Terapia afecţiunilor osteoarticulare degenerative la câine

The therapy of dog degenerative joint disease

Anca Bulai*, Maria Crivineanu
Facultatea de Medicină Veterinară Bucureşti

*ancabulaiv@gmail.com

Cuvinte cheie: osteoartrită, antiinflamatoare, steroidiene, nesteroidiene, opioide, antagonişti NMDA, gabapentin, glicozaminoglicani polisulfati, omega 3, acid hialuronic, scoica cu buze verzi, canabinoizi, Boswellia serrata, celule stem.

Key words: ostheoarthritis, antiinflamatory, steroids, nesteroidian, opioids, NMDA antagonists, gabapentin, polysulfated glycosaminoglycan, omega 3, hyaluronic acid, green lipped mussel, cannabinoids, Boswellia serrata, stem cells.

Rezumat

Boala articulară degenerativa, redenumită în prezent cu termenul de osteoartrită, este o afecţiune comună întâlnită atât la oameni cât şi la animale. Este în general menţionată ca o boală neinflamatoare a cartilajului articular cauzele fiind reprezentate de îmbătrânirea naturală, traume sau alte afecţiuni. Tratamentele folosite în medicina veterinară, ţintesc în majoritatea cazurilor latura inflamatorie a acestei afecţiuni, inflamatoarele nestereoidiene fiind folosite ca primă intenţie pentru sistarea evoluţiei afecţiunii şi a semnelor clinice manifestate de animalele afectate, în principal din cauza durerii locale. Cu toatea acestea, există variate grupe de medicamente cercetate ce pot fi folosite în acest scop.

Abstract

The degenerative joint disease, newly called osteoarthritis, is a common affection found in human and animal sectors. It is generally mentioned as a noninflammatory disease of articular cartilage the causes being represented by natural aging, traumas and other affections. The treatments used in the veterinary medicine aim in treating the inflammatory part of this disease, nonsteroidian inflammatories being used firstly to stop the evolution of the disease and to stop the clinical sings manifested by the affected animals, mainly due to the local pain. However, there are various groups of analyzed drugs that can be used with this purpose.

1. Introducere

La specia canină, osteoartrita are o frecvenţă crescută şi la animalele non-geriatrice, apărând pe fondul unor afecţiuni ortopedice preexistente precum: displazia coxo-femurala, displazia de cot, osteocondrita disecantă, degenerarea/deşirarea/ruperea ligamentului cranial încrucişat, tratamentul primar al acestora constând în intervenţia chirurgicală.

Tratamentele folosite în medicina veterinară, ţintesc în majoritatea cazurilor latura inflamatorie a acestei afecţiuni, inflamatoarele nesteroidiene fiind folosite ca primă intenţie pentru sistarea evoluţiei afecţiunii şi a semnelor clinice manifestate de animalele afectate, în principal din cauza durerii locale. Cu toatea acestea, există variate grupe de medicamente cercetate ce pot fi folosite în acest scop. Tratamentul osteoartritei poate fi unul sistemic sau intraarticular, aceste două variante putând fi combinate.

2. Substanţele sistemice folosite pentru stoparea / diminuarea algiei locale

Acestea sunt reprezentate de:

- Antiinflamatoare nesteroidiene
- Antiinflamatoare steroidiene
- Opioide
- Anatognişti NMDA

- Gabapentin
- Glicozaminoglicani polisulfaţi
- Acid hialuronic

2.1. Antiinflamatoarele nesteroidiene

Antiinflamatoarele nesteroidiene sunt cele mai recomandate în sistarea semnelor clinice prezente în osteoartrită, având efect analgezic şi antiinflamator. De asemenea sunt uşor de administrat. Cu toate acestea, pot avea efecte adverse catastrofale. Antiinflamatoarele nesteroidiene folosite în medicina veterinară pentru această afecţiune sunt:

- vedaprofenul,
- fenilbutazona (Atrivet-Forte),
- ketoprofenul,
- deracoxibul (Deramaxx),
- firocoxibul (Previcox),
- meloxicamul (Metacam, Meloxidolor, Meloxydil),
- carprofenul (Rycarfa, Artro-Vet), cimicoxibul (p.c. Cimalgex),
- mavacoxibul (Trocoxil) şi
- robenacoxibul (Onsior)

Ultimele cinci sunt folosite în mod deosebit la noi în ţară. Efectele secundare ale acestora sunt reprezentate de disconfort şi leziuni la nivel gastrointestintal, injurii renale şi/sau hepatice, coagulopatii şi subminarea vindecării osoase.

În consecinţă, acestea trebuie utilizate cu o monitorizare continuă atât clinică cât şi prin analize sangvine biochimice: BUN (ureea sangvină), creatinină, transaminazele.

Deasemenea, complianţa terapeutică a stăpânilor este foarte importantă în acest caz, întrucât administrarea acestor antiinflamatoare presupune respectarea şi altor indicaţii medicale: administrarea după masă, administrarea unor pansamente gastrice în cazul anumitor substanţe, utilizarea de protectoare hepatice etc.

Un alt factor important în monitorizarea pacienţilor ce primesc aceste antiinflamatoare sunt tutorii acestora, tutori ce trebuie ghidaţi în privinţa semnelor clinice aferente utilizării substanţelor ce necesită stoparea administrării acestora şi solicitarea unui control medical cât mai rapid: scăderea apetitului, diaree, melenă, vomă, apatie.

2.2. Antiinflamatoarele steroidiene

Antiinflamatoarele steroidiene sunt medicamente folosite rar în protocoalele terapeutice vizând osteoartritele, posibil datorită faptului că majoritatea animalelor ce suferă de această afecţiune fac parte din categoria geriatrică. Într-un studiu, după administrarea prednisonului p.o. nu s-a găsit nicio dovadă a creşterii degenerării sau morţii celulare asociate corticosteroizilor, rezultatele sugerând că ar avea efecte benefice împotriva dezvoltării leziunilor osteoartritice (28).

Conform unui alt studiu realizat pe câini cu osteoartrită trataţi cu prednison administrat p.o. în doză de 0.3 mg / kgc., dozele joase de prednison nu reduc severitatea osteoartritei (26).

2.3. Opioidele

Majoritatea opioidelor funcţionează prin intermediul receptorilor opioizi centrali care activează sau amplifică tracturile modulatorii de scădere a durerii. În alte ţări, aceste medicamente se folosesc în formule parenterale. Majoritatea formulelor enterale au absorbţie gastrointestinală minimă sau variabilă.

Metadona este unul din opioidele folosite în managementul algiei prezente în osteoartrită, acest drog fiind folosit în alte ţări. Administrată oral, aceasta are o biodisponibilitate de 70% la oameni şi 0% la animale.

Tramadolul este o substanţă opioidă folosită şi în România, în special după intervenţiile chirurgicale ortopedice. Este un opioid sintetic. Modul de acţiune al acestuia nu este complet înţeles. Primul metabolit al acestuia prezintă un potenţial analgezic de 6 ori mai mare decât substanţa în sine. Biodisponibilitatea tramadolului este de 65%, dar câinii au tendinţa de a nu produce primul metabolit. Studiile realizate până în prezent pe această substanţă activă sugerează că există

posibilitatea să nu furnizeze deloc analgezie (33).

În prezent, este indicat pentru durerile uşoare spre moderate şi se crede că nu induce toleranţă. Este cel mai potrivit pentru administrarea în combinaţie cu alte analgezice precum antiinflamatoarele nesteroidiene.

Tapentadolul prezintă o structură similară primului metabolit al tramadolului. Este un analgezic potent, existând studii care certifică acest potenţial la câini (14).

Conform unui studiu realizat pe canide, biodisponibilitatea acestui produs este mai scăzută comparativ cu alte specii (22), însă un altul a demonstrat că totuşi absorbţia orală este rapidă. Cel de-al doilea a demonstrat activitatea analgezică a tapentadolului în diverse afecţiuni dureroase inflamatorii, acute şi neuropatice la câini (23). Timpul de înjumătăţire este de 4 ore şi este recomandat a fi administrat la 6 ore.

Fentanilul reprezintă un opioid folosit atât în intervenţii chirurgicale ca analgezic cât şi în protocoalele terapeutice postoperatorii, în special în cele ortopedice. Unul din modurile de administrare a acestei substanţe este reprezentată de aplicarea unor patch-uri ce se găsesc pe piaţă în doză de 25 / 50 / 75 / 100 mcg/h. Unul din studiile privind aplicările de patch-uri cu fentanil este realizat pe oameni cu osteoartrite localizate la nivelul genunchiului şi coxo-femural. Concluzia studiului a fost că aceste patch-uri îmbunătăţesc semnificativ calitatea vieţii prin reducerea durerii. Efectele adverse predominante întâlnite în cadrul acestuia au fost greaţă, vomă şi somnolenţă (19).

2.4. Antagonişti NMDA

Antagoniştii receptorilor NMDA reprezintă o clasă de anestezice care antagonizează sau inhibă acţiunea receptorului N-Metil-D-Aspartat. Aceştia sunt de regulă folosiţi ca anestezice pentru animale şi oameni, anestezia pe care o induc fiind una disociativă (37).

Amantadina este un medicament antiviral cu acţiune antagonistă la nivelul măduvei spinării. Se poate folosi pentru a scădea doza opioidelor folosite, combatând astfel durerea neuropatică sau poate fi folosită în terapia osteoartritei ce nu răspunde la analgezice nesteroidiene, laolaltă cu acestea (20). Dozele administrate sunt cuprinse între 3-5 mg / kgc / 24 h. La doze mai mari de 15 mg / kgc apar modificări de comportament. O altă sursă susţine că administrarea în doză de 3-5 mg / kgc se poate realiza şi la 12h (18, 31).

Ketamina este de asemenea un antagonist NMDA. Este utilă în tratamentul durerilor cronice. Această substanţă activă este folosită şi în medicina umană ca tratament a durerii acute întâlnită în arsuri fizice, traume, dureri neuropatice şi ca tratament a durerii cronice. Efectul analgezic al ketaminei depăşeşte efectul anestezic al acesteia. De asemenea, efectul analgezic al ketaminei se întâlneşte la doze mai mici decât cele necesare sedării sau anesteziei. Administrată concomitent cu alte analgezice, ketamina demonstrează proprietăţi analgezice profunde, acest fapt fiind mai important pentru anestezie, decât pentru tratamentul durerilor osteoarticulare. Doza recomandată este de 0.3 mg / kgc / 24 h, administrată în cuburi de gelatină conform reţetei următoare: 1 gram de ketamină se adaugă la 100 ml soluţie 12% de gelatină soluţia fiind reprezentată de supă de vită/pui/legume pentru palatabilitate. O dată ce gelatina s-a întărit, cuburile se taie în funcţie de doza necesară per zi. O altă sursă recomandă adminstrarea ketaminei în doză de 0.2-1 mg / kg / 24 h (31).

Memantina este un alt antagonist necompetitiv NMDA, folosit de regulă în medicina umană pentru tratamentul bolii Alzheimer. Este eficient în combaterea durerii cronice. Prezintă multiple avantaje faţă de ketamină precum un timp de înjumătăţire scăzut, potenţă crescută şi risc scăzut de efecte adverse. Posibilele efecte adverse includ: ataxia, tremorul şi bradipneea în sectorul uman, dar mai multe studii sunt necesare în cel veterinar (24).

Doza recomandată de dr. Stuart Clark-Price de la Universitatea Illinois este de 0.1 mg / kgc / 24 h (35).

2.5. Gabapentinul

Gabapentinul este un drog antiepileptic folosit în medicina umană pentru tratamentul durerilor neuropatice. Mecanismul său de acţiune nu este complet înţeles iar în medicina veterinară există foarte puţine date privind farmacocinetica şi eficienţa analgezică la câini. Cu toate acestea, este folosit de unii medici veterinari pentru tratamentul durerilor cronice şi neuropatice care nu răspund la alte terapii (32). La câini, un studiu recomandă administrarea gabapentinului în doză de 10-20 mg / kgc de trei ori / zi (17).

2.6. Glicozaminoglicanii polisulfati

Glicozaminoglicanii-polisulfati sunt substanţe aprobate pentru utilizare la câini, ca agenţi antiosteoartritici, având efect condroprotectiv şi condro-stimulator (12).

Condroprotecţia este realizată prin inhibarea unor enzime distructive şi prostaglandine asociate cu sinovita şi osteoartrita. De asemenea, inhibă generarea unor radicali liberi de oxigen ai cascadei complementului.

Un studiu realizat pe preparate histologice provenite de la modele experimentale a demonstrat protecţia cartilajului articular.

Aceste substanţe au şi efect anticoagulant şi proprietari fibrinolitice, putând astfel facilita eliminarea emboliilor trombotice depozitate subcondral şi în vasele de sânge sinoviale (1).

Un studiu clinic realizat pe câini cu displazie coxo-femurala a demonstrat îmbunătăţiri majore ale scorurilor ortopedice la doze de 4.4 mg / kgc i.m. la 3-5 zile, timp de 8 administrări (10).

Cu toate acestea, unul din prospectele produselor existente pe piaţă (Cartrophen) recomandă administrarea acestuia într-un curs de 4 ori în doză de 3 mg / kgc subcutanat la 3-5 zile cu menţiunea de a se administra cursul o dată la 12 luni dacă animalul prezintă semne uşoare de artroză, o dată la 6 luni dacă prezintă semne moderate şi o dată la 4 luni dacă prezintă semne severe (38).

Conform unui alt protocol care implică produsul Cartrophen, acesta trebuie administrat o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni după care lunar, pe tot parcursul vieţii (11).

2.7. Acidul hialuronic

Acidul hialuronic este un glicozaminoglican nesulfat fiind o componentă majoră a lichidului sinovial.

În prezent, nu există produse de uz canin pentru folosirea acestuia injectabil, ci doar de uz ecvin pentru administrări intravenoase şi intraarticulare.

Cu toate acestea, există studii care atestă eficienţa acestei substanţe dacă este administrată intraarticular, aspesia zonei de inoculare fiind foarte importantă pentru prevenirea infecţiilor secundare. De asemenea, la locul inocularii poate apărea şi o durere locală sau o pigmentare a pielii.

Unul din studiile efectuate pe acidul hialuronic, la câini, este realizat comparativ între un lot de câini trataţi cu acid hialuronic administrat intraarticular în cantitate de 5 mg la cei cu greutatea corporală maximă de 10 kg, şi 10 mg peste şi un lot de câini trataţi cu ser administrat intraarticular, nutraceutice administrate per os şi carprofren administrat în doză de 2.2 mg / kgc / 12 h timp de 15 zile.

Câinii au fost ulterior evaluaţi cu ajutorul unor chestionare oferite proprietarilor şi cu ajutorul unor medici veterinari la 15, 30, 60 şi 90 de zile de la administrarea acidului hialuronic intraarticular.

Concluzia studiului a fost că, ambele tratamente au fost eficiente în terapia osteoartitei, însă administrarea intraarticulară a acidului hialuronic a furnizat cele mai bune rezultate.

Neajunsurile acestui studiu sunt numărul scăzut de animale implicate şi posibilitatea administrării carprofenului în doză de 2.2 mg / kgc / 12 h timp de maxim 7 zile la câinii cărora li s-a administrat intraarticular acid hialuronic şi au depăşit un procent de 50% la un scor ce reflectă calitatea vieţii (7).

Un alt studiu este efectuat pe câini trataţi chirurgicali la nivel articular, cărora postoperator li s-a administrat intraarticular o dată sau de două ori acid hialuronic (16).

3. Substanţe folosite local pentru abolirea / diminuarea algiei

Acestea sunt:
1. Opioidele
2. Corticosteroizii

3.1. Opioidele

Morfina este un opioid major folosit în alte ţări ca tratament local pentru abolirea algiei secundară osteoartritei, atât în medicina veterinară cât şi în medicina umană.

Ca şi opioid, morfina este preferată întrucât poate fi folosită cu succes în tratamentul durerilor acute.

Până în prezent, au fost realizate doar studii privind efectul său analgezic în osteoartrită la oameni (3), iar acest efect a fost demonstrat și în medicina veterinară prin diverse studii realizate, unul fiind realizat pe pacienţi care au fost supuşi unei artrotomii şi care au primit ca tratament analgezic preoperator morfină în doză de 0.3 mg / kgc (5).

3.2. Corticosteroizii

Triamcinolonul este un corticosteroid preferat de unii medici în terapia locală a osteoartritei din cauza efectului său pe o perioadă îndelungată.

În SUA, doza aprobată de FDA pentru administrarea intraarticulară este de 1-3 mg (13).

Un studiu realizat în sectorul canin, pe 6 câini cu osteoartrită, afirmă că administrarea acestuia intraarticular a redus severitatea leziunilor, modificări pe care le-au observat histologic (28).

Acetatul de metil-prednisolon este de asemenea un corticosteroid ce acţionează pe o perioadă îndelungată. În Finlanda, doza aprobată pentru administrarea intraarticulară în cavităţi articulare mari este de 20 de mg (28).

4. Terapiile complementare ale osteoartritei la canide

Acestea sunt reprezentate de administrarea de:

1. Glucozamina şi condroitin-sulfatul
2. Scoica cu buze verzi
3. Acizii graşi Omega 3
4. Boswellia serrata
5. Canabinoizii

4.1. Glucozamina şi condroitin-sulfatul

Glucozamina este un precursor al glicozaminoglicanilor, componente majore ale cartilajului articular. Suplimentarea cu glucozamină poate ajuta la refacerea cartilajului.

Într-un studiu realizat comparativ între efectul glucozaminei hidroclorhidice şi condroitin sulfatul comparativ cu carprofenul administrat la câini cu osteoartrită, câinii trataţi cu carprofen au obţinut scoruri mai bune decât ceilalţi. Cu toate acestea, glucozamina rămâne o componentă majoră a suplimentelor recomandate de medici veterinari în osteoartrită (25).

4.2. Scoica cu buze verzi

S-a demonstrat că produsele de conţin **scoica cu buze verzi** pot avea proprietăţi condro-modulatorii şi antiinflamatorii semnificative (29).

Până în prezent s-au realizat numeroase studii privind această scoică pe câini cu osteoartrită, rezultatele fiind promiţătoare.

Unul dintre acestea a folosit ca tratament de cercetare o hrană căreia i s-a aditivat scoica, hrana administrată la 23 de câini cu osteoartrită, metodele de concluzionare a efectelor fiind reprezentate de dozarea acizilor graşi sangvini, completarea unor chestionare de către proprietari masurea PVF-ului animalelor (peak vertical force, o metodă considerată standard) (27).

Într-un alt studiu realizat pe câini cu osteoartrită trataţi cu această scoică sau carprofen.

Concluzia acestuia a fost că scoica cu buze verzi este mult mai eficientă decât medicamentul placebo în tratarea durerii cronice, dar mai puţin potentă decât carprofenul. Astfel, ea poate fi folosită la pacienţi care au nevoie de suport analgezic pe perioade mai lungi de timp şi nu pot beneficia

de antiinflamatoare steroidiene sau nesteroidiene (2).

4.3. Acizii graşi Omega 3

Acizii graşi reduc expresia ciclooxigenazei 2, lipooxigenazei-5, metaloproteinazelor 3 şi 13, interleukinei-1 şi beta şi factorului de necroză tumorală beta. De asemenea, susţin metabolismul normal al cartilajului în faţa enzimelor degradante, reducând astfel inflamaţia şi răspunsul de degradare al condrocitelor în timpul evoluţiei osteoartritei (4, 5, 9). Se pare că acidul EPA (acid eicosapentaenoic) este mai eficient decât acidul DHA (acid docosahexaenoic) şi ALA (acid alfa lipoic) (15).

Într-un studiu realizat pe 127 de câini cu osteoartrită, cei hrăniţi cu o dietă îmbunătăţită cu omega 3 au avut abilităţi crescute de ridicare din decubit, de joacă, scor PVF (peak vertical force) îmbunătăţit şi şchiopături ameliorate (9).

Într-un alt studiu, câinii cu osteoartrită trataţi cu carprofen au necesitat doze mai mici de antiinflamator când au fost hrăniţi cu o dietă suplimentată cu omega 3 (8, 25).

4.4. Arborele Boswellia serrata

Boswellia serrata este un arbore a cărui răşină este folosită pentru proprietăţile sale antiimflamatorii derivaţi în principal din acidul 3-O-acetil-11-keto-boswelic care inhibă 5-lipooxigenaza şi metaloproteinazele şi scad factorul de necroză tumorală şi interleukina 1-Beta (6, 34).

Într-un studiu, 25 de câini cu osteoartrită au primit un supliment cu Boswellia serrata în doză de 400 mg/kg/zi timp de 6 săptămâni, autorii susţinând că îmbunătăţiri privind mobilitatea s-au observat chiar după două săptămâni. La sfârşitul celor 6 săptămâni de tratament, concluzia a fost că aceste suplimente au ameliorat semnificativ semnele clinice precum şchiopătura intermitentă, ridicatul dificil din decubit, durerea locală şi imobilitatea articulară. 5 câini din studiu au avut episoade scurte de diaree şi flatulenţă, însă s-a suspectat că doar unul este corelat cu preparatul folosit în studiu (30).

4.5. Canabinoizii

Subiectul privind administrarea **canabinoizilor** la câini este unul de actualitate, modelul de tratament fiind preluat din sectorul uman, sector în care s-au realizat studii privind eficienţa acestora. În prezent, se caută proprietari cu animale din specia canină dornici de a colabora cu realizatorii unui studiu ce vor să studieze efectul uleiului cu canabinoizi la câini.

Canabinoizii reprezintă o familie de chimice derivate din planta denumită canabis, putând fi obţinuţi atât din Cannabis sativa cât şi din Cannabis indica (marijuana).

Au fost identificaţi mai mulţi canabinoizi activi, dar cei cu cele mai bune efecte analgezice sunt tetra-hidro-canabidiolul (THC) obţinut exclusiv din planta Cannabis indica şi care are şi efecte psihoactive şi canabidiolul (CBD) ce se obţine din ambele plante.

Canabinoizii îşi exercită efectul asupra organismului prin intermediul a doi receptori canabinomimetici: CB1 şi CB2. Activarea receptorilor CB1 duce la eliberare scăzută de acetilcolină, dopamină şi glutamat (32), dar şi la modularea receptorilor opioizi, NMDA şi GABA (15, 36).

5. Administrarea intraarticulară de celule stem la câinii cu osteoartrită

Terapia autologă cu celule stem din domeniul medicinei veterinare regenerative presupune izolarea de celule stem din ţesutul adipos recoltat de la pacient şi administrarea acestora intraarticular, aceluiaşi pacient.

Pe acest subiect, există studii realizate şi în medicina veterinară unul dintre acestea vizând tratamentul osteoartritei coxofemurale cronice la câini. Conform acestuia, administrarea intraarticulară de celule stem a îmbunătăţit major calitatea vieţii a pacienţilor, scăzându-le disconfortul şi crescând funcţionalitatea articulaţiilor (21).

Bibliografie

1. **A. Greinacher, I. Michels, M. Schäfer, V. Kiefel, C. Mueller-Eckhardt**, (1992). Heparin-associated thrombocytopenia in a

patient treated with polysulphated chondroitin sulphate: evidence for immunological crossreactivity between heparin and polysulphated glycosaminoglycan. Br J Haematol., 81(2):252-254.

2. **Hielm-Björkman A., Tulamo R.M., Salonen H, Raekallio M**, (2007). Evaluating Complementary Therapies for Canine Osteoarthritis Part I: Green-lipped Mussel (Perna canaliculus), Evid Based Complement Alternat Med.; 6(3): 365–373.
3. **Anz A., Smith M.J., Stoker A., Linville C., Markway H., Branson K., Cook J.L.** (2009). The effect of bupivacaine and morphine in a coculture model of diarthrodial joints, Arthroscopy.; 25(3):225-231.
4. **Curtis C.L., Hughes C.E., Flannery C.R., Little C.B., Harwood J.L., Caterson B.** (2000). n-3 fatty acids specifically modulate catabolic factors involved in articular cartilage degradation. J. Biol. Chem., 275:721-724.
5. **Curtis C.L., Rees S.G., Cramp J., Flannery C.R., Hughes C.E., Little C.B., Williams R., Wilson C., Dent C.M., Harwood J.L., Caterson B.** (2002). Effects of n-3 fatty acids on cartilage metabolism. Proc. Nutr. Soc., 61(3):381-389.
6. **Ernst E.** (2008). Frankincense: systematic review. BMJ; 337: a2813.
7. **Carapeba G.O.L., Nicácio G.M., Brinholi R.B., Giuffrida R., Renata N. Cassu R.N.** (2016). Intra-Articular Hyaluronic Acid Compared to Traditional Conservative Treatment in Dogs with Osteoarthritis Associated with Hip Dysplasia. Evid Based Complement Alternat Med. Article ID 2076921, 10 pages.
8. **Hielm-Bjorkman A., Roine J., Elo K., Lappalainen A., Junnila J., Laitinen-Vapaavuori O.** (2012). An un-commissioned randomized, placebo-controlled doubleblind study to test the effect of deep sea fish oil as a pain reliever for dogs suffering from canine OA. BMC Vet Res; 8:157.
9. **Hurst S., Zainal Z., Caterson B., Hughes C.E., Harwood J.L.** (2010). Dietary fatty acids and arthritis. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 82(4-6):315-318.
10. **De Haan J.J., Goring R.L., Beale B.S.** (1994). Evaluation of Polysulfated Glycosaminoglycan for the Treatment of Hip Dysplasia in Dogs, Vet Surg.,23(3):177-181.
11. **Huntingford J.** (2015). Managing the Pain of Osteoarthritis in Dogs and Cats, The CVC, pp. 594-596. Available at: http://www.thecvc.com/wp-content/uploads/2016/08/CVCKC-2016-594-610-pain_management.pdf
12. **Sevalla K., Todhunter R.J., Vernier M., Budsberg S.C.** (2009). Effect of Polysulfated Glycosaminoglycan on DNA Content and Proteoglycan Metabolism in Normal and Osteoarthritic Canine Articular Cartilage Explants, Veterinary Surgery, 29(5):407-414.
13. **Piirainen K**. (2013). Intra-articular injections in the management of canine osteoarthritis A review of the literature. Licentiate Thesis in Veterinary Medicine Small Animal Surgery, Faculty of Veterinary Medicine University of Helsinki. Available at: https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/39359/lisensiaatin%20tutkielma_Kirsi%20Piirainen.pdf?sequence=1
14. **Kögel B., Terlinden R., Schneider J.** (2014). Characterisation of tramadol, morphine and tapentadol in an acute pain model in Beagle dogs, Vet. Anaesth. Analg., 41(3):297-304.
15. **Koppel B.S., Brust J.C., Fife T., Bronstein J., Youssof S., Gronseth G., Gloss D**. (2014). Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 82(17):1556-1563.
16. **Nganvongpanit K., Boonsri B., Sripratak T, Markmee P.** (2013). Effects of one-time and two-time intra-articular injection of hyaluronic acid sodium salt after joint surgery in dogs, J. Vet. Sci., 14(2):215–222.
17. **Kukanich B., Cohen R.L.** *(*2011). Pharmacokinetics of oral gabapentin in greyhound dogs. Vet J., 187(1):133-5.
18. **Kukanich B.** (2013). Outpatient oral analgesics in dogs and cats beyond nonsteroidal antiinflammatory drugs: an evidence-based approach., Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., 43(5):1109-25.
19. **Langford R., McKenna F., Ratcliffe S., Vojtassák J., Richarz U.** (2006).

Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 54(6):1829-37.

20. **Lascelles B.D., Gaynor J.S., Smith E.S., Roe S.C., Marcellin-Little D.J., Davidson G., Boland E, Carr J.** (2008). Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. J. Vet. Intern. Med. 22(1):53-59.
21. **Black L.L., Gaynor J., Gahring D., Adams C., Aron D., Harman S., Gingerich D.A., Harman R**. (2007). Effect of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Regenerative Cells in Lameness in Dogs with Chronic Osteoarthritis of the Coxofemural Joints: A randomized, Double-blinded, Multicenter, Controlled Trial. Vet. Therap., 8(4):272-284.
22. **Giorgi M.** (2012). Tramadol Vs Tapentadol: Anew Horizon in Pain Treatment, American Journal of Anim. Vet. Sci. 7(1): 7-11.
23. **Epstein M.E.** (2011). The Pain Management Pipeline Pharmacologic Developments to Watch, Cutting Edge / NAVC Clinician's Brief / March 2011, PP. 57-60. Available at: http://www.cliniciansbrief.com/sites/default/files/sites/cliniciansbrief.com/files/CuttingEdge.pdf
24. **Goldberg M.E., Shaffran M.** (2015). Pain management for veterinary technicians and nurses. ISBN : 978-1-118-81098-9, Wiley Blackwell, USA.
25. **McCarthy G., O'Donovan J., Jones B., McAllister H., Seed M., Mooney C.** (2007). Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis. Vet. J.,174(1):54-61.
26. **Myers S.L.,Brandt K.D., O'Connor B.L.** (1991). Low dose prednisone treatment does not reduce the severity of osteoarthritis in dogs after anterior cruciate ligament transection, Semin Arthritis Rheum., 21(3 Suppl 2):22-32.
27. **Rialland P., Bichot S., Lussier B., Moreau M., Beaudry F., Re del Castillo J., Gauvin D., Troncy E.** (2013). Effect of a diet enriched with green-lipped mussel on pain behavior and functioning in dogs with clinical osteoarthritis, Can. J.Vet. Res., 77(1):66–74.
28. **Pelletier J.P., Martel-Pelletier J.** (1989). Protective effects of corticosteroids on cartilage lesions and osteophyte formation in the Pond-Nuki dog model of osteoarthritis, Arthritis Rheum. 32(2):181-193.
29. **Pollard B., Guilford W.G., Ankenbauer-Perkins K.L., Hedderley D.** (2006). Clinical efficacy and tolerance of an extract of green-lipped mussel (Perna canaliculus) in dogs presumptively diagnosed with degenerative joint disease, 2006, N. Z. Vet. J., 54(3):114-118.
30. **Reichling J., Schmökel H., Fitzi J., Bucher S., Saller R.** (2004). Dietary support with Boswellia resin in canine inflammatory joint and spinal disease, Schweiz Arch. Tierheilkd.,146(2):71-79.
31. **Zaki S.** (2013). Pain Assessment and Management in Companion Animals Veterinary Update. Boardtalk. Available at: https://www.vpb.nsw.gov.au/sites/default/files/images/BoardtalkInsert_2013Dec_1_Pain.pdf
32. **Moore S.A.** (2016). Managing Neuropathic Pain in Dogs. Front. Vet. Sci., 3(12);v3,7 pp.
33. **Schütter A.F., Tünsmeyer J., Kästner S.B.R.** (2017). Influence of tramadol on acute thermal and mechanical cutaneous nociception in dogs, Vet. Anaesth. Analg., 44(2):309-316
34. **Sengupta K., Alluri K.V., Satish A.R., Mishra S., Golakoti T., Sarma K.V., Dey D., Raychaudhuri S.P.** (2008). A double blind, randomized, placebo controlled study of the effi cacy and safety of 5-Loxin for treatment of osteoarthritis of the knee. Arthritis Res. Ther., 10(4):R85.
35. **Clark-Price S.** (2015). Pain Management Strategies for Chronic Osteoarthritis in Dogs, ppt. VetMed Illinois, USA. Available at: http://vetmed.illinois.edu/wp-content/uploads/2015/08/17.-Pain-Management-Strategies-for-Chronic-Osteoarthritis-in-Dogs.pdf
36. **Tauben D.** (2015). Nonopioid medications for pain, Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am., 26(2):219-48.
37. https://en.wikipedia.org/wiki/NMDA_receptor_antagonist
38. http://www.cartrophen.com/for-vets/dosage-usage/