

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET

Nevenka Kaloper

**KLINIČKA PRIMJENA NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH
LIJEKOVA U MAČAKA**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2022.

Klinika za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju

Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Predstojnik: prof.dr.sc. Dražen Vnuk

Mentor: izv.prof.dr.sc. Ozren Smolec

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. doc.dr.sc. Marko Pećin
2. izv.prof.dr.sc. Ivan Folnožić
3. izv.prof.dr.sc. Ozren Smolec (mentor)
4. doc.dr.sc. Andrija Musulin (zamjena)

ZAHVALA

Ovom prilikom želim se zahvaliti mentoru izv. prof. dr. sc. Ozrenu Smolecu na stručnom vodstvu i podršci tijekom pisanja diplomskog rada.

„One Ring to rule them all,

One Ring to find them;

One Ring to bring them all

and in the darkness bind them.“ – J.R.R. Tolkien

Ovaj diplomski rad posvećujem Mareti, Rozi, Jakovu, Lu, Aryji, Tajgi, Perli, Kali, Škrpinama i Zlarinu.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA:

NSPUL – nesteroidni protuupalni lijekovi

COX-1 – ciklooksigenaza 1

COX-2 – ciklooksigenaza 2

COX-3 – ciklooksigenaza 3

mg/kg – miligram po kilogramu

s.c. – supkutano (potkožno)

p.o. – peroralno

i.v. - intravenozno

t.m. – tjelesna masa

FDA – The Food and Drug Administration

IC₅₀ - half maximal inhibitory concentration (koncentracija koja inhibira 50% aktivnosti enzima)

5-LOX – 5-lipoksigenaza

SID – davanje lijeka jednom dnevno

POPIS PRILOGA:

Slika 1. Shematski prikaz djelovanja ciklooksigenaza - slika preuzeta s

<https://europepmc.org/articles/PMC3813081/>

Slika 2. Prikaz djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova na bubrežnu funkciju – slika

preuzeta s https://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/nsaid_side_effects

Slika 3. Patogeneza NSPUL-om inducirane ozljede želučane mukoze – slika preuzeta s

https://www.researchgate.net/figure/Fig-1-Pathogenesis-of-NSAID-induced-gastric-mucosal-injury-and-targets-for-the_fig1_7165817

Slika 4. - Utjecaj nesteroidnih protuupalnih lijekova na zgrušavanje krvi - slika preuzeta s

https://www.researchgate.net/figure/Nonselective-nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-NSAIDs-inhibit-both-the-COX-1-and_fig1_232084637

Tablica 1. – nesteroidni protuupalni lijekovi odobreni za sistemsku uporabu kod mačaka (SPARKES i sur., 2010)

SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
2. MEHANIZAM DJELOVANJA NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA.....	4
3. NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI ZA KLINIČKU PRIMJENU U MAČAKA.....	7
4. DJELOVANJE I ŠTETNI UČINCI NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA NA BUBREGI MAČAKA	13
5. DJELOVANJE I ŠTETNI UČINCI NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA NA JETRU MAČAKA	16
6. DJELOVANJE I ŠTETNI UČINCI NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA NA GASTROINTESTINALNI SUSTAV U MAČAKA	18
7. ULOGA NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA U ZGRUŠAVANJU KRVI KOD MAČAKA	21
8. DJELOVANJE NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA U MAČAKA S DEGENERATIVNOM BOLEŠĆU ZGLOBOVA.....	23
9. ZAKLJUČAK.....	25
10. LITERATURA:	26
11. SAŽETAK	30
12. SUMMARY	31
13. ŽIVOTOPIS.....	32

1. UVOD

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPUL), kao izrazito učinkoviti lijekovi u olakšavanju akutne i kronične boli, jedni su od najkorištenijih analgetika kako u veterinarskoj medicini tako i kod ljudi. Zanimljivo je da čine preko 5% svih propisanih lijekova u svijetu. Od otkrića aspirina (acetilsalicilne kiseline) 1897. godine nesteroidni protuupalni lijekovi uživaju povlašteni status u farmaceutskoj industriji. Još oko 500 godine p.n.e. Hipokrat je pisao o potencijalnom učinku kore vrbe (iz koje je izoliran salicilat) u liječenju vrućice i bolova. Cilj djelovanja NSPUL-a u organizmu su periferni i centralni medijatori nocicepcije (MCCORMACK, 1994; HINZ i BRUNE, 2004). Djeluju antipiretički, protuupalno i analgetički, ali ne treba zanemariti ni njihovu ulogu u prevenciji i terapanju tumora, infarkta i neuroloških poremećaja. U zadnjim desetljećima njihova primjena u mačaka i pasa, posebice u vidu perioperativne boli, mnogostruko se povećala. U mačaka je doduše spektar NSPUL-a u uporabi mnogo uži nego u pasa. Razlozi za to su primarno nedostatak dokaza o učinkovitosti određenih NSPUL-a u mačaka, problem procjene boli u mačaka te povećan rizik od toksičnih učinaka kod primjene u mačaka zbog slabe mogućnosti hepatičke glukuronidacije (HIETANEN i VAINIO, 1973; COURT i GREENBLATT, 2000). Uloga NSPUL-a bitna je i u primjeni multimodalne analgezije. Zasniva se na otkrićima da različiti razredi analgetika ispoljavaju sinergističko djelovanje kad se kombiniraju (PENNING i YAKSH, 1992). Studije o učinkovitosti multimodalne analgezije u mačaka nisu još provedene, ali klinička promatranja sugeriraju da će biti efektivna (ROBERTSON, 2005). Klasifikacija NSPUL-a temelji se na njihovoj selektivnosti prema inhibiciji ciklooksigenaze/prostaglandin-endoperoksid sintaze koja i jeste cilj njihova djelovanja. Razvrstavaju se također i prema kemijskoj strukturi i vremenu poluživota. Prema kemijskoj strukturi mogu se razvrstati na:

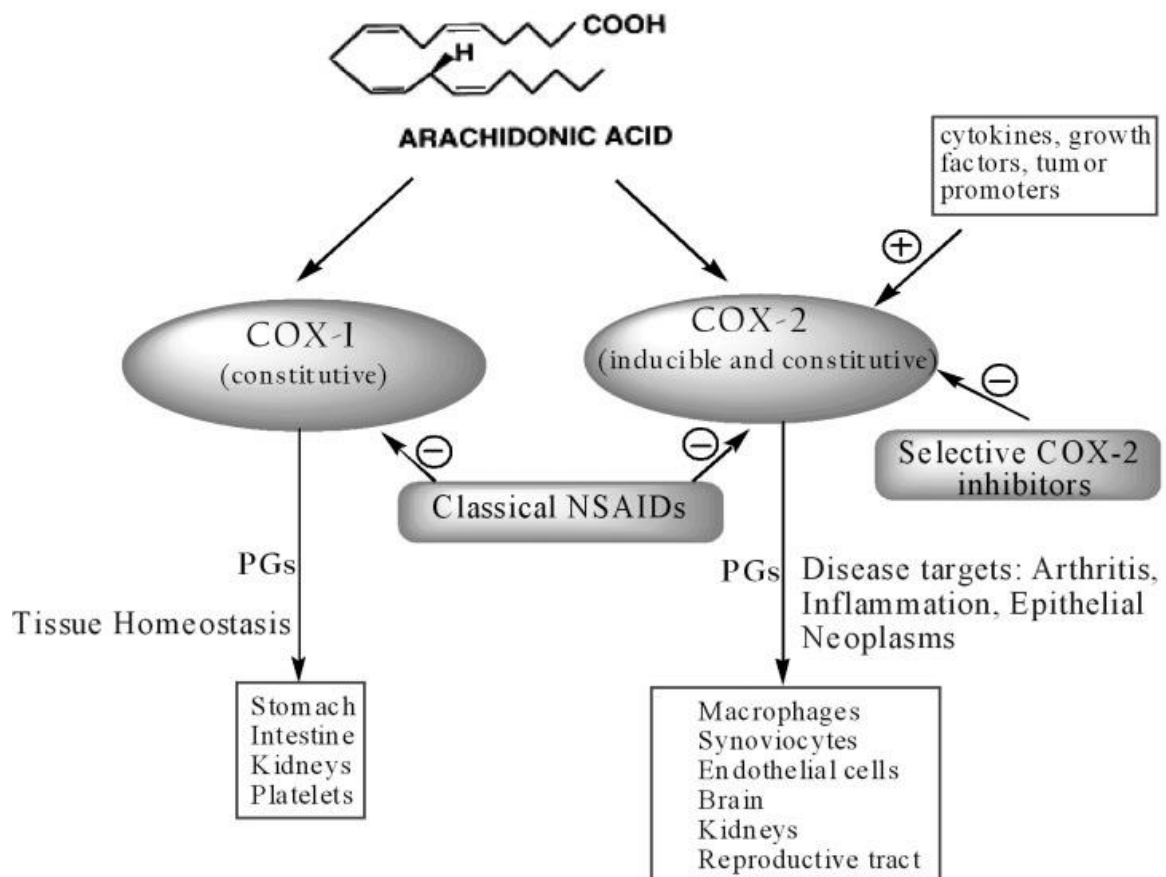
derivate acetilsalicilatne kiseline, derivate propionske kiseline (ketoprofen, karprofen i dr.), derivate pirazolona (npr. fenilbutazon, metamizol), derivate arilantraninske kiseline (npr. mefenmatna kiselina), derivate nikotinske kiseline (npr. fluniksini), oksikami (npr. meloksikam), derivate acetatne kiseline (npr. diklofenak) i koksibe (npr. celekoksib, rofekoksib). Prema poluvremenu eliminacije, NSPUL dijelimo na kratkodjelujuće kojima je poluživot kraći od 6 sati (npr. aspirin, diklofenak, ibuprofen) te na dugodjelujuće čije je vrijeme polueliminacije duže od 10 sati (npr. naproksen, celekoksib). Oni s kratkim poluvremenom eliminacije su prikladni za akutnu bol jer njihovo djelovanje nastupa brzo, dok su oni s dugim vremenom polueliminacije prikladni za kronična stanja. Primjena NSPUL-a u veterinarskih pacijenata je najčešće oralna i supkutana, dok se način eliminacije razlikuje od vrste do vrste. Bioraspoloživost im je veoma dobra zbog srednje do visoke topljivosti u lipidima što omogućava i prolaz krvno-moždane barijere (LEES i sur., 2004). U veterinarskoj medicini se osim za liječenje rabe i za smirenje prilikom transporta ili prije klanja u cilju sprječavanja agregacije trombocita (GALLO i sur., 2006), kako bi došlo do brzog iskrvarenja nakon klanja i tako omogućilo blijedi izgled mesa koji je kupcima važan parametar kakvoće. Većina NSPUL-a su slabe organske kiseline koje se dobro apsorbiraju nakon peroralne primjene. Ipak, hrana može oslabiti apsorpciju nekih nesteroidnih protuupalnih lijekova poput fenilbutazona, fluniksina i robenakoksiba. Nekoliko NSPUL-a je dostupno za aplikaciju u parenteralnoj formi, odnosno za intravaskularnu, intramuskularnu i supkutanu primjenu. Za fenilbutazon treba naglasiti da je alkaličan te će kod perivaskularne aplikacije uzrokovati nekrozu tkiva. Nakon apsorpcije, preko 99% lijeka se veže za serumske albumine, dok je samo mali postotak u slobodnom obliku. Međutim, to ne čini problem s obzirom da tijekom upalnog procesa dolazi do ekstravazacije proteina i njihovog koncentriranja na mjestu upalne reakcije. Većina NSPUL-a se biotransformira u jetri putem izoenzima citokroma, a izlučuje putem bubrega preko

tubularne sekrecije i glomerularne filtracije. Iznimka od tog je mavakoksib, koji se nepromijenjen izlučuje putem žući. Poluvrijeme eliminacije iz plazme varira od 15 minuta za acetilsalicilatnu kiselinu do 57 sati za piroksikam. Dugo vrijeme polživota omogućuje primjenu jedne doze dnevno (MIMICA KATANOVIĆ, 2014). Biotransformacija i polživot svakog nesteroidnog protuupalnog lijeka su vrsno specifični, tako da nije moguće ekstrapolirati potrebne doze među različitim vrstama. Kao najčešći neželjeni nuzučinci navode se gastrointestinalne i kardiovaskularne komplikacije, nefrotoksičnost i hepatotoksičnost (MURRAY i sur., 1993)

2. MEHANIZAM DJELOVANJA NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA

Trijada djelovanja NSPUL-a očituje se u njihovom antipiretičkom, analgetičkom te protuupalnom djelovanju. Posredstvom ciklooksigenaze stimulira se produkcija prostaglandina iz arahidonske kiseline (LEES i sur., 2004; WARNER i MITCHELL, 2004). Prostaglandini su odgovorni za nastanak boli, vrućice i upale koje se korištenjem nesteroidnih protuupalnih lijekova nastoji izbjeći. Postoje dvije izoforme ciklooksigenaze (COX), COX-1 i COX-2, koje su membranski vezane u endoplazmatskom retikulumu. Identificirana je i treća izoforma ciklooksigenaze, znana kao i COX-3, klasificirana danas kao varijanta COX-1. Čini se da COX-3 ima ulogu u centralnoj kontroli boli (PAPICH, 2008). COX-1 se pojavljuje u većini tkiva u organizmu, ali ne i u eritrocitima. Bitan je za mnoge fiziološke funkcije poput regulacije gastrointestinalnog i bubrežnog krvotoka, citoprotekcije stanica želuca te za zgrušavanje krvi preko sinteze tromboksana A_2 u trombocitima (WARNER i MITCHELL, 2004). Nasuprot tome, COX-2 je inducibilan enzim prisutan na mjestu upale kao odgovor na upalne medijatore poput interleukina-1. Najčešće ga se povezuje s leukocitima, makrofazima, fibroblastima, hondrocitima, epitelnim i mezangijskim stanicama (GIERSE i sur., 1996; ROUZER i MARNETT, 2009). Također je prisutan na mjestu nekih neoplazmi kao odgovor na mitogene. Bitno je naglasiti da postoje dokazi da su zapravo i COX-1 i COX-2 kontinuirano prisutni u CNS-u, posebice u leđnoj moždini, gdje su uključeni u moduliranje nociceptivnih signala (ITO i sur., 2001; WARNER i MITCHELL, 2004). COX-2 je također kontinuirano eksprimiran u bubrezima i reproduktivnom sustavu. Većina nesteroidnih protuupalnih lijekova djeluje na principu kompetitivne inhibicije ciklooksigenaze te su stoga efekti reverzibilni nakon prestanka terapijanja. Jedina iznimka od ovoga je aspirin koji vrši ireverzibilnu inhibiciju ciklooksigenaze

(CATELLA-LAWSON i sur., 2001), što znači da novi enzimi moraju biti sintetizirani prije ponovnog uspostavljanja funkcionalnosti. Strategija razvoja novih NSPUL-a oslanja se na selektivnu inhibiciju COX-2 s minimalnim utjecajem na COX-1 (LEES i sur., 2004; WARNER i MITCHELL, 2004; GIRAUDEL i sur., 2005). Razlog za ovo proizlazi iz činjenice da se nuspojave većinski pojavljuju zbog inhibicije COX-1, dok je terapijski učinak vezan za COX-2. Međutim, neki od selektivnih inhibitora poput rofekoksiba su pokazali štetan učinak na kardiovaskularni sustav pa su povučeni iz prodaje (HALMED, 2005). Jakost NSPUL-a u inhibiranju COX-1 i COX-2 uspoređuje se na temelju njihove IC_{50} vrijednosti (koncentracija NSPUL-a koja inhibira 50% aktivnosti enzima). Ako je $COX-1 IC_{50} / COX-2 IC_{50}$ jednak 1 znači da je lijek jednako selektivan prema oba COX-a, ukoliko je veći od 1 znači da je selektivniji prema COX-2, a ako je manji od 1 znači da je selektivniji za COX-1 (BRIDEAU i sur., 2001). Farmakodinamičke studije se trebaju provoditi na vrsti životinje za koju je lijek namijenjen zbog razlika u relativnoj COX-1 i COX-2 selektivnosti u različitim životinjskih vrsta. Na primjer, karprofen je djelomično COX-2 selektivan u pasa i mačaka, dok je neselektivan u konja i moguće COX-1 selektivan u ljudi (BRIDEAU i sur., 2001). Dok za ljude ima podosta podataka u vezi selektivnosti ovih lijekova, oskudan je broj objavljenih studija za pse i mačke.



Slika 1.. Shematski prikaz djelovanja ciklooksigenaza - slika preuzeta s <https://europepmc.org/articles/PMC3813081/>

3. NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI ZA KLINIČKU PRIMJENU U MAČAKA

Idealan NSPUL za mačke bi trebao imati produljeno djelovanje u ciljanim tkivima te što manje štetnih učinaka u neciljnim sporednim tkivima. Poželjno je da se može aplicirati u parenteralnoj i oralnoj formi ovisno o potrebama samog pacijenta i ostalim okolnostima. Uputna bi bila što veća sigurnost lijeka dokazana kliničkim studijama na ciljanim populacijama ovisno o dobi, pasmini, bolesti koju liječimo i dr., pogotovo jer su štetni učinci izraženiji u mačaka nego u pasa. Kod formulacija za oralnu primjenu bilo bi dobro da je lijek donekle ukusan jer su mačke izrazito selektivne te je skrivanje lijeka u hranu ili poslastice mnogo teže nego u pasa. Također, poželjno je da tablete imaju širok raspon doziranja kako bi se smanjilo usitnjavanje tableta i otežano doziranje. Najčešće terapistična stanja u mačaka su degenerativne bolesti zglobova, spinalna bol, idiopatski cistitis (BUFFINGTON i sur., 2006; GERBER i sur., 2005), limfoplazmatični gingivostomatitis (HEALEY i sur., 2007), uveitis te tumori. Što se tiče akutne boli, naglasak je na smanjenju perioperativne i postoperativne boli. Trenutno su od strane FDA u SAD-u za korištenje u mačaka odobrena dva lijeka: robenakoksib i meloksikam (SPARKES i sur., 2010), ali se koriste još i karprofen, piroksikam, tolfenamična kiselina, aspirin, firokoksib, flunixin, tepoksalin, ketoprofen i vedaprofen.

Robenakoksib se najčešće koristi za kontrolu postoperativne boli nakon ortopedskih operacija, ovariohisterektomija i kastracija. Visoko je selektivan prema COX-2, štedeći COX-1 (PELLIGAND i sur., 2012). Robenakoksib ima vrlo kratak poluživot (3 sata) u plazmi, ali je aktivan najmanje 24 sata u upaljenom tkivu (PELLIGAND i sur., 2012). Odobren je za primjenu u SAD-u do najviše 3 dana, u mačaka starijih od 4 mjeseca te tjelesne mase iznad 2,5 kilograma (KING i sur., 2012). U Europskoj Uniji su odobrene tablete za oralnu primjenu. Koriste se za suzbijanje boli i upale nakon ortopedskih zahvata u trajanju do 3 dana, za redukciju boli i upale uzrokovane akutnim mišićno-koštanim poremećajima do 6 dana te za dugotrajnu

uporabu kod postojanja kroničnih mišićno-koštanih poremećaja. Otopina za injekcije je u Europskoj Uniji odobrena za supkutanu primjenu u mačaka, u cilju redukcije boli i upale nakon ortopedskih i drugih operacija na mekim tkivima. Aplikira se perioperativno te do dva dana postoperativno. Preporučeno je kombiniranje oralne i supkutane aplikacije. Ne preporučuje se davati robenakoksib istovremeno s nekim drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili kortikosteroidima. *Meloksikam* je u SAD-u odobren za primjenu u mačaka kao jednokratna, supkutana injekcija u svrhu smanjenja postoperativne boli, dok je u Europi uz supkutanu aplikaciju odobrena i oralna administracija. Ima veći afinitet prema COX-2 nego prema COX-1. Jedinstvena je molekula koja se metabolizira više preko oksidativnih nego glukuronidacijskih puteva (GRUDDE i sur., 2010). Potonje rezultira s konzistentnim i predvidljivim metaboličkim profilom koji, u spoju s njegovim poluživotom od 24 sata i većoj selektivnosti za COX-2, čini meloksikam idealnim za višekratnu uporabu (GIRAUDEL i sur., 2005; DAEMMGEN, 2007). Međutim, višekratno korištenje meloksikama se dovodilo u svezu s akutnim zatajenjem bubrega kod mačaka pa je stoga nužan dodatan oprez pri višekratnoj administraciji. Za razliku od robenakoksiba, ima dulji poluživot. Preporučena doza robenakoksiba za mačke je 1 mg/kg, dok je meloksikam za supkutanu primjenu preporučen u dozi od 0.3 mg/kg. Učinkovitost robenakoksiba ispitana je kliničkom studijom 2008. godine na 249 mačaka koje su imale zakazanu onihektomiju, ovariohisterektomiju ili kastraciju. 167 mačaka je primilo lijek, a 82 placebo. Raspon starosti je bio od 5 mjeseci do 13,6 godina, tjelesne mase 2,5-7,4 kilograma te 12 različitih pasmina. Mačke su bile s 12 različitih geografskih područja unutar SAD-a. Pacijenti su nasumično primili dozu robenakoksiba u rasponu 1.03-2.4 mg/kg perioperativno te dva dana zaredom postoperativno ili su primili samo placebo. Rezultati su pokazali da je 16,5% mačaka terapiраниh robenakoksibom moralo primiti dodatnu analgetsku terapiju u usporedbi s 46,3% mačaka kojima je dan placebo. Štetni učinci nakon administracije su prijavljeni u 16,2% pacijenata kojima je dan robenakoksib, dok su pacijenti kojima je dan

placebo imali neznatnih 1,6% manje (14,6%). Robenakoksib se pokazao kao efektivan i dobro podnošljiv lijek za kontrolu postoperativne boli i upale u mačaka, ukoliko se poštuju propisane doze te dozna, masena i druga pripadajuća ograničenja (KING i sur., 2012). Slična studija provedena je kako bi se ispitala analgetska učinkovitost meloksikama u mačaka podvrgnutih onihektomiji i kastraciji. Uključeno je bilo 138 mačaka (64 ženke i 74 mužjaka) starosti 4-192 mjeseca, tjelesne mase 1,09-7,05 kilograma. Mačke su primile meloksikam u dozi 0.3 mg/kg s.c. ili butorfanol u dozi 0.4 mg/kg s.c., 15 minuta nakon premedikacije te prije anestezije. Kroz 24 sata nakon operacije u svih su ispitanika praćene razne fiziološke varijable, stupanj hromosti te krvna slika. Meloksikamom terapiране mačke su imale niži stupanj hromosti, niži stupanj boli i manji broj je trebao dodatnu analgetsku terapiju. Opći rezultati su bili izvrsni ili dobri u 75% mačaka terapiраниh meloksikamom, dok je u mačaka terapiраниh butorfanolom taj postotak bio 44%. Zaključak je da je preoperativna administracija meloksikama poboljšala analgeziju u narednih 24 sata bez klinički relevantnih štetnih učinaka u mačaka koje su podvrgnute onihektomiji ili kastraciji. Nasuprot tome, djelotvornost meloksikama u liječenju opstruktivnog idiopatskog cistitisa nije se pokazala dobrom. Klinička studija iz 2016. godine pokazala je da oralna administracija meloksikama tijekom 5 dana nije utjecala na incidenciju rekurentne uretralne opstrukcije i nestanak kliničkih znakova idiopatskog cistitisa. Bilo bi poželjno provesti studiju s duljim trajanjem tretmana (DORSCH i sur., 2016). Djelotvornost i učinkovitost *karprofena* ispitivana je višebrojn timer kliničkim studijama te se primarno koristi kod mišićno-koštanih bolova i akutne boli povezane s traumama i operacijama. Primarno se koristi kod pasa, dok sigurnost dugotrajne primjene kod mačaka nije utvrđena. U Europi je registriran za jednokratnu uporabu u mačaka u dozi od 4 mg/kg kao supkutana ili intravenozna injekcija. Preporučeno je korištenje doze 1-2 mg/kg kako bi se maksimizirala sigurnost. Istraživanje objavljeno 2011. godine ustvrdilo je da dugotrajna administracija *karprofena* inhibira zarastanje kostiju u pasa kojima je rađena tibijalna osteotomija te se korištenju

karprofena u slučaju fraktura mora pristupati s oprezom (OCHI i sur., 2011). Karprofen pruža dobru postoperativnu analgeziju tijekom bar 24 sata nakon operacije mekih tkiva. Podliježe glukuronidaciji te mu poluživot varira od 9 do 49 sati u zdravih odraslih mačaka. Zbog prethodno navedenih razloga, njegova dugotrajna primjena u mačaka se treba izbjegavati. *Piroksikam*, neselektivni COX inhibitor, se većinski koristi u liječenju neoplazmi kod pasa i mačaka i u manjem opsegu za terapijanje osteoartritis. Poluživot mu kod mačaka iznosi 12 sati, dobro se apsorbira nakon oralne primjene i izlučuje se urinom. Već se dugo koristi kao antineoplastični agent u liječenju karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura, a u novije vrijeme i za karcinom pločastih stanica i tumor mliječne žlijezde. Treba naglasiti da je u mačaka samo 37% karcinoma prijelaznog epitela te 9% oralnih karcinoma pločastih stanica imalo izraženu COX-2 (BEAM i sur., 2003), prema psima u kojih je taj postotak varirao između 47 i 100% (KHAN i sur., 2000; KLEITER i sur., 2004; MOHAMMED i sur., 2004). Aplicira se obično jednom dnevno. Istraživanje objavljeno 2010. godine je ustvrdilo da je dugotrajna primjena piroksikama, u mačaka koje boluju od raznih neoplazmi, generalno dobro podnošljiva prilikom primjene konvencionalnih doza. Sedamdeset tri mačke primale su dnevne doze piroksikama 0.13-0.41 mg/kg t.m. u trajanju od 1 do 38 mjeseci. Štetni učinci su prijavljeni u 29% mačaka, ali su generalno bili blagi i prolazni. 8% je prestalo s uporabom zbog štetnih nuspojava, a 4% zbog otežane aplikacije (BULMAN-FLEMING i sur., 2010). *Tolfenamična kiselina* je često korišteni neselektivni COX inhibitor u mačaka (KHWANJAI i sur., 2012). Istraživanje objavljeno 2012. godine je pokazalo da tolfenamična kiselina i vedaprofen nemaju negativnih učinaka kod kratkotrajne aplikacije na bubrežnu funkciju, hematološki profil i biokemijske nalaze u zdravih mačaka. 13 mačaka je 14 dana peroralno primalo tolfenamičnu kiselinu ili vedaprofen, dok je 6 mačaka bilo u kontrolnoj grupi (KHWANJAI i sur., 2012). Upotreba tolfenamične kiseline je dozvoljena u Australiji, Kanadi, Novom Zelandu te većini zemalja Europske Unije. Primjena je peroralna ili parenteralna, u dozi od 4 mg/kg dnevno kroz

3-5 dana. Najčešće se koristi za terapijanje gornjih respiratornih bolesti i snižavanje vrućice. *Aspirin*, kao i ostali NSPUL-i osim robenakoksiba i meloksikama, ima off-label korištenje kod mačaka. Preporučena doza je 10 mg/kg svaka 2 dana za tretiranje boli i vrućice. Za *firokoksib*, kao selektivni COX-2 inhibitor, se smatra da bi mogao imati povoljno protuupalno djelovanje kod primjene jednom dnevno. Ustanovljeno je da mu je poluživot između 8.7 i 12.2 sati (MCCANN i sur., 2005). Studija provedena 2017. godine ustanovila je kako je firokoksib efikasan u tretiranju postoperativne boli kod mačaka nakon ovariohisterektomije. Jedna skupina mačaka primala je dozu 1 mg/kg, druga 3 mg/kg, a treća placebo pripravak. Viša doza firokoksiba pružila je bolji analgetski učinak, ali je također prouzrokovala izraženije gastrointestinalne i bubrežne nuspojave. Autori studije preporučuju korištenje niže doze firokoksiba kod mačaka za kratkoročnu uporabu kako nuspojave ne bi nadvladale pozitivne učinke. *Fluniksin*, još jedan službeno neodobreni lijek, aplicira se jednokratno u dozi 0.5-1 mg/kg intravenozno ili peroralno. Apsorpcija mu je izuzetno dobra te podliježe enterohepatičkoj cirkulaciji. *Ketoprofen*, neodobren u SAD-u, ali odobren za peroralnu i supkutanu primjenu u Europi, Australiji, Aziji i Kanadi. Peroralno se daje 1 mg/kg dnevno do najviše 5 dana, dok je supkutana doza 2 mg/kg dnevno do maksimalno 3 dana, iako neki autori preporučuju jednokratnu dozu od 2 mg/kg. *Vedaprofen*, odobren u Nizozemskoj i Ujedinjenom Kraljevstvu za primjenu u kontroli mišićno-koštane boli u pasa, nije u čestoj primjeni kod mačaka. Nedostaje podataka o sigurnosti i toksičnosti te nije ustanovljena preporučena doza za korištenje kod mačaka. Prema studiji iz 2001. godine, vedaprofen se pokazao kao dobar analgetik nakon ovariohisterektomije u mačaka te je incidencija štetnih nuzućinaka bila skoro pa jednaka kao u placebo grupi. 142 mačke su primale vedaprofen gel peroralno (0.5 mg/kg) kroz 3 dana te je vršena procjena apetita i promjena u ponašanju (HORSPOOL i sur., 2001).

NSPUL	COX selektivnost	Formulacija	Doza	Put aplikacije	Frekvencija	Indikacije	Trajanje terapije
Karprofen	COX-2 preferirajući	Injekcija 50 mg/ml	4 mg/kg (=0.08 ml/kg)	s.c., i.v.	Jednokratno	Postoperativna bol	Jednokratno
Ketoprofen	Nema	Injekcija 10 mg/ml	2 mg/kg (=0.2 ml/kg)	s.c.	SID	Akutna bol i upala povezane s muskuloskeletalnim i drugim bolnim poremećajima	Do 3 dana
		Tablete 5 mg	1 mg/kg (= 1 tableta/5 kg)	p.o.	SID		Do 5 dana, +/- injekcija na dan 1
Meloksikam	COX-2 selektivan	Injekcija 5 mg/ml	0.3 mg/kg (=0.06 ml/kg)	s.c.	Jednokratno	Postoperativna analgezija nakon ovariohisterektomije i drugih manjih zahvata na mekim tkivima. Blaga do umjerena postoperativna bol. Upala i bol povezane s kroničnim muskuloskeletalnim stanjima.	Jednokratno
		Injekcija 2 mg/ml	0.2 mg/kg (=0.1 ml/kg)	s.c.	Jednokratno		Nakon može ići 0.05 mg/kg SID
		Oralna suspenzija 0.5 mg/ml	0.1 mg/kg (=0.2 ml/kg)	p.o.	SID		p.o. do 4 dana. Neodređeno
Robenakoksib	COX-2 preferirajući	Tablete 6 mg	1 mg/kg (= 1 tableta/6 kg)	p.o.	SID	Bol i upala povezane s muskuloskeletalnim poremećajima. Bol i upala povezane s operacijama mekih tkiva.	Do 6 dana
		Injekcija 20 mg/ml	2 mg/kg (= 1 ml/10 kg)	s.c.	Jednokratno		Jednokratno
Tolfenamična kiselina	Nema	Tablete 6 mg	1 mg/kg (= 1 tableta/1.5 kg)	p.o.	SID	Liječenje febrilnih stanja.	3 dana
		Injekcija 40 mg/ml	2 mg/kg (=0.1 ml/kg)	s.c.	SID	Potporna terapija bolesti gornjeg dišnog trakta.	2 dana, ili jednokratno, nakon slijede tablete
Acetilsalicilna kiselina	nema	Tablete/kapsule	1-25 mg/kg	p.o.	Svaka 72 sata	Nije primjenjivo	neodređeno

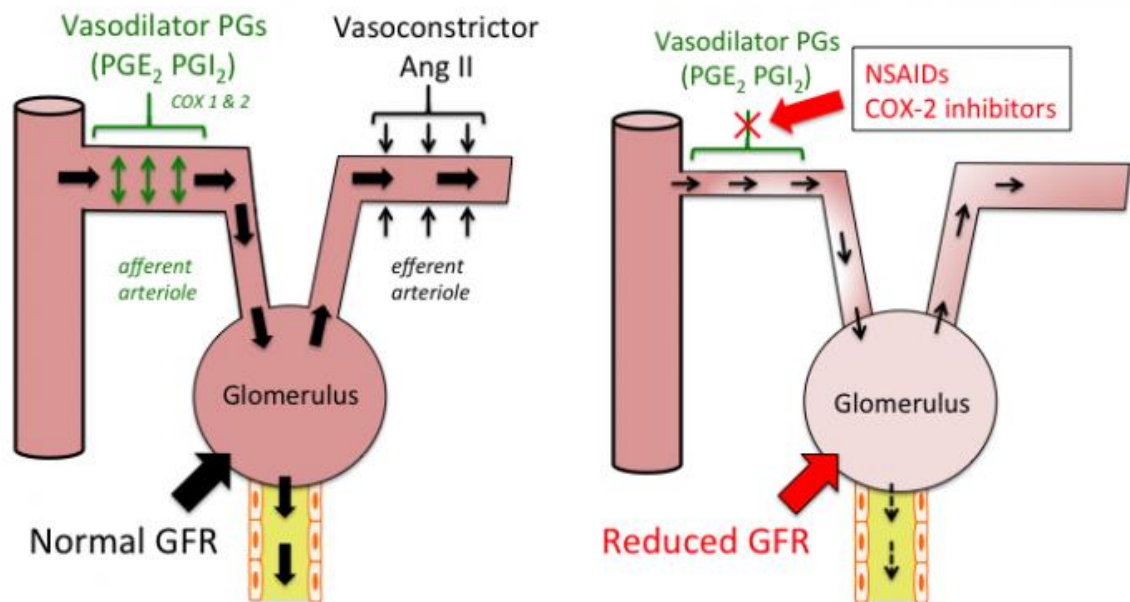
Tablica 1 – nesteroidni protuupalni lijekovi odobreni za sistemsku uporabu kod mačaka (*aspirin nije registriran za uporabu kod mačaka, ali se često koristi kod mačaka s kardiomiopatijama) (SPARKES I sur., 2010)

4. DJELOVANJE I ŠTETNI UČINCI NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA NA BUBREGE MAČAKA

Prostaglandini su neizostavni faktor za normalnu bubrežnu funkciju zbog svog učinka u regulaciji renina i protoka krvi u bubrežima, održavanju tonusa krvnih žila te održavanju ravnoteže između vode i soli (CHENG i HARRIS, 2005). U normovolemičnim uvjetima sinteza prostaglandina je niska, ali ako dođe do pada krvnog tlaka ili volumena krvi, prostaglandini su ti koji održavaju i reguliraju protok krvi u bubrežima. Oni promiču vazodilataciju kako bi poništili vazokonstriktivno djelovanje angiotenzina II i norepinefrina te vazokonstrikciju uzrokovanu stimulacijom simpatikusa. Ovi mehanizmi omogućavaju održavanje renalnog krvotoka i kad je srednji arterijski tlak u rasponu od 60 do 150 mmHg (COHEN i sur., 1983). Nesteroidni protuupalni lijekovi narušavaju bubrežnu funkciju u uvjetima hipovolemije i hipotenzije, što posljedično može dovesti do akutnog zatajenja bubrega i smrti, što je i prijavljivano u pasa i mačaka (ELWOOD i sur., 1992, PAGES, 2005). Nesteroidni protuupalni lijekovi se smatraju kontraindiciranim kod pasa i mačaka s bubrežnom insuficijencijom te se njihovo korištenje ili kombiniranje s drugim potencijalno nefrotoksičnim lijekovima ne preporučuje (MATHEWS, 2000; LASCELLES i sur., 2005). Trenutno se vrlo malo zna o distribuciji i ekspresiji COX-1 i COX-2 u mačjem bubregu, dok je u pasa i ljudi situacija bolja. Studije su pokazale da niti meloksikam ni karprofen nisu značajno alterirali glomerularnu filtraciju pri perioperativnoj aplikaciji u zdravih pasa (CRANDELL i sur., 2004), dok je kliničkih studija za mačke nedovoljno za ikakve konačne zaključke. U zemljama poput Ujedinjenog Kraljevstva, Kanade i SAD-a gdje su karprofen i meloksikam u uporabi kod mačaka već dugi niz godina, klinički detektabilne bubrežne nuspojave u zdravih mačaka nakon primjene jedne doze su rijetke. Nedavne publikacije ukazuju čak na to da se NSPUL može

davati i mačkama s kroničnom bubrežnom insuficijencijom. Nadalje, dokazi upućuju na to da nesteroidni protuupalni lijekovi mogu čak i usporiti progresiju bolesti zbog direktnog protuupalnog efekta na bubrege i poboljšati unos hrane i vode zbog analgetskog učinka (GOWAN i sur., 2011). Međutim, terapiji kod ovakvih pacijenata treba pristupati s maksimalnim oprezom te se držati pravila najniže efektivne doze kad god je to moguće. Preporučuje se provoditi redovite kontrole i nadzirati laboratorijske parametre te primjenjivati prikladna razdoblja „ispiranja“ ako se pacijenta prebacuje s jednog nesteroidnog protuupalnog lijeka na drugi, ili ako je prethodno bio na terapiji kortikosteroidima (LASCELLES i sur., 2005). Preporučuje se razdoblje ispiranja u trajanju od 7 do 10 dana ako se pacijenta prebacuje s aspirina na drugi nesteroidni protuupalni lijek, a 3-5 dana ako su u pitanju neki od ostalih nesteroidnih protuupalnih lijekova. Dodatno, nesteroidni protuupalni lijekovi (posebice rofekoksib) mogu interferirati s antihipertenzivnim lijekovima, posebice ACE-inhibitorima i beta-blokatorima, koji se oslanjaju na vazodilatatorne prostaglandine za njihovo uspješno djelovanje (WHELTON, 2002; WHELTON i HAMILTON, 1991). Istraživanja su pokazala da COX-2 ima vrlo bitnu ulogu kod fetalnog i neonatalnog razvoja bubrega u štakora i miševa. Miševi s deficitom COX-2 su imali poremećen razvoj kore bubrega, poremećenu glomerulogenezu i višu stopu neonatalne smrtnosti zbog zatajenja bubrega (DINCHUK i sur., 1995). Deficit COX-2 pokazao se i kao značajan faktor u reproduktivnoj sposobnosti kod miševa. Ženke s deficitom nisu bile sposobne ovulirati (DINCHUK i sur., 1995) te su imale abnormalnu implantaciju i decidualizacijske odgovore (LIM i sur., 1997; CHAKRABORTY i sur., 1996). Iako većina nesteroidnih protuupalnih lijekova nema naveden graviditet kao kontraindikaciju, ne preporučuje se davanje istih gravidnim ženkama. Povećan rizik od renalnih komplikacija može se očekivati u mačaka s renalnom hipoperfuzijom, kardiovaskularnim, renalnim ili jetrenim bolestima, u onih koje su na diuretskoj terapiji, terapiji beta-blokatorima

ili ACE-inhibitorima. Također, kao i u ljudi, postoji veći rizik od razvoja hiperkalemije inducirane nesteroidnim protuupalnim lijekovima u pacijenata koji primaju suplemente kalija.



Slika 2. Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu značajno utjecati na bubrežnu funkciju preko blokiranja produkcije autoregulatornih prostaglandina, rezultirajući tako u smanjenju učinkovitosti glomerularne filtracije – slika preuzeta s https://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/nsaid_side_effects

5. DJELOVANJE I ŠTETNI UČINCI NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA NA JETRU MAČAKA

Hepatotoksičnost je rijetka, ali potencijalno ozbiljna nuspojava povezana s uporabom velikog broja lijekova. Može se očitovati kod uporabe bilo kojeg NSPUL-a, ali se najčešće povezuje s uporabom diklofenaka i sulindaka u ljudi. U pasa je često prijavljivana idiosinkratska hepatotoksičnost (MACPHAIL i sur., 1998). Većina NSPUL-om uzrokovana oštećenja jetre se manifestiraju unutar tri tjedna od početka korištenja. U pasa, hepatotoksičnost se najčešće povezuje s kontinuiranom upotrebom karprofena (MACPHAIL i sur., 1998). Međutim, tu informaciju treba uzimati s rezervom s obzirom da nisu provedene nikakve komparativne studije koje bi pružile informacije o potencijalnoj štetnosti drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova. Trenutno u literaturi nema dostupnih informacija o mogućoj hepatotoksičnosti NSPUL-a u mačaka. Jedna od vodećih hipoteza koja objašnjava hepatotoksičnost uzrokovanu NSPUL-om jest da se reaktivni acil glukuronidni metaboliti gomilaju te vežu i haptiniziraju proteine u hepatocitima tako potičući imunološku reakciju u jetri (BOELSTERLI i sur., 1995; BOELSTERLI, 2002; BAILEY i DICKINSON, 2003). S obzirom da je glukuronidacija u mačaka općenito reducirana, ovaj mehanizam bi u njih bio minimiziran. Na primjer, predoziranje acetaminofenom bi u ljudi i pasa rezultiralo ozbiljnim oštećenjem jetre, dok bi se u mačaka manifestiralo methemoglobinemijom ili Heinzovom anemijom vjerojatno zbog povećane prijemljivosti mačjih eritrocita na oksidativno oštećenje (HARVEY i KANEKO, 1976). Kod dugotrajnog korištenja NSPUL-a uputno bi bilo regularno provjeravati jetrene parametre kako bi na vrijeme mogli uočiti moguća oštećenja. Na primjer, kod uporabe fluniksina u mačaka uočeno je povećanje alanin aminotransferaze što čini kontrole određenih parametara kod kronične administracije nužnima. Trebalo bi razmotriti redukciju doze lijeka kod mačaka s već postojećim jetrenim oboljenjima, dok kod onih s ozbiljnom

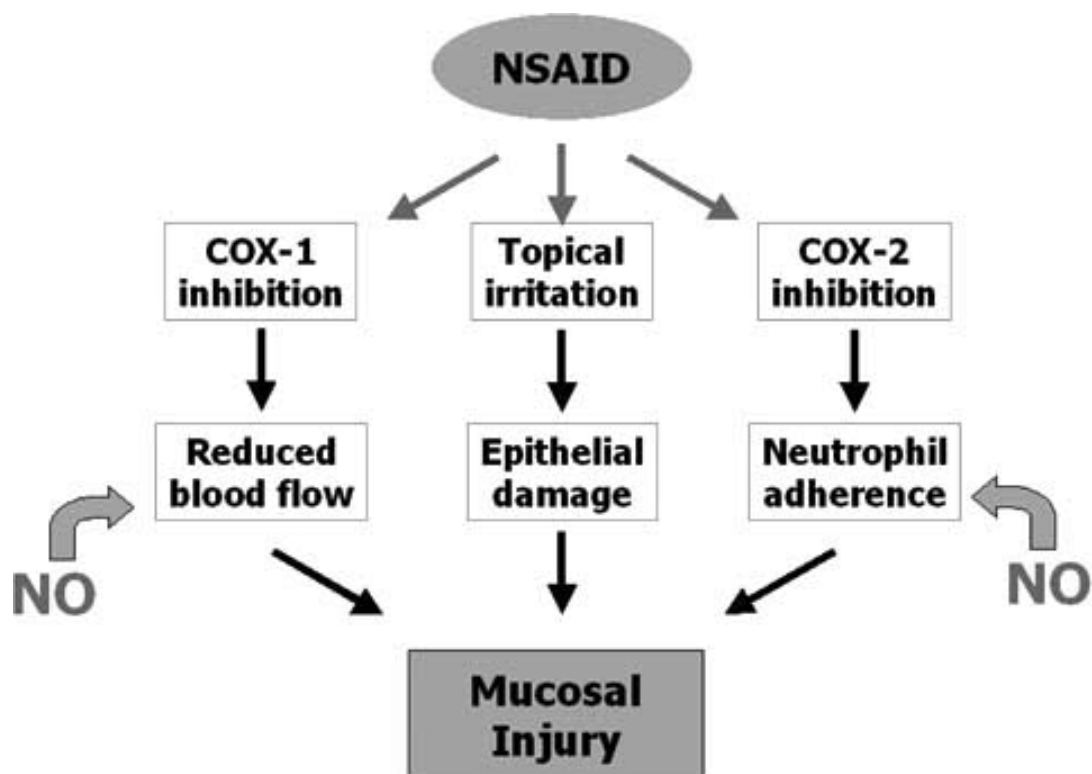
disfunkcijom jetre ili hipoalbuminemijom treba koristiti nesteroidne protuupalne lijekove s iznimnim oprezom. Općenito, povećan rizik od jetrenih komplikacija imaju mačke starije životne dobi, one s već postojećim jetrenim bolestima i one koje su na terapiji s većim brojem lijekova.

6. DJELOVANJE I ŠTETNI UČINCI NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA NA GASTROINTESTINALNI SUSTAV U MAČAKA

Veći broj istraživanja provedenih na raznim vrstama životinja te klinička opažanja u životinja terapiраних nesteroidnim protuupalnim lijekovima dovela su do zaključka da neoprezno korištenje tih lijekova može imati značajan učinak na gastrointestinalni sustav predmetnih životinja. Prospektivna, presječna studija u Indiji pokazala je da do oštećenja gastrointestinalnog sustava dolazi u čak 30,08% humanih pacijenata koji su bili na terapiji NSPUL-om (CHATTERJEE i sur., 2015), dok je istraživanje u Pakistanu na 820 pacijenata koji su bili podvrgnuti gastrointestinalnoj endoskopiji utvrdilo gastrični ulcer u 14,7% pacijenata (HAMID i sur., 2006). Rizik od gastrointestinalnih komplikacija se povećava kod pacijenata s prethodnom poviješću gastrointestinalnih bolesti. Pri korištenju NSPUL-a dolazi do oštećenja mukoznog zaštitnog mehanizma ovisnog o prostaglandinima zbog inhibicije COX-a. Prostaglandini E2 i I2 djeluju kao važni gastroprotektivi, povećavaju stvaranje želučane sluzi i bikarbonata, smanjuju sintezu želučane kiseline te održavaju protok krvi (SIMMONS i sur., 2004). Inhibicija COX-1 se smatra razlogom smanjenja sekrecije bikarbonata, oslabljene proizvodnje zaštitne sluzi te popratnih učinaka na vaskularni sustav, što sve može dovesti do posljedičnih ulceracija i perforacija u probavnom sustavu. Također se smatra da inhibicija COX-1 nije jedini mehanizam koji vodi do oštećenja želučane mukoze. Teorija smanjene hidrofobnosti želučane mukoze kaže da NSPUL-i, koji su slabe kiseline, interferiraju s površinskim fosfolipidnim dvoslojem i smanjuju hidrofobnost mukoze (DARLING i sur., 2004). Na ovaj način mukoza postaje izloženija agresivnim luminalnim faktorima, uključujući i želučanu kiselinu. Nepovoljnom učinku na gastrointestinalni sustav pridonose još i mitohondrijski oksidativni stres, apoptoza te otpuštanje proupalnih faktora koji

su potaknuti djelovanjem nesteroidnih protuupalnih lijekova. Smatra se da su hospitalizacije ljudi u zadnja dva desetljeća, zbog komplikacija donjeg dijela probavnog sustava, nadišle brojčano one uzrokovane komplikacijama u gornjem probavnom sustavu (SOSTRES i sur., 2013). Simptomi se očituju kao hipokromna anemija, gubitak proteina, hipoalbuminemija, indigestija i abdominalna bol. Ozbiljne komplikacije uključuju perforacije, okultna krvarenja, strikture i čireve (SHIN i sur., 2017). Sluznica, kad je oštećena, postaje dostupnija žučnim kiselinama, gušteračnim sokovima, raznim enzimima i gram-negativnim bakterijama. Vjerojatno najčešći gastrointestinalni simptomi koje ćemo uočiti kod mačaka su anoreksija, povraćanje i proljev. Također, čini se da je mRNA za COX-2 prisutna u gastrointestinalnom sustavu pasa, ali je uloga COX-2 proteina trenutno nepoznata. Istraživanja na glodavcima su pokazala da COX-2 inhibitori mogu prevenirati ili usporiti zarastanje ulceracija (MIZUNO i sur., 1997; BERENQUER i sur., 2004). Uloga COX-2 u želučanoj i crijevnoj sluznici mačaka je nepoznata te su informacije u mogućoj ulozi NSPUL-a u nastanku ulceracija u mačaka vrlo oskudne. Poznato je da je mačja želučana mukoza osjetljivija na gastrin od pseće i ljudske (HIRST i sur., 1980), te mačke s različitim stupnjevima bubrežnog oštećenja imaju više koncentracije cirkulirajućeg gastrina što ih čini podložnijima na oštećenja (GOLDSTEIN i sur., 1998). Jedino je karprofen procijenjen za svoja ulcerogena svojstva u mačjem želučano-crijevnom traktu. Pet mačaka je dobilo jednu dozu karprofena te osam sati nakon aplikacije nisu uočene nikakve erozije endoskopskom pretragom (PARTON i sur., 2000). Iako nisu provedene pripadajuće studije, smatra se da istodobna primjena NSPUL-a i kortikosteroida uzrokuje ozbiljnije toksične posljedice u mačaka. Inhibicija ciklooksigenaze može za posljedicu imati alternativno procesuiranje arahidonske kiseline, preko 5-lipoksigenaze, u proupalne i gastrotoksične leukotriene (ALVARO-GARCIA, 2004). Novije generacije nesteroidnih protuupalnih lijekova, poput likofelona i tepoksalina, su dvojni inhibitori COX-a i 5-LOX-a (ALVARO-GARCIA, 2004; AGNELLO i sur., 2005). Inicijalne studije sugeriraju da ovi

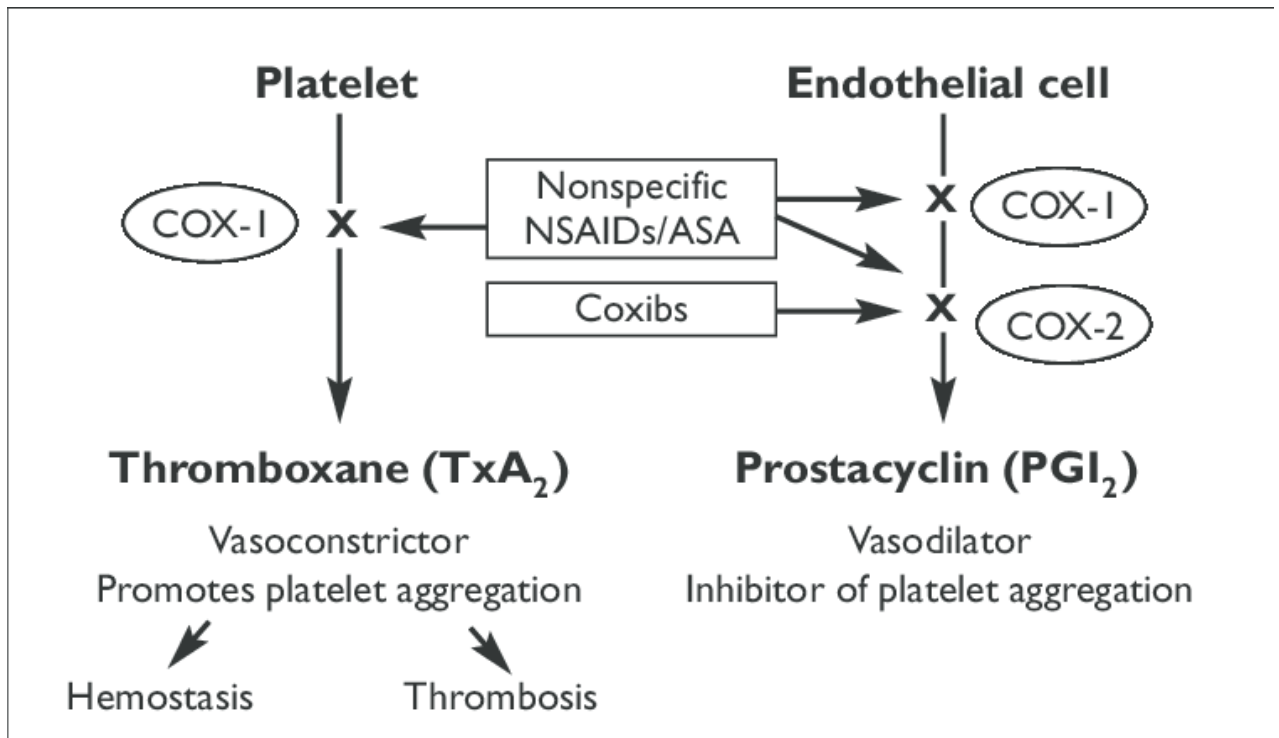
lijekovi imaju dobru gastrointestinalnu sigurnost zbog dodatne 5-LOX inhibicije (AGNELLO i sur., 2005). Primjena aspirina kod mačaka, u dozi 25-100 mg/kg dnevno, često uzrokuje pojavu čireva te se čini da incidencija ima malo veze s primijenjenom dozom. Klinički znakovi predoziranja, koje je često slučajno, aspirinom su povraćanje, hipertermija, acidoza, koagulacijski poremećaji, depresija, konvulzije, koma i smrt (VILLAR i sur., 1998). Liječenje uključuje lavažu želuca, alkalizaciju mokraće da se pospješila izlučivanje te simptomatsku i potpurnu terapiju (VILLAR i sur., 1998). U mačaka koje su starije životne dobi, imaju bubrežne ili jetrene bolesti, na terapiji su glukokortikoidima ili antikoagulansima, za očekivati je da će imati veću šansu za razvoj gastrointestinalnih komplikacija. Uputno je davati NSPUL mačkama s hranom ili nakon obroka kako bi se smanjila vjerojatnost neželjenih gastrointestinalnih nuspojava.



Slika 3. Patogeneza NSPUL-om inducirane ozljede želučane mukoze i meta za gastroprotektivno djelovanje dušičnog oksida – slika preuzeta s https://www.researchgate.net/figure/fig1-Pathogenesis-of-NSAID-induced-gastric-mucosal-injury-and-targets-for-the_fig1_7165817

7. ULOGA NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA U ZGRUŠAVANJU KRVI KOD MAČAKA

Učinak NSPUL-a na hemostazu se očituje preko utjecaja na trombocite i vaskularni epitel. Agregacija trombocita, aktiviranih izlaganjem arahidonskoj kiseline, kolagenu, trombinu i adenozin difosfatu, ovisi o proizvodnji tromboksana A₂ iz arahidonske kiseline unutar svakog aktiviranog trombocita. COX-1 katalizira ovu reakciju te njezina inhibicija može biti poželjna ukoliko želimo prevenirati trombozu, ali u slučaju krvarenja može biti izrazito nepovoljna. Intaktni vaskularni epitel proizvodi prostaciklin, ograničavajući tako širenje trombocitnog čepa i prevenirajući intravaskularno grušanje. Ciklooksigenaza 2 katalizira ovu reakciju (JONES i BUDSBERG, 2000), tako da COX-2 inhibitori, posebice visoko selektivni, značajno povećavaju šansu od tromboze (EGAN i sur., 2004; DAS, 2005). Djelovanjem aspirina, funkcija ciklooksigenaze se trajno inaktivira u trombocitima te je ispitivana njegova efikasnost u prevenciji tromboze povezane s kardiomiopatijama i srčanim crvom. Istraživanja su pokazala da je učinak aspirina ograničen. Retrospektivna studija je usporedila stopu preživljavanja i rekurentne tromboembolije u mačaka tretiranih s visokim (>40 mg svakih 72 sata) i niskim (5 mg svakih 72 h) dozama aspirina. Nikakve značajne razlike nisu uočene među grupama, samo je nuspojava bilo manje u grupi s niskom dozom (SMITH i sur., 2003). Upotreba NSPUL-a također može potencirati učinak varfarina i drugih visoko protein – vezujućih lijekova, preko kompetitivnog vezanja na serumske proteine (TANNENBAUM i sur., 1996), te bi se istovremena kombinacija navedenih trebala izbjegavati.



Slika 4. - Utjecaj nesteroidnih protuupalnih lijekova na zgrušavanje krvi - slika preuzeta s https://www.researchgate.net/figure/Nonselective-nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-NSAIDs-inhibit-both-the-COX-1-and-fig1_232084637

8. DJELOVANJE NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA U MAČAKA S DEGENERATIVNOM BOLEŠĆU ZGLOBOVA

Degenerativna bolest zglobova, zvana još i osteoartroza ili osteoartritis, čest je uzrok boli u starijih mačaka. Prevalencija u starijih mačaka je visoka, krećući se u rasponu od 22 do 90%. Simptomi koji se javljaju su otežano ustajanje, šepanje različitog intenziteta, bol pri manipulaciji zgloba, izbjegavanje većih skokova, manja aktivnost. Predloženo je da bi dugotrajni tretman nesteroidnim protuupalnim lijekovima, koji je već dokazano djelotvoran kod ljudi i pasa, mogao biti efektivan i kod mačaka (BENNET i MORTON, 2009). Provedeno je više istraživanja kako bi se ispitala učinkovitost administracije meloksikama i ketoprofena u mačaka s lokomotornim poremećajima. Istraživanje objavljeno 2001. godine uključivalo je 69 mačaka, s akutnim ili kroničnim lokomotornim poremećajima, koje su podijeljene u dvije grupe. Grupe se nisu razlikovale prema dobnom, spolnom i masenom sastavu te trajanju kliničkih znakova. Grupa A je primala meloksikam oralno u obliku kapi u dozi od 0.3 mg/kg prvi dan te 0.1 mg/kg dnevno još četiri uzastopna dana, dok je grupa B primala tablete ketoprofena jednom dnevno u dozi od 1 mg/kg pet dana. Sve mačke su klinički pregledane prije tretmana, 24 sata nakon početka tretmana te 24 sata nakon završetka tretmana. Generalni klinički parametri te specifični lokomotorni parametri su bodovani. Oba režima su rezultirala značajnim poboljšanjem u vidu ponašanja, apetita, redukciji šepavosti, boli pri palpaciji i upale. Obe grupe su imale minimalan broj primjetnih štetnih nuspojava. Meloksikam i ketoprofen su se pokazali kao učinkoviti analgetici, pri kratkotrajnoj uporabi, dobro podnošljivi u mačaka s akutnim i kroničnim lokomotornim poremećajima te se meloksikam pokazao kao lijek bolje palatabilnosti. Također, 2011. godine je objavljeno istraživanje o učincima dugotrajnog korištenja meloksikama na bubrežnu funkciju u starijih mačaka koje su bolovale od degenerativne bolesti zglobova. Mačke su podijeljene prema prisutnosti kronične bubrežne bolesti. Rezultati istraživanja sugeriraju da dugotrajna doza održavanja od 0.02 mg/kg

meloksikama može biti sigurno primijenjena mačkama starijim od 7 godina iako imaju kroničnu bubrežnu bolest, pretpostavljajući da im je klinička slika stabilna. Dugotrajna terapija meloksikamom može čak i usporiti bubrežnu bolest u nekih mačaka koje pate od kronične bubrežne bolesti i degenerativne bolesti zglobova. Očekuju se naredne studije koje će dodatno potvrditi zaključke dobivene ovim kliničkim istraživanjima. Još jedna klinička studija, objavljena 2008. godine, imala je za zadatak utvrditi sigurnost i efikasnost kod dugotrajne primjene meloksikama oralno u svrhu tretiranja osteoartritične boli kod mačaka. 40 mačaka je dobivalo dozu meloksikama 0.01-0.03 mg/kg jedanput dnevno tijekom tretmana čije je srednje vrijeme trajanja bilo 5.8 mjeseci. Gastrointestinalna uzrujanost u 4% mačaka je bio jedini primijećeni štetni nuzučinak. Vlasnici su subjektivno procijenili efikasnost tretmana kao odličnu ili dobru u 85% slučajeva. Rezultati istraživanja pokazali su oralnu primjenu meloksikama kao sigurnu i palatibilnu dugotrajnu metodu za liječenje osteoartritisa u mačaka.

9. ZAKLJUČAK

Veliki broj studija provedenih na ljudima je doveo do zaključka da su doza NSPUL-a i samo vremensko trajanje terapije povezani s ozbiljnošću nuspojava, posebice na gastrointestinalni, kardiovaskularni i bubrežni sustav. Relativni rizik za gastrointestinalne komplikacije bio je 2-3 puta veći kod pacijenata terapiраних visokim dozama NSPUL-a nego kod onih terapiраних srednjim ili niskim dozama. Također, što je duže trajala terapija, relativni rizik od popratnih nuspojava i komplikacija se povećavao. FDA je još 2005. godine izdala preporuku o korištenju najniže efektivne doze NSPUL-a kroz najkraće moguće vrijeme kako bi se prevenirali štetni učinci. Isto tako treba posvetiti pažnju i novim tehnologijama u usponu, poput smanjenja veličine samih čestica lijeka gdje se onda povećava ukupna dostupna površina i tako omogućava brže otapanje samog lijeka. S obzirom da je korištenje nesteroidnih protuupalnih lijekova u današnje vrijeme neizbježno, treba uložiti trud u povećavanje sigurnosti NSPUL-a koji se koriste kod mačaka te pripadajućim istraživanjima utvrditi toksičnost, efikasnost i dozu svakog pojedinačnog lijeka kako bi se smanjilo off-label korištenje i produžila lista odobrenih NSPUL-a za korištenje kod mačaka.

10. LITERATURA:

1. BERGH, M.S., S.C. BUDSBERG (2005): The Coxib NSAIDs: Potential Clinical and Pharmacologic Importance in Veterinary Medicine. *J. Vet. Intern. Med.*, 19: 633-643. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2005.tb02741.x>
2. BINDU, S., S. MAZUMDER, U. BANDYOPADHYAY (2020): Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem. Pharmacol.* 180, 114-147. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147.
3. BOŽIĆ LUBURIĆ, Đ., N. BILANDŽIĆ, I. RADOJČIĆ REDOVNIKOVIĆ, I. VARENINA, I. VARGA, B. SOLOMUN KOLANOVIĆ (2016): Nesteroidni protuupalni lijekovi – svojstva, mehanizam djelovanja, primjena i kontrola. *Vet. Stn.*, 47, 523-532.
4. BULMAN-FLEMING, J.C., T.R. TURNER, M.P. ROSENBERG (2010): Evaluation of adverse events in cats receiving long-term piroxicam therapy for various neoplasms. *J. Feline Med. Surg.* 12, 262-268. doi: 10.1016/j.jfms.2009.09.007.
5. CARROLL, G.L., L.B. HOWE, K.D. PETERSON (2005): Analgesic efficacy of preoperative administration of meloxicam or butorphanol in onychectomized cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 226, 913-919. doi: 10.2460/javma.2005.226.913.
6. CONAGHAN, P.G. (2012): A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol. Int.* 32, 1491–1502. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2263-6>
7. DE SANTIS, F., A. BOARI, F. DONDI, P.E. CRISI (2022): Drug-Dosing Adjustment in Dogs and Cats with Chronic Kidney Disease. *Animals (Basel)*. 12, 262. doi: 10.3390/ani12030262.

8. GAYNOR, J.S., W.W. MUIR (2015): Handbook of Veterinary Pain Management, Third Edition. Mosby Elsevier, 493-516.
9. GOWAN, R.A., A.E. LINGARD, L. JOHNSTON, W. STANSEN, S.A. BROWN, R. MALIK (2011): Retrospective case-control study of the effects of long-term dosing with meloxicam on renal function in aged cats with degenerative joint disease. *J. Feline Med. Surg.* 13, 752-61. doi: 10.1016/j.jfms.2011.06.008.
10. GUNEW, M.N., V.H. MENRATH, R.D. MARSHALL (2008): Long-term safety, efficacy and palatability of oral meloxicam at 0.01-0.03 mg/kg for treatment of osteoarthritic pain in cats. *J. Feline Med. Surg.* 10, 235-41. doi: 10.1016/j.jfms.2007.10.007.
11. HEIT, M.C., L.J. STALLONS, W. SEEWALD, C.M. THOMPSON, C.E. TOUTAIN, S.B. KING, R. HELBIG (2020): Safety evaluation of the interchangeable use of robenacoxib in commercially-available tablets and solution for injection in cats. *BMC Vet. Res.* 16, 355. doi: 10.1186/s12917-020-02553-7.
12. INGWERSEN, W., R. FOX, G. CUNNINGHAM, M. WINHALL (2012): Efficacy and safety of 3 versus 5 days of meloxicam as an analgesic for feline onychectomy and sterilization. *Can. Vet. J.* 53, 257-64.
13. KHAN, S.A., M.K. MCLEAN (2012): Toxicology of frequently encountered nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs and cats. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.* 42, 289-306. doi: 10.1016/j.cvsm.2012.01.003.
14. KING, S., E.S. ROBERTS, L.M. ROYCROFT, J.N. KING (2012): Evaluation of oral robenacoxib for the treatment of postoperative pain and inflammation in cats: results of a randomized clinical trial. *ISRN Vet. Sci.* 2012, 1-8. doi: 10.5402/2012/794148.

15. LASCELLES, B.D., A.J. HENDERSON, I.J. HACKETT (2001): Evaluation of the clinical efficacy of meloxicam in cats with painful locomotor disorders. *J. Small Anim. Pract.* 42, 587-93. doi: 10.1111/j.1748-5827.2001.tb06034.
16. LASCELLES, B.D., M.H. COURT, E.M. HARDIE, S.A. ROBERTSON (2007): Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Vet. Anaesth. Analg.* 34, 228-50. doi: 10.1111/j.1467-2995.2006.00322.
17. MATTHEWS, M.L. (2013): The role of dose reduction with NSAID use. *Am. J. Manag. Care.* 19, 273-277.
18. MONTINARI, M.R., S. MINELLI, R. DE CATERINA (2019): The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. *Vascul. Pharmacol.* 113, 1-8. doi: 10.1016/j.vph.2018.10.008.
19. PAPICH, M.G. (2016): *Saunders Handbook of Veterinary Drugs, Fourth Edition.* Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, 110-112.
20. PHUWAPATTANACHART, P., N. THENGCHAI SRI (2017): Analgesic efficacy of oral firocoxib in ovariohysterectomized cats. *J. Vet. Sci.* 18, 175-182. doi: 10.4142/jvs.2017.18.2.175.
21. SATTASATHUCHANA, P., P. PHUWAPATTANACHART, N. THENGCHAI SRI (2018): Comparison of post-operative analgesic efficacy of tolfenamic acid and robenacoxib in ovariohysterectomized cats. *J. Vet. Med. Sci.* 80, 989-996. doi: 10.1292/jvms.17-0443.
22. SPARKES, AH., R. HEIENE, B.D. LASCELLES, R. MALIK, L.R. SAMPIETRO, S. ROBERTSON, M. SCHERK, P. TAYLOR (2010): ISFM and AAFP consensus guidelines: long-term use of NSAIDs in cats. *J. Feline Med. Surg.* 12, 521-538. doi: 10.1016/j.jfms.2010.05.004.

23. TSUTSUMI, S., T. GOTOH, W. TOMISATO et al. (2004): Endoplasmic reticulum stress response is involved in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced apoptosis. *Cell Death Differ.* 11, 1009–1016. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401436>.
24. ZARGHI, A., S. ARFAEI (2011): Selective COX-2 Inhibitors: A Review of Their Structure-Activity Relationships. *Iran. J. Pharm. Res.* 10, 655-683.

11. SAŽETAK

KLINIČKA PRIMJENA NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA U MAČAKA

Ovaj diplomski rad imao je za cilj predočiti kliničku uporabu nesteroidnih protuupalnih lijekova u mačaka. Nesteroidni protuupalni lijekovi se kod mačaka najčešće koriste za smanjenje perioperativne i postoperativne boli te za kronična stanja poput degenerativne bolesti zglobova, spinalne boli, stomatitisa i tumora. Nažalost, mali broj lijekova je službeno odobren za uporabu kod mačaka, što će nadajmo se promijeniti budućim kliničkim istraživanjima te sve većem napredovanju medicine i farmakologije općenito. Kao i skoro svaki lijek, NSPUL-i uz svoje mnoge pogodovne učinke imaju i nuspojave koje se primarno očituju na gastrointestinalnom, hepatičkom i renalnom sustavu. Potonje zahtijeva oprez prilikom liječenja te pridržavanje pripadajućih ograničenja i kontraindikacija kako bi se mogući štetni učinci sveli na minimum.

Ključne riječi: NSPUL, nuspojave

12. SUMMARY

CLINICAL USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN CATS

The goal of this graduation thesis was to present the clinical use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats. NSAIDs are commonly used in cats, most often for reduction of perioperative and postoperative pain and for chronic conditions such as degenerative joint disease, spinal pain, stomatitis and neoplasms. Unfortunately, only a small number of them is registered for use in cats, which will hopefully change in the future with multiple clinical trials and the general advancement of medicine and pharmacology. Like almost any drug, with their favorable effects, NSAIDs have their side effects too, that are primarily manifested on gastrointestinal, hepatic and renal system. The latter requires caution during treatment and abundance of restrictions and contraindications so that the adverse effects can be reduced to a minimum.

Key words: NSAID, adverse effects

13. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 27. studenoga 1997. godine u Šibeniku. Završila sam Osnovnu školu Vidici u Šibeniku te 2012. godine upisala Gimnaziju Antuna Vrančića u Šibeniku (prirodoslovno-matematički program) gdje sam i maturirala 2016. godine. Iste godine sam upisala Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu sa studijskim usmjerenjem liječenje farmskih životinja. Tijekom studija sam volontirala u Veterinarskoj ambulanti More u Šibeniku, a stručnu praksu sam odradila u Specijalističkoj veterinarskoj praksi Dr. Pezo u Zagrebu.