

Elemente de farmacoterapia afecțiunilor sistemului locomotor

Elements of pharmacotherapy of the musculoskeletal system diseases

Adela K. Markovszky, Romeo T. Cristina
Facultatea de Medicina veterinara Timisoara

ade_zky@yahoo.de

Cuvinte cheie: durere, sistem locomotor, caine, agenti farmacologici.

Key words: pain, locomotor system, dog, pharmacological agents.

Rezumat

Pentru tratamentul eficient al durerii de la nivelul sistemului locomotor trebuie luat în considerare un management modern, care cuprinde o serie de agenți farmacologici cu acțiune la situsuri diferite, pentru a obține efecte analgezice superioare, utilizând doze reduse de medicamente și minimizarea efectelor secundare. Prezentul material descrie cateva substante active esentiale in terapia durerii sistemului locomotor enumerand analgezice și substanțe adjuvante folosite în tratamentul durerii la câini

Abstract

For the effective treatment of pain in the musculoskeletal system, modern management must be considered, which includes a series of pharmacological agents with action at different sites, to obtain superior analgesic effects, using low doses of drugs and minimizing side effects. This material describes some essential active substances in the therapy of locomotor system pain listing analgesics and adjuvants used in the treatment of pain in dogs.

Introducere

În ultimul timp studiul durerii la animalele de companie a cunoscut numeroase progrese. Descifrarea mecanismelor durerii elaborarea unor protocoale clinice în vederea managementului durerii reprezintă acest progres. Evaluarea raspunsului la tratamentul aplicat în cazul animalelor de companie și de agrement reprezintă un management adecvat al durerii.

Căile neurologice și neurotransmițătorii pentru formarea, transmiterea și modularea durerii sunt asemănătoare la animale și oameni.

De aceea se este necesar un management adecvat al durerii pentru a îmbunătăți calitatea vieții și a reduce perioada de reconvalescență. Schimbările de comportament sunt semne ale durerii la animale. Înțelegerea mecanismelor fiziologice ale durerii este esențială pentru dezvoltarea noilor medicamente [1, 9, 88, 89].

Pentru tratarea efectivă a durerii de la nivelul sistemului locomotor trebuie luat în considerare un management modern, care cuprinde o serie de agenți farmacologici cu

acțiune la situsuri diferite, pentru a obține efecte analgezice superioare, utilizând doze reduse de medicamente și minimizarea efectelor secundare.

Este deosebit de important să se anticipeze durerea pentru a iniția o terapie adecvată. Astfel există animale care manifestă durerea de abia după ce au fost externate, deoarece scade nivelul de anestezic administrat pre- sau intraoperator sau pur și simplu nu mai ascund semnele durerii. Există boli cu parcurs progresiv, care necesită doze crescute de medicamente ulterior.

Animalele tratate sunt indivizi de sine stătători. De aceea trebuie luate în considerare diferențele genetice, care pot determina reacții diferite la aceleași doze de medicamente sau exteriorizarea diferitelor tipuri de durere la un individ. Pacienții în vârstă tind să exprime durere asociată manipulării din timpul și înaintea operațiilor chirurgicale care și ele trebuie tratate [1, 2]. Grupele de medicamente cel mai des utilizate în tratamentul durerii de la nivelul aparatului locomotor sunt redate în tabelul de mai jos (Tabelul 1).

Tabelul 1.
Analgezice și substanțe adjuvante folosite în tratamentul durerii la câini cu afecțiuni ale aparatului locomotor [1-11]

Substanța	Doză	Durață de acțiune	Utilizare	Efecte secundare/ Mod de acțiune	Situs de acțiune
Opioidele					
Meperidina	5-10 mg/kg im, sc; durere în desfășurare asociat cu NSAID	durață foarte scurtă de acțiune, 20-30 minute	durere medie spre moderată	eliberare de histamină, efecte anticolinergice	agonist μ , agonist 5-HT serotonină, antagonist submaximal muscarinic M3
Oximorfonă	0,05-0,2 mg/kg iv, im	2-6 ore	durere moderată spre severă	evtl. tahipnee	agonist μ
Metadonă	0,5-1 mg/kg im, sc; 0,25 mg/kg iv în decurs de 3-5 minute; durere în desfășurare 0,3-1 mg/kg iv, im, sc	2-6 ore im, sc; 1-4 ore iv	durere moderată spre severă	nu cauzează eliberare de histamină	agonist μ , agonist submaximal α -2, antagonist NMDA
Hidromorfonă	0,02-0,1 mg/kg iv, im, sc; durere în desfășurare 0,05-0,2 mg/kg iv, im, sc	2-6 ore; 2-4 ore	durere moderată spre severă	sedare mai intensă față de oximorfonă dar de scurtă durată; fără eliberare de histamină la administrare iv	agonist μ
Fentanyl	1-10 μ g/kg; durere în desfășurare 4-10 μ g/kg bolus iv; 1-10 μ g/kg/oră; 30-50 μ g/kg/oră intraoperator	0,3 ore; 0,3 ore; perfuzie continuă	durere moderată spre severă	acțiune rapidă 2-3 minute; durată scurtă, există și sub formă de plasturi.	agonist μ
Butorfanol	0,1-0,4 mg/kg im, sc; durere în desfășurare 0,1-0,4 mg/kg mg/kg iv, im, sc	1-2 ore; 2 ore	durere medie spre moderată	analgezic slab cu efecte limitate, durată scurtă de acțiune	agonist submaximal μ , agonist κ
Buprenorfină	0,005-0,02 mg/kg iv, im	4-8 ore	durere medie spre moderată	analgezic mai slab decât morfina, cu efecte limitate, durată lungă până la instalarea acțiunii, dar apoi acțiune de lungă durată	agonist submaximal μ
Codeină	1-2 mg/kg	8-12 ore	Durere medie spre moderată	analgezic slab, 9% dintre caucazieni nu au enzima pentru a genera analgezia	agonist submaximal μ
Tramadol	1-2 mg/kg osteoartrită; 1-4 mg/kg neoplazii, intervenții chirurgicale	12 ore	durere moderată spre severă	nu este opioid dar are acțiune pe receptorul μ , inhibitor neuronal de racaptare a noradrenalinei (monoaminergic), facilitează analgezia cu opioide și NSAID,	40% agonist submaximal μ prin metabolism la o-des-metiltramadol, agonist submaximal α -2, 60% agonist 5-HT serotonină, agonist submaximal M1

efecte în durerea neuropatică muscarinic prin metabolism la o-desmetiltramadol

Antiinflamatorii nesteroidiene (AINS)					
Utilizare mai ales la durere cronică sau postoperator. Efectele secundare se referă mai ales la cele gastrointestinale, nefrotoxicitate, necroză hepatocelulară idiosincrazică.					
Carprofen	4,4 mg/kg po în caz de osteoartrită; 2,2 mg/kg po	24 ore; 12 ore -24 ore;	durere moderată spre severă	inhibiția sintezei de eicosanoid	COX-2
Deracoxib	1-2 mg/kg po în osteoartrită 3 mg/kg carcinom	24 ore	durere moderată spre severă	inhibiția sintezei de PGE și 6 keto PGF1	COX-2
Etodolac	10-15 mg/kg po în osteoartrită	24 ore	durere moderată spre severă	o parte din activitatea antiinflamatorie se datorează interferenței cu chemotaxa macrofagelor, există o asociere cu cherato-conjunctivita sicca ca efect secundar	COX-1 în principal dar și COX-2
Firocoxib	5 mg/kg po în osteoartrită, boli muculoscheletale	24 ore	durere moderată spre severă	inhibiția sintezei de prostaglandine	specific COX-2
Ketoprofen	2 mg/kg iv, im, sc, po în osteoartrită cronică	24 ore	durere moderată spre severă	risc de hemoragie	specific COX-1
Mavacoxib	2 mg/kg po în osteoartrită	a doua doză se repetă după 14 zile, a treia doză la 30 de zile, durata maximă a tratamentului 6,5 luni	durere moderată spre severă	există câini cu clearance mai scăzut decât normal, de aceea tratamentul trebuie întrerupt după 6,5 luni și poate fi continuat după o pauză de 2 luni	COX-2
Meloxicam	0,2 mg/kg iv, sc, po, apoi 0,1 mg/kg în osteoartrită, sinovita genunchiului, artrită reumatoidă, spondilită	24 ore	durere moderată spre severă	inhibiția sintezei de PGE1	COX-2
Fenilbutazona	44 mg/kg, max. 800mg/zi	8 ore	durere moderată spre severă	hemoragie, stază biliară, hepatită, insuficiență renală	COX-1 și COX-2
Robenacoxib	1-2 mg/kg po osteoartrită cronică	24 ore	durere moderată spre severă	fără inhibiție COX-1, persistă la locul inflamației („targeting”), se recomandă controlul funcției hepatice	COX-2
Tepoxalin	10 mg/kg po în boli musculo-scheletale acute și cronice	24 ore	durere moderată spre severă	toxicitate gastrointestinală redusă	inhibitor neselectiv COX și al 5-lipoxigenazei
Acid tolfenamic	4 mg/kg po în boli cronice ale sistemului locomotor	24 ore	durere moderată spre severă	efect antipiretic, inutilizabil pentru tratamente de lungă durată, nu	COX-2

Grapiprant	2 mg/kg po	24 ore	Durere slabă până la moderată în osteoartrită	se administrează perioperatoriv fără inhibiție COX-1, COX-2, administrarea pe o durată de peste 28 de zile nu se recomandă	antagonist EP4-receptor prostaglandină
Alte adjuvante					
Amantadina	3-5 mg/kg po	24 ore	durere acută și cronică, împiedică wind-up și senzitivizarea centrală	în caz de alodinie și toleranță la opioide (scade doza necesară a opioidelor)	antagonist NMDA
Gabapentin	10-60 mg/kg po	8-12 ore	durere neuropatică	s-a dezvoltat ca medicament antiepileptic	necunoscut (nu pe GABA)
Amytriptilina	0,25-2 mg/kg	8-12 ore	durere cronică și neuropatică	-	necunoscut
Lidocaina iv	1-4 mg/kg bolus, apoi 1/3 mg/kg/oră iv; 40-80 µg/kg/min	maxim 24 ore; intraoperator	durere neuropatică, hiperalgezie	există și plasturi cu lidocaină 5%	blochează canalele de sodiu, împiedică depolarizarea
Agoniștii α-2 adrenergici					
Nu sunt prima opțiune în tratamentul durerii datorită efectului sedativ și a efectelor secundare					
Ketamina	0,2-0,4 mg/kg bolus iv apoi 0,2-0,4 mg/kg/oră perfuzie + fentanyl sau morfină; 0,12 mg/kg/oră + fentanyl 1-5 µg/kg/oră după amputație de membre	reevaluare după 1 oră; timp de 18 ore	durere maladaptativă, durere severă	nu se folosește ca medicație unică împotriva durerii	antagonist NMDA
Anestezice locale					
Lidocaină	5 mg/kg; 7 mg/kg în combinație cu epinefrina;	1-2 ore	pregătire pentru intervenții chirurgicale	toxicitate SNC, cardiovascular în doze mari	anestezie regională, blochează canalele de sodiu, împiedică depolarizarea
Bupivacaină	2 mg/kg maxim	4-6 ore	pregătire pentru intervenții chirurgicale	toxicitate SNC, cardiovasculară în doze mari	anestezie regională, blochează canalele de sodiu, împiedică depolarizarea

Opioidele

Majoritatea agenților utilizați pentru analgezie la animale mici fac parte din grupul de antiinflamatoare opioide sau nesteroidiene.

De regulă analgezicele opioide sunt administrate în tratamentul durerii acute (de ex. intraoperator) și cele nesteroidiene în tratamentul durerii cronice (sau postoperator).

Medicamente noi și formulări noi de medicamente mai vechi au extins potențialul acestor grupuri de droguri. Drogurile cu efect analgezic din diferite grupuri au mod de acțiune diferit asupra mecanismelor durerii și

de aceea acestea pot fi folosite în combinație pentru a mări efectul analgezic și a reduce la minim efectele secundare. Opioidele sunt în general folosite în tratarea durerii acute. Termenul opiat se referă la substanțele naturale, semi-sintetice și la cele sintetice care au acțiune de tip morfinic.

Morfina este un alcaloid derivat al opiumului care este obținut din părțile verzi/necoapte ale macului. Există câteva opioide semi-sintetice sintetizate din morfină. Acestea au un caracter lipofil foarte diferit între ele. În general substanțele cu un caracter lipofil mai pronunțat (ex. fentanyl) au o acțiune mai

scurtă în comparație cu cele care au un caracter mai mult hidrofili (ex. morfina).

Metabolizarea opioidelor are loc în primul rând în ficat și iar unii metaboliți pot deține și ulterior metabolizării un efect analgesic. În general absorbția opioidelor este foarte bună după administrare intramusculară sau subcutanată. Administrarea intravenoasă este o cale alternativă pentru cele mai multe opioide, însă nu este recomandată în cazul morfinei și pethidinei (meperidina).

Acestea produc eliminare de histamina, scăderea presiunii arteriale și degranularea mastocitelor. Morfina poate fi administrată intravenos încet, însă produce efecte hemodinamice accentuate și trebuie să fie exclusă la pacienții cu neoplazie mastocitară.

Rezultatele ulterioare arată că formulările actuale nu provoacă efecte adverse atunci când sunt administrate parenteral.

Administrarea orală nu este o cale de administrare recomandată pentru că majoritatea opioidelor sunt metabolizate atunci când sunt absorbite la nivelul intestinelor și traversează mai întâi ficatul. În combinații speciale cu alte substanțe absorbite prin mucoase, calea hepatică poate fi ocolită prin administrare orală, nazală sau bucală.

Administrarea transcutanată este o alternativă în cazul în care este nevoie de o administrare de lungă durată. În general concentrațiile plasmatiche nu se corelează în mod direct cu concentrația drogului la locul de acțiune și efectul analgezic al acestuia la nivelul sistemului nervos central.

Acest fenomen se poate întâmpla și datorită metaboliților activi. De aceea dozarea acestor substanțe trebuie să fie bazată pe studii analgezice și experiențele clinice.

Analgezicele opioide au acțiune pe receptorii de la nivelul sistemului nervos central (SNC). Aici se diferențiază trei clase de receptori: μ , δ și κ . În fiecare clasă pot exista mai multe subtipuri. Acești receptori sunt diferiți între ei prin proprietățile de legare, activitatea funcțională și prin distribuția lor.

Receptorii μ și δ sunt localizați spinal și supraspinal în timp ce receptorii κ sunt localizați în măduva spinării. Deși diferă între ele toate cele trei tipuri de receptori au

capacitatea de a face legătură cu proteinele G prin care rezultă inhibarea adenilat ciclazei, reducerea conductibilității electrice, închiderea canalelor de calciu și/sau deschiderea înspre interior a canalelor de potasiu. În final se reduce activitatea neuronală și eliberarea neurotransmițătorilor.

Membranele postsinaptice vor fi hiperpolarizate. Astfel rezultă reducerea propagării potențialului de acțiune. În funcția de acțiunea lor asupra receptorilor drogurile sunt clasificate în patru grupuri: agonist pur, agonist parțial, mixt agonist-antagonist și antagonist.

Drogurile pur agoniste: morfina, oximorfina, pethidina (meperidina), hydromorfonă, metadona, fentanyl, sufentanyl, alfentanyl, remifentanyl, apomorfina, heroina și codeina au o afinitate mare și o activitate intrinsecă pentru receptorii μ .

Drogurile parțial agoniste sunt numai parțial eficace față de cele agoniste. Aici se încadrează buprenorfina, tramadolul și levorfanul.

Drogurile mixte agoniste-antagoniste, precum butorfanolul și nalbufina (ambele stimulează receptorii κ și antagonizează efectele μ), pentazocina (stimulează receptorii κ , antagonizează efectele μ și în doze ridicate stimulează receptorii δ) sunt agoniste la nivelul unor receptori și antagoniste la alții. Acest aspect depinde de afinitate și de activitatea intrinsecă la nivelul receptorului.

Drogurile agoniste-antagoniste pot antagoniza efectele celor agoniste pure pe receptoare μ , de aceea ele nu se administrează împreună numai în cazul în care antagonizarea este dorită.

Drogurile antagoniste precum naloxona, naltrexona, nalorfina, diprenorfina și nalmefena au capacitatea să antagonizeze efectele agonistilor la receptorii μ și κ . Cunoașterea modului de acțiune al opioidelor și apartenența la grupul specific are o importanță mare în practica veterinară. Antagonistul morfinei este naloxona dar nu este la fel de eficientă față de pentazocină. De exemplu la câini morfina este parțial antagonizată de pentazocină, care conduce la reducerea analgeziei totale. În general nu este recomandată folosirea simultană a unui agonist cu un agonist-

antagonist mixt când se dorește obținerea unei analgezii cât mai eficiente. În cazul în care în primul rând a fost administrat un opioid mixt agonist-antagonist iar acesta nu exercită un efect analgezic adecvat, se poate administra un pur agonist în doză înaltă pentru îmbunătățirea analgeziei.

În general opioidele sunt mai eficiente în tratamentul durerii surde decât în cazul durerii ascuțite. Cu toate acestea efectul opioidelor agoniste pentru receptoarele μ este dependent de doză și are potențialul să reducă în intensitate cele mai multe tipuri de dureri.

După administrare, efectul analgesic se instalează foarte rapid iar durata acțiunii este relativ scurtă. < 12 ore. Indicele terapeutic al opioidelor este relativ larg, astfel dozarea lor este destul de sigură. Agoniștii μ au capacitatea de a produce cea mai profundă analgezie, de aceea ei sunt de obicei folosiți în tratamentul durerii moderate și severe.

Cele mixt agoniste-antagoniste sunt efective în tratamentul durerii ușoare, de exemplu la intervenții chirurgicale minore. De obicei opioidele μ agoniste produc euforie și agonistele κ produc disforie. La câini euforia este exprimată în vocalizare și în vigilență. La pisici euforia poate fi observată ca și prietenie excesivă, toarcere, etc. Disforia la câini este exprimată prin agitație, excitație, neliniște, vocalizare excesivă și dezorientare. Pisicile arată teamă, agitație, vocalizare, respirație forțată și par să aibă halucinații. Aceste reacții, euforia și disforia, apar după administrare în doze mari de agonist sau mixt agonist-antagonist μ . Aceste reacții pot fi reduse prin administrare de tranchilizante, sedative și/sau opioide antagoniste. În combinație cu substanțele sedative și tranchilizante, agonistele μ și κ îmbunătățesc efectele acestora. Agonistele μ , precum fentanylul sau hidromorfona, în doze mari în combinație cu benzodiazepine pot produce o anestezie ușoară la câini. Opioidelor produc depresia centrului respirator, hipercapnie și hipoxemie.

Depresia respiratorie devine clinic relevantă în cazul pacienților cu probleme respiratorii în cazul administrării în doze mari decât cele recomandate, când opioidele sunt administrate în combinație cu alte

substanțe care produc depresia SNC precum anestezicele volatile.

Bradycardia apare secundar în urma acțiunii agoniștilor μ crescând tonul vagusului.

Această bradicardie poate fi compensată cu substanțe anticolinergice. În general efectele opioidelor asupra tensiunii arteriale sunt ne semnificative. În cazul pacienților cu traumă craniană opioidele trebuie folosite cu precauție pentru că acestea cresc prin depresia respirației valorile CO_2 , ceea ce produce vasodilatație, intensificând circulația sangvină cerebrală și astfel se poate produce hemoragie și edem cerebral.

Efectele gastrointestinale precum voma și defecarea apar mai ales după administrare de agoniști μ , mai frecvent după administrare sc. sau im. decât iv. Aceste efecte gastrointestinale apar foarte rar după administrarea opioidelor la animale cu dureri, postoperativ. Voma poate să fie redusă dacă inițial (15 min. înainte) a fost administrată acepromazina. La câini a fost observată încetinirea golirii gastrice și al peristaltismului intestinal, creșterea tonusului sfincterului piloric și al sfincterului canalului biliar.

La câini agoniștii μ produc mioză și la pisici midriază. Efectul de mioză este util la operații intraoculare. Efectul midriatic crește sensibilitatea la lumina la pisici, afectează vederea, și trebuie luat în considerare la expunerea pacientului la lumină. Agoniștii μ cresc tonusul sfincterului uretrei care clinic se manifestă prin reținerea urinei pe o durată scurtă. Producerea urinei nu este influențată.

La câini opioidele produc reducerea temperaturii corporale.

La pisici agoniștii μ , administrați postoperativ, produc hipertermie.

Probabilitatea apariției hipertermiei crește cu mărirea dozei de agonist μ aplicat. Multe opioide, de exemplu fentanyl, cresc sensibilizarea la zgomote atât la pisici cât și la câini.

Opioidelor agoniste μ

Morfina

Morfina este prototipul opioidelor pur agoniste cu care sunt comparați toți agoniștii. Este un agonist μ și agonist semi- κ . La câini

produce emeză și inițial crește după care reduce motilitatea intestinală, produce mioză. La pisici produce midriază. Morfina este utilizată în tratarea durerii acute, la câini se poate folosi ca și agent preanestetic. Efectul venodilatator poate fi utilizat la câini pentru terapia insuficienței cardiace, reducând preîncărcarea cardiacă. La câini are și un efect antitusiv bun (figura 1).

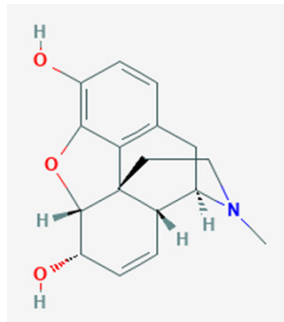


Figura 1. Morfina (4R,4aR,7S,7aR,12bS)-3-methyl-2,4,4a,7,7a,13-hexahydro-1H-4,12-methanobenzofuro[3,2-e]isoquinoline-7,9-diol [12]

Se poate administra parenteral, oral și epidural. În administrare orală poate fi folosit un produs cu o absorbție de lungă durată, dar astfel se reduce biodisponibilitatea din cauza efectului de recirculare prin ficat. Morfina traversează bariera placentară și produce narcoză la fetoși, care se poate antagoniza cu naloxonă. Timpul de înjumătățire al substanței active la câini este 1 oră.

Meperidina (Pethidina)

Meperidina este un agonist μ semi-sintetic cu potențialul de acțiune de o treime până la o cincime din potențialul morfinei (figura 2).

Este recomandată numai administrarea sc. sau im. Administrarea intravenoasă produce hipotensiune profundă datorită eliminării histaminei. Timpul de înjumătățire este scurt la administrare intramusculară, durata de acțiune este între 1-2 ore. În tratamentul durerii severe nu este destul de eficientă. Recomandările se limitează la tratamentul durerii moderate. Are un efect ușor sedativ și produce numai foarte rar vomă. Prin urmare, poate fi utilizată ca premedicație la pacienți, care necesită o sedare ușoară sau unde emezele sunt nedorite. Alți agonști pur μ pot fi administrați pentru îmbunătățirea efectului analgesic.

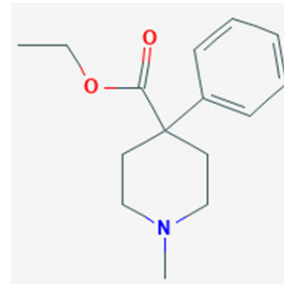


Figura 2. Meperidina ethyl 1-methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylate [13]

Oximorfona

Oximorfona este un derivat dihidroxil al morfinei. Potențialul analgesic este de 10 ori mai mare decât al morfinei. După administrare poate să producă vomă. Când se administrează iv. la câini, debitul cardiac scade tranzitoriu, în timp ce presiunea arterială și rezistența vasculară sistemică crește.

Oximorfona este utilizată ca agent analgezic la câini și pisici, deoarece potențialul ei analgezic este foarte bun. La câini poate fi folosit ca medicație preanestetică (figura 3).

Oximorfona combinată cu un tranchilizant, precum acepromazina, produce neuroleptanalgezie, în care animalul rămâne conștient, care este frecvent utilizat la câini.

Poate fi administrat iv., im., sc., și rectal. Acțiunea analgezică se instalează în 15-30 de minute, în funcție de calea de administrare.

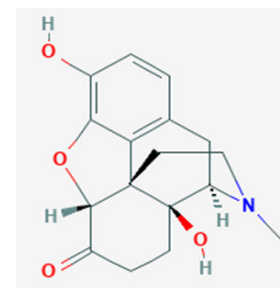


Figura 3. Oximorfona (4R,4aS,7aR,12bS)-4a,9-dihydroxy-3-methyl-2,4,5,6,7a,13-hexahydro-1H-4,12-methanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7-one [14]

Metadona

Metadona este un agonist pur μ cu proprietăți analgezice similare morfinei dar cu un efect sedativ mai redus (figura 4). Metadona în comparație cu morfină produce: mai rar emeză, mai degrabă disforie la câini și la pisici.

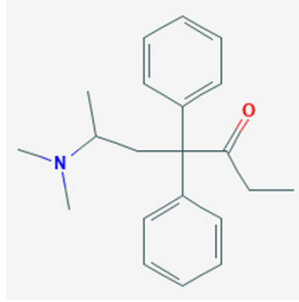


Figura 4. Metadon 6-(dimethylamino)-4,4-diphenylheptan-3-one [15]

Poate fi administrat iv., im., sc. În organism este distribuit foarte bine și se leagă de albumină în 60-90%. Timpul de înjumătățire este între 2-3 ore la câini. Se metabolizează în ficat în metaboliți inactivi.

Hidromorfona

Hidromorfona este un derivat morfinic semi sintetic agonist pur μ cu caractere fizico-chimice și hidrofilie asemănătoare morfinei. Este de 5 ori mai potentă decât morfina și poate fi administrată iv., im. și sc..

Caracteristicile și eficacitatea sunt similare cu cele ale oximorfonei (figura 5). Asemănător cu alte agoniste pur μ adâncimea anesteziei induse depinde de doza aplicată. În administrarea intravenoasă instalarea anesteziei are loc mai rapid decât în cazul morfinei. Durata analgeziei este de 3-7 ore la câini și pisici. La pisici produce hipertermie.

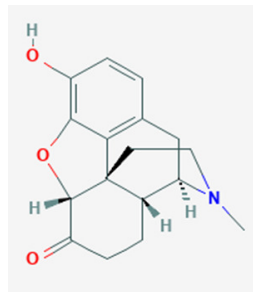


Figura 5. Hidromorfona (4R,4aR,7aR,12bS)-9-hydroxy-3-methyl-1,2,4,4a,5,6,7a,13-octahydro-4,12-methanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7-one [16]

Fentanyl

Fentanylul este un agonist pur μ și este de 100 de ori mai potent decât morfina iar liposolubilitatea este de asemenea mai bună. Administrarea ei se face iv., im., sc. sau transdermal (figura 6).

Timpul de înjumătățire după administrare iv. este între 3-6 ore la câini și 2 ore la pisici. După administrare iv. efectul apare în 1-2 minute și durează 20-30 de minute. Fentanylul este metabolizat în ficat. Eliminarea din organism are loc pe cale renală.

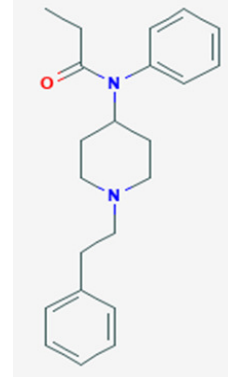


Figura 6. Fentanyl N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]propanamide [17]

Prin administrarea ei în bolus sau în infuzie durerea acută poate fi controlată foarte bine. Administrarea intravenoasă în bolus a dozei folosite pentru tratarea durerii la câini sănătoși, fără durere, produce sedare ușoară.

La pisici a fost observată o stare de euforie, iar pisicile devin ușor manipulabile.

Fentanylul produce bradicardie prin creșterea tonusul vagal care se poate compensa cu anticolinergice. Bradicardia apare relativ rar, totuși trebuie luată în considerare când fentanylul este folosit în combinație cu alte anestezice.

Administrarea transdermală a fentanylului în formă de plasturi, a devenit o metodă de analgezie cu acțiune mai lungă foarte eficientă. Transdermal biodisponibilitatea fentanylului este de 64% la câini și 36% la pisici iar doza necesară pentru analgezie este de 4 μ g/kg/h.

Pe această cale de administrare se ajunge la o concentrație terapeutică în 24 de ore la câini și în 12 ore la pisici și în general este menținută pe o durată de aproximativ 72 de ore. Au fost observate efecte secundare, precum iritație cutanată la locul de aplicare al platurului, gâfâitul, defecarea și flatulența mai frecventă. Mai poate să apară la câini o sedare ușoară, bradicardie și anorexie. Hipertermia, euforia sau disforia poate să apară la pisici. Depresia respiratorie produsă

de fentanyl nu este clinic relevantă, totuși în anestezie generală sau după administrarea dozelor crescute aceasta poate să apară.

Codeina

Este un opioid agonist sintetic care exercită un efect analgezic după metabolizarea ei în morfină (figura 7).

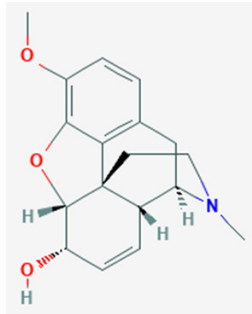


Figura 7. Codeina (4R,4aR,7S,7aR,12bS)-9-methoxy-3-methyl-2,4,4a,7,7a,13-hexahydro-1H-4,12-methanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7-ol [18]

La oameni are o biodisponibilitate orală de aproximativ 60% dar la câini și pisici biodisponibilitatea orală și rata de conversie în morfină este slabă. La câini administrat sc. la o doză de 4mg/kg are același efect analgezic ca și morfina la o doză de 0,2 mg/kg sc.

Opioide parțial agoniste

Buprenorfina

Buprenorfina un agonist parțial μ cu o afinitate redusă sau fără afinitate la receptorii κ . Are o afinitate puternică la receptorii μ și este rezistentă la antagonizare cu naloxonă.

Poate fi administrată iv., im., sc. iar la pisici are o biodisponibilitate excelentă după administrare orală. Are o durată de activitate relativ lungă, între 4-12 ore. Efectul analgezic se instalează după aproximativ 30-120 minute de la administrare. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 96% (la α - și β -globuline) (figura 8). Este metabolizată în ficat și se elimină pe cale biliară (70%) și renală (27%). Supradozarea masivă a buprenorfinei conduce la reducerea efectului analgezic. La câini buprenorfina (0,007-0,02mg/kg) produce o analgezie asemănătoare cu morfina (0,3-0,8 mg/kg) în urma intervențiilor chirurgicale ortopedice. Ca și efecte secundare au fost observate depresie respiratorie și sedare.

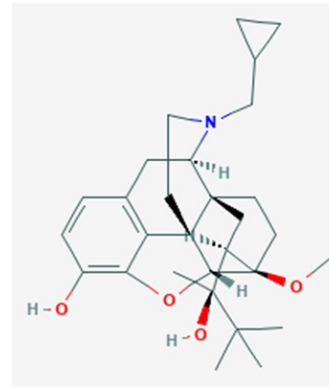


Figura 8. (1S,2S,6R,14R,15R,16R)-5-(cyclopropylmethyl)-16-[(2S)-2-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl]-15-methoxy-13-oxa-5-azahexacyclo[13.2.2.12,8.01,6.02,14.012,20]icosa-8(20),9,11-trien-11-ol [19].

Tramadol

Tramadolul este un agonist μ sintetic, clasificat ca și un opioid analgezic atipic cu acțiune centrală. Inhibă legarea serotoninei și norepinefrinei, ceea ce contribuie la efectul lui analgezic (figura 9).

Este metabolizat în ficat și eliminat pe cale renală. Un metabolit a tramadolului este O-desmethyltramadol care în comparație cu tramadol este de 6 ori mai potent din punct de vedere analgezic și de 20 de ori mai potent de a face legătura cu receptorii μ . Din această cauză naloxona este numai parțial eficace în antagonizarea efectelor analgezice. Timpul de înjumătățire a O-desmethyltramadolului este aproximativ 2 ore la câini. Efectul analgezic după administrare iv. în doză de 2mg/kg durează cu 6 ore mai mult decât în cazul morfinei. Doza recomandată la câini este între 1-4 mg/kg/6 ore po. în tratamentul durerii acute severe sau 1-4mg/kg/12 ore în tratamentul durerii cauzate de osteoartrită. Tramadolul este destul de bine tolerat de câini și pisici dar pot apărea efecte secundare asemănătoare morfinei.

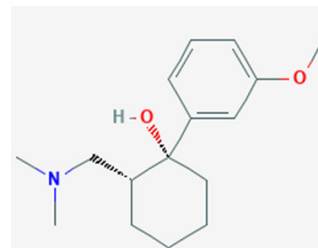


Figura 9. Tramadol (1R,2R)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexan-1-ol [20]

Opioidे agoniste-antagoniste

Butorfanolul

Butorfanolul este parțial agonist μ și pur agonist κ . Analgezia și depresia respiratorie produse de butorfanol depind de doza aplicată până la un anumit punct, după care creșterea dozei nu va mai crește efectul analgezic.

Efectul analgezic este de 4-7 ori mai bun decât al morfinei. Cu butorfanolul se pot antagoniza efectele agonistelor μ (sedare și depresie respiratorie) administrate anterior cu menținerea unui nivel mai scăzut de analgesie.

Are efect antitussiv și antiemetic la o doză mai mică decât cea necesară pentru inducerea analgeziei. De aceea este foarte util când este folosit ca și agent preanestetic la animale care vor fi supuse bronhoscopiei sau endoscopiei duodenale, astfel se poate trece mai ușor cu endoscopul prin sfincterul piloric. Când este folosit ca premedicație la anestezie, doza necesară pentru inducție a anestezicelor va fi mai mică. Se poate administra iv., im., sc. și po. (figura 10).

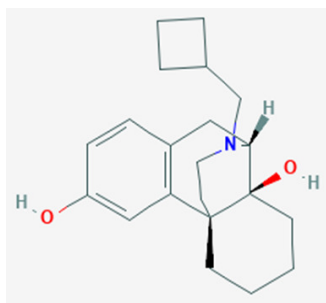


Figura 1.10. Butorfanol (1S,9R,10S)-17-(cyclobutylmethyl)-17-azatetracyclo[7.5.3.0.1,10.0.2,7]-heptadeca-2(7),3,5-triene-4,10-diol [21]

După administrare, resorbția în organism este completă și 80% din butorfanol găsit în sânge este legat cu proteinele plasmatic. Biodisponibilitatea după administrare orală este mai redusă. Această cale de administrare este folosită mai mult pentru efectul antitussiv, pentru un efect sedativ este necesară o doză foarte mare. După administrare iv. la câini și pisici, durata analgeziei este între 30-120 minute. Efectul analgezic este inferior agonistelor μ . Într-un studiu cu câini după laparotomie a fost demonstrat că efectul analgezic al meloxicamului timp de 12 ore postoperator este superior față de cel al

butorfanolului. Este metabolizat în ficat și eliminat pe cale renală. Timpul de înjumătățire este mai scurt de 2 ore la câini. Au fost observate următoarele efecte secundare la câini și pisici: sedație, ataxie, anorexie sau diaree.

Antiinflamatoarele non-steroidice (AINS)

Carprofen

Este un medicament antiinflamator nesteroidian din clasa arilpropionilor și prezintă efect puternic analgetic, antipiretic și antiflogistic (figura 1.11). Este mult mai eficient din punct de vedere antiinflamator față de fenilbutazona și acid acetilsalicilic. Formula moleculară este C₁₅H₁₂ClNO₂. Isomerul D este mai activ. Este un acid slab, care penetrează bariera hematoencefalică fiind lipofilă. Se resoarbe în proporție de aproximativ 90% la câine și atinge niveluri maxime în sânge la aproximativ 3,4 ore la pisică. Este o substanță puternic legată de proteine. Clearance-ul este lent [23].

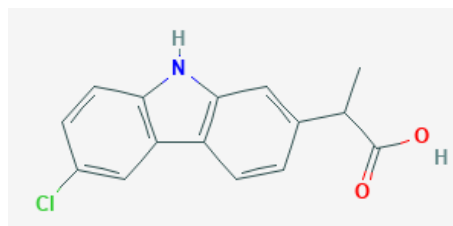


Figura 1.11. Carprofen 2-(6-Chloro-9H-carbazol-2-yl)propanoic acid [22]

Mecanismul de acțiune al carprofenului se bazează pe inhibiția ciclooxygenazei 2 și pe acțiune competitivă. Se inhibă formarea prostaglandinei E₂ și F_{2α}. Astfel se reduce producția mediatorilor durerii, a inflamației și febrei. Inhibiția asupra COX 1 nu poate fi pe deplin exclusă. Efecte secundare precum fotosensibilizare și elevarea parametrilor hepatici sanguini au fost înregistrate la pacienți umani [24].

La câine se observă mai des efecte secundare gastrice și intestinale. Totuși ulcerele gastrice sau sângerări severe sunt rare. Efectele hepatice la doze mari administrate pot fi degenerări vacuolare balonizante, necroze și apoptoză. Proteinele de fază acută CRP, ceruloplasmina și

fibrinogenul nu sunt afectate de administrarea de carprofen [25-28].

Metabolizarea carprofenului are loc la nivelul ficatului și rinichiului prin conjugare și oxidare la specia canină. Eliminarea este predominant biliară prin fecale cu recirculare entero-hepatică [27, 29]. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 8-12 ore cu variații chiar 6-9 ore în administrarea sub formă de tablete [26]. Carprofenul se folosește mai ales în durere acută la specia canină și în osteoartrită. La pisici se admite o administrare singulară de 4mg/kgc în Anglia [30]. Doza uzuală de administrare este 4.4 mg/kg PO, IV sau SC [26].

Deracoxib

Deracoxib este o substanță utilizată în tratamentul durerii asociate osteoartritei, durere dentară și durere acută postoperatorie după intervenții chirurgicale asupra aparatului locomotor și aparține de clasa analgezicelor antiinflamatorii nesteroidiene (figura 1.12).

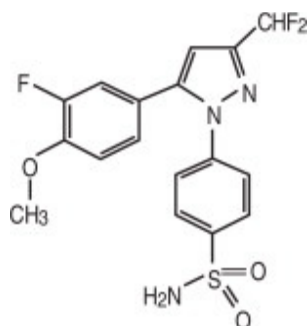


Figura 1.12. 4-[5-(3-difluoro-4-methoxyphenyl)-(difluoromethyl)-1H-pyrazole-1yl] benzenesulfonamide [34]

Există presupunerea că poate fi folosit și în tratamentul osteosarcomului [31, 32].

Modul de acțiune al deracoxibului este prin inhibiția COX-2 și implicit a producției de PGE2. Substanța este absorbită la specia canină în proporție de peste 90% cu legare predominantă la proteinele plasmatice după administrare orală [30]. Metabolizarea se realizează pe cale hepatică, cu eliminare prin fecale a substanței primare sau a celor patru metaboliți principali și pe cale urinară a unor metaboliți. Inhibiția selectivă pe COX-2 nu poate fi garantată la doze peste cele recomandate de 2 mg/kgc 1x1/zi.

La această doză timpul de înjumătățire este de aproximativ 3 ore.

Efectele secundare sunt predominant gastrointestinale, dar la dozele recomandate apar mai des diareea și vomă. Supradozarea a condus la modificarea parametrilor renali. Efecte secundare grave gastrointestinale au fost observate la administrarea concomitentă a corticosteroidelor sau a altor NSAID.

În durere acută doza este de 3-4 mg/kgc 1x1/zi [33].

Administrarea deracoxibului în doze mai ridicate decât cele recomandate trebuie evitată, deoarece un număr mare de câini au dezvoltat o perforație la nivel gastric sau intestinal [27].

În cazul fenomenului de wind-up (hiperexcitabilitate) se poate administra amantadina în doza de 3mg/kgc timp de 21 de zile împreună cu schimbarea NSAID. Apoi se poate renunța la amantadină cu continuarea NSAID-ului și restabilirea calității vieții [25].

Etodolac

Este un antiinflamator nesteroidian cu efect analgezic și antipiretic. Se bazează pe inhibiția ciclooxygenazei 2, dar nu sunt excluse efecte pe COX-1, chiar și la doze terapeutice.

În special la câine experimentele in vitro nu susțin selectivitatea COX-2. Cele in vivo însă susțin teoria selectivității COX-2. Agergarea plachetară nu este afectată în cazul tratamentului cu etodolac (figura 13).

Etodolacului îi lipsește grupa carboxil, dar se leagă prin hidrogen și legături hidrofobe la situsul de acțiune [31, 35, 36].

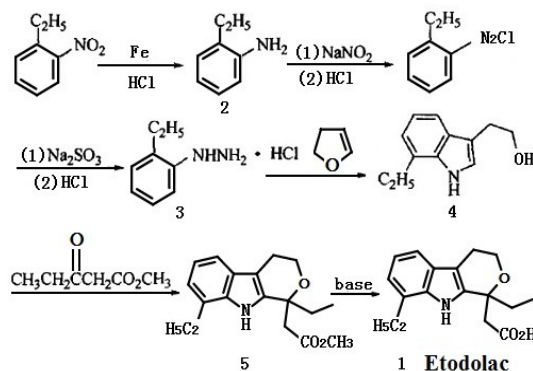


Figura.1.13. Obținerea pe cale sintetică a etodolacului [39].

Efectele secundare sunt reprezentate în special de cele cardiovasculare, hemoragice, keratoconjunctivita sicca, scăderea proteinelor serice și efecte adverse gastrointestinale (sângerări grave). Medicamentul este recirculat enterohepatic. Timpul de înjumătățire este situat între 7,6-14,4 ore [37].

Este folosit în osteoartrita canină în doza de 10–15 mg/kg PO la 24 h dar se poate utiliza și în durere acută.

Etodolacul are efecte superioare la cai cu un timp de înjumătățire de 3 ore [30, 38].

Firocoxib

Firocoxibul are două forme polimorfe (forma A și B). Absorbția este rapidă. Concentrația plasmatică maximă este atinsă după 1- 1½ la câini și la 4 ore la cai. Legarea la proteinele plasmatică este de peste 90%. Interacțiuni cu alte astfel de substanțe este probabilă (figura 14).

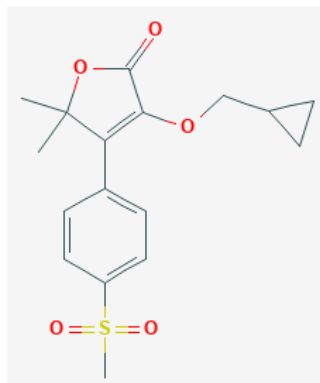


Figura 1.14. Firocoxib- eterul cyclopropylmethyl al 3-hydroxy-5,5-dimethyl-4-[4(methylsulfonyl)phenyl]furan-2-one [40]

Timpul de înjumătățire este de 7,8 ore la câine și 9-12 ore la cai. Absorbția după administrare orală este mult mai crescută la cai față de câine sau pisică. Concentrația plasmatică se păstrează timp de 24 de ore.

Dezalchilarea și glucuronidarea sunt procedeele metabolice care au loc în ficat în cazul firocoxibului.

Eliminarea este renală și biliară.

Mecanismul de acțiune al firocoxibului se bazează pe inhibiția selectivă a COX-2 deci inhibarea producției prostaglandinelor. Are efect analgezic și antiinflamator și se utilizează

în tratamentul durerii cronice în osteoartrita la câine. Este însă eficace și contra durerii acute.

Doza este de 5mg/kgc la 24 de ore. La cai se poate utiliza în doza de 0,1 mg/kgc la 24 de ore sub formă de pastă în cazul osteoartritei sau a șchiopăturii.

Efectele secundare sunt în principal gastrointestinale, nervoase și hepatice. În tratamentul osteoartritei canine se poate afirma, că eficacitatea produsului este similară carprofenului și meloxicamului, iar în cazul ecvinelor cu cea a fenilbutazonei. Unele studii arată că efectul firocoxibului este superior.

Precauție deosebită este necesară în cazul administrării produsului animalelor tinere sub vârsta de 7 luni. Toleranța este mai redusă și sunt induse modificări hepatice, pancreatice și talamice. În cazul mânjilor se poate utiliza doza de 0.2 mg/kgc PO sau IV la 12–24 de ore. Firocoxibul a prezentat acțiune analgezică superioară grapiprantului în șchiopătură la câine. După o administrare unică în cazuri de durere acută firocoxibul oferă o analgezie mai bună față de robenacoxib. [30, 31, 37, 41-45].

Ketoprofen

Este un antiinflamator nesteroidian cu efect analgezic și antipiretic (figura 1.15).

Este utilizat în osteoartrita canină, în durere redusă sau moderată la nivelul aparatului locomotor, durere articulară sau osoasă. Pe lângă afecțiunile enumerate, la cai se utilizează și în tratamentul colicilor, ca protector contra endotexiemiei.

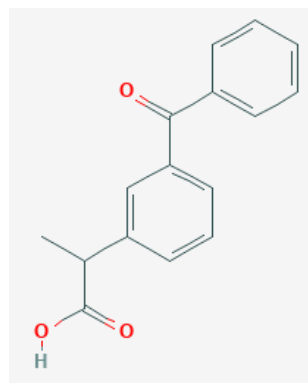


Figura 1.15. Ketoprofen 2-(3-benzoylphenyl)propanoic acid [46]

Ketoprofenul administrat în doza de 1 mg/kgc produce la câini sănătoși leziuni în

antrul piloric, dar acestea nu au fost statistic semnificative față de grupul control. Afectarea fluxului plasmatic renal și enzimuria au apărut dar nu au fost semnificative. Totuși la câini cu afecțiuni renale preexistente sunt necesare studii suplimentare.

Doza de 1 mg/kgc/zi se recomandă în tratamentul durerii acute pe durata maximă de 5 zile [38, 47]. Dacă doza este redusă la 0,25 mg/kgc po în administrarea de lungă durată, efectele secundare sunt mult mai reduse iar eficacitatea este suficient de bună.

Mecanismul de acțiune se bazează pe inhibiție COX nespecifică, ceea ce explică efectele secundare toxice asupra rinichilor și tractului gastrointestinal. Este posibilă și o inhibiție a lipooxigenazei dar nu a fost demonstrată științific și apare numai în anumite țesuturi. Tratamentului cu ketoprofen i se poate asocia și tramadolul în doza de 5 mg/kgc/zi po în osteoartrita canină timp de 28 de zile [48].

Timpul de înjumătățire este de 3-5 ore.

Ketoprofenul aplicat dermal poate cauza fotosensibilizare. Sub formă injectabilă sau ca supozitor poate cauza leziuni tisulare. Cele mai des întâlnite efecte secundare sunt cele gastrointestinale, cardiovasculare, renale și eventual ototoxice [49].

Mavacoxib

Este un antiinflamator nesteroidian recomandat pentru tratamentul de lungă durată a durerii asociate osteoartritei și în general artritelor degenerative (figura 1.16).

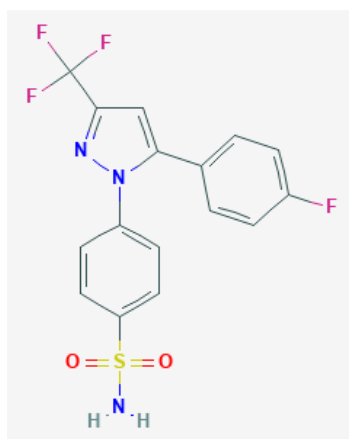


Figura 1.16. Mavacoxib 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide [50].

Eliminarea mavacoxibului se face prin fecale în forma inițială a medicamentului și doar în 1% prin urină. Mavacoxibul se leagă în proporție foarte mare la proteinele plasmatic.

Mecanismul de acțiune se bazează în special pe inhibiție selectivă COX-2.

Mavacoxibul are un timp de înjumătățire la eliminare foarte lung (între 44 și peste 80 de zile) de aceea trebuie luat în considerare că nu se poate opri tratamentul imediat în caz că apar efecte secundare [51, 52].

Mavacoxibul este foarte liposolubil. Doza de administrare este de 2 mg/kgc po în prima fază la 14 zile, apoi la 1 lună cu repetare de maxim 5 ori [53]. Există indicii că mavacoxibul are efect citotoxic asupra celulelor canceroase ale osteosarcomului [54].

Meloxicam

Meloxicamul este un antiinflamator nesteroidian cu efect analgetic și antipiretic care acționează prin inhibiția selectivă COX-2,

Este medicamentul cu activitatea cea mai selectivă asupra acestei ciclooxigenaze.

Efectele secundare sunt cel mai adesea ulceratii la nivel gastrointestinal, efecte secundare asupra rinichilor și a sistemului reproducător. Timpul de înjumătățire este între 24-26 de ore. Absorbția este ridicată cu legare la proteine peste 95%. Meloxicamul se acumulează în plasmă după administrare repetată [55]. Se utilizează în tratamentul durerii acute și cronice, al osteoartritei.

La câine dozele ridicate de până la 0,5 mg/kg sunt și mai adesea asociate cu efecte secundare. La pisică se recomandă dozele mai scăzute. La această specie meloxicamul este chiar mai eficient decât butorfanolul în durere acută [30]. Metabolizarea are loc în ficat. Excreția se realizează prin fecale (figura 1.17).

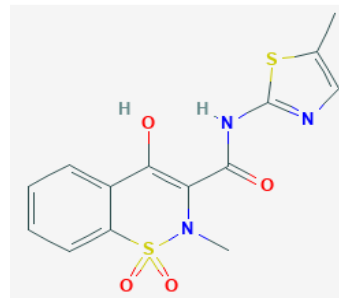


Figura 1.17. Meloxicam structura chimică [57].

Meloxicamul are trei metaboliți inactivi și nu se recomandă sub vârsta de 6 săptămâni [41].

Misoprostolul este un analog sintetic al PGE1 cu eficacitate în intoxicațiile cu meloxicam care au cauzat nefrotoxicitate [56]

Fenilbutazona

Este un antiinflamator nesteroidian, derivat al pirazonului, lipofil, cu acțiune antipiretică, analgezică și antiinflamatoare, cel mai adesea folosit în terapia durerii acute postoperatorie, a șchiopăturii cauzate de leziuni musculare sau osoase și a laminitei la cai, dar și în tratamentul durerii cronice la câine.

Fenilbutazona produce efecte secundare gastrointestinale în special la mânji, cai cu vârste înaintate, ponei sau cai cu afecțiuni preexistente (figura 1.18).

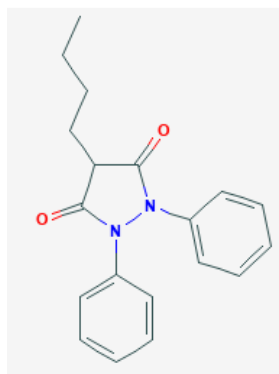


Figura 1.18. 4-Butyl-1,2-diphenylpyrazolidine-3,5-dione [60]

Efectul secundar cel mai des întâlnit este ulcerul gastric. Mai rar scade rata de filtrație glomerulară, se produce necroza pailor renale, apare proteinuria iar la câini se poate întâlni chiar depresia medulară osoasă [58].

Metabolizarea fenilbutazonei are loc la nivel hepatic unde este transformat în 2 metaboliți, unul activ, oxifenbutazona, iar altul inactiv, γ -hydroxyphenylbutazone. Ambii au într-o anumită măsură efecte antiinflamatorii [59].

Absorbția după administrare orală este foarte bună dar poate fi dependentă de hrănire. Concentrația maximă plasmatică se realizează la 4-6 ore. Dacă calul are acces la hrană există o absorbție secundară la 10-24 de ore iar concentrația plasmatică medie se

atinge la 12-14 ore. Timpul de înjumătățire este între 3,5 și 7 ore.

Fenilbutazona este puternic legată de proteinele plasmatică în proporție de peste 99%. Fenilbutazona este excretată prin lapte. Cu cât doza este mai mare cu atât crește timpul de înjumătățire al eliminării. Astfel fenilbutazona poate ușor deveni toxică în organism. În colică este preferată flunixin meglumina, deși fenilbutazona antagonizează efectele endotoxinelor.

Doza de 5–15 $\mu\text{g/mL}$ la cal inhibă COX și astfel sinteza de prostaglandine H și prostaciline. Concentrațiile plasmatică între 1 to 4 $\mu\text{g/mL}$ pot fi deja eficace. Mecanismul de acțiune este COX neselectiv, deci cu acțiune de inhibiție asupra COX-1 și COX-2.

Acțiunea foarte bună în terapia durerii acute se explică prin inflamația locală la situsul leziunii care ușurează transportul substanței active prin creșterea fluxului sangvin și a permeabilității vasculare. Se inițiază terapia cu 4.4 mg/kg la cal de 2 ori pe zi pentru a reduce apoi doza și a mări intervalul de administrare.

Practicienii veterinari reduc întâi doza apoi măresc intervalul de administrare pentru a identifica doza minimă eficace în controlul durerii. Fenilbutazona are efecte toxice extravasculare, ceea ce rezultă în necroză tisulară. De asemenea suprimă producția de T4 și fT4 timp de zile [44, 53].

Robenacoxib

Este una din substanțele mai noi ale clasei NSAID. A fost elaborată în special pentru tratamentul durerii la câine și pisică.

Mecanismul de acțiune se bazează pe inhibiție COX-2 selectivă. Această selectivitate este susținută prin studii la specia canină și felină, astfel că medicamentul prezintă siguranță și cu o administrare concomitentă de antihipertensive și diuretice de ansă.

Robenacoxib are și efecte benefice în hipertermia canină (figura 1.19).

Robenacoxibul este un medicament foarte potent în inhibiția relativă a COX-2 comparat cu deracoxib, nimesulide, carprofen, etodolac și meloxicam. În doza de 1-2 mg/kg robenacoxibul este selectiv COX-2 dar are o durată de acțiune relativ scăzută.

Concentrațiile plasmatiche maxime sunt atinse după 30 minute cu o bună absorbție orală de 84%, micșorată de hranire la 62%, iar concentrația plasmatică este de peste 98%.

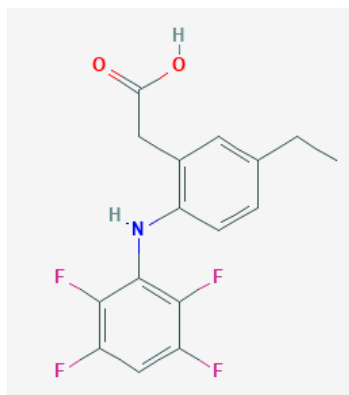


Figura.1.19. Robenacoxib 2-(5-Ethyl-2-((2,3,5,6-tetrafluorophenyl) amino) phenyl) acetic acid [61].

Robenacoxibul este rapid transportat la locul inflamației unde realizează analgezia și efectele antiinflamatorii. Deși este eliminat rapid în aproximativ 1 oră la câine, acest mecanism garantează eficacitatea acțiunii prin persistența în țesuturi.

Astfel administrarea 1x/24h este suficientă. Robenacoxib este folosit în durere acută și cronică, în intervenții chirurgicale pre- și postoperator, sinovite, ruptura ligamentului cruciat cranial și osteoartrită. Se poate asocia și în tratamentul osteosarcomelor, carcinoame și melanoame maligne canine [25, 30, 62, 63].

Tepoxalin

Este una din substanțele mai noi ale clasei NSAID cu efecte de inhibiție asupra ciclooxigenazelor și 5-lipoxigenazei [26].

Astfel este redusă de asemenea producția de leucotriene. La nivelul ciclooxigenazelor este mai selectiv COX-1 (figura 1.20).

Timul de înjumătățire al tepoxalinului este de aproximativ 2 ore iar al metabolitului său activ de 12-13 ore. Spre deosebire de celelalte NSAID menționate absorbția este crescută odată cu hrănirea iar legarea la proteinele plasmatiche este ridicată [30].

Eliminarea se realizează prin bilă. Doza este de 10-20 mg/kgc PO inițial pentru a fi continuată cu 10 mg/kgc [37].

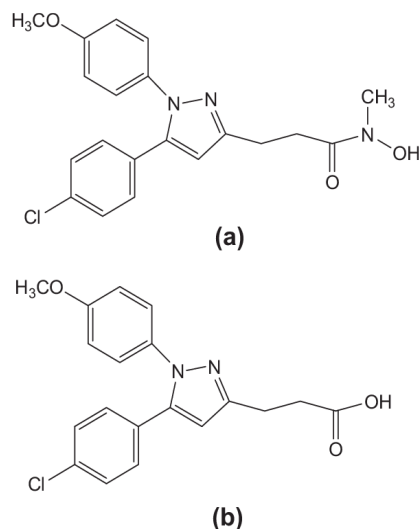


Figura 1.20.- Structura moleculară a Tepoxalinului (a) și a metabolitului activ (b) [64]

Se poate administra concomitent cu un tratament împotriva hipertensiunii sub forma de inhibitor al enzimei convertoare de angiotensină [32]. Prin inhibarea 5-LOX, în principal a LTB4 sunt reduse efectele secundare gastrointestinale. Totuși inhibiția neselectivă COX produce astfel de efecte secundare. De asemenea efectul asupra COX este mai de lungă durată față de cel asupra LOX [41, 65].

Acidul tolfenamic

Mecanismul de acțiune al acidului tolfenamic se bazează pe inhibiția selectivă COX-2. Este o substanță folosită pentru tratamentul durerii acute (reacutizarea proceselor cronice) la câini și terapia simptomatică a febrei la pisici (figura 1.21).

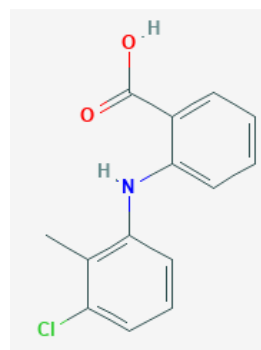


Figura 1.21. Tolfedine, 2-[(3-Chloro-2-methylphenyl)amino]benzoic acid [67].

Totuși el este eficace în analgezia pre și postoperatorie, precum și în infecțiile tractului

respirator superior la pisică. Efectele adverse sunt cele gastro-intestinale [31, 66]. Timpul de înjumătățire este de 6,5 ore la câine și de 8 ore la pisică. Doza recomandată este de 4 mg/kgc la 24 de ore timp de 3-5 zile în terapia durerii acute și 4 mg/kgc la 24 de ore timp de 3 zile pentru tratamentul durerii cronice [68].

Peste 99% din substanța activă este legată la proteinele plasmatică iar concentrația plasmatică maximă este de 4 μg/ml după administrare orală. La câine se găsește doar substanța activă și conjugatul cu acid glucuronic în urină. Substanța este reciclată enterohepatic iar eliminarea se face mai ales prin rinichi dar și prin bilă [69].

Grapiprantul

Este primul reprezentant al clasei piperantilor cu acțiune asupra receptorului EP4 al PGE2. Este un medicament nou al clasei NSAID, conceput pentru medicina umană și transferat în medicina veterinară.

Prostaglandina E2 își exercită acțiunea prin interacțiunea cu receptorii EP1-EP4. Prin acțiunea asupra receptorului EP4 se sensibilizează neuronii senzoriali și se declanșează inflamația.

Grapiprantul blochează selectiv acest receptor dar nu și producția de PGE2 și a celorlalte efecte ale acestuia. Totuși interacțiunea PGE2 și EP4 are și efecte regulatorii gastrointestinale, hemostatice, renale și imunologice. Este utilizat în tratamentul durerii la câine asociate cu osteoartrita [6]. Efectele secundare se rezumă la vomă, diaree, letargie, anorexie. Doza recomandată este de 2 mg/kgc 1x1/zi. Absorbția este dependentă de hrănire cu atingerea concentrației plasmatică maxime la 1-3 ore. Legarea la proteinele plasmatică este de peste 95% (figura 1.22).

Precauție trebuie să existe la pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente și dacă administrarea se face concomitent cu doxiclină sau cefovecin care sunt și ele puternic legate la proteinele plasmatică. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 5 ore iar eliminarea se face prin bilă, urină și fecale. Terapia durerii cronice se poate face timp de 28 de zile dar eficacitatea terapiei pare să fie

mai redusă față de celelalte antiinflamatorii nesteroidiene [70, 71].

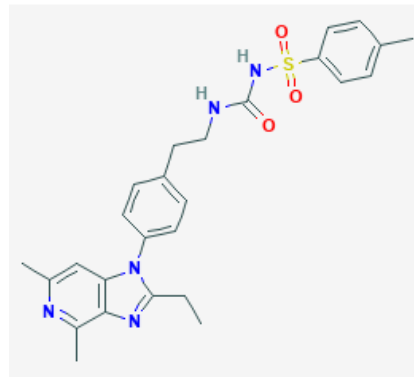


Fig.1.22. Grapiprant, N-((4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)phenethyl) carbamoyl)-4-methylbenzenesulfonamide [72].

Alte adjuvante

Amantadina

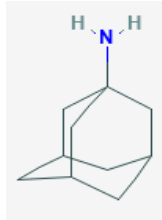
Amantadina este un antagonist al receptorului NMDA și acționează prin scăderea toleranței față de alte analgezice. Activitatea de sine stătătoare analgezică este nesemnificativă (figura 1.23).

Amantadina traversează bariera hematoencefalică și are un timp de înjumătățire de aproximativ 5 ore la câine [30].

Amantadina se utilizează în medicina umană ca medicament antiviral împotriva virusului influenței A. Este o amină tricyclică simetrică C10. Se poate utiliza în medicina veterinară în durere cronică împotriva alodiniei, al fenomenului wind-up și al toleranței la opioide.

Administrarea amantadinei timp de 21 zile poate permite reutilizarea antiinflamatorului nesteroidian utilizat la începutul terapiei dar cu eficacitate crescută în caz de osteoartrită.

Administrarea este simultană. În durerea asociată osteosarcomului se poate administra de asemenea amantadina. Doza utilizată este de 3 to 5 mg/kgc po 1x1/zi. Eliminarea substanței administrate nemetabolizate are loc prin urină, dar amantadina nu a fost studiată în detaliu la câine. Efectele secundare sunt în general marcate prin neliniște, mucoase uscate în caz de excreție renală necorespunzătoare sau dacă se depășește doza recomandată. Insuficiența renală prelungeste timpul de acțiune [73].

Figura 1.23. Amantadina C₁₀H₁₇N [74]

Gabapentin

Gabapentinul este un medicament antinociceptic, non-opioid. Este analog acidului gamaaminobutiric (GABA) (figura 1.24).

Este folosit în tratamentul hiperalgeziei și alodinieii la câine și pisică [75]. Este un medicament utilizat în durere cronică, durere neuropatică, convulsii, stări de anxietate și de excitație, hipersensibilizare. Poate înlocui antiinflamatoarele nesteroidiene și opioidele dacă durerea neuropatică nu răspunde la tratament. Nu există studii suficiente la câini și cai. La cai s-a utilizat în laminită. La câini nu are eficacitate în durerea postoperatorie [30].

Mecanismul de acțiune este dependent de doză. Unul dintre mecanismele de acțiune este inhibiția durerii la nivelul cornului dorsal.

Traversează bariera hematoencefalică. În general se poate spune că mecanismul de acțiune exact este necunoscut. Doza utilizată este de 2.5 la 10 mg/kgc po 2x/zi, care poate fi crescută la 50 mg/kgc po 2-3x/zi [25]. Eliminarea se realizează prin urină sub formă nemetabolizată [41].

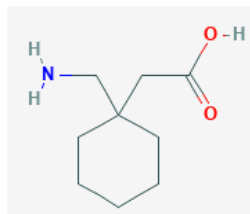


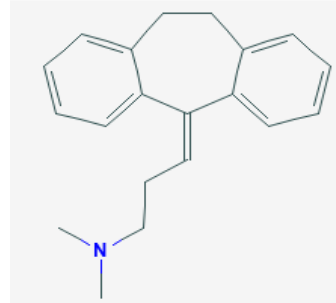
Figura 1.24. Gabapentin [76]

Amitriptilina

Este folosită în durere neuropatică.

Amitriptilina este un medicament antidepresiv tricyclic cu acțiune asupra receptorilor neurotransmițători (inhibă reabsorbția de serotonină și norepinefrină), asupra receptorilor NMDA și a canalelor de ioni (de sodiu) dar mecanismul de acțiune depinde de mulți factori din organism.

Efectele adverse sunt reprezentate mai ales de cele cardiovasculare [77]. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 4-5 ore. Absorbția orală nu este foarte bună (sub 10%) (figura 1.24).

Fig.1.24. Amitriptilina N,N-dimethyl-3-(2-tricyclo[9.4.0.0^{3,8}]pentadeca-1(15),3,5,7,11,13-hexaenyliidene)propan-1-amine [80]

Doza recomandată este de 1–4 mg/kgc po dar eficacitatea nu este foarte bună [78]. Alte surse indică doza de 3-4 mg/kgc 2x/zi în tratamentul durerii cronice la câine. Amitriptilina poate fi combinată cu alte analgezice [79]. La pacienții umani amitriptilina este eliminată prin ficat.

Agoniștii α-2 adrenergici

Ketamina

Ketamina este diferită față de anestezicele generale. Este un puternic antagonist necompetitiv al receptorilor NMDA (N-metil-D-aspartat) utilizat în mod obișnuit ca anestezic în medicina veterinară (figura 1.25).

Ketamina inhibă acțiunile polisinaptice ale neurotransmițătorilor, acetilcolinei și L-glutamat, în măduva spinării. Produce o analgezie superficială și anestezie totală.

Utilizarea ei este destul de sigură la mai multe rase de animale, fiindcă nu are efecte deprimante asupra circulației sangvine și respirației. Aceasta este stimulată în loc să fie deprimată. Nu afectează funcția organelor interne, precum ficatul și rinichii. În unele locuri reduce activitatea SNC în timp ce în altele locuri o stimulează. Mecanismele sincrone devin asincrone, de aceea starea produsă se numește anestezie disociativă.

Prin inhibarea receptorilor NMDA în măduva spinării reduce capacitatea neuronilor de a răspunde la stimuli nociceptivi și

sensibilizarea acestor neuroni. Interacționează cu receptorii opioizi și/sau stimulează neuronii noradrenergici și serotoninergici. Intensifică tonusul muscular și crește probabilitatea apărării convulsiiilor cataleptice.

Crește tonusul simpaticului, pulsul, presiunea arterială și venoasă .

Crește presiunea intraoculară prin creșterea tonusului muscular extraocular. Sensibilitatea reflexă a laringelui și al faringelui este la fel crescută. Ketamina poate fi administrată intravenos sau intramuscular la câini, pisici, rumegătoare mici și porci. La cai și vaci calea de administrare recomandată este numai cea intravenoasă. După administrare i.v. (0,5mg/kg) efectul ei se întindează în 60-90 de secunde și durata acțiunii după un singur bolus este ca. 30 min. Este metabolizată în ficat și eliminată pe cale renală. Câinii metabolizează ketamina complet iar la pisici în primul rând este metabolizată în norketamina, un metabolit activ care prelungeste efectul ketaminei.

Utilizarea ketaminei este contraindicată în cazul pacienților cu afecțiuni neurologice, în special la cei cu presiune intracraniană crescută, în cazul leziunilor oculare, glaucom, cardiomiopatie hipertrofică și la pisici cu insuficiență renală severă [81-83].

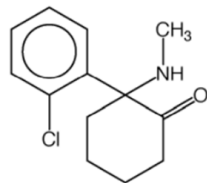


Figura 1.25. Ketamina 2-(2-Chlorophenyl)-2-(methylamino)-cyclohexan-1-one [84].

Lidocaina

Lidocaina HCL este primul anestezic local tip aminoamid derivat din xylidina. În practică veterinară lidocaina este cel mai des folosit anestezic local datorită eficienței mare de anestezie locală și instalarea rapidă a efectelor (figura 1.26).

Efectul analgezic se instalează prin blocarea canalelor de Na⁺, prevenind propagarea potențialului de acțiune de-a lungul fibrelor nervoase. Fibrele nervoase somatice (afereente) sunt blocate înainte de fibrele nervoase motorice (eferente), astfel este posibil un blocaj selectiv la doză redusă. Are

efect antiinflamator și este un anestezic visceral. Pe lângă efectul anestezic lidocaina exercită și o acțiune antiaritmă de clasa 1b, în cazul aritmiilor ventriculare, în cazul contracțiilor ventriculare premature și la tahicardie ventriculară. Instalarea efectelor după administrare este rapidă (2-5 minute) și durata acțiunii ca și blocaj regional/local variază între 60-90 minute. Prin adăugare de adrenalină la lidocaină, durata de acțiune a lidocainei va fi crescută, fiindcă rata absorbției sistemice va fi crescută. Administrarea se face prin infiltrare perineuronală pentru analgezia regională, iv., epidurală, topică (pe mucoase) și cutanată. Pentru administrare iv, epidurală și desensibilizarea extremităților este recomandată folosirea soluției fără adrenalină.

Biodisponibilitatea la administrare cutanată este redusă la câini și pisici.

Administrarea iv. ca și infuzie continuă sau în bolus reduce cantitatea anesteziei generale necesare pentru susținerea anesteziei (efect de economisire ale anesteziei) și reduce sensibilitatea la intervenții chirurgicale dureroase. Doza recomandată la anestezie locală/regională este 0,5-2mg/kg la câini, 0,5-1,5mg/kg la pisici. La cai pentru anestezie locală/regională este de obicei folosită soluția de 1% sau 2% de lidocaină. Pentru anestezia locală/regională prin infiltrație a membrilor la cai doza recomandată este de 2-3ml / injecție perineuronală. Lidocaina este în mare parte metabolizată în ficat. Prin administrare îndelungată lidocaina se acumulează în organism și conduce la o recuperare îndelungată din anestezie. Pisicile sunt foarte sensibile la intoxicație cu lidocaină, de aceea în cazul acestora nu este recomandată administrarea iv. Semnele de intoxicație sunt convulsii generale care apar de obicei după administrare iv. a dozelor mai mari de 6mg/kg [9, 83, 85-87].

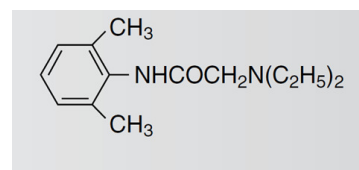


Figura 1.26. Lidocaina 2-(Diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamide [87]

Bupivacaina

Bupivacaina HCL este un anestezic local legat cu amidele. În comparație cu lidocaina, este un anestezic local de 2-4 ori mai potent. Instalarea efectului anestezic este lentă (20-30 minute) și durata acțiunii este lungă (6-8 ore) (figura 1.27). Concentrațiile folosite sunt: 0,124%, 0,25%, 0,5% și 0,75%. Se poate folosi pentru anestezie regională, infiltrație perineuronală și pentru anestezie epidurală sau subarahnoidală. Cardiotoxicitatea bupivacainei este mai mare decât al lidocainei și pare că această toxicitate este agravată de hipoxie și de acidoză. Pentru infiltrație perineuronală bupivacaina poate fi diluată soluție izotonică de NaCl pentru o distribuție mai bună în țesuturi.

Administrarea iv. este interzisă. În cazul administrării iv. pot apărea reacții adverse severe precum aritmii cardiace care nu mai răspund la tratamente simptomatice.

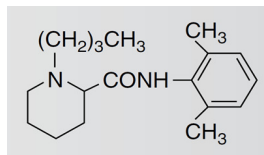


Figura 1.27. Bupivacaină 1-butyl-N-(2,6-dimethylphenyl)piperidine-2-carboxamide [87]

La fel ca în cazul lidocainei, bupivacaina produce efect de economisire ale anestezicelor, de aceea doza anestezicelor generale trebuie să fie redusă atunci când sunt folosite împreună cu bupivacaina. Doza recomandată este de 1-2ml de soluție de bupivacaină 0,5% la administrare perineuronală, la administrare epidurală 1,6mg/kg - 1mg/kg. Pentru prevenirea toxicității sistemice nu se depășește doza de 1-2mg/kg/8 ore [9, 83, 85-87].

Bibliografie

1. **Epstein M, Rodan I, Griffenhagen G, Kadrlik J, Petty M, Simpson RSW.** - 2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats, *Journal of Feline Medicine and Surgery* (2015) 17, 251–270.
2. **Hellyer P, Rodan I, Brunt J, Downing R, Hagedorn J, Robertson S.** – 2007. AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats, *J Am Anim Hosp Assoc*; 43: 235-248.
3. **Borer-Weir K.** 2014. Veterinary Anaesthesia (Eleventh Edition), W.B. Saunders,
4. **Grimm K, Lamont L, Tranquilli W, Greene S, Robertson S.** 2015 - Veterinary Anesthesia and Analgesia The Fifth Edition of Lumb and Jones, Wiley Blackwell,
5. **Johnston S, Tobias K.** 2018 – Veterinary Surgery Small Animal: Expert Consult, Second Edition, Elsevier, Canada,
6. **Kirkby Shaw K, Rausch-Derra LC, Rhodes L.** 2015. Grapiprant: an EP4 prostaglandin receptor antagonist and novel therapy for pain and inflammation. *Vet Med Sci.*, 2(1):3-9
7. **Riviere J, Papich M.** 2009. Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 9th Edition, Wiley-Blackwell,
8. **Schaer M.** 2009 - Clinical Medicine of the Dog and Cat, Second Edition, Manson Publishing Ltd,
9. **Schuszler L.** 2012. Anestezie și terapie intensivă în medicina veterinară, Editura Eurobit, Timișoara,
10. **Tilley L, Smith F.** 2015 - Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline, Sixth Edition, Wiley Blackwell,
11. <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/lidocaine>;
12. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5288826#section=2D-Structure>
13. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4058#section=Names-and-Identifiers>
14. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284604#section=3D-Conformer>
15. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4095#section=Names-and-Identifiers>
16. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284570#section=Names-and-Identifiers>
17. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3345#section=3D-Conformer>
18. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284371#section=Crystal-Structures>
19. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644073#section=Names-and-Identifiers>
20. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/33741#section=3D-Conformer>
21. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5361092#section=IUPAC-Name>
22. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carprofen>
23. https://www.researchgate.net/figure/Skeletal-muscle-structure-photo-created-by-C-Encyclopedia-Britannica-2015_313845971
24. **Aronson JK.** 2016 - Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition), Elsevier, pp, 166.
25. **Gaynor JS, Muir WW.** 2015. Handbook of Veterinary Pain Management (Third Edition), Mosby.

26. **Pascoe PJ.** 2012. Oral and Maxillofacial Surgery in Dogs and Cats, Elsevier,
27. **Peterson ME, Talcott PA.** 2013 - Small Animal Toxicology (Third Edition), W.B. Saunders,
28. **Kum C, Voyvoda H, Sekkin S, Karademir U, Tarimcilar T.** 2013 - Effects of carprofen and meloxicam on C-reactive protein, ceruloplasmin, and fibrinogen concentrations in dogs undergoing ovariohysterectomy, *American Journal of Veterinary Research* 74:10, 1267-1273
29. Committee of Veterinary Medicinal Products Carprofen, Summary Report. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA 1999).
30. **Papich MG.** 2016.- Saunders Handbook of Veterinary Drugs (Fourth Edition). Small and Large Animal.
31. **Budsberg SC.** 2015. Handbook of Veterinary Pain Management (Third Edition),
32. **Maddison JE, Page SW, Church DB,** 2008. Small Animal Clinical Pharmacology (Second Edition), W.B. Saunders,
33. Deracoxib Veterinary-Systemic, The United States Pharmacopeial Convention, 2004 (Available at: <https://cdn.ymaws.com/www.aavpt.org/resource/resmgr/imported/deracoxib.pdf>, consulted: Nov. 2019).
34. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=286ab101-b133-427b-902f-1a56bea44a23&type=display>
35. **Miles S.** 2007. Etodolac, xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, Elsevier,
36. **Luna SP, Basílio AC, Steagall PV, Machado LP, Moutinho FQ, Takahira RK, Brandão CV.** 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(3):258-264.
37. **Talcott PA, Gwaltney-Brant SM.** 2013. Small Animal Toxicology (Third Edition), W.B. Saunders,
38. **Hanson PD, Maddison JE.** – 2008. Small Animal Clinical Pharmacology (Second Edition), W.B. Saunders,
39. https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB3216064.htm
40. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Firocoxib>
41. **Aarnes TK, Muir WW.** 2011 - Small Animal Pediatrics, Elsevier,
42. **Alcalá A, Gioda L, Dehman A, Beugnet F.** - 2019. Assessment of the efficacy of firocoxib (Previcox[®]) and grapiprant (Galliprant[®]) in an induced model of acute arthritis in dogs, *BMC Vete Res.* 15: 129
43. **Dauteloup C., Pichou C., Beugnet F.** 2017. Assessment of the Efficacy of Firocoxib and Robenacoxib in an Induced Synovitis Model of Acute Arthritis in Dogs. *Intern J Appl Res Vet Med.* 15(1): 10-18.
44. **Davis JL.** 2018. Equine Internal Medicine (Fourth Edition), W.B. Saunders,
45. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-discussion/previcox-epar-scientific-discussion_en.pdf.
46. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ketoprofen>
47. **Narita T, Tomizawa N, Sato R, Goryo M, Hara S.** 2005. Effects of long-term oral administration of ketoprofen in clinically healthy beagle dogs. *J Vet Med Sci.* 67(9):847-853.
48. **Monteiro BP, Lambert C, Bianchi E.** 2019 - Safety and efficacy of reduced dosage ketoprofen with or without tramadol for long-term treatment of osteoarthritis in dogs: a randomized clinical trial. *BMC Vet Res.* 15:213.
49. **Miles S.** 2007. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, Elsevier,
50. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mavacoxib>
51. **Cox S, Liao S, Payne-Johnson M, Zielinski R, Stegemann M.** 2011 - Population pharmacokinetics of mavacoxib in osteoarthritic dogs. *J Vet Pharmacol Therap.* 34:1-11.
52. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-discussion/trocoxil-epar-scientific-discussion_en.pdf
53. **Lees P, Pelligand L, Elliott J, Toutain PL, Michels G, Stegemann M.** 2018 - Pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicology and therapeutics of mavacoxib in the dog: A review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* 38:56-62.
54. **Pang LY, Argyle SA, Kamida A.** 2014. The long-acting COX-2 inhibitor mavacoxib (Trocoxil[™]) has anti-proliferative and proapoptotic effects on canine cancer cell lines and cancer stem cells in vitro. *BMC Vet Res.* 10:184-192.
55. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/metacam-epar-scientific-discussion_en.pdf
56. **Kandasamy K, Mani S, Kumar PK, Kumar T, Kumar S, Premalatha N.** 2019. Meloxicam Toxicity in Labrador Dog Due to Dispensing Error and its Reversal by Misoprostol, *Indian Vet J.* 96:149-150.
57. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Meloxicam#section=2D-Structure>
58. <https://www.wedgewoodpharmacy.com/learning-center/professional->

- [monographs/phenylbutazone-for-veterinary-use.html](#)
59. **Kirker-Head CA, Feldmann H.** 2014. *Equine Sports Medicine and Surgery* (Second Edition), W.B. Saunders,
 60. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phenylbutazone>
 61. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Robenacoxib>
 62. **Henry CJ, Higginbotham ML** – 2010. *Cancer Management in Small Animal Practice*, W.B. Saunders,
 63. **Kongara K, Chambers JP.** 2018 - Robenacoxib in the treatment of pain in cats and dogs: safety, efficacy, and place in therapy. *Vet Med (Auckl)*. 9: 53-61.
 64. **Giorgi M, Cuniberti B, Ye G, Barbero R, Sgorbini M, Vercelli C, Corazza M, Re G.** 2010 - Oral administration of tepoxalin in the horse: A PK/PD study, *Vet J*, 190. 143-9.
 65. **de Salazar Alcalá AG, Gioda L, Dehman A.** 2019. Correction to: Assessment of the efficacy of firocoxib (Previcox®) and grapiprant (Galliprant®) in an induced model of acute arthritis in dogs. *BMC Vet Res.*, 15:347.
 66. **Krause M, Tacke S.** – 2010. Clinical application of tolfenamic acid (Tolfedine®) in dogs and cats. *Kleintierpraxis*. 55. 484-489.
 67. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tolfenamic-acid>
 68. **Dowling P.** 2006 - Pharmacogenetics: it's not just about ivermectin in collies. *Can Vet J*. 46:1125-145.;
 69. Tolfedine. Summary of Product Characteristics, Health Products Regulatory Authority, 06 November 2018. (Available at: https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/Licence_VPA10983-018-001_06112018085414.pdf. Consulted May 2019).
 70. **Boothe DM.** - 2019. Grapiprant for Control of Osteoarthritis Pain in Dogs, Focus on, Pharmacology, Available at: <https://todaysveterinarypractice.com/grapiprant-for-control-of-osteoarthritis-pain-in-dogs/> visited Nov. 2020.
 71. **Łebkowska-Wieruszewska B, Barsotti G, Lisowski A, Gazzano A, Owen H, Giorgi M.** - 2017. Pharmacokinetics and estimated bioavailability of grapiprant, a novel selective prostaglandin E2 receptor antagonist, after oral administration in fasted and fed dogs. *N Z Vet J*. 65(1):19-23.
 72. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Grapiprant>
 73. **Gaynor JS.** – 2009. *Handbook of Veterinary Pain Management* (Second Edition),
 74. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amantadine#section=2D-Structure>
 75. **Crociolli GC, Cassu RN, Barbero RC, Rocha TL, Gomes DR, Nicácio GM.** - 2015. Gabapentin as an adjuvant for postoperative pain management in dogs undergoing mastectomy. *J Vet Med Sci*. 77(8):1011-1015.
 76. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gabapentin#section=2D-Structure>
 77. **Sutayatram S, Soontornvipart K, Glangosol P.** - 2018. Review of the cardiovascular toxicity of amitriptyline treatment for canine neuropathic pain, *Thai J Vet Med*. 48:515-528.
 78. **Norkus C, Rankin D, Kukanich B.** 2015. Pharmacokinetics of intravenous and oral amitriptyline and its active metabolite nortriptyline in Greyhound dogs, *Vet Anaesth Analg*. 42(6):580-589.
 79. **Moore SA.** - 2016. Managing Neuropathic Pain in Dogs. *Front Vet Sci.*, 3:12.
 80. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amitriptyline#section=Computed-Descriptors>
 81. **Shelby AM, McKune CM.** – 2007. Small Animal Anesthesia Techniques; In: Chris Seymour and Tanya Duke-Novakovski Eds., *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia* Second edition.
 82. **Tóth J.** 2004. Állatorvosi aneszteziológia, analgészia és intenzív terápia, *Mezőgazda Kiadó*
 83. **Hsu WH.** 2008 - *Handbook of Veterinary Pharmacology*. Wiley-Blackwell, UK.
 84. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/6_2_Update.pdf
 85. **Ramsey I.** – 2011. *Small Animal Formulary* 7th Edition – BSAVA.
 86. **Maddison J, Page S, Church D.** 2008- *Small Animal Clinical Pharmacology* 2nd Edition- Saunders Elsevier
 87. **Muir WW, Hubbell JAE.** 2009. *Equine Anesthesia: Monitoring and Emergency Therapy*, Second Edition Saunders Elsevier.
 88. **Mathews K, Kronen P, Lascelles D, Nolan A, Robertson S, Steagall P, Wright B, Yamashita K.** - 2014. WSAVA – Guidelines for Recognition, Assessment and Treatment of Pain, *Journal of Small Animal Practice*, Available at: <https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/01/Recognition-Assessment-and-Treatment-of-Pain-Guidelines.pdf> (consulted March 2020).
 89. **Schawalder P., Jutzi K., Andres H, Blum J.** 2002- Die Panostitis beim Hund – eine kryptogenetische skeletterkrankung im blickwinkel einer neuen ätiopathogenetischen hypothese, *Arch. Tierheilk.* Schweiz. 144:163–173.