Ortopedi Problemlerinde Ağrı Yönetimi

Pain Management in Orthopedics Problems

Nihal Y. GÜL SATAR[a],
Elif ÜNLÜ[a]

[a]Bursa Uludağ Üniversitesi
Veteriner Fakültesi,
Hayvan Hastanesi,
Cerrahi AD,
Bursa, Türkiye

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Nihal Y. GÜL SATAR
Bursa Uludağ Üniversitesi
Veteriner Fakültesi,
Hayvan Hastanesi,
Cerrahi AD,
Bursa, Türkiye
ngul@uludag.edu.tr

ÖZET Küçük hayvanlarda ortopedik problemlerin operatif olarak onarımı sonrası gelişen postoperatif akut ağrının giderilmesi için vakaya uygun seçilen analjeziğin, gereken dozda ve sürede kullanımı endikasyon bulmaktadır. Dejeneratif eklem hastalığı gibi kronik vakalarda ise, kronik ağrının nasıl tanınacağını ve değerlendirileceği, kronik ağrının patofizyolojisini ve analjezik ilaçların farmakolojisini anlamak, kronik ağrı çeken hastalarda ağrı yönetimini büyük ölçüde etkilemektedir. Hasta kedi ve köpeklerde ağrının ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesine yardımcı olmak için bazı güvenilir ve doğrulanmış farklı ağrılara (kronik osteoartritis ağrısı, kronik nöropatik ağrı vb.) spesifik ağrı değerlendirme araçlarına gereksinim duyulmaktadır. Ağrının etkin şekilde tedavisi için multimodal yaklaşımla birlikte hasta sahibi ve veteriner hekimin çabası gereklidir. Böylece hastanın ağrısı hafifletilebilir ve yaşam kalitesi artırılabilir.

Anahtar Kelimeler: Kediler; köpekler; ortopedi; ağrı, postoperatif; kronik ağrı

ABSTRACT To relieve postoperative acute pain that develops after operative repair of orthopedic problems in small animals, the use of an analgesic selected according to the case, in the required dose and duration, is indicated. In chronic cases such as degenerative joint disease, understanding how to recognize and evaluate chronic pain, the pathophysiology of chronic pain, and the pharmacology of analgesic drugs significantly affect pain management in patients suffering from chronic pain. Some reliable and validated pain assessment tools specific to different pain types (chronic osteoarthritis pain, chronic neuropathic pain, etc.) are needed to help evaluate pain and response to treatment in sick cats and dogs. Effective pain treatment requires a multimodal approach and the efforts of the patient owner and veterinarian. Thus, the patient's pain can be relieved, and the quality of life can be improved.

Keywords: Cats; dogs; orthopedics; pain, postoperative; chronic pain

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (IASP) ağrıyı "vücudun belirli bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan/olmayan, bireyin geçmişteki deneyimleriyle de ilgili istenmedik emosyonel bir duyum ya da davranış şekli" olarak tanımlar. Ameliyat sonrası önemli sorunlardan biri olan postoperatif ağrı, cerahi travma ile başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sonlanan akut bir ağrıdır. Postoperatif süreçte görülen normal nosiseptif veya koruyucu ağrı, doku iyileşmesi ve kullanılan analjezikler ile hafifletilir (Tablo 1).[1,2] IASP kronik ağrıyı ise "normal doku iyileşme süresinin ötesinde devam eden, görünürde biyolojik değeri olmayan ağrı" olarak tanımlamıştır.[3] Kronik ağrı belirtilerini tanımak, ağrının inflamatuvar, nöropatik, visseral veya somatik olup olmadığını belirlemek, analjeziklerin uygun kullanımına ilişkin bilgi eksikliği ve yan etki korkusu da dahil olmak üzere küçük hayvanlarda kronik ağrının tanı ve tedavisinde pek çok zorluk vardır.[4] Bir hastadaki kronik ağrının nedenleri oldukça açık olabilir; ör-

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Gül Satar NY, Ünlü E. Ortopedi problemlerinde ağrı yönetimi. Yalçın E, Pekmezci D, editörler. Kedi ve Köpeklerde Ağrı Yönetimi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2024. p.75-83.

TABLO 1: Köpeklerde kronik ağrı tedavisinde kullanılan antiinflamatuar ilaçlar.[2]

İlaç	Doz ve kullanım süresi	Yorum
COX-1 ve COX-2 inhibitor: NSAID'ler		
Meloxicam	Başlangıç 0.2 mg/kg, devam 0.1 mg/kg 24 saatte bir, PO, SC, IV Uzun süreli kullanım ≤0.1 mg/kg (LED)	COX-2 selektif
Carprofen	4.4 mg/kg 24 saatte bir, PO, SC, IV 2.2 mg/kg 12 saatte bir, PO, SC, IV Uzun süreli kullanım (LED)	COX-2 selektif
Nimesulide	5 mg/kg, 24 saatte bir, PO 3-5 gün	COX-2 selektif
Aspirin	10-20 mg/kg, 12 saatte bir, PO	Mide koruyucu ile kullanılmalı Perioperatif kullanılmamalı Alternatif ilaç varsa, tercih edilmez
Ketoprofen	0.25 mg/kg ,24 saatte bir, PO, 30 gün 1-2 mg/kg, 24 saatte bir, PO, 4-5 gün 2 mg/kg, 24 saatte bir, SC, maksimum 3 gün	Mide koruyucu ile kullanılmalı
Etodolac	10-15 mg/kg 24 saatte bir, PO	COX-1 selektif Mide koruyucu ile kullanılmalı Keratoconjunctivitis sicca'ya neden olabilir.
Tolfenamic acid	4 mg/kg, 24 saatte bir, SC, maksimum 2 gün 4 mg/kg, 24 saatte bir, PO, maksimum 4 gün	
Coxib'ler		
Firocoxib	5 mg/kg, 24 saatte bir, PO	COX-2 selektif Uzun süreli kullanımda aşırı dozu, karaciğer hastalığına yol açar
Deracoxib	Yüksek doz 3-4 mg/kg, 24 saatte bir, PO, 7 gün Uzun süreli kullanım 1-2 mg/kg, 24 saatte bir, PO (yüksek doza çıkılmamalı)	COX-2 selektif
Robenacoxib	1-2 mg/kg, 24 saatte bir, PO 2 mg/kg, 24 saatte bir, SC, maksimum 2 doz	COX-2 selektif Yiyeceklerle birlikte uygulamayın
Mavacoxib	2 mg/kg PO 14 günde bir başlanır, ardından ayda 1 kez, maksimum 7 doz İlk tedavi 14 gün analjezi sağlar; bundan sonra her tedavi 30 günlük analjezi sağlar. Üst üste 6 aydan fazla uygulamayın. 1 ay aradan sonra yeniden başlanabilir.	COX-2 selektif 5 kg altı veya 1 yaş altı hayvanlara veya gebe hayvanlara uygulamayın. Her zaman ana yemeğin yanında verin. Ciddi olumsuz etkiler meydana gelirse, bunlar uzun süre etkili olabilir ve geri döndürülemez.
Çift inhibitörler		
Tepoxalin	10-20 mg/kg 24 saatte bir PO başlanır, devamı 10 mg/kg, 24 saatte bir, PO	COX/LOX çift inhibitör Yiyecek ile verin
COX-3 inhibitor		
Metamizole (dipyrone)	25 mg/kg 8 saatte bir, PO, yavaş İ.V. verilir, SC ya da İM uygulanmaz. Buscopan ile kombine edilebilir (butylscopolamine 4 mg/mL ve metamizole 500 mg/mL.)	Klorpromazin veya barbitüratlarla birleştirmeyin. Spastik somatik ve visseral kronik ağrı için. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu. Az sayıda GI veya hepatik yan etki.
Acetaminophen (Paracetamol)	10-15 mg/kg 8 ya da 12 saatte bir, P.O. 12 saatte bir İ.V. Uzun dönem: ≤ 10 mg/kg 12 saatte bir (aylar) Kısa dönem: 5 gün	Zayıf antiinflamatuar etki. 100 mg/kg'ın üzerinde toksiktir. KEDİLERDE ASLA KULLANMAYIN! Az sayıda GI veya hepatik yan etki. Gastrointestinal ve böbrek problemi olan, trombositopenisi olan hastalarda kullanılabilir. Diğer NSAID'lerle birlikte kullanılabilir. Opioidlerle sinerji sağlar.
Diclofenac	12 saatte bir eklem üzerine krem lokal ve 10 günden az	Aynı anda yalnızca bir eklemi tedavi edin. Kremi sürerken lastik eldiven kullanın.
Kortikosteroidler		
Dexamethasone	0.01-0.15 mg/kg, 24 saatte bir, PO, SC, IM, IV, maksimum 3-5 gün	NSAID'lerle birlikte kullanıldığında GI ülserasyon riski
Prednisolone	1.0-2.2 mg/kg 12 yada 24 saatte bir, P.O., düşürüleceği doz 0,25 mg/kg, 48 saatte bir, 7 günden az	NSAID'lerle birlikte kullanıldığında GI ülserasyon riski
Prednisone	1.0-2.2 mg/kg 12 yada 24 saatte bir, P.O., düşürüleceği doz 0,25 mg/kg, 48 saatte bir Syringomyeli için gabapentin ya da pregabalin ile kombine 0.5 mg/kg 12-24 saatte bir birlikte	NSAID'lerle birlikte kullanıldığında GI ülserasyon riski
Trimacinolone	10-20 mg/joint intraartiküler, Aynı ekleme 3 kezden fazla enjekte edilmez.	NSAID'lerle birlikte kullanıldığında GI ülserasyon riski
Methyl-prednisolone	10-20 mg/joint IA şiddetli OA Aynı ekleme 3 kezden fazla enjekte edilmez.	NSAID'lerle birlikte kullanıldığında GI ülserasyon riski
OPİOİDLER		
Butorphanol	0.2-2 mg/kg 6-8 saatte bir, P.O. 0.2-1.2 mg/kg 2-6 saatte bir ,İ.M. 0.1-0.8 mg/kg IV yarım-2 saatte bir 2-5 mg/kg, 6-12 saatte bir, PO 2 mg/kg IV	Sedasyon Nadiren anoreksi ve ishal Tramadol Agonist opioidlere göre daha az solunum depresyonu, sedasyon ve GI yan etkiler Hepatik hastalığa dikkat
Buprenorphine	0.005-0.03 mg/kg 4-8 saatte bir, SC, IM, IV	İ.M. enjeksiyonu ağrılı olabilir.

neğin sinir sıkışmasına neden olan kallus ve nöropatik ağrı. Diğer zamanlarda ağrı, başlatan uyaranla orantısız görünebilir ve kronik ağrı nedeninin ileri teşhis teknikleri kullanılarak bile tanımlanamadığı durumlar vardır (örn. hayalet uzuv ağrısı veya nöropatik ağrı). Bu durumlarda belirtiler hastalık haline gelmiştir ve bu şekilde tedavi edilmelidir.[2]

Osteoartritis (OA), küçük hayvan klinisyenlerinin karşılaştığı önemli sakatlık ve fonksiyon bozukluklarına yol açan, en yaygın eklem hastalığıdır. Yavaş, ilerleyici ve sıklıkla sinsi bir sorundur. Hastalıkla ilişkili çok çeşitli klinik belirtiler nedeniyle sıklıkla yanlış teşhis edilir veya gözden kaçırılır.[5] Küçük hayvan klinisyenleri, osteoartritli hastalarda kronik ağrıyı ve buna bağlı işlev bozukluklarını tedavi etmeye çalışırken çeşitli zorluklarla karşı karşıya kalırlar. İlk olarak, ağrının sadece zararlı uyaranların periferden merkezi sinir sistemine (CNS) iletilmesini değil, aynı zamanda uyaranların beyindeki daha yüksek merkezler tarafından işlenmesini de içeren karmaşık bir deneyim olduğu anlaşılmalıdır.[6] Ağrı belki de osteoartritis'in en derin, fakat en az çalışılmış bileşenidir.[7] Eklem kıkırdağı dejenerasyonu, iltihaplanma, sinovitis, subkondral kemik ve periartiküler doku değişikliklerinin, evcil hayvan hastalarımızda OA ile ilişkili bir ağrı kaynağı olduğu bilinmektedir.[5,8]

Osteoartiritis tedavisi, hem köpekler hem de kediler için 4-5 önemli bileşenden oluşan çok adımlı bir yaklaşım olarak düşünülmelidir. Yoğun klinik ortamında, bazı klinisyenler yalnızca farmakolojik tedavi eğilimindedir, ancak, bu yaklaşımın başarısı genellikle sınırlıdır. OA tedavisi, WEDDS olarak sunulabilecek iyi düşünülmüş kapsamlı bir plana dayanmalıdır: a. Kilo verme ve kontrol; b. Egzersiz ve fizik tedavi programı; c. Diyet ve Takviye türleri; d. İlaç (farmakolojik plan); ve e. potansiyel Cerrahi müdahaleler.[5,9,10]

Kronik OA ağrısı için bir yönetim planının başlatılmasında her şeyden önce, klinisyenler ve sahipleri tarafından sıklıkla ele alınması gereken bazı yanlış varsayımlar vardır. En yaygın olanlardan üçü aşağıda listelenmiştir:

- Ağrının tedavisi 'ya hep ya hiç' olgusudur - Yanlış.
- Tek dozda tek ilaç tüm hastalarda işe yarayacaktır - Yanlış.
- Eğer tedavi insanlarda işe yarıyor gibi görünüyorsa, küçük hayvan hastalarında da işe yaramalı - Yanlış.

Buradaki ifadeler ağrı yönetimine gerçekçi ve bilimsel açıdan sağlam bir yaklaşım ihtiyacını vurgulamak için kullanılmıştır.[5]

Farmakolojik plan: Analjezik ve antiinflamatuvar ajanlar, OA tedavisinde en yaygın kullanılan bileşendir. OA ile ilişkili kronik ağrının tedavisinde steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAID'ler) etkinliği, küçük hayvan hekimliğinde çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır.[11] Köpeklerde OA tedavisinde NSAID'lerin kullanımını destekleyen verilere yüksek düzeyde güven varken, kedilerde dejeneratif eklem hastalığı ve OA tedavisinde NSAID'lerin kullanımını destekleyen veriler hâlâ orta düzeyde memnuniyet sağlamaktadır.[12]

Daha önce kondroprotektif olarak adlandırılan ajanlar artık, hastalığı değiştiren osteoartritis ilaçları (DMOAD) veya yapıyı değiştiren osteoartritis ilaçları (STMOAD) olarak geliştirilmektedir. Bu ilaçların inflamatuar mekanizma ve aracıların salınımı üzerinde, ayrıca hedef dokular (örneğin kıkırdak, kemik, sinovyum) üzerinde doğrudan etkileri olabilir.[13]

Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar: Travma veya cerrahi girişim kaynaklı akut ağrı ile OA gibi kronik ağrıları hafifletmek için NSAID'ler kullanılabilir. Etkinlik ve toksisite genellikle bireyseldir, her durumda hastanın takibi zorunludur.[14] NSAID uygulamasından önce hastanın böbrek ve karaciğerinin durumu belirlenmelidir. Kapsamlı klinik kullanım geçmişi olan ürünleri kullanmak, aynı anda yalnızca tek bir NSAID kullanmak ve doğru dozajı sağlamak akıllıca olacaktır. Tedaviye zayıf yanıt veya hastanın intoleransı varsa, alternatif bir NSAID'ye geçilmelidir.[5] NSAID'lerin etkinliği birçok kas-iskelet sistemi ve iç organ ağrısı durumunda opioidlerle karşılaştırılabilir düzeydedir. Ancak bazı kırıklarla ilişkili şiddetli ağrı için aynı iddiayı doğrulayacak veriler mevcut değildir.[15]

Tedaviyi hastanın ihtiyaçlarına göre uyarlamak gerekir. Hastalarda kronik hastalıkta önerilen dozla başlanır ve etkiliyse, istenen faydayı sağlayan en düşük doza ulaşılıncaya kadar düzenli aralıklarla (örneğin haftalık) doz azaltılmaya çalışılır; buna en düşük etkili doz (LED) adı verilir. Bu en düşük etkili dozun belirlenmesi bazen güçtür ve bir çalışma, çoğu köpek için önerilen dozun %50'sinden fazlasını azaltmanın zor olduğunu öne sürmektedir.[16]

NSAID kullanımına yönelik potansiyel kontrendikasyonlar olarak; herhangi bir türde sistemik kortikosteroid alan hastalar, halihazırda bir NSAID alan hastalar, belgelenmiş böbrek veya karaciğer yetmezliği veya fonksiyon bozukluğu olan hastalar, dolaşımdaki kan hacminde azalmaya neden olan herhangi bir klinik sendromu olan hastalar (örn. şok, dehidrasyon, hipotansiyon veya asit), aktif gastrointestinal (GI) hastalığı olan hastalar, önemli aktif kanaması veya kan kaybı olduğu bilinen veya şüphelenilen travma hastaları, gebelik durumu, önemli akciğer

hastalığı olan hastalar (bu, COX-2'ye özgü ilaçlarla daha az önemli olabilir), herhangi bir türde doğrulanmış veya şüphelenilen koagülopatisi olan hastalar (bu, COX-2'ye özgü ilaçlarda daha az önemli olabilir) sayılabilir.[17]

Yan etkiler: Köpeklere ve kedilere NSAID uygulanmasıyla ilişkili en yaygın problemler gastrointestinal (GI) sistemde gözlenir. Belirtiler, hematemez ve melena da dahil olmak üzere kusma ve ishalden perforasyonla sonuçlanan ülsere kadar değişebilir. NSAID'lerle tedavi edilen köpek veya kedilerde GI toksisitesinin gerçek genel insidansı bilinmemektedir. Diğer ilaçların (özellikle diğer NSAID'ler veya kortikosteroidler) eş zamanlı uygulanması, önceki gastrointestinal kanama veya diğer sistemik hastalıkların varlığı, advers reaksiyonlara katkıda bulunabilir. Yaşlanmanın veya hastalığın, bireysel bir hastanın NSAID'leri metabolize etme yeteneği üzerindeki etkisi muhtemelen oldukça değişken olacaktır. Çoğu köpek tedavinin kesilmesi ve destekleyici bakımın ardından iyileşir.[14]

Prostaglandin inhibisyonunun bir sonucu olarak NSAID uygulanmasıyla böbrek fonksiyon bozukluğu ortaya çıkabilir. Renal prostaglandin sentezi normovolemik koşullar altında düşüktür, ancak hipovolemi durumunda prostaglandin sentezi artar ve böbrek perfüzyonunun sürdürülmesi için önemlidir.[18] Hipovolemik veya hipotansif hayvanlarda NSAID kullanımı çok dikkatli bir şekilde düşünülmelidir. Hali hazırda NSAID almakta olan hayvanlar, hipotansiyon ve kan kaybının meydana gelebileceği bir ameliyat veya ameliyatsız anesteziye tabi tutulabilir. Bu nedenle, böbrek fonksiyonunun tehlikeye girmemesi için bu durumun ele alınması gerekir.[5]

Spesifik NSAID'ler: Klinisyenlerin kullanımına sunulan onaylı NSAID'ler dünya çapında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Uygulayıcıların, bir bireyin belirli bir ilaca verdiği klinik tepkinin oldukça değişken olduğunu hatırlaması çok önemlidir. Bireyler bir ürüne olumlu yanıt verirken diğerine olumsuz yanıt verebilir; bu nedenle, bir vakada bir ilk ürün olan NSAID'den olumlu bir klinik yanıt alınamazsa, NSAID'ler bırakılmamalı, farklı bir ürün denenmelidir.[17]

a. Carprofen: NSAID'lerin arilpropiyonik asit sınıfının bir üyesidir. Hem oral hem de enjekte edilebilir formülasyonları, OA ile ilişkili ağrı ve inflamasyonu tedavi etmekte kullanılmaktadır. Autefage ve Gosselin kalça veya dirsek ekleminde osteoartritis bulunan 22 köpekten 13 köpeğe 2 ay boyunca günlük olarak oral yoldan carprofen ve 9 köpeğe plasebo uygulamış, tedaviye başlamadan önce ve tedavi başlamasından 4 ve 8 hafta sonra köpekler tartılıp, serum ve idrar örnekleri toplanmıştır.[19] Tedavi gören köpeklerde serum proteini ve albümin konsantrasyonları, 4. haftada plasebo verilenlere göre daha düşük bulunmuşken, 8. haftada bu durum söz konusu değildir. Serum üre veya kreatinin konsantrasyonları, ALP, ALT, idrar ALP-kreatinin, GGT-kreatinin veya protein-kreatinin oranlarında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Köpeklerin ağırlıkları değişmemiştir. Kusma, ishal ve cilt reaksiyonlarının şiddeti gruplar arasında farklılık göstermezken, carprofen alan köpeklerde iştah, plasebo grubundaki köpeklere göre daha iyi bulunmuştur. Carprofen alan köpeklerde serum protein ve albümin konsantrasyonlarındaki geçici düşüşler, renal veya hepatik toksisiteye dair hiçbir belirti gözlenmediği için, gastrointestinal sistemin mukozal geçirgenliğinin değişmesine bağlanmıştır. Osteoartiritli köpekler üzerinde yapılan klinik çalışmalar, Carprofen'in ekstremite fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermiştir.[20] Uzun süreli çalışmalar (84-120 gün), Carprofen'in iyi tolere edildiğini ve subjektif değerlendirmeye göre köpeklerin tedavi süresi boyunca iyileşme gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Bazı ülkelerde, kedilerde ağrının tedavisi için tek bir enjekte edilebilir doz onaylanmıştır. Perioperatif ağrı için tek doz kullanımını destekleyen yeterli veri olmasına rağmen, kedilerde tekrarlayan doz uygulaması önerilmemektedir.[21] Mevcut veriler göz önüne alındığında, OA ağrısını tedavi etmek için köpeklerde Carprofen kullanımını destekleyen verilerde memnuniyet yüksek düzeydedir.[5]

b. Cimicoxib: NSAID'lerin coxib sınıfının bir üyesidir. Köpeklerde OA ile ilişkili ağrı ve inflamasyonun, ayrıca postoperatif ağrının tedavisi için Avrupa Birliği'nde oral formülasyon olarak kullanımı onaylanmıştır. Ortopedik veya yumuşak doku ameliyatı geçiren 237 köpek üzerinde gerçekleştirilen çok merkezli bir saha çalışmasında, iki ağrı skorlama sistemi ve görsel analog skala kullanılarak cerrahi prosedürü takip eden 7 gün boyunca ağrı izlenmiştir. Hasta sahibinin bu süre zarfında algılanan analjeziye ilişkin değerlendirmesi de kaydedilmiştir. Cimicoxib, carprofen'le karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede eşdeğerlilik göstermiş olup, bu bulgular, hasta sahiplerinin değerlendirmeleri ve ağrı skorları ile de doğrulanmıştır. Her iki ilaç da çalışma boyunca iyi tolere edilmiştir. Ortopedik veya yumuşak doku ameliyatı geçiren köpeklerde perioperatif ağrının kontrol edilmesinde, Carprofen'le karşılaştırıldığında, Cimicoxib'in daha düşük olmayan etkinliği ve tolere edilebilirliği belirlenmiştir.[22] Hakemli dergilerde yayınlanan verilerin eksikliği göz önüne alındığında, cimicoxib'in köpeklerde OA nedenli ağrının rahatlatılmasındaki memnuniyet düzeyi düşük ila orta olarak belirlenmiştir.[5]

c. Deracoxib: NSAID'lerin coxib sınıfının bir üyesidir. Johnston ve ark. tazı tipi 24 adet sağlıklı köpeği, dört farklı doz deracoxib (0,3, 1, 3 veya 10 mg/kg), carprofen (2,2 mg/kg) ve plasebo kontrol grubuna eşit ve rastgele ayırmıştır.[23] Sinovitis'in indüksiyonu için ürat kristal süspansiyonunun intraartiküler enjeksiyonundan 30 dakika önce plasebo, carprofen veya deracoxib'in oral dozu verilmiştir. Zemin reaksiyon kuvvetleri, subjektif klinik topallık skorları, ağrı, eklem efüzyonu ve kantitatif ağrı eşiği yanıtları, sinovitis'in indüksiyonundan önce ve enjeksiyondan 2, 4, 6, 8, 12 ve 24 saat sonra kör bir şekilde ölçülmüştür. Orta ve yüksek deracoxib dozlarının, sinovitis ile ilişkili topallığı ve ağrıyı etkili bir şekilde önlediği belirlenmiştir. Carprofen'in bu tip sinovitis'in ciddiyetini hafifletmede bir miktar etkili olduğu, ancak bu etkinin orta doz deracoxib'den daha az olduğu saptanmıştır. Düşük dozlarda (1 mg/kg kadar) önleyici deracoxib tedavisi, sinovitis'in yol açtığı topallığı ve ağrıyı azaltmıştır. Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ışığında, OA ile ilişkili ağrı ve inflamasyonun ve ortopedik cerrahi ile ilişkili postoperatif ağrının tedavisinde oral bir formülasyon olarak köpeklerde kullanımı onaylanmıştır.[23,24] Ancak sınırlı sayıda çalışma olması nedeniyle, köpeklerde OA ağrısını tedavi etmek için deracoxib kullanmanın memnuniyet düzeyini değerlendirmek mümkün değildir.[5]

d. Etodolac: NSAID'lerin piranokarboksilik asit sınıfının bir üyesidir. Köpeklerde OA ile ilişkili ağrı ve inflamasyonu tedavi etmek için oral bir formülasyonu onaylanmıştır. Çok merkezli 100 sahipli köpek üzerinde gerçekleştirilen bir klinik çalışma, kronik kalça eklemi osteoartritis'i bulunan köpeklerde 8 gün boyunca Etodolac uygulamasının arka ekstremite fonksiyonunu iyileştirdiğini, hastaların ilacı iyi tolere ettiğini ve 8 günlük tedavi süresi boyunca minimum yan etki ortaya çıktığını göstermektedir.[25] Köpeklerde OA ağrısının tedavisinde etodolac kullanımını destekleyen verilerde memnuniyet, orta düzeydedir.[5]

e. Firocoxib: NSAID'lerin coxib sınıfının bir üyesidir. Köpeklerde OA ile ilişkili ağrı ve inflamasyonun tedavisi için oral formülasyonu onaylanmıştır. Klinik olarak OA bulunan köpeklerde ekstremite fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir.[26-29] Hanson ve ark.; osteoartritli toplam 249 köpeği, 30 gün boyunca firocoxib (5 mg/kg/gün) veya pozitif kontrol etodolac (10-15 mg/kg/gün) ile tedavi etmişlerdir.[28] Kontrol ve muayeneler 0., 14. ve 29. günlerde gerçekleştirildi. Başlangıçtan itibaren değişimin büyüklüğüne bağlı olarak, yürüyüşte topallık, süratlide topallık (14. ve 29. gün), manipülasyon sırasında ağrı ve hareket açıklığı (29. gün) açısından firocoxib ile sağlanan iyileşme, etodolac ile elde edilenden istatistiki açıdan daha fazlaydı ($p<0.05$). Haftalık hasta sahibi değerlendirmelerinde, firocoxib her puanlamada etodolac'tan önemli ölçüde daha fazla iyileşme gösterdi ($p<0.05$). Klinik çalışmalar, OA bulunan köpeklerde Carprofen ve Etodolac ile karşılaştırıldığında, topallığın çözümü açısından, hasta sahipleri ve veteriner hekimler tarafından yapılan subjektif değerlendirmelere dayanarak, firocoxib'in bir miktar üstünlüğe sahip olabildiği düşünülmüştür.[26,27] Firocoxib'in uzun süreli dozlanması, tedavi yılı boyunca belirtilerin düzelmesinde devam eden iyileşmelerle sonuçlandı.[29] Bu nedenle köpeklerde OA ağrısının tedavisinde firocoxib kullanımına ilişkin verilerde memnuniyet, yüksek düzeydedir.[5]

f. Ketoprofen: NSAID'lerin arilpropiyonik asit sınıfının bir üyesidir. Hazewinkel ve ark., kısa süreli sodyum ürat kristalinin neden olduğu sinovitis ile oluşturulan artritis modelinde, düşük dozda ketoprofen'in analjezik etkinliğini araştırmak için 16 köpekle yaptığı çalışmada tedavi sırasında herhangi bir gastrointestinal veya başka yan etkiye rastlamamıştır.[30] Günlük 0,25 mg/kg ketoprofen dozunun köpeklerde hem kısa, hem de uzun süreli artritis tedavisinde etkili bir tedavi sağladığı belirlenmiştir. Grisneaux ve ark., köpeklerde postoperatif ketoprofen veya carprofen uygulamasının, femur başı ve boynu eksizyonu (FHNE) operasyonunun kısa veya uzun vadeli sonuçları üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığını araştırmışlardır.[31] FHNE uygulanan köpekleri ameliyattan sonra 21 gün boyunca ketoprofen, carprofen veya plasebo ile tedavi etmişlerdir. Kalça eklemi abdüksiyon ve ekstensiyon açıları, topallık skorları belirlenmiş, 3., 15. ve 120. günlerde kuvvet plakası analizleri yapılmıştır. Kalça eklemi açıları veya topallık skorları açısından tedavi grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Her ne kadar carprofen verilen köpekler ile plasebo verilen köpekler arasında kuvvet plakası analizlerinin sonuçları önemli ölçüde farklı olmasa da, carprofen alan 15 köpekten 8'inin ve ketoprofen alan 16 köpekten yalnızca 4'ünün sahipleri, ilacın kesilmesini takip eden birkaç gün boyunca ameliyat edilen uzvun kullanımında azalma gördüklerini bildirmiştir. Carprofen ile karşılaştırıldığında ketoprofen'in bu durumu uzun süreli anti-inflamatuvar etki olarak açıklanabilir.

Sano ve ark., kedilerde kas-iskelet sistemi bozukluklarıyla ilişkili akut ağrı ve inflamasyonun tedavisinde seçici bir siklooksijenaz-2 inhibitörü olan robenacoxib'in etkinliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek için robenacoxib ile ketoprofen'i karşılaştıran prospektif, çok merkezli, randomize bir klinik çalışma yapmışlardır.[32] Akut kas-iskelet sistemi bozuklukları ile ilişkili ağrı ve iltihaplanma şikâyeti ile getirilen toplam 68 kedi, 5-6 gün boyunca günde bir kez oral olarak 1,0-2,4 mg/kg robenacoxib (n=47) veya 1 mg/kg ketoprofen (n=21) almak üzere

rastgele seçilmiştir. Klinisyenin ağrı, inflamasyon ve mobiliteye ilişkin sayısal derecelendirme ölçeği puanları toplanarak başlangıçta, 2. günde ve 4. veya 5. günde hastalar değerlendirilmiştir. Toplam klinisyen puanı açısından, ayrıca hasta sahibinin aktivite değerlendirmesi ve insan/hayvan ilişkisi açısından robenacoxib ketoprofen'den istatistiki olarak anlamlı fark ile üstün bulunmuştur. Her iki tedavinin tolere edilebilirliği; olumsuz olayların, klinik belirtilerin, hematoloji ve serum biyokimya değişkenlerinin izlenmesiyle değerlendirildiğinde iyi bulunmuştur. Elde edilen veriler, köpek ve kedilerde OA/DJD'de kronik ağrı ile fonksiyon bozukluğunun tedavisinde ketoprofen'in etkisine ilişkin kanıta dayalı bir yargı sağlamamaktadır.[5]

g. Mavacoxib: NSAID'lerin coxib sınıfının bir üyesidir. Mavacoxib, 14 günde tekrarlanan bir yükleme dozundan ve daha sonra 1 aylık doz aralıklarıyla oluşan onaylanmış bir doz rejimine sahip, uzun etkili bir ajandır. Avrupa Birliği'nde köpeklerde OA ile ilişkili ağrı ve inflamasyonun tedavisi için oral kullanımı onaylanmıştır. Osteoartritisle ilişkili ağrı ve inflamasyonun tedavisinde mavacoxib ve carprofen'in 134 gün boyunca etkinliğini ve güvenliğini karşılaştırmak için yapılan çalışmaya dahil edilen köpekler 2 eşit gruba ayrılmıştır. Hem hasta sahibi hem de veteriner hekim tarafından değerlendirilen tüm parametrelere göre, her iki tedavi şekli çok benzer iyileşme oranı ile sonuçlanmıştır. Genel iyileşme oranı, Mavacoxib ile tedavi edilen köpeklerin 57/61'i (%93,4) ve carprofen ile tedavi edilen köpeklerin 49/55'i (%89,1) olarak belirlenmiştir. Yan etkiler açısından da benzer bir güvenlik profiline sahip oldukları bildirilmiştir.[33] Yayınlanmış verilerin az olması, mavacoxib'in etkinliği ve memnuniyet düzeyine ilişkin değerlendirme yapmayı zorlaştırmaktadır.[5]

h. Meloksikam: NSAID'lerin oksikam ailesinin bir üyesidir. OA ile ilişkili ağrı ve inflamasyonu kontrol etmek için köpeklerde kullanımı onaylanmıştır ve oral, transmukozal, parenteral formülasyonları mevcuttur. Köpeklerde akut postoperatif dönem ve kronik osteoartiritis kaynaklı ağrının tedavisinde kullanıma yönelik mevcut yayınlanmış verilere dayanarak, güvenirliği yüksektir.[34,35] Meloksikam'ın kedilerde kullanımı ABD'de, ortopedik cerrahi, ovaryohisterektomi ve kısırlaştırmayla ilişkili ağrı ve yangıyı kontrol etmek için tek bir (enjekte edilebilir) dozla sınırlı şekilde onaylanmıştır.[5]

Kedilerde kas-iskelet sistemi ağrısının tedavisinde meloksikam'ın uzun süreli kullanımı ABD dışındaki birçok ülkede onaylanmıştır. Kedilerde OA dahil lokomotor bozukluklar için analjezi sağlamak üzere 5 günden belirsiz doza kadar kullanım, günlük birkaç farklı doz seviyesinde (0,01-0,05 mg/kg PO) açıklanmıştır. Bu veriler mevcut olmakla birlikte, klinik etkisi öncelikle 24 saatte bir 0,05 mg/kg PO dozunun kullanıldığı çalışmalardan elde edilen verilerle desteklenmektedir. Daha düşük doz rejimlerinde (0,01-0,03 mg/kg PO 24 saatte bir), meloksikam iyi tolere edilir ve kronik böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar da dahil olmak üzere kedilerde görünüşte güvenlidir.[36,37] Kedilerde kronik OA/DJD ağrısının tedavisinde meloksikam kullanımına ilişkin yayınlanmış verilerin miktarı ve kalitesi göz önüne alındığında, bu ilaca ait memnuniyet oranı orta ila yüksek düzeydedir.[5]

ı. Robenacoxib: NSAID'lerin coxib sınıfının bir üyesidir. Köpek ve kedilerde oral ve enjekte edilebilir formülasyonda kullanımı onaylanmıştır, ancak bu onay ülkeler arasında değişiklik göstermektedir. Köpeklerde endikasyonları; ortopedik veya yumuşak doku cerrahisinde ağrı ve inflamasyonun tedavisi yanı sıra, kronik osteoartritis ile ilişkili ağrı ve inflamasyonun tedavisidir.[34,38] Yayınlanan raporlara dayanarak, köpeklerde OA ağrısının tedavisinde robenacoxib kullanımına ilişkin verilere göre memnuniyet oranı yüksek düzeydedir.[5]

Kedilerde onaylanmış endikasyonlar (ülkeye bağlı olarak) ortopedik ve yumuşak doku ameliyatlarından kaynaklanan postoperatif ağrı ve inflamasyonun yanı sıra kas-iskelet sistemi bozukluklarıyla ilişkili akut ağrı ve inflamasyonun tedavisini de içerir. Kedilerde robenacoxib için onaylanmış tedavi süresinin uzunluğu, 3-11 gün arasında değişmektedir.[32,39,40] Mevcut sınırlı veriler göz önüne alındığında, kedilerde kronik OA/DJD ağrısının tedavisinde robenacoxib kullanımına ilişkin verilerde düşük ila orta düzeyde memnuniyet mevcuttur.[5]

i. Tolfenamik asit: Bir antranilik asit türevidir ve NSAID'lerin fenamat sınıfının bir üyesidir. Köpekler ve kediler için oral ve parenteral formülasyon olarak Kanada ve Avrupa'da onaylanmıştır. Köpek ve kedilerde tolfenamik asit kullanımını destekleyen bazı klinik veriler mevcuttur.[41,42]

Bilateral dejeneratif kalça eklemi osteoartiritisi bulunan ve 20 kg'dan ağır 20 köpeğin dahil edildiği çalışmada, FHNE uygulaması sonrasında uzun süreli Tolfenamik asit uygulamasının etkinliği ve olumsuz etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada 10 köpeğe dört ay boyunca Tolfenamik asit, kalan 10 köpeğe ise plasebo verilmiştir. Subjektif olarak, Tolfenamik asit grubundaki hasta sahipleri köpeklerin uzuvlarını daha erken dönemde kullandıklarını, fizik tedavi sırasında daha uyumlu bir köpek olduklarını ve 'normal' yürüyüşe daha hızlı döndüklerini bildirmişlerdir. Bu sonuçlara göre, FHNE'yi takiben postoperatif analjezi için uzun süreli Tolfenamik asit uygulaması önerilebileceği kanısına varılmıştır.[41]

Cerrahi kırık onarımı yapılan 88 kedi ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası (toplam beş gün) uygulanan meloksikam veya tolfenamik asidin etkinliğini araştırmak için rastgele iki gruba ayrılmıştır. Deri altı enjeksiyon yoluyla 0,2 mg/kg meloksikam (grup M) veya anesteziden önce oral olarak 1,5-3 mg/kg tolfenamik asit uygulanmıştır (grup T). Analjeziye postoperatif dört gün boyunca günde bir kez 0,05 mg/kg oral meloksikam veya günde iki kez 1,5-3 mg/kg oral tolfenamik asit ile devam edilmiş, hastanın ait olduğu grubu bilmeyen bir gözlemci tarafından görsel analog skalalar ve fonksiyonel uzuv skoru kullanılarak ağrı değerlendirilmiştir. Görsel analog skala, ağrı skorları ve fonksiyonel uzuv skorları her iki grupta da zamanla azaldı, ancak tedaviler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yem alımı her iki grupta da benzerdi. Meloksikam ve tolfenamik asit, klinik olarak gözlemlenebilir yan etkiler olmaksızın karşılaştırılabilir analjezi sağlamıştır. Meloksikam, daha lezzetli olması ve günde bir kez uygulanmasıyla sağladığı uygulama kolaylığı nedeniyle klinik açıdan daha üstün gözükmektedir.[42] Uzun vadeli verilerin eksikliği göz önüne alındığında, köpek veya kedide OA/DJD ağrısının tedavisinde tolfenamik asit kullanımına ilişkin verilere olan güven düşüktür.[5]

i. NMDA reseptör antagonistleri: NMDA reseptörü, merkezi duyarlılığın indüklenmesi ve sürdürülmesinde merkezi bir rol oynuyor gibi görünmektedir ve NMDA reseptörü antagonistlerinin kullanımı, merkezi duyarlılığın oluştuğu ağrı tedavisinde (özellikle kronik ağrı) fayda sağlayacak gibi görünmektedir. Ketamin, tiletamin, dekstrometorfan ve amantadinin tümü, diğer etkilerin yanı sıra bir dereceye kadar NMDA antagonisti özelliklerine sahiptir.[43]

- Amantadin: NSAID uygulanmasına rağmen pelvik uzuvlarında osteoartiritis'e bağlı topallık bulunan otuz bir köpek üzerinde yapılan çalışmada NSAID'ye ek olarak kullanılan amantadin'in, NSAID'nin tek başına kullanımına göre köpeklerde osteoartrititise bağlı ağrının klinik tedavisinde yararlı yardımcı bir tedavi olabileceği sonucuna varılmıştır.[44] Bu tek çalışmaya göre, amantadin'in NSAID'lerle kombinasyon halinde kullanımını destekleyen orta düzeyde bir memnuniyet düzeyi vardır.[5]

- Opioidler: Opioid reseptörleri ağrı durumlarında rol oynar ve azalan serotonerjik sistemin vücudun endojen 'analjezik' mekanizmalarından biri olduğu bilinmektedir. Hem farmakolojik hem de düzenleyici nedenlerden dolayı, uzun süreli klasik oral opioid tedavisi, veteriner hastalarda geçerli bir tedavi seçeneği olmamıştır. Bununla birlikte, μ opioid reseptöründe etkileri olan ve aynı zamanda azalan serotonerjik sistemi kolaylaştıran, kodein'in sentetik bir türevi olan tramadol'ün (opioiderjik/monoaminerjik ilaç olarak sınıflandırılır) kullanımı küçük hayvan uygulamalarında olağan hale gelmiştir. Tramadol kullanımı, olumsuz farmakokinetik verilere rağmen, kullanımını destekleyecek herhangi bir klinik veri olmaksızın artmıştır.[5]

Tramadol ve onun ana metabolitlerinden ikisi olan O-desmetiltramadol (ODM) ve N,O-didesmetil-tramadol (DDM), bu ilacın farmakolojik etkileriyle tanınır.[45] Çalışmalar, opioid analjezisinin (μ opioid reseptör agonisti etkileri nedeniyle merkezi analjezi) esas olarak ODM'den kaynaklandığını, ancak çoğu köpeğin tramadol'ün biyotransformasyonu yoluyla çok az ODM ürettiğini göstermektedir. Ancak köpekler tarafından kolaylıkla üretilen DDM, bazı opioid etkileri sağlayabilir.[46]

Prospektif bir klinik çalışmada, tramadol alan osteoartiritisli köpeklerde objektif ve subjektif sonuçlara göre sınırlı iyileşme verileri elde edilmiştir.[47] Tibial plato seviyelemesinden (TPLO) sonra postoperatif olarak kullanılan tramadol ile ilgili ikinci bir çalışmada, tramadol'ün tek başına yeterli analjezik etkinlik sağlayamayabileceği tespit edilmiştir.[48] Kanıta dayalı bir yaklaşımla köpeklerde tramadol kullanımını destekleyen verilerdeki memnuniyet düzeyi düşüktür.[5]

İlginç bir şekilde kediler, eliminasyon yarı ömrü 4,5 saat olan tramadol'ün parçalanması sırasında önemli miktarda ODM üretir. Bu veriler kedilerde kronik ağrıyı tedavi etmek için tramadol'ün araştırılmasına yönelik bir temel sağlar.[49,50] Bununla birlikte, kedilerde yüksek ODM konsantrasyonları nedeniyle, sedasyon, disfori, midriyazis, kusma ve kabızlık gibi opioid aracılı yan etkiler daha olasıdır. Veri eksikliği göz önüne alındığında, kronik ağrısı olan kedilerde tramadol kullanımında herhangi bir memnuniyet düzeyi ölçülememektedir.[5]

j. Antikonvülzan ilaçlar: Köpeklerde kronik ağrının kontrolü için antikonvülsan ilaçların kullanımını belgeleyen kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Köpeklerde nöropatik ağrıya ilişkin bir vaka raporunda ve ayrıca Cavalier King Charles spaniel'lerde Chiari benzeri malformasyon ve siringomiyeli ile ilişkili klinik belirtiler üzerinde gabapentin'in olumlu bir etkisi olduğu rapor edilmiştir.[51,52]

Gabapentin: Muhtemelen beyin ve omurilikteki voltaj kapılı kalsiyum kanallarındaki etkilerinden dolayı insanlarda nöropatik ağrı için analjezik olarak etkili olduğu bulunan antiepileptik bir ilaçtır.[53] Gabapentin köpeklerde yüksek düzeyde biyoyararlılığa sahiptir ve karaciğerde metabolize edilir ve böbrek yoluyla atılır, bu nedenle hepatik veya böbrek hastalığı olan vakalarda doz rejimi değiştirilmelidir. En sık görülen yan etki sedasyondur ancak dozun

azaltılması bunu durduracaktır ve çoğu zaman sedasyon yapılmadan doz tekrar artırılabilmektedir.[54] Kusma da meydana gelebilir. Gabapentin kullanımı bırakılırken doz birkaç gün içinde azaltılmalıdır, çünkü aniden durdurulması nöbetlere neden olabilir.[55]

Pregabalin ve karbamazepin: Gabapentin'e benzer etki mekanizmalarına sahiptir ve bunların farmakokinetiği köpeklerde rapor edilmiştir.[56] Pregabalin gabapentin'den daha pahalıdır ve şu anda etkinlik açısından gabapentin'e göre üstünlüğüne dair bir kanıt bulunmamaktadır.[57]

KAYNAKLAR

1. Clarke SE. Orthopaedic paediatric practice: an impression pain assessment. J Orthop Nursing. 2003;3(7):132-6.
2. Hielm-Björkman A. Treatment of Chronic Pain in Dogs. Section 23.Pain Management in Veterinary Practice. 1st ed. In: Egger CM, Love L, Doherty T, eds. John Wiley & Sons Inc.; 2014. p.239-268.
3. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain:Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. Seattle: IASP Press; 1994.
4. Raekallio M, Heinonen KM, Kuussaari J, et al. Pain alleviation in animals: attitudes and practices of Finnish veterinarians. Vet J. 2003;165:131-5.
5. Budsberg SC. Orthopedic Patients. Section 12: Anesthesia and Analgesia for Selected Patients or Procedures. In: Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Robertson SA, eds. Veterinary Anesthesia and Analgesia of Lumb and Jones. 5th ed. John Wiley & Sons, Inc.; 2015. p.1004-14.
6. Malfait AM, Schnitzer TJ. Towards a mechanism-based approach to pain management in osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2013;9:654-64.
7. Schaible HG. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. Curr Rheumatol Rep. 2012;14:549-56.
8. Zhang RX, Ren K, Dubner R. Osteoarthritis pain mechanisms: basic studies in animal models. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21:1308-15.
9. Bennett D, Zainal Ariffin SM, Johnston P. Osteoarthritis in the cat: 2. how should it be managed and treated? J Feline Med Surg. 2012;14:76-84.
10. Innes JF, Walton MB. Update on the diagnosis and management of canine osteoarthritis. CVL Compan Anim. 2013;2(4):113-22.
11. Sanderson RO, Beata C, Flipo JP, et al. A systematic review of the management of canine osteoarthritis. Vet Rec. 2009;164:418-24.
12. ISFM and AAFP Consensus Guidelines. Long-term use of NSAIDs in cats. J Feline Med Surg. 2012;12:521-38.
13. Vandeweerd JM, Coisnon C, Clegg P, et al. A systematic review of the efficacy of nutraceuticals to alleviate clinical signs of osteoarthritis. J Vet Intern Med. 2012;26:448-56.
14. Monteiro-Steagall BP, Steagall PVM, Lascelles BDX. A systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. J Vet Intern Med. 2013;27:1011-9.
15. Freye E. Opioids in Medicine - A Comprehensive Review on the Mode of Action and the Use of Analgesics in Different Clinical Pain States. Dordrecht, Netherlands: Springer; 2008. p.256-66.
16. Wernham BG, Trumpatori B, Hash J, et al. Dose reduction of meloxicam in dogs with osteoarthritis-associated pain and impaired mobility. J Vet Intern Med. 2011;25:1298-305.
17. Budsberg SC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Gaynor JS, Muir WW, eds. Handbook of Veterinary Pain Management. 2nd ed. St Louis, MO: Mosby Elsevier; 2009. p.183-209.
18. Surdyk KK, Brown CA, Brown SA. Evaluation of glomerular filtration rate in cats with reduced renal mass was performed, and meloxicam and acetylsalicylic acid were administered. Am J Vet Res. 2013;74:648-51.
19. Autefage A, Gosselin J. Efficacy and safety of the long-term oral administration of carprofen in treating osteoarthritis in dogs. Rev Med Vet. 2007;158:119-27.
20. Mansa S, Palmér E, Grøndahl C, et al. Long-term treatment with carprofen of 805 dogs with osteoarthritis. Vet Rec. 2007;160:427-30.
21. Al-Gizawiy MM, Rude PE. Comparison of preoperative carprofen and postoperative butorphanol as postsurgical analgesics in cats undergoing ovariohysterectomy. Vet Anaesth Analg. 2004;31:164-74.
22. Grandemange E, Fournel S, Woehrlé F. Efficacy and safety of cimicoxib in the control of perioperative pain in dogs. J Small Anim Pract. 2013;54:304-12.
23. Johnston SA, Conzemius MG, Cross AR, et al. A multi-center clinical study of the effects of Deracoxib, a COX-2 selective drug, on chronic pain in dogs with osteoarthritis. Vet Surg. 2001;30:497.
24. Millis DL, Conzemius MG, Wells KL, et al. A multi-center clinical study on the effects of Deracoxib, a COX-2 selective drug on post-operative analgesia associated with cranial cruciate ligament stabilization in dogs. Vet Surg. 2001;30:502.
25. Budsberg SC, Johnston SA, Schwarz PD, et al. Evaluation of etodolac for the treatment of osteoarthritis of the hips in dogs: a prospective multicenter study. J Am Vet Med Assoc. 1999; 214:1-5.
26. Pollmeier M, Toulemonde C, Fleishman C, et al. Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. Vet Rec. 2006;159:547-51.
27. Gordon WJ, Conzemius MG, Drag M, et al. Assessment of the efficacy of firocoxib and etodolac for the treatment of osteoarthritis in dogs. Vet Surg. 2004;33:E9.
28. Hanson PD, Brooks KC, Case J, et al. Efficacy and safety of firocoxib in the management of canine osteoarthritis under field conditions. Vet Ther. 2006;7:127-40.
29. Autefage A, Palissier FM, Asimus E, et al. Long-term efficacy and safety of firocoxib in the treatment of dogs with osteoarthritis. Vet Rec. 2011;168:617-23.
30. Hazewinkel HA, van den Brom WE, Pollmeier M, et al. Reduced dosage of ketoprofen for the short-term and long-term treatment of joint pain in dogs. Vet Rec. 2003;152:11-4.
31. Grisneaux E, Dupuis J, Pibarot P, Bonneau NH, Charette B, Blais D. Effects of postoperative administration of ketoprofen or carprofen on short- and long-term results of femoral head and neck excision in dogs. J Am Vet Med Assoc. 2003;223(7):1006-12.
32. Sano T, King JN, Seewald W, et al. Comparison of oral robenacoxib and ketoprofen for the treatment of acute pain and inflammation associated with musculoskeletal disorders in cats: a randomised clinical trial. Vet J. 2012;93:397-403.
33. Payne-Johnson M, Boucher JF, Stegemann MR. Efficacy and safety of mavacoxib in the treatment of pain and inflammation associated with degenerative joint disease in dogs presented as veterinary patients. 11th International Congress of European Association of Veterinary Pharmacology and Toxicology. J Vet Pharmacol Ther. 2009;32:106-7.

34. Peterson KD, Keefe TJ. Effects of meloxicam on severity of lameness and other clinical signs of osteoarthritis in dogs. J Am Vet Med Assoc. 2004;225:1056-60.

35. Gruet P, Seewald W, King JN. Evaluation of subcutaneous and oral administration of robenacoxib and meloxicam for the treatment of acute pain and inflammation associated with orthopedic surgery in dogs. Am J Vet Res. 2011;72:184-93.

36. Gunew MN, Menrath VH, Marshall RD. 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. 2008;10:235-41.

37. Gowan RA, Lingard AE, Johnston L, et al. 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. 2012;13:752-61.

38. Edamura K, King JN, Seewald W, et al. Comparison of oral robenacoxib and carprofen for the treatment of osteoarthritis in dogs: a randomized clinical trial. J Vet Med Sci. 2012;74:1121-31.

39. King S, Roberts ES, Roycroft LM, et al. Evaluation of oral robenacoxib for the treatment of postoperative pain and inflammation in cats: results of a randomized clinical trial. ISRN Vet Sci. 2012;79:41-8.

40. King JN, Hotz R, Reagan EL, et al. Safety of oral robenacoxib in the cat. J Vet Pharmacol Ther. 2011;35:290-300.

41. Charette B, Dupuis J, Moreau M, et al. Assessing the efficacy of long-term administration of tolfenamic acid in dogs undergoing femoral head and neck excision. Vet Comp Orthop Traumatol. 2003;16:232-7.

42. Murison PJ, Tacke S, Wondratschek C, et al. Postoperative analgesic efficacy of meloxicam compared to tolfenamic acid in cats undergoing orthopedic surgery. J Small Anim Pract. 2010;51:526-32.

43. Gonda X. Basic pharmacology of NMDA receptors. Curr Pharm Des. 2012;18:1558-67.

44. Lascelles BD, Gaynor JS, Smith ES, et al. Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. J Vet Intern Med. 2008;22:53-9.

45. KuKanich B. Outpatient oral analgesics in dogs and cats beyond nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an evidence-based approach. Vet Clin Small Anim. 2013;43:1109-25.

46. KuKanich B, Papich MG. Pharmacokinetics and antinociceptive effects of oral tramadol hydrochloride administration in greyhounds. Am J Vet Res. 2011;72:256-62.

47. Malek S, Sample SJ, Schwartz Z, et al. Effect of analgesic therapy on clinical outcome measures in a randomized controlled trial using client-owned dogs with hip osteoarthritis. BMC Vet Res. 2012;8:185.

48. Davila D, Keeshen TP, Evans RB, et al. Comparison of the analgesic efficacy of perioperative firocoxib and tramadol administration in dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy. J Am Vet Med Assoc. 2013;243:225-31.

49. Pypendop BH, Ilkiw JE. Pharmacokinetics of tramadol and its metabolite, O-desmethyl-tramadol, in cats. J Vet Pharmacol Ther. 2008;10:24-31.

50. Pypendop BH, Siao KT, Ilkiw JE. Effects of tramadol hydrochloride on the thermal threshold in cats. Am J Vet Res. 2009;70:1465-70.

51. Cashmore RG, Harcourt-Brown TR, Freeman PM, et al. Clinical diagnosis and treatment of suspected neuropathic pain in three dogs. Aust Vet J. 2009;87:45-50.

52. Plessas IN, Rusbridge C, Driver CJ, et al. Long-term outcome of Cavalier King Charles spaniel dogs with clinical signs associated with Chiari-like malformation and syringomyelia. Vet Rec. 2012;171:501-5.

53. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, et al. Gabapentin for chronic neuro-pathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Libr, 2011;3:1-91.

54. Grubb T. What do we really know about the drugs we use to treat chronic pain? Topics in Companion Animal Medicine. 2010;25:10-9.

55. Mathews KA. Neuropathic pain in dogs and cats: if only they could tell us if they hurt. Vet Clin North Am Small Anim Pract (Update on Pain Management). 2008;38:1365-14.

56. Salazar V, Dewey CW, Schwark W, et al. Pharmacokinetics of single-dose oral pregabalin administration in normal dogs. Vet Anaesth Analg. 2009;36:574-80.

57. MacFarlane PD, Tute AS, Alderson B. Therapeutic options for the treatment of chronic pain in dogs. J Small Anim Pract. 2014;55(3):127-34.