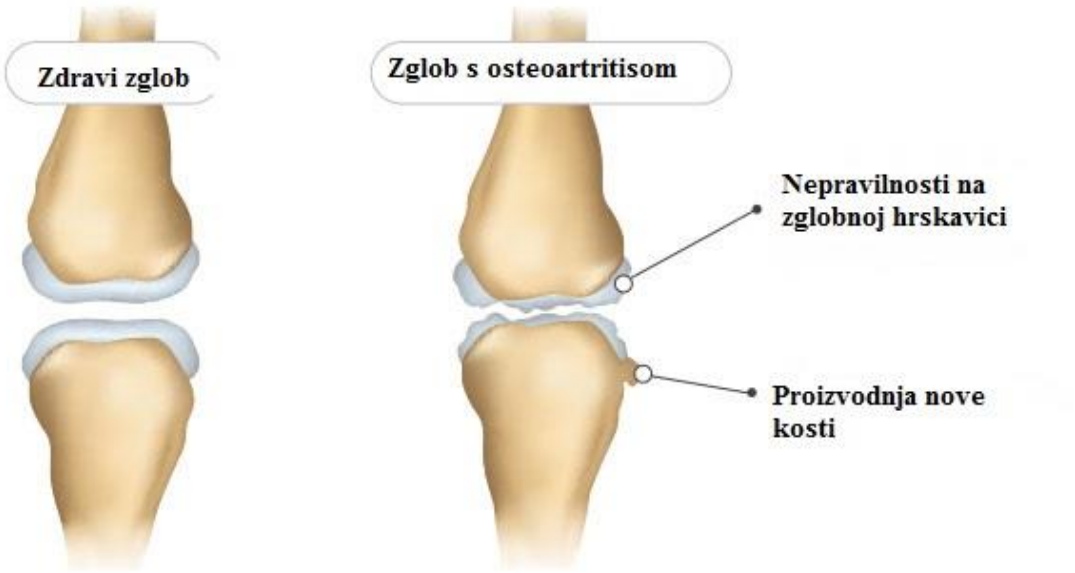
Neselektivni COX inhibitori veoma su popularni u liječenju različitih ortopedskih stanja u humanoj i veterinarskoj medicine te dosad nisu zamijećeni njihovi štetni učinci na zdrave i neoštećene kosti i zglobove. Preklinički modeli otkrili su kako uporaba neselektivnih i selektivnih NSPUL-ova može pogoršati proces cijeljenja u kostima, tetivama i ligamentima. Rezultati brojnih istraživanja često su bili kontradiktorni, te je do današnjeg dana teško donijeti zaključak koji lijekovi i u kojoj mjeri izazivaju oštećenja te usporavaju cijeljenje u ortopedskih pacijenata. Ipak, u jednom od provedenih istraživanja na psima pokazalo se kako indometacin i fenilbutazon ni na koji način ne utječu na cijeljenje kostiju (MBUGUA i sur., 1989). Liječenje neselektivnim NSPUL-ovima različito utječe na cijeljenje tetiva i ligamenata ovisno o vrsti životinje u koje je lijek primijenjen (RADI i KHAN, 2005). Postoji mnoštvo podataka iz istraživanja provedenih u laboratorijskih miševa, međutim te rezultate ne možemo primijeniti na kliničko liječenje ljudi ili ostalih domaćih životinja (LI i sur., 2000; ONO i sur., 2003; ZHANG i sur., 2002). Ipak, sama struktura kosti u miševa nakon pokusnog liječenja nije pokazala znakove abnormalnosti (OKADA i sur., 2000). Slično varijabilnim rezultatima dobivenim u istraživanjima i pokusima provedenim s neselektivnim COX inhibitorma, niti istraživanja provedena liječenjem pokusnih i drugih životinja selektivnim COX-2 inhibitorima nisu dala jasnije i uniformnije rezultate. Osteoblasti i osteoklasti, koji sami proizvode prostaglandine, najvažniji su čimbenici u remodeliranju kostiju, a prostaglandini imaju veliki učinak na njihove funkcije u metabolizmu zdrave kosti, kao i važnu ulogu u cijeljenju oštećene kosti (GAJRAJ i sur., 2003; LI i sur., 2002; OKADA i sur., 2000; OKADA i sur., 2003; RAISZ i sur., 2001). PGE2 najvažniji je proizvod osteoblasta te

reagira s četiri podtipa receptora (EP1R, EP3R, EP2R i EP4R), od kojih receptori EP2R i EP4R imaju krucijalnu ulogu u stimulaciji formacije i resorpcije kosti (FEYEN i sur., 1984; JEE i sur., 1997; KAWAGUCHI i sur., 1995; LIN i sur., 1995; SUZAWA i sur., 2000; WADLEIGH i HERSCHMAN, 1999; WEINREB i sur., 2001). U istraživanjima provedenim u novorođenčadi i životinja sistemska primjena PGE2 rezultirala je povećanjem koštane mase (MARKS i sur., 1988; RINGEL i sur., 1982; SUPONITZKY i sur., 1998; TIAN i sur., 2008; YANG i sur., 1993). Sistemska primjena PGE2 u pasa posljedično je potaknula mineralizaciju koštane površine kod cijeljenja rebara, odnosno ubrzala proces remodeliranja kostiju (NORRDIN i SHIH, 1988; SHIH i NORRDIN, 1986). U procesu cijeljenja kostiju osteoblasti proizvode prostaglandine, napose PGE2, koji se potom nakupljaju u kalusu frakture stvarajući pritom bogati mikrookoliš prostaglandinske aktivnosti (GAJRAJ i sur., 2003; RADI i KHAN, 2005). PGE2, PGI2 i TxA2 potom stimuliraju resorpciju kosti putem djelovanja osteoklasta (FORWOOD, 1996; RAISZ i sur., 1999; YANG i sur., 1993). Nakon toga slijedi remodeliranje i konačno oblikovanje kosti. Proizvodnja koštanih prostaglandina potaknuta je neizravno prisutstvom COX-2 u oštećenom tkivu (RAISZ i sur., 1999; TAI i sur., 1997). Na samom kraju možemo zaključiti kako neselektivni i selektivnih COX-2 inhibitori imaju vrlo minimalan učinak na cijeljenje kostiju, tetiva i ligamenata, no gledajući dugoročni ishod cijeljenja možemo konstatirati da je on zanemariv. U jedinom istraživanju koje je direktno uspoređivalo učinke selektivnih i neselektivnih NSPUL-ova otkriveno je kako i jedni i drugi doprinose mehaničkoj snazi u kasnijim fazama cijeljenja (RILEY i sur., 2001).

7.3 Uloga nesteroidnih protuupalnih lijekova u dugoročnom liječenju ostaoartritisa 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 boluju od nekog oblika osteoartritisa (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 lijekova, fizioterapije, često savjetujemo vlasnicima promjenu postojećg režima prehrane (vrlo je važno da zbog smanjenog kretanja i prekomjerne hranidbe pacijent dodatno ne dobiva na težini jer će to rezultirati dodatnim pritiskom na već oboljeli i

nefunkcionalan zglob), a mnogi se također odlučuju i za neke od alternativnih metoda liječenja. U vrlo teškim slučajevima vlasnicima se također može ponuditi 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 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 kad 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.



Slika 5. Prikaz osteoartritičnih promjena na zglobu

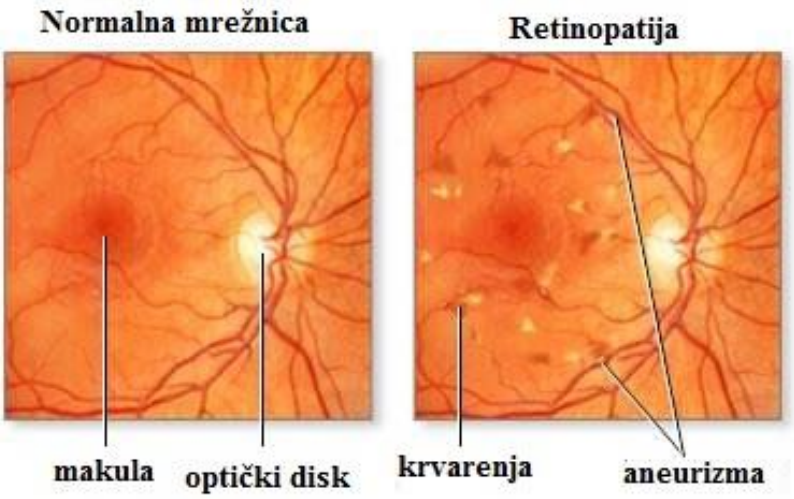
8 DJELOVANJE I ŠTETNI UČINCI NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA NA OČNI ORGAN U PASA

8.1 Odnos izoenzima COX-1 i COX-2 u očnom organu

Odnos COX-1 i COX-2 izoenzima u oku razlikuje se od vrste do vrste, no možemo reći kako prisutstvo izoenzima COX-2 nije uobičajena pojava u oku, te se on javlja u sklopu određenih oboljenja (primjerice kod glaukoma), upalnog odgovora ili ozljede oka.

8.2 Učinak inhibitora ciklooksigenaze na očni organ

Mnogi neselektivni NSPUL-ovi (diklofenak, ketorolak, indometacin, suprofen...) se koriste u svrhu liječenja različitih oftalmoloških stanja – kod alergijskih konjunktivitisa, fotofobije, za smanjenje boli nakon operativnih zahvata na rožnici, za smanjenje upale nakon operacija na oku i kirurške mioze (FRUCHT i ZAUBERMAN, 1984; GAYNES i FISCELLA, 2002; SAKAMOTO i sur., 1995; SCHALNUS i sur., 2003; TAKAHASHI i sur., 2003). U veterinarskoj medicini sistemska primjena neselektivnih NSPUL-ova kao što su karprofen i fluniksin meglumin čest je izbor kliničara pri liječenju bolesti srednje očne ovojnice (GIULIANO, 2004). Intravenska primjena fluniksin meglumina značajno je smanjila produkciju PGE2 nakon inducirane akutne upale u oku pasa (MILICHAMP i sur., 1991). U pasa oboljelih od dijabetesa sulindak je smanjio dijabetičku retinopatiju (GARDINER i sur., 2003). Iako neselektivni NSPUL-ovi danas bitno olakšavaju kliničarima izbor terapije za oftalmološke pacijente, vrlo je važno imati na umu da njihova topikalna primjena može uzrokovati iritacije oka u vidu prolaznog osjećaja peckanja, konjunktivalne hiperemije i kornealne anestezije (SCHALNAUS i sur., 2003). Najopasnija od svih navedenih nuspojava jest kornealna ulceracija do koje može doći nakon topikalne primjene neselektivnih NSPUL-ova (GAYNES i FISCELLA, 2002). Selektivni COX-2 inhibitori (celekoksib, firokoksib, rofekoksib, lumirakoksib, valdekoksib) mogu utjecati na očnu angiogenezu. Tako primjerice rofekoksib smanjuje retinalnu angiogenezu koja prati retinopatiju u miševa (WILKINSON-BERKA i sur., 2003).



Slika 6. Usporedni prikaz zdrave mrežnice i mrežnice s retinopatičnim promjenama

8.3 Patofiziološka uloga ciklooksigenaza u oku

Eikozanoidi koji se javljaju u upaljenom tkivu imaju značajnu ulogu u angiogenezi (YAMADA i sur., 1999). Ciklooksigenaza 2 i vaskularni endotelijalni faktor rasta utječu na permeabilnost krvnih žila i angiogenezu, a mogu biti inducirani posredstvom tkivne hipoksije i hiperglikemije (BONAZZI i sur., 2000; WILKINSON-BERKA i sur., 2004). Inhibicija COX-2 izoenzima direktno je povezana sa smanjenjem angiogeneze (MASFERRER, 1999). Stoga COX-2 selektivni NSPUL-ovi inhibiraju kornealnu angiogenezu i pomažu u liječenju dijabetičkih retinopatija (SENNLAUB i sur., 2003). Oboljeli od dijabetesa često također obole od dijabetičke retinopatije, koja zbog retinalne neovaskularizacije može dovesti do sljepoće pacijenta (AYALASOMAYAJULA i sur., 2004). Također, povećana koncentracija PGE2 može regulirati vaskularni endotelijalni faktor čijim posredstvom dolazi do nastanka dijabetičke retinopatije (CHENG i sur., 1998; FRANK, 2004). Stoga su selektivni COX-2 inhibitori veoma korisni u liječenju različitih patoloških stanja oka u životinja i ljudi.

9 DJELOVANJE I ŠTETNI UČINCI NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA NA BUBREGE PASA

9.1 Uloga ciklooksigenaza, prostaglandina i prostaciklina u bubrezima pasa

Obje izoforme COX enzima konstitutivno su izražene u bubrezima pasa (KHAN i sur., 1998; SELLERS i sur., 2004). COX-1 je najrasprostranjenija forma ciklooksigenaze u bubrezima, a većinom je nalazimo u krvnim žilama bubrega i papilarnim intersticijskim stanicama (KHAN i sur., 1998; RADI i OSTROSKI, 2007; SELLERS i sur., 2004). Koncentracija i aktivnost COX-2 u bubrezima značajno će porasti tijekom bubrežne ishemije i hipotenzije (KHAN i sur., 1998; SELLERS i sur., 2004). Odnos COX-1 i COX-2 razlikuje se u životinjskih vrsta, a isto tako ovisi o dobi pacijenta. PGE2 i PGI2, kao najvažniji proizvodi ciklooksigenaza, utječu na fiziologiju bubrega povećavajući svojim djelovanjem renalnu ekskreciju natrija, inhibirajući njegovu reapsorpciju te modificirajući transport klorida (SIMMONS i sur., 2004). PGE2 i PGI2 stimuliraju otpuštanje renina te modificiraju protok krvi, kao i regionalni protok krvi kroz bubrege (OSBORN i sur., 1984; SIMMONS i sur., 2004). Kao odgovor organizma na smanjenje bubrežnog volumena, hipotenziju ili hiponatrijemiju, povećat će se proizvodnja PGE2 od strane aktivirane COX-2 u bubrezima, što će rezultirati povećanjem bubrežnog krvnog protoka zbog smanjenja vaskularnog otpora (OPGENORTH i sur., 1987; KHAN i sur., 1998; RODRIGUEZ i sur., 2000).

9.2 Učinak inhibitora ciklooksigenaze na bubrege

Prostaglandini koji potječu od ciklooksigenaze bitno utječu na zbivanja u bubrezima, modulirajući protok krvi kroz bubreg 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 igraju 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 također utječu 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 bubrezima i distribuciju protoka krvi kroz bubrežni korteks do

danas nisu opširnije istraživani u životinjskih vrsta, pa tako ni u pasa. Jedna od najvažnijih uloga PGE2 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 PGE2 (FEIGEN i sur., 1976; BUDSBERG, 2009). Potvrđeno je kako selektivni COX-2 inhibitori značajno smanjuju koncentraciju renina u plazmi te pomažu u regulaciji i smanjenju krvnog tlaka (CHENG i sur., 2001; WANG i sur., 1999). 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 ili inače mogu biti povezani s drugim štetnim čimbenicima koji će dodatno doprinijeti bolesti bubrega (dehidracija, loše odrađena anestezija prilikom operativnih 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). Jedno istraživanje provedeno 2005. godine govori kako selektivnost NSPUL-ova ne utječe 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 (HARIRFOOROSH i JAMALI, 2005). Kasnija istraživanja (LUNA i sur., 2007) utvrdila su da nakon devedesetodnevne primjene karprofena, fluniksina, etodolaka, ketoprofena i meloksikama u zdravih pasa nisu nađeni znakovi bilo kakvog oštećenja u bubrezima (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 (DOIG i sur., 2000; HANSON i sur., 2006; POLLMEIER i sur., 2006; RAEKALLIO i sur., 2006; RYAN i sur., 2006; AUTEFAGE i GOSSELIN, 2007; MANSA i sur., 2007).

9.3 Patofiziološka uloga ciklooksigenaze u bubrezima

Većina nuspojava vezanih uz primjenu NSPUL-a odnosi se na poremetnju homeostaze elektrolita. Ostale, manje česte nuspojave, uključuju: akutno otkazivanje bubrega, intersticijski nefritis, nefritički sindrom te atrofiju subkapsularnog područja kore bubrega u pasa (KHAN i ALDEN, 2002; KHAN i sur., 2000). NSPUL na bubrežnu patofiziologiju utječu putem nekoliko različitih mehanizama: inhibicijom ciklooksigenaze što reducira sistemsku i bubrežnu proizvodnju prostaglandina (MEADE i sur., 1993; WEN, 1997); inhibicijom prostaglandina NSPUL-om poništava se donekle hipotenzivni učinak ACE inhibitora te se povećava lučenje bradikinina i natrijdiureza (BLUMBERG i sur., 1977; LINZ i sur., 1995); dolazi do promjena u sistemskom vaskularnom otporu (DE LEEUW, 1996); dolazi do promjena u renin-angiotenzin-aldosteron sustavu (HOUSTON, 1991; LOPEZ-OVEJERO i sur., 1978; SAHLOUL i sur., 1990; WEN, 1997). Posredstvom djelovanja aldosterona može doći do endotelijalne disfunkcije neovisno o krvnom tlaku putem vazokonstrikcije potaknute s PGI2 koji potječe od COX-2 (BLANCO-RIVERO i sur., 2005). I selektivni i neselektivni NSPUL-ovi mogu doprinjeti povišenom tlaku i nastanku edema. Neselektivni NSPUL-ovi također otežavaju postojeću hipertenziju nakon čega dolazi do smanjene sinteze prostaglandina, promjena u vaskularnom otporu ili promjena u renin-angiotenzin-aldosteron osovini. Istraživanje provedeno 1976. pobliže je promatralo učinak visokih (do 6 puta većih nego što je to propisano) doza aspirina na regionalni protok krvi u bubrezima (DATA i sur., 1976). Ovime je dokazano da izuzetno visoke doze aspirina smanjuju regionalni protok krvi kroz bubrege, kao i protok krvi kroz bubrežni korteks. U drugim istraživanjima ispitivani su učinci indometacina (neselektivni COX inhibitor), meklofenamata (neselektivni COX inhibitor) i nimesulida (selektivni COX-2 inhibitor) na fiziologiju bubrega u pasa. Meklofenamat je smanjio regionalni protok krvi kroz bubrege i bubrežni korteks tijekom bubrežne hipotenzije (djelovao je slično kao visoke doze aspirina u hipotenzičnih pasa) (OPGENORTH i sur., 1987). Drugo je pak istraživanje (RODRIGUEZ i sur., 2000), nezavisno pokazalo kako meklofenamat nije utjecao na glomerularnu brzinu filtracije u pasa. Nimesulid nije bitno utjecao na protok krvi kroz bubrege. Indometacin je vrlo značajno usporio protok krvi kroz bubrege, a isto tako je smanjio ekskreciju natrija, dok je glomerularna brzina filtracije i u ovom slučaju ostala nepromijenjena (FEIGEN i sur., 1976). Učinci karprofena (selektivni COX-2 inhibitor), ketorolaka (neselektivni COX inhibitor) i ketoprofena (neselektivni COX inhibitor) uspoređeni su s učincima morfija na uzorku od 40 pasa (LOBETTI i sur., 2000). Brzina protoka krvi kroz bubrege nije zabilježena, ali svi psi su

pokazali znatan pad u bubrežnoj ekskreciji natrija. U usporedbi s time, psi tretirani morfijem nisu pokazivali značajna odstupanja od početnih vrijednosti. Izrazito visoke doze NSPUL-a, hipovolemija, hipotenzija i anestezija su rizični čimbenici koji doprinose oštećenju bubrega posljedično aplikaciji bilo kojeg COX inhibitora (DATA i sur., 1976; OPGENORTH i sur., 1987; LOBETTI i sur., 2000; RODRIGUEZ i sur., 2000; SURDYK i sur., 2011). Pri svakom operativnom zahvatu koji uključuje anesteziju inhalacijskim anesteticima, a koji sami po sebi usporavaju protok krvi kroz bubrege, valja imati na umu da je rizik od oštećenja bubrega primjenom NSPUL-a znatno povećan. Isto tako u životinja koje su u stanju šoka, dehidrirane i/ili krvare, u svakom trenutku može doći do dodatnog smanjenja protoka krvi i oštećenja bubrega posljedično primjeni NSPUL-a. Iako određene opasnosti uvijek postoje, i kao takve ih ne možemo izbjeći u potpunosti, uz dobro odrađenu anesteziju ne postoje kontraindikacije koje bi nas upućivale na izbjegavanje uporabe NSPUL-ova u preoperativnom i postoperativnom razdoblju (KO i sur., 2000; LOBETTI i JOUBERT, 2000; BOSTROM i sur., 2002; CRANDELL i sur., 2004; BERGMANN i sur., 2005; FRENDIN i sur., 2006). U klinički zdravih pasa mogućnost oštećenja bubrega posljedično primjeni propisanih doza NSPUL-ova je malo vjerojatna. Učinci NSPUL-ova na zdravstveno stanje pasa s već postojećom bubrežnom bolesti dosad nisu detaljno istraženi. Neka od objavljenih istraživanja tvrde kako je COX-2 izoenzim jače izražen u bubrezima pasa s već postojećom bubrežnom bolesti, te bi njegova inhibicija, hipotetski govoreći, mogla dovesti do akutne dekompenzacije, a samim time i pogoršanja zdravstvenog stanja te egzerbacije bolesti (SIMMONS i sur., 2004; LASCELLES i sur., 2005). Zbog nedostatka podataka, korištenju NSPUL-ova u pacijenata s već postojećom bolesti bubrega treba pristupati s najvećim mogućim oprezom te je vlasnike potrebno upozoriti na moguće nuspojave ove skupine lijekova.

10 ZAKLJUČAK

Razvojem veterinarske medicine i porastom broja pacijenata, NSPUL-ovi postali su gotovo nezamijenjivi u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Primijenjuju se najčešće u ortopedskih pacijenata, kako u postoperativnom razdoblju, tako i u dugoročnom liječenju različitih stanja, a posebno važnu ulogu imaju u liječenju osteoartritisa u pasa. Tijekom godina dolazi do značajnog 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 aspirin. 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. Svojim napose protuupalnim djelovanjem inhibiraju regenerativne i reparativne procese u zglobu, stoga njihova redovita primjena u pacijenata koji boluju od osteoartritisa 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 potrebno je upozoriti vlasnike na potencijalne rizike ovakvog liječenja, a kad god je to moguće valja pribjeći nekoj drugoj, sigurnijoj metodi medikamentozne terapije.

11 LITERATURA

1. ADAMIS, A. P., J. W. MILLER, Bernal, M. T. BERNAL, D. J. D´AMICO, J. FOLKMAN, T. K. YEO, K. T. YEO (1994). Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 118, 445–50.
2. ALTMAN, R.D., C.J. LOZADA (1998): Practice gudelines in the menagment of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage, 6Suppl A: 22-24.
3. ARAGON, C.L., E.H. HOFMEISTER, S.C. BUDSBERG (2007): Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs. Journal of the American veterinary medical association, 230:514-521.
4. AUTEFAGE, A., J. GOSSELIN (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.
5. BLANCO-RIVERO, J., V. CACHOFEIRO, V. LAHERA, R. ARAS-LOPEZ, I. MARQUEZ-RODAS, M. SALAICES, F. XAVIER E., M. FERRER, G. BALFAGON (2005). Participation of prostacyclin in endothelial dysfunction induced by aldosterone in normotensive and hypertensive rats. Hypertension 46, 107-12.
6. BOSTON, .S.E., N.M. MOENS, S.A. KRUTH (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.
7. BOSTROM, I.M., C. GOREL, .G. CNYMAN: (2002) Effects of carprofen on renal function and results of serum biochemical and hematologic analyses in anesthetized dogs that had low blood pressure during anesthesia. Am J Vet Res 63, 712–721.
8. BOŽIĆ, F. (2002): Učinci i nusučinci nesteroidnih protu-upalnih lijekova kod pasa i mačaka. Hrv.vet.vjesn. 25, 5-12.
9. CRANDELL, D.E., K.A. MATHEWS, D.H. DYSON (2004): Effects of meloxicam and carprofen on renal function when administered to healthy dogs prior to anesthesia and painful stimulation. Am J Vet Res 65, 1384–1390.
10. DOIG, P.A., K.A. PURBRICK, J.E. HARE (2000): Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis. Can Vet J 41, 296–300.

11. DOW, S.W., R.A. ROSYCHUK, A.E. MCCHESNEY (1990): Effects of flunixin and flunixin plus prednisone on the gastrointestinal tract of dogs. Am J Vet Res 51, 1131–1138.
12. DOWERS, K.L., S.R.UHRIG, .K.R. MAMA: (2006) Effects of short-term sequential administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the stomach and proximal portion of the duodenum in healthy dogs. Am J Vet Res 67, 1794–1801.
13. DUGGAN, D. E., K. F. HOOKE, R. M. NOLL, K. C. KWAN (1975): Enterohepatic circulation of indomethacin and its role in intestinal irritation. Biochem Pharmacol 24, 1749–54.
14. ELLIOT, G. A., A. PURMALIS, D. A. VANDERMEER, R. H. DENLINGER (1988): The propionic acids. Gastrointestinal toxicity in various species. Toxicol Pathol 16, 245–50.
15. ENBERG T.B., L.D. BRAUN, A.B. KUZMA (2006): Gastrointestinal perforation in five dogs associated with the administration of meloxicam. J Vet Emerg Crit Care 16, 34–43.
16. EWING, G. O. (1972): Indomethacin-associated gastrointestinal hemorrhage in a dog. J Am Vet Med Assoc 161, 1665–68.
17. FRENDIN, J.H., I.M. BOSTROM, N. KAMPA: (2006) Effects of carprofen on renal function during medetomidinepropofol-isoflurane anesthesia in dogs. Am J Vet Res 67, 1967–1973.
18. FUSELLIER, M., J.C. DESFRONIS, S. MADEC (2005): Effect of tepoxalin on renal function in healthy dogs receiving an angiotensin-converting enzyme inhibitor. J Vet Pharmacol Ther 28, 581–586.
19. GARDINER, T. A., H. R. ANDERSON, T. DEGENHARDT, S. R. THORPE, J. W. BAYNES, D. B. ARCHER, A. W. STITT (2003): Prevention of retinal capillary basement membrane thickening in diabetic dogs by a non-steroidal antiinflammatory drug. Diabetologia 46, 1269–75.
20. GODSCHALK, C. P., J. K. ROUSH, R. B. FINGLAND, D. SIKKEMA, M. W. VORHIES (1992): Gastric perforation associated with administration of ibuprofen in a dog. J Am Vet Med Assoc 201, 1734–36.
21. HARIRFOROOSH, S., A. AGHAZADEH-HABASHI , F. JAMALI (2006): Extent of renal effect of cyclo-oxygenase-2-selective inhibitors is pharmacokinetic dependent. Clin Exp Pharmacol Physiol 33, 917–924.

22. HARTMAN, J.C., P.S. PAGEL, L.T. PROCTOR (1992): Influence of desflurane, isoflurane and halothane on regional tissue perfusion in dogs. Can J Anaesth 39, 877–887.

23. HAWKEY, C.J., J.A. KARRASCH, L. SZCZEPANSKI (1998): Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. N Engl J Med 338, 727–734.
24. HOMER, L.M., C.R. CLARKE, A.J. WEINGARTEN (2005): Effect of dietary fat on oral bioavailability of tepoxalin in dogs. J Vet Pharmacol Ther 28, 287–291.
25. JONES, MK, H. WANG, B.M. PESKAR (1999): Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. Nat Med 5, 1418– 1423.
26. KHAN, K.N.,C.M. VENTURINI, R.T. BUNCH (1998): Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: implications in nonsteroidal antiinflammatory drug-related nephrotoxicity. Toxicol Pathol, 26, 612– 620.
27. KHAN, K. N., S. PAULSON, K. SEIBERT (1997): Gastrointestinal and renal safety of a specific COX-2 inhibitor versus NSAIDs in dogs. Vet Pathol 34, 509.
28. KHAN, K.N., S.K. PAULSON, K.M. VERBURG (2002): Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibition in the kidney. Kidney Int 61, 1210–1219.
29. LASCELLES, B.D., J.M. MCFARLAND, H. SWANN (2005a): Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. Vet Ther 6, 237–251.
30. LASCELLES, B.D., A.T. BLIKSLAGER, S.M. FOX (2005b): Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002– 2003). J Am Vet Med Assoc 227, 1112–1117.
31. LASCELLES, B.D., S. KING, S. ROE (2009): Expression and activity of COX-1 and 2 and 5-LOX in joint tissues from dogs with naturally occurring coxofemoral joint osteoarthritis. J Orthop Res 27, 1204–1208.
32. LEES, P., M.F. LANDONI, J. GIRAUDEL (2004b): Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal antiinflammatory drugs in species of veterinary interest. J Vet Pharmacol Ther 27, 479–490.

33. LOBETTI, R.G., K.E. JOUBERT (2000): Effect of administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs before surgery on renal function in clinically normal dogs. Am J Vet Res 61, 1501–1507.
34. LUNA, S.P.L., A.C. BASTILIO, P.V.M. STEAGALL (2007): Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen and meloxicam in dogs. Am J Vet Res 68, 258–264.
35. MACPHAIL, C.M., M.R. LAPPIN, D.J. MEYER (1998): Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. J Am Vet Med Assoc 15, 1895– 1901.
36. NARITA, T., R. SATO, N. TOMIZAWA, K. TANI, S. KOMORI, S. HARA (2006):. Safety of reduced-dosage ketoprofen for long-term oral administration in healthy dogs. Am J Vet Res 67, 1115–20.
37. OPGENORTH, T.J., M.J. FIKSEN-OLSEN, J.C. ROMERO (1987): Role of prostaglandins in the cortical distribution of renal blood flow following reductions in renal perfusion pressure. Prostaglandins 34, 591–602.
38. PAVLICEVIC, I., M. KUZMANIC, M. RUMBOLDT (2008): Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. Can J Clin Pharmacol 15, 372–382.
39. RAEKALLIO, M.R., A.K. HIELM-BJORKMAN, J. KEJONEN (2006): Evaluation of adverse effects of long-term orally administered carprofen in dogs. J Am Vet Med Assoc 15, 876–880.
40. RAINSFORD, K.D. (1993): Leukotrienes in the pathogenesis of NSAID-induced gastric and intestinal mucosal damage. Agents Actions 39, C24–C26.
41. RODRIGUEZ, F., M.T. LLINAS, J.D. GONZALEZ (2000): Renal changes induced by a cyclooxygenase-2 inhibitor during normal and low sodium intake. Hypertension 36, 276– 281.
42. RYAN,W. G., K. MOLDAWE, D. CARITHERS (2006): Clinical effectiveness and safety of a new NSAID, firocoxib: a 1,000 dog study. Vet Ther 7, 119–26.
43. SELLERS, R.S., P.B. SENESE, K. N. KHAN (2004): Interspecies differences in the nephrotoxic response to cyclooxygenase inhibition. Drug Chem Toxicol 27, 111–122.
44. SESSIONS, J.K., L.R. REYNOLDS, S.C. BUDSBERG (2005): In vivo effects of carprofen, deracoxib, and etodolac on prostanoid production in blood, gastric mucosa, and synovial fluid in dogs with chronic osteoarthritis. Am J Vet Res 66, 812–817.

45. SIMMONS, D.L., R.M. BOTTING, T. HLA (2004): Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. Pharmacol Rev 56, 387–437.
46. STANTON, M.E., R.M. BRIGHT (1989): Gastroduodenal ulceration in dogs. Retrospective study of 43 cases and literature review. J Vet Intern Med 3, 238–244.
47. STREPPA, H.K., C.J. JONES, S.C. BUDSBERG (2002): Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in canine blood. Am J Vet Res 63, 91–94.
48. WALLACE, J.L., W. MCKINGHT, B.K. REUTER (2000): NSAIDinduced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. Gastroenterology, 119, 706–714.
49. WATANBE, T., K. HIGUCHI, A. KOBATA, H. NISHIO, T. TANIGAWA, M. SHIBA., K. TOMINAGA, Y. FUJIWARA, N. OSHITANI, T. ASAHARA, K. NOMOTO, K. TAKEUCHI, T. ARAKAWA (2008): Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent. Gut 57, 181–17.
50. WEBSTER., J. (1985): Interactions of NSAIDs with diuretics and beta-blockers mechanisms and clinical implications. Drugs 30, 32–41.
51. WOOTEN, J.G., A.T. BLIKSLAGER, S.L. MARKS (2009): Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with varied cyclooxygenase-2 selectivity on cyclooxygenase protein and prostanoid concentrations in pyloric and duodenal mucosa of dogs. Am J Vet Res 70, 1243– 1249.
52. WOOTEN, J.G., B.D. LASCELLES, V.L. COOK (2010): Evaluation of the relationship between lesions in the gastroduodenal region and cyclooxygenase expression in clinically normal dogs. Am J Vet Res 71, 630– 635.

12 SAŽETAK

U ovom diplomskom radu pregledno je prikazana klinička primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova u pasa. NSPUL-ovi imaju široku primjenu u veterinarskih ortopedskih pacijenata, a najčešće se koriste u postoperativnom razdoblju te u dugoročnom liječenju osteoartritisa. Nuspojave primjene ove skupine lijekova vezane su uz direktna ili indirektna oštećenja probavnog sustava, bubrega i jetre. Razvojem novih, COX-2 selektivnih NSPUL-ova, mogućnost nastanka gore navedenih nuspojava bitno je smanjena.

Ključne riječi: NSPUL, ciklooksigenaza, osteoartritis, nuspojave

13 SUMMARY

This graduation thesis presents an overview of clinical use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. NSAID-s are widely used in veterinary orthopedic patients, most commonly in postoperative period as well as in 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 digestive system, kidneys or liver. With the development of new COX-2 selective NSAID-s the above mentioned adverse effects are largely minimalized.

Keywords: NSAID, cyclooxigenase, osteoarthritis, adverse effects

14 ŽIVOTOPIS

Maša Pita rođena je 14. studenog 1990. godine u Zagrebu. Završila je Osnovnu školu Eugena Kumičića u Velikoj Gorici te 2005. upisala IV. jezičnu gimnaziju u Zagrebu, gdje je 2009. godine maturirala s odličnim uspjehom. Tijekom pohađanja nastave u gimnaziji sudjelovala je u DSD (*Deutsches Sprachdiplom*) programu Goethe Instituta te stekla njemačku jezičnu diplomu (Goethe – Zertifikat C1). 2009. godine upisala je Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu sa studijskim usmjerenjem liječenje kućnih ljubimaca. Na drugoj i trećoj godini studija dodijeljena joj je državna stipendija A kategorije Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa za izuzetno nadarene studente. Treću godinu studija provela je kao demonstrator na Zavodu za mikrobiologiju i zarazne bolesti.