



Kroonisen kivun lääkkeellinen hoito koiralla

Kirjallisuuskatsaus

Taru Inkinen

Eläinlääketieteen lisensiaatintutkielma 2024

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen
osasto

Farmakologia ja toksikologia



HELSINGIN YLIOPISTO
HELSINGFORS UNIVERSITET
UNIVERSITY OF HELSINKI

Tiivistelmä

Tiedekunta: Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Koulutusohjelma: Eläinlääketieteen lisensiaatin koulutusohjelma

Tekijä: Taru Inkinen

Työn nimi: Kroonisen kivun lääkkeellinen hoito koiralla

Työn laji: Eläinlääketieteen lisensiaatintutkielma

Kuukausi ja vuosi: 2/2024

Sivumäärä: 39

Avainsanat: krooninen kipu, kipulääkkeet, koira, nivelrikko, multimodaalinen lääkehoito

Ohjaaja tai ohjaajat: Kati Salla

Työn johtaja: Marja Raekallio

Osasto tai osastot: Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto

Oppiaine: Farmakologia ja toksikologia

Säilytyspaikka: Helsingin yliopiston kirjasto

Tiivistelmä:

Eläinlääkärit ja eläinten omistajat ovat yhä tietoisempia kroonisen kivun vaikutuksista eläinten hyvinvointiin, joten tarve kehittää tehokkaampia keinoja sen hallintaan on kasvanut. Onkin tärkeää, että eläinlääkäri osaa tunnistaa kroonista kipua, kommunikoi omistajan kanssa saatavilla olevista hoitovaihtoehdoista onnistuneesti ja siten pystyy lisäämään eläinten hyvinvointia. Kroonisen kivun mekanismit ovat monimutkaisia ja sen taustalla voi olla monia syitä, joten sen hoito on kuitenkin usein haastavaa. Tavallisin ja koirilla parhaiten tunnettu kroonisen kivun muoto on nivelrikkokipu, jonka hoitoon on kehitetty eniten lääkevalmisteita koirille. Tulevaisuudessa kaivataan lisätietoa kuitenkin myös muista syistä johtuvasta kroonisesta kivusta ja sen hoidosta.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsitellään koirille käytettäviä kipulääkkeitä ja pohditaan niiden käyttöä kroonisen kivun hoidossa. Lisäksi pohdin kroonisen kivun hoitoa multimodaalisesta näkökulmasta. Pohdin myös, millaisia haasteita koirien kroonisen kivun lääkkeelliseen hoitoon voi liittyä. Eniten tietoa on saatavilla tulehduskipulääkkeistä, ja niiden merkitys onkin keskeinen kroonisen kivun hoidossa, sillä niiden tehoa ja turvallisuutta on tutkittu kattavasti ja uusia lääkevalmisteita on tullut markkinoille aivan lähimenneisyydessä. Kroonisen kivun hoidossa hyödynnetään myös monia ihmislääkevalmisteita, joista saatavilla oleva tutkimustieto koirilla on vielä puutteellista. Niiden tehosta saatu tieto on usein ristiriitaista, mutta niitä voidaan kuitenkin soveltaen käyttää kroonisen kivun hoidossa.

SISÄLLYS

| | |
|---|----|
| 1 JOHDANTO..... | 1 |
| 2 KROONINEN KIPU KOIRILLA..... | 3 |
| 2.1 Kroonisen kivun fysiologiaa..... | 3 |
| 3 KIPULÄÄKKEET..... | 5 |
| 3.1 Tulehduskipulääkkeet..... | 5 |
| 3.1.1 Yleistä..... | 5 |
| 3.1.2 Vaikutusmekanismi ja haittavaikutukset..... | 5 |
| 3.1.3 Oksikaamit..... | 7 |
| 3.1.3.1 Meloksikaami..... | 7 |
| 3.1.3.2 Piroksikaami..... | 8 |
| 3.1.4 Propionihappojohdannaiset..... | 8 |
| 3.1.4.1 Karprofeeni..... | 8 |
| 3.1.5 Koksibit..... | 10 |
| 3.1.5.1 Enflikoksibi..... | 10 |
| 3.1.5.2 Firokoksibi..... | 11 |
| 3.1.5.3 Mavakoksibi..... | 12 |
| 3.1.5.4 Robenakoksibi..... | 13 |
| 3.1.5.5 Simikoksibi..... | 14 |
| 3.1.6 Grapiprantti..... | 15 |
| 3.2 Muut tulehduskipuun vaikuttavat lääkkeet..... | 18 |
| 3.2.1 Parasetamoli..... | 18 |
| 3.2.2 Metamitsoli/dipyroni..... | 20 |
| 3.3 Glukokortikoidit..... | 21 |
| 3.4 Opioidit..... | 22 |
| 3.4.1 Yleistä..... | 22 |
| 3.4.2 Vaikutusmekanismi ja haittavaikutukset..... | 22 |
| 3.4.3 Buprenorfiini..... | 23 |
| 3.4.4 Fentanyyli..... | 24 |
| 3.5 Tramadoli..... | 24 |
| 3.6 NMDA-reseptoriantagonistit..... | 26 |
| 3.7 Antikonvulsantit..... | 27 |

| | |
|--|----|
| 3.7.1 Gabapentiini | 27 |
| 3.7.2 Pregabaliini | 28 |
| 3.8 Monoklonaaliset vasta-aineet..... | 29 |
| 3.8.1 Yleistä | 29 |
| 3.8.2 Bedinvetmabi | 30 |
| 3.9 Trisykliset masennuslääkkeet..... | 31 |
| 3.9.1 Yleistä | 31 |
| 3.9.2 Amitriptyliini..... | 31 |
| 3.10 Bisfosfonaatit | 32 |
| 3.10.1 Pentosaanipolysulfaatti..... | 32 |
| 4 POHDINTA | 35 |
| 4.1 Kroonisen kivun lääkkeellisen hoidon suunnittelu ja multimodaalinen kivunhoito | 35 |
| 4.2 Haasteita koiran kroonisen kivun hoidossa | 38 |
| 5 LÄHTEET..... | 40 |

LYHENTEET

AA = 4-aminoantipyriini, metamitsolin metaboliitti

AAHA = American Animal Hospital Association

AUC = area under the curve, kuvaa lääkeaineen kokonaisvaikutusta elimistössä

C_{\max} = lääkeaineen suurin pitoisuus veressä

COX-entsyymi = syklo-oksigenaasientsyymi

MAA = 4-metyyliaminoantipyriini, metamitsolin metaboliitti

MEC = minimum effective concentration, lääkeaineen pienin pitoisuus plasmassa, jolla saavutetaan haluttu vaikutus elimistössä

M1 = O-desmetyylitramadoli, tramadolin metaboliitti

M2 = N-desmetyylitramadoli, tramadolin metaboliitti

M5 = didesmetyylitramadoli, tramadolin metaboliitti

NGF = nerve growth factor, hermokasvutekijä

NMDA-reseptori = N-metyyli-D-aspartaattireseptori

NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drug, steroideihin kuulumaton tulehduslääke, tulehduskipulääke

PPS = pentosaanipolysulfaatti

t_{\max} = aika, jossa lääkeaine saavuttaa suurimman pitoisuutensa veressä

$t_{1/2}$ = puoliintumisaika

TNF = tumor necrosis factor, tuumorinekroositekijä, tulehdusreaktion välittäjäaine

1 JOHDANTO

Krooninen kipu vaikuttaa keskeisesti eläinten hyvinvointiin ja heikentää elämänlaatua. Eläinlääkäriin onkin tärkeää osata tunnistaa ja hoitaa kroonista kipua, ja nykyisin on olemassa paljon tapoja auttaa kroonisesta kivusta kärsiviä eläimiä.

Koirilla yleisimmin tavattu krooninen kipu liittyy osteoartriittiin eli nivelrikkoon (Gruen ym. 2022), joten sen hoitoa on tutkittu eniten tähän mennessä. Kroonista kipua aiheuttavat kuitenkin myös muut krooniset tilat ja sairaudet (Gruen ym. 2022), kuten kasvainsairaudet, krooninen tulehdus, aineenvaihduntasairaudet, välilevysairaudet ja hermoston sairaudet, ja niihin liittyvän kivun hoidosta on vähemmän tietoa saatavilla. Kroonisen kivun taustalla voi olla monta samanaikaista mekanismia ja kivun syytä voi olla myös vaikea tunnistaa, joten sen hoito on usein haastavaa.

Tässä liseniaatintutkielmassa perehdytään kroonisen kivun fysiologiaan ja koirien kroonisen kivun hoitoon lääkkeellisin keinoin. Erityisenä painopisteenä on nivelrikon lääkehoito, koska siitä on tehty eniten tutkimuksia ja sen hoitoon on olemassa eniten myyntiluvallisia valmisteita. Kirjallisuuskatsauksessa käsitellään Suomessa koirilla käytössä olevien kipulääkkeiden ominaisuuksia, tehoa ja turvallisuutta. Käsiteltävänä ovat erilaiset tulehdusreaktiota lievittävät lääkkeet, opioidit, tramadoli, NMDA-reseptoriantagonistit, antikonvulsantit, monoklonaaliset vasta-aineet, trisykliset masennuslääkkeet sekä bisfosfonaatit. Tutkielman tavoite on myös tuoda esille, miten eri tavoin koirien kroonista kipua voidaan hoitaa hyödyntämällä multimodaalista lääkehoitoa ja mitä haasteita koirien kroonisen kivun lääkehoitoon voi liittyä.

Koirien kivun hoidossa voidaan hyödyntää sekä lääkkeellisiä että ei-lääkkeellisiä keinoja. Eniten koirille hyväksytyjä lääkeaineita on tulehduskipulääkkeiden ryhmässä, mutta kroonisen kivun hoidossa joudutaan usein soveltamaan kaskadisäännöksiä ja käyttämään myös muille eläinlajeille tai ihmisille hyväksytyjä lääkeaineita tai käyttämään lääkeaineita toiseen käyttöaiheeseen kuin mihin se on hyväksytty (EU 2019/6, 3. jakso, 112 artikla). Ei-

lääkkeellisiä keinoja kroonisen kivun hoitoon ovat esimerkiksi akupunktio, fysioterapia, laserhoidot, ravintolisien käyttö ja painonhallinta (Gruen ym.2022). Tässä tutkielmassa ei käsitellä ei-lääkkeellisiä kivun hoidon keinoja, vaikka ne ovatkin tärkeitä kroonisen kivun kokonaisvaltaisessa hoidossa.

Lisäksi kroonisen kivun hoidossa on tärkeää hoidon onnistumisen arviointi. Tämän vuoksi on kehitetty erilaisia kivun arvioinnin työkaluja, kuten Canine Brief Pain Inventory (Brown ym. 2008), Helsinki Chronic Pain Index (Hjelm-Björkman ym. 2009) ja Liverpool Osteoarthritis in Dogs (Walton ym. 2013), joita voidaan hyödyntää lääkkeiden tehon tutkimuksissa ja eri lääkkeiden tehon keskinäisessä vertailussa. Kivunarvioinnin menetelmiä ei kuitenkaan laajemmin käsitellä tässä tutkielmassa.

2 KROONINEN KIPU KOIRILLA

2.1 Kroonisen kivun fysiologiaa

Kivun ja varsinkin kroonisen kivun aistiminen on monimutkainen tapahtumaketju, jossa hermoston eri osat osallistuvat kipuaistimuksen tuottamiseen (katsauksessa Ihrke 2023). Kipu myös vaikuttaa elimistössä laajasti esimerkiksi stressihormonien eritykseen, verenkiertoelimistön toimintaan ja käyttäytymiseen (Wiese ja Yaksh 2015).

Kipuaistimusta eli nosiseptiota välittävät nisäkkäiden elimistössä kipureseptorit eli nosiseptorit, jotka ovat vapaita hermopäätteitä hermoston ääreisosissa (Wiese ja Yaksh 2015). Kudosvauriota aiheuttava tai siitä varoittava ärsyke aiheuttaa kipureseptorin aktivaation ja hermosolun aktivoitumisen. Aktiopotentiaali kulkeutuu primaaria vievää hermosolua pitkin keskushermostoon selkäytimen dorsaalisen sarven kautta, missä tapahtuu aistimuksen säätelyä sekä refleksikaarten aktivoitumista (Wiese ja Yaksh 2015). Informaatio kulkee nousevia ratoja pitkin aivoihin ja useisiin kipuinformaatiota käsitteleviin alueisiin, ja vasta sensoriselle aivokuorelle päässyt informaatio voidaan lopulta tulkita ja kokea kipuna (Wiese ja Yaksh 2015).

Kipureseptorien herkkyys reagoida ärsykkeisiin riippuu monesta tekijästä, muun muassa reseptorien sijainnista eri kudoksissa, yksilön geneettisistä ominaisuuksista sekä emootioista (katsauksessa Voscopoulos ja Lema 2010). Kudosvauriopaikalla tapahtuu kipureseptorin ympäristössä muutoksia, jotka stimuloivat kipureseptoreita ja aiheuttavat vaurioalueen paikallista herkistymistä kivuliaille ärsykeille (Wiese ja Yaksh 2015). Paikallisia muutoksia ovat esimerkiksi erilaisten tulehdusvälittäjäaineiden vapautuminen vaurioituneista soluista, hermopäätteistä ja tulehdussoluista (Wiese ja Yaksh 2015). Näitä vapautuvia aineita ovat esimerkiksi erilaiset prostaglandiinit, substanssi P, TNF (tumor necrosis factor) ja NGF (nerve growth factor) (Wiese ja Yaksh 2015). Lisäksi tapahtuu solutason muutoksia, jotka lisäävät solukalvojen kuljetuskanavien aktiivisuutta ja herkistävät solut ärsykeille (katsauksessa Voscopoulos ja Lema 2010). Tämä paikallinen eli perifeerinen herkistyminen on tyypillinen ilmiö, jolla kipuärsykettä muokataan (Wiese ja Yaksh 2015). Keskushermostotasolla

puolestaan tapahtuu sentraalista herkistymistä, kun hermosolujen välisissä synapseissa, solujen rakenteessa ja toiminnassa tapahtuu muutoksia, jotka johtavat herkistymiseen kivuliaalle ärsykkeille ja usein myös ärsykkeille, joita ei normaalisti aistita kipuna (Wiese ja Yaksh 2015). Keskushermostossa kivulle herkistymiseen liittyy myös niin sanottu wind-up-ilmio, jossa toistuva sähköinen aktivaatio johtaa ajan myötä voimistuvaan kipuaistimukseen ja kipukynnyksen madaltumiseen (Wiese ja Yaksh 2015).

Krooninen kipu on tila, jossa kipujärjestelmän toiminta on muuttunut niin, että kipua koetaan jatkuvasti ja silloinkin, kun kipua tuottavaa ärsykettä ei enää ole tai normaalin intensiteetin omaava ärsyke aiheuttaa epänormaalin kipureaktion (katsauksessa Ihrke 2023). Kivun kroonistumiselle on esitetty useita mekanismeja, mutta krooninen kipu on silti vielä haastava tutkimusaihe, eikä sen kaikkia mekanismeja tunneta vielä. Useimmiten kirjallisuudessa esitetään kivun kroonistumisen taustalla olevan akuutti tai hyvin voimakas kipu sekä hermostotason pitkäaikaiset muutokset, joiden taustalla voi olla perifeeristä tai sentraalista herkistymistä (katsauksessa Voscopoulos ja Lema 2010). Esimerkiksi tulehduksen aiheuttamat muutokset ja nosiseptoreiden pitkittynyt ärsytys tai vauriot suoraan hermoissa ovat muutoksia, jotka altistavat kroonisen kivun kehittymiselle (katsauksessa Voscopoulos ja Lema 2010).

3 KIPULÄÄKKEET

3.1 Tulehduskipulääkkeet

3.1.1 Yleistä

Tulehduskipulääkkeet (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) ovat suurin ja eniten tutkittu kipulääkkeiden ryhmä. Niitä käytetään koirilla sekä akuutin että kroonisen kivun hoitoon. Niiden vaikutus perustuu siihen, että ne välillisesti estävät tulehdusvälittäjäaineiden muodostumista (Lees 2018).

NSAID:lle on tyypillistä voimakas sitoutuminen plasman proteiineihin ja vain pieni osa lääkeaineesta kulkeutuu veressä vapaana (Lees 2018). Voimakkaan proteiineihin sitoutumisen vuoksi niillä on tyypillisesti pieni jakautumistilavuus elimistössä. Ne hakeutuvat erityisesti kudoksiin, joissa on käynnissä tulehdusprosessi (Lees 2018). NSAID:eilla on merkittävä ensikierron metabolia, ja suurin osa tämän ryhmän lääkkeitä metaboloituu maksassa ja erittyy sapen mukana (Lees 2018).

3.1.2 Vaikutusmekanismi ja haittavaikutukset

NSAID:ien tärkein yksittäinen toimintamekanismi on syklo-oksigenaasientsyymien (COX-entsyymit) toiminnan estäminen (Vane ja Botting 1998, katsauksessa Innes ym. 2010). COX-entsyymit katalysoivat reaktioita, joissa arakidonihaposta tuotetaan prostanoideja (Lees 2018). Prostanoideihin kuuluu prostaglandiineja ja tromboksaaneja, joilla on monenlaisia vaikutuksia eri kudoksissa. Osa niiden tehtävistä liittyy kudosten normaaliin toimintaan ja ylläpitoon, kuten suoliston limakalvon suojaukseen ja veren hyytymiseen. Osa prostanoideista toimii tulehduksen välittäjäaineina, ja niitä tuotetaan erityisesti kudostuhon yhteydessä (Lees 2018). Nämä prostanoidit vaikuttavat myös kipuaistimukseen herkistämällä hermopäätteitä tulehdusalueella. Kivun ja tulehduksen välittymisessä tärkeä prostanoidi, prostaglandiini E, sitoutuu reseptoreihinsa kipua aistivien hermosolujen pinnalla ja aktivoi solunsisäisiä

tapahtumaketjuja, joiden seurauksena hermosolun toimintakynnys alenee ja solun sähköinen aktiivisuus lisääntyy (katsauksessa Voscopoulos ja Lema 2010). Kun NSAID:t estävät COX-entsyymien aktiivisuutta, niiden katalysoimat reaktiot estyvät eli prostanoideja ei muodostu, jolloin myös tulehdusta ja kipua välittävät vaikutukset vähenevät (Lees 2018).

COX-entsyymeistä elimistössä esiintyy pääasiassa kaksi muotoa, COX-1 ja COX-2 (Lees 2018). COX-1 liittyy erityisesti elimistön ylläpitotoimintoihin ja sitä on normaalisti pieniä fysiologisia määriä elimistössä, ja suurin osa elimistön soluista tuottaa sitä (Lees 2018). COX-2 esiintyy elimistössä sekä fysiologisena että indusoituvana muotona, ja sitä tuotetaan normaalisti vähän, mutta sen määrä lisääntyy immuunivasteen aktivoituessa (Vane ja Botting 1998). COX-2:n katalysoimat reaktiot tuottavat proinflammatorisia eli tulehdusreaktiota edistäviä prostaglandiineja (Lees 2018). Lisäksi COX-2 toimii keskushermostossa hajottamalla endokannabinoidiyhdisteitä, jotka ovat arakidonihapon johdannaisia ja jotka sitoutuessaan kannabinoidireseptoreihinsa välittävät kipuviestiä estäviä viestejä (katsauksessa Voscopoulos ja Lema 2010). Useimpien NSAID:ien kipua ja tulehdusta hoitava vaikutus perustuu pääasiassa niiden kykyyn inhiboida COX-2-entsyymiä.

Lisäksi on olemassa kolmas COX-entsyymi, COX-3, joka on geneettisesti hyvin lähellä COX-1-entsyymiä (Chandrsekharan ym. 2002). On vielä osittain epäselvää, miten se liittyy kivun lievittämiseen ja mitä ominaisuuksia sillä on, mutta sen on havaittu olevan myös joidenkin kipulääkkeiden vaikutuksen kohteena (Chandrsekharan ym. 2002).

COX-entsyymien vaikutuksen ja prostanoidien muodostumisen on ajateltu olevan tärkeää myös monien kasvainsairauksien etenemisessä (katsauksessa Pannunzio ja Coluccia 2018). Tämän vuoksi NSAID:eilla on ajateltu olevan myös kasvainsairauksien etenemistä rajoittavia vaikutuksia ja niitä on tutkittu jonkin verran myös tästä näkökulmasta.

NSAID:ien haittavaikutukset perustuvat siihen, että ne estävät myös elimistön normaalin toiminnan kannalta tärkeiden prostanoidien muodostumista inhiboimalla myös COX-1-entsyymiä (Vane ja Botting 1998, Lees 2018). Eniten raportoitu NSAID:ien haittavaikutus on niiden taipumus ärsyttää ruuansulatuskanavaa, mikä johtuu siitä, että prostaglandiinit suojaavat suoliston limakalvoa ja vähentävät mahahapon aiheuttamaa ärsytystä (Lees 2018).

Pahimmillaan seurauksena voi olla vakavaa ruuansulatuskanavan limakalvojen haavautumista ja verenvuotoa (Lees 2018). Pitkään NSAID:eja saaneilla nivelrikkoa sairastavilla koirilla on havaittu olevan enemmän ruuansulatuskanavan eroosioita kuin verrokkikoirailla, mutta kliinisiä oireita näillä koirilla ei kuitenkaan esiintynyt (Mabry ym. 2021). Muita mahdollisia sivuvaikutuksia ovat munuais- ja maksatoksisuus, veren hyytymisen häiriöt ja heikentynyt kudosten parantuminen (Lees 2018). Kuitenkin nykyisen tietämyksen valossa vakavat haittavaikutukset pitkäaikaisessa käytössä (yli 28 vuorokautta) ovat hyvin harvinaisia (katsauksessa Innes ym. 2010).

NSAID:eilla on usein valikoiva taipumus inhiboida joko toista tai molempia COX-entsyymejä, ja ne jaetaan tämän ominaisuuden perusteella COX-2-estäjiin ja epäspesifisiin COX-estäjiin. Yleisesti ajatellaan, että spesifisemmin COX-2-entsyymiä suosivat NSAID:it vaikuttaisivat vähemmän elimistön homeostasian kannalta tärkeiden prostanoidien tuotantoon ja siten niillä olisi vähemmän sivuvaikutuksia.

3.1.3 Oksikaamit

3.1.3.1 Meloksikaami

Meloksikaami on Suomessa yleisesti käytössä oleva eläinten kipulääke ja siitä on olemassa paljon valmisteita eri eläinlajeille. Koirille myyntiluvallisia valmisteita on useita sekä nahan alle tai suoneen annosteltavana injektiona, että suun kautta annosteltavana suspensiona ja tablettina. On olemassa myös meloksikaamivalmiste, joka annetaan suihkuttamalla koiran suun limakalvoille, mutta sillä ei ole myyntilupaa Suomessa (Hare ym. 2012). Hoito aloitetaan koiralle 0,2 mg/kg latausannoksella suun kautta tai injektiona ja sen jälkeen 0,1 mg/kg suun kautta kerran vuorokaudessa (Doig ym. 2000). Koirilla meloksikaami imeytyy nopeasti sekä nahan alle annosteltuna ($t_{\max} = 2,5$ h) että suun kautta annettuna ($t_{\max} = 7,5$ h) (Busch ym. 1998). Se eliminoituu melko nopeasti ($t_{1/2} = 24$ h) maksan metabolian kautta (Busch ym. 1998).

Meloksikaamia käytetään koirilla kroonisen kivun hallintaan (Luna ym. 2007). Kliinisessä käytössä sen teho kivun hoidossa on todettu hyväksi verrattuna lumelääkkeeseen, kun oralisuspensiota on annosteltu 28 vuorokauden ajan nivelrikkoa sairastaville koirille (Doig

ym. 2000). Oraalisuspensio on myös omistajien mukaan helppo käyttää ja annostella (Moreau ym. 2003). 60 vuorokauden mittaisessa kliinisessä hoitokokeessa meloksikaami arvioitiin karprofeenia tehokkaammaksi lääkkeeksi nivelrikon hoidossa (Moreau ym. 2003).

Meloksikaamin käytössä ei ole havaittu merkittäviä muutoksia seerumin biokemiallisissa arvoissa eikä hematologiassa (Moreau ym. 2003, Peterson ja Keefe 2004). Sen aiheuttamat haittavaikutukset ovat tyypillisiä NSAID-lääkkeiden haittoja eli lähinnä ruuansulatuskanavan oireita, mutta vain harvoin oireet ovat vakavampia, kuten toistuvaa oksentelua ja verisiä ulosteita (Nell ym. 2002). Yleisesti meloksikaami on koirilla hyvin siedetty kipulääke (Doig ym. 2000).

3.1.3.2 Piroksikaami

Piroksikaamia on Suomessa saatavilla koiralle erityislupavalmisteena (Fimea 2023). Sitä käytetään koiralla kasvainsairauksien hoitoon ja sen tehosta pelkkänä kipulääkkeenä ei juurikaan ole tutkimuksia.

Knappin ym. (1992) mukaan kasvainsairauksiin tehoava annos piroksikaamia olisi 0,3 mg/kg kerran vuorokaudessa tai 0,5 mg/kg joka toinen vuorokausi. Knappin ym. (1992) tutkimuksessa erilaisia kasvainsairauksia sairastaville koirille annettiin piroksikaamia annoksella 0,3–1,5 mg/kg jopa 180 päivän ajan, ja monien omistajien mukaan koirien elämänlaatu parani noin kahden kuukauden seurantajaksolla. Turvallinen annosmarginaali vaikuttaa kuitenkin olevan melko kapea, koska annoksella 1,5 mg/kg 48 tunnin välein kaikilla koirilla esiintyi ruuansulatuskanavan ärsytystä (Knapp ym. 1992).

3.1.4 Propionihappojohdannaiset

3.1.4.1 Karprofeeni

Karprofeeni on Suomessa koirille yleisesti käytetty kipulääke ja siitä on useita koirille myyntiluvallisia valmisteita. Koiran annos nivelrikkokivun hoitoon on 4 mg/kg suun kautta kerran vuorokaudessa (Pollmeier ym. 2006). Joidenkin valmisteiden valmisteyhteenvedoissa mainitaan myös vaihtoehtona annoksen jako kahteen antokertaan päivässä. Kuten muut

NSAID:it, myös karprofeeni imeytyy nopeasti ruuansulatuskanavasta, sitoutuu voimakkaasti veren proteiineihin ja jakautuu kudoksiin varsin nopeasti (Messenger ym. 2016). Se myös poistuu elimistöstä varsin nopeasti ($t_{1/2} = n. 9 \text{ h}$) (Messenger ym. 2016). Ruokinnan ei tiedetä vaikuttavan sen tehoon (Reymond ym. 2011). Vaikka NSAID:ien ajatellaan hakeutuvan tulehtuneeseen kudokseen, karprofeenilla ei kuitenkaan havaittu erityistä hakeutumista tulehdusalueelle, kun verrattiin vapaan lääkeaineen määrää terveessä ja tulehtuneessa kudoksessa (Messenger ym. 2016).

Karprofeenin tehoa on arvioitu vertailuissa lumelääkkeeseen ja muihin NSAID:eihin. Lumelääkkeeseen verrattuna se on tehokas nivelrikkokivun hoidossa annoksella 2,2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa suun kautta annettuna (Vasseur ym. 1995). Ortopedisten tutkimusten perusteella sen on todettu helpottavan nivelrikkokipua 30 vuorokauden hoidon aikana (Moreau ym. 2003.) Kuitenkin omistajien palautteen mukaan karprofeenilla ei saavutettu riittävää hoitovastetta samassa tutkimuksessa. Karprofeenia on käytetty usein positiivisena kontrollina koksibien hoitotehon arvioinnissa, ja tutkimusten mukaan sen teho ja turvallisuus pitkällä aikavälillä on samankaltainen kuin robenakoksibilla (Reymond ym. 2011) ja mavakoksibilla (Payne-Johnson ym. 2015). Kuitenkin Pollmeierin ym. (2006) mukaan sen teho oli huonompi kuin firokoksibin, kun lääkkeiden tehoa verrattiin nivelrikkoa sairastavilla koirilla 30 vuorokauden ajan.

Karprofeenin on todettu estävän enemmän COX-2:a kuin COX-1:ä (Ricketts ym. 1998), mutta se ei ole kuitenkaan kokonaan COX-2-spesifinen (Sessions ym. 2005). Karprofeenin havaittiin aiheuttavan vähemmän ruuansulatuskanavaoireita kuin muiden tutkittujen NSAID:iin (meloksikaami, etodolaakki, ketoprofeeni, fluniksiini), kun tutkittiin eri NSAID:iin päivittäistä käyttöä 90 vuorokauden ajan (Luna ym. 2007). Kahden kuukauden ajanjaksolla ei havaittu merkkejä munuais- tai maksatoksisuudesta (Raekallio ym. 2006). Karprofeenin käyttö on aiemmin liitetty maksatoksisuuteen (MacPhail ym. 1998) ja myöhemminkin on havaittu joitakin haittavaikutuksia maksaan 12 viikon mittaisessa tutkimuksessa (Reymond ym. 2011). Reymond ym. (2011) tosin arvelivat, että potilailla oli jo ennestään maksan toiminnan muutoksia, mikä johti haittavaikutuksiin lääkityksen aikana.

3.1.5 Koksibit

Koksibit ovat uudempien NSAID:ien ryhmä, johon kuuluvat lääkeaineet ovat COX-2-valikoivia eli estävät enemmän COX-2-entsyymin kuin COX-1-entsyymin toimintaa (Lees 2018). Tähän ryhmään kuuluvia NSAID:ja on viime vuosina tullut yhä enemmän markkinoille. Koska COX-2-valikoivan estämisen uskotaan olevan tärkeä ominaisuus kivun lievittämisen ja haittavaikutusten minimoimisen osalta, pidetään koksibeja yleisesti turvallisempina pitkäaikaisessa käytössä kuin epäselektiivisempiä NSAID:eja.

3.1.5.1 Enflikoksibi

Enflikoksibi on koksibien ryhmän uusin markkinoille saapunut lääkeaine. Hoidon alussa annetaan latausannos 8 mg/kg ja sen jälkeen jatketaan ylläpitoannoksella 4 mg/kg kerran viikossa (Cendrós ym. 2022).

Enflikoksibi imeytyy suun kautta annosteltuna koiralla nopeasti ($t_{\max} = 4\text{--}8$ h annoksella 5 mg/kg) ja poistuu elimistöstä melko nopeasti ($t_{1/2} = 27,8$ h annoksella 5 mg/kg) (Reinoso ym. 2001). Annostelua suositellaan ruokinnan yhteydessä, sillä ruokituilla koirilla imeytyminen on vieläkin nopeampaa ($t_{\max} = 2$ h) annoksella 4 mg/kg (Homedes ym. 2021a). Homedesin ym. (2021a) mukaan myös hyötyosuus on parempi ruokituilla kuin paastonneilla koirilla. Lisäksi enflikoksibilille on ominaista voimakas sitoutuminen plasman proteiineihin (99 %) sekä sitoutuminen punasoluihin, mikä selittää sitä, että plasmassa havaitut pitoisuudet ovat olleet matalampia kuin kokoveressä havaitut pitoisuudet (Homedes ym. 2021a, Solà ym. 2022).

Enflikoksibin vaikutuksen pituuden kannalta olennainen on sen tärkein aktiivinen metaboliitti pyratsoli, jolla on elimistössä suuri jakautumistilavuus ja alkuperäiseen lääkeaineeseen verrattuna pitkä eliminaation puoliintumisaika (Reinoso ym. 2001, Solà ym. 2022). Pyratsolilla kestää myös kauan saavuttaa maksimipitoisuutensa plasmassa ($t_{\max} = 132$ h) eli sitä muodostuu hitaasti (Cendrós ym. 2022). Enflikoksibin oma terapeuttinen vaikutus kestää annostelun jälkeen suhteellisen vähän aikaa, ja siksi pyratsolin pitkäkestoinen aktiivisuus elimistössä mahdollistaa lääkeaineen pitkän vaikutusajan ja harvemman annosteluvälin (Solà ym. 2022, Cendrós ym. 2022).

Enflikoksibin tehon on todettu olevan riittävä ja vakaa kuuden viikon mittaisessa kliinisessä hoitokokeessa (Salichs ym. 2021). Cendrós ym. (2022) mukaan ylläpitoannoksella 4 mg/kg kerran viikossa saavutetaan riittävä terapeuttinen pitoisuus pyratsolia. Salichsin ym. (2022) mukaan enflikoksibin terapeuttinen vaste havaittiin nopeammin (seitsemän vuorokauden kuluessa kuin mavakoksibilla (14 vuorokauden kuluessa).

Terveillä koirilla ei havaittu vakavia haittavaikutuksia eikä kuolleisuutta 32 viikon mittaisessa turvallisuustutkimuksessa, kun enflikoksibia annosteltiin kerran viikossa jopa viisinkertainen annos 20 mg/kg (Homedes ym. 2021b). Homedesin ym. (2021b) mukaan terveillä koirilla ei havaittu lääkeaineen annosteluun liittyviä muutoksia ruokatorven ja mahalaukun tähystystutkimuksissa eikä *post mortem* -tutkimuksissa. Ei myöskään havaittu viitteitä munuais- tai maksatoksisuudesta tai vaikutuksesta veren hyytymistapahtumiin. On arveltu, että enflikoksibin harvempi annostelutiheys aiheuttaa lyhyempikestoista ja harvemmin tapahtuvaa altistusta ruuansulatuskanavan limakalvoille, minkä vuoksi se aiheuttaisi verrattain vähän ruuansulatuskanavaoireita (Homedes ym. 2021b). Cendrós ym. (2022) kuitenkin havaitsivat koirilla selviä toksisuuteen viittaavia ruuansulatuskanavaoireita, kun koirat saivat enflikoksibia annoksella 15 mg/kg neljän viikon ajan. Suositusannoksella 4 mg/kg havaitut haitat olivat kuitenkin niin lieviä, että enflikoksibi on todettu turvallisesti käyttäen nivelrikkokivun hoitoon (Salichs ym. 2021, Cendrós ym. 2022).

3.1.5.2 Firokoksibi

Firokoksibista on Suomessa useampi myyntiluvallinen valmiste koiran nivelrikkokivun hoitoon. Koiran annostus on 5 mg/kg kerran vuorokaudessa suun kautta annettuna (Autefage ym. 2011). Firokoksibi imeytyy suun kautta annosteltuna nopeasti ja poistuu elimistöstä nopeasti (greyhundeilla $t_{1/2} = 6,5$ h) (Morris ym. 2020).

Firokoksibin on havaittu olevan tehokas nivelrikkoa sairastavilla koirilla vuoden kestävässä kliinisessä hoitokokeessa päivittäin annosteltuna (Autefage ym. 2011). Joubertin (2009) ja Autefagen ym. (2011) mukaan vaikutus parani ajan myötä erityisesti kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Autefagen ym. (2011) mukaan myös kolmen kuukauden hoidon jälkeen tulokset paranivat, tosin eivät enää niin voimakkaasti ensimmäiseen kolmen

kuukauden jaksoon verrattuna. 30 vuorokauden mittaisessa hoitokokeessa nivelrikkoa sairastavilla koirilla firokoksibi oli karprofeenia tehokkaampi ontuman lievittämisessä (Pollmeier ym. 2006).

Yleisimmät havaitut haittavaikutukset firokoksibin käytössä ovat erilaiset ruuansulatuskanavaoireet, kuten oksentelu, ripuli ja tummat ulosteet (Joubert 2009). Suositusannoksella 90 vuorokauden aikana ei havaittu vakavia ruuansulatuskanavan tai munuaisten haittavaikutuksia (Lecoindre ja Pepin-Richard 2010). Vuoden kestävässä tutkimuksessa ei havaittu merkitseviä muutoksia veren biokemiassa eikä hematologiassa lukuun ottamatta ureaa ja kreatiniinia, joiden seerumipitoisuus keskimäärin nousi koirilla tutkimuksen aikana (Autefage ym. 2011). Myös Joubert (2009) havaitsi seerumissa vähäisiä biokemiallisia muutoksia, mutta ei varsinaisia maksan tai munuaisten toimintaan liittyviä haittavaikutuksia. Autefagen ym. (2011) tutkimuksessa osalla koirista esiintyi hoidon aikana oksentelua ja ripulia, ja yhteensä neljä koiraa (10,3 %) poistettiin tutkimuksesta: kaksi kohonneen seerumin kreatiniinipitoisuuden vuoksi, yksi anemian takia ja yksi kuoli saatuaan kaksinkertaisen firokoksibiannoksen jälkeen pohjukaissuolen perforoivan haavauman.

3.1.5.3 Mavakoksibi

Mavakoksibin annos koiralle suun kautta on 2 mg/kg, joka uusitaan ensin 14 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta ja sen jälkeen annostellaan kerran kuukaudessa (Cox ym. 2010a). Se on siis hyvin pitkävaikutteinen lääkeaine ja poikkeaa siten muista NSAID:eista. Sen farmakokinetiikassa on myös havaittu olevan huomattavaa vaihtelua, sillä sen puoliintumisaika ja myös huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika vaihtelevat varsin paljon koirayksilöiden välillä (Cox ym. 2010a). Yksilöllisiin eroihin vaikuttavat geneettisten erojen lisäksi ikääntymisen aiheuttamat muutokset maksan toiminnassa (Cox ym. 2010b). Laboratoriotutkimusten mukaan mavakoksibin puoliintumisaika vaihtelee koirayksilöiden välillä 9,6–38,6 vuorokautta, keskimäärin 15,5–19,3 vuorokautta 95 % luottamusvälillä (Cox ym. 2010a). Pisimmillään on havaittu jopa 80 vuorokauden puoliintumisaikoja (Cox ym. 2010b). Lisäksi sen hyötyosuus kasvaa, kun sitä annostellaan ruokinnan yhteydessä (ruokittuna hyötyosuus 87,4 %, paastotettuna 46,1 %) (Cox ym. 2010a). Valmisteyhteenvedon mukaan mavakoksibi tuleekin antaa ruokinnan yhteydessä.

Turvallisuudessa ja tehokkuudessa nivelrikon hoidossa mavakoksibia on verrattu karprofeeniin (Payne-Johnson ym. 2015). Yli neljän kuukauden kestoisella hoitajaksolla mavakoksibi oli hyvin siedetty ilman vakavia haittavaikutuksia ja sen teho pysyi hyvänä (Payne-Johnson ym. 2015). Mavakoksibin haittavaikutukset ovat samanlaisia kuin muillakin NSAID:eilla eli yleisimmin ruuansulatuskanavan oireilua.

Mavakoksibilla saattaisi tulevaisuudessa olla potentiaalia myös kasvainsairauksien hoidossa, sillä sen on havaittu heikentävän useiden koiran syöpäsolulinjojen lisääntymistä ja invaasiota sekä edistävän niiden apoptoosia *in vitro* (Pang ym. 2014). Karprofeeniin verrattuna mavakoksibi vaikuttaa olevan tehokkaampi syöpäsoluja vastaan jo matalammilla konsentraatioilla (Pang ym. 2014). Kun otetaan huomioon mavakoksibin teho kroonisen kivun hoidossa, voisi olla hyödyllistä käyttää sitä sekä kasvainsairauksista johtuvan kroonisen kivun hoitoon että itse kasvainsairauden etenemisen hidastamiseen (Pang ym. 2014). Tästä kaivattaisiin kuitenkin lisää tutkimusta.

3.1.5.4 Robenakoksibi

Koirilla robenakoksibin annos on 1–2 mg/kg kerran vuorokaudessa ja siitä on olemassa oraalisesti tablettina annosteltava ja pistoksena ihon alle annettava valmiste.

Robenakoksibin on osoitettu olevan COX-2-selektiivinen *in vitro* (King ym. 2009). Se sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, imeytyy ja vaikuttaa nopeasti rotilla tehdyissä tutkimuksissa (King ym. 2009). Se sitoutuu COX-2:een pitkäkestoisesti ja pysyy tulehdusalueella pidempään kuin verenkierrossa, joten sen arvellaan olevan varsin pitkävaikutteinen, vaikka sen on todettu eliminoituvan nopeasti (King ym. 2009). Sen puoliintumisaika koiralla on noin yksi tunti (Jung ym. 2009). Ruokinnan on todettu vaikuttavan robenakoksibin tehoon, sillä suun kautta annetun lääkkeen hyötyosuus oli pienempi koirilla, jotka oli ruokittu lääkkeen antamisen yhteydessä, verrattuna paastonneisiin koiriin (Jung ym. 2009). Tämän vuoksi robenakoksibi tulisi antaa ennen ruokintaa.

Yleisesti tutkimusten perusteella robenakoksibi vaikuttaisi olevan hyvin siedetty NSAID. Sen teho on karprofeeniin verrattuna ainakin samanveroinen (Reymond ym. 2011).

Robenakoksibilla on saatu vastaava hoitovaste pienemmällä annoksella kuin diklofenaakilla, jota on pidetty epäselektiivisenä COX-estäjänä (King ym. 2009).

Turvallisuustutkimuksissa robenakoksibin todettiin olevan hyvin siedetty nuorilla, terveillä koirilla, kun sitä annosteltiin moninkertainen yliannos (10–40 mg/kg kerran vuorokaudessa 28 vuorokautta tai 4–10 mg/kg kerran vuorokaudessa kuusi kuukautta) (King ym. 2010). Myös uudempi kuuden kuukauden mittainen tutkimus totesi robenakoksibin olevan koirilla hyvin siedetty annoksilla 2–10 mg/kg (Toutain ym. 2018). Yleisimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat tyyppilliset ruuansulatuskanavaoireet, oksentelu, ripuli ja joskus veriset ulosteet (King ym. 2010). Kuuden kuukauden aikana ei havaittu lääkeaineen kertymistä elimistöön (Toutain ym. 2018). Rotilla robenakoksibin on osoitettu olevan vähemmän ruuansulatuskanavaa ärsyttävä kuin diklofenaakki (King ym. 2009).

Munuais- ja maksatoksisuutta ei ole havaittu Kingin ym. (2010) ja Toutainin ym. (2017) turvallisuustutkimuksissa. Kuitenkin viitteitä maksamuutoksiin on tavattu yksittäisillä koirilla (Reymond ym. 2011). King ym. (2010) havaitsivat myös hematologisia muutoksia suurilla robenakoksibiannoksilla, mikä saattaisi teoriassa vaikuttaa veren hyytymiseen ja altistaa verenvuodoille ruuansulatuskanavassa. Toutain ym. (2017) eivät havainneet robenakoksibin vaikuttavan veren hyytymiseen.

3.1.5.5 Simikoksibi

Simikoksibi on koksibien ryhmän uusimpia koirille ilmestyneitä lääkeaineita ja siitä on olemassa Suomessa myyntiluvallinen valmiste. Sen annos koiralla on 2 mg/kg suun kautta kerran päivässä (Jeunesse ym. 2013). Simikoksibi imeytyi terveillä beagleilla nopeasti ($t_{\max} = 2,98$ h) ja myös poistui elimistöstä nopeasti ($t_{1/2} = 2,97$ h) (Kim ym. 2014). Tällä annoksella lääkeaineen konsentraatio pysyi alimman tehokkaan konsentraation yläpuolella (MEC 0,2 µg/ml) noin 8,4 tuntia. Epätarkemmassa annostelussa, jossa annettiin kokonainen 80 mg tabletti labradorinnoutajille, jolloin yksittäisen koiran annos vaihteli välillä 1,95–2,5 mg/kg, ei havaittu merkitseviä eroja farmakokinetiikassa (Kim ym. 2014). Kim ym. (2014) eivät myöskään havainneet, että koirien ruokinta vaikuttaisi simikoksibin imeytymiseen. Jeunesse ym. (2013) kuitenkin havaitsivat vaihtelua simikoksibin puoliintumisajassa ja puhdistumassa, kun verrattiin erilaisen metabolointinopeuden omaavia koiria, ja yksilöllinen vaihtelu

lääkeaineen farmakokinetiikassa tulisi ottaa huomioon koirilla, joilla esiintyy maksan toiminnan heikkenemistä.

Simikoksibin havaittiin vähentävän merkittävästi nivelrikon kliinisiä oireita ja parantavan koirien liikkuvuutta 30 vuorokauden kliinisissä hoitokokeissa (Murrell ym. 2014, Stabile ym. 2022). Murrellin ym. (2014) mukaan simikoksibista saataisiin suurin hyöty vähintään 15 vuorokauden hoitajaksoilla. Piras ym. (2021) havaitsivat, että simikoksibi paransi koirien kipeän raajan käyttöä ja vähensi nivelturvotusta paremmin kuin tramadoli, kun tutkittiin simikoksibin ja tramadolien käyttöä kipulääkkeenä koirilla ortopedisen kirurgian jälkeen.

Pirasin ym. (2021) mukaan simikoksibin tavallisimmat haittavaikutukset 30 vuorokauden hoitokokeissa olivat oksentelu ja ripuli. 28 vuorokauden kestävässä kliinisessä hoitokokeessa simikoksibin todettiin olevan hyvin siedetty iäkkäillä, kasvainsairautta sairastavilla koirilla (Monteiro ym. 2018). Tässä kokeessa tutkittiin myös usean lääkeaineen käyttöä samalla koiralla, ja tutkimuksen aikana koirille annettiin ensin pelkkää simikoksibia, sitten lisäksi amitriptyliiniä ja lopulta vielä lisäksi gabapentiiniä. Joillakin koirilla esiintyi ajan myötä munuaisarvojen nousua, mutta yksittäisiä vakavammin oireilevia (vetinen ja verinen ripuli, veren oksentaminen, syömättömyys, masentuneisuus ja runsas virtsaaminen) lukuun ottamatta merkittäviä haittavaikutuksia ei havaittu (Monteiro ym. 2018). Murrell ym. (2014) havaitsivat, että 30 vuorokauden simikoksibihoidon jälkeen suuremmalla osalla koirista oli kohonnut veren ureapitoisuus verrattuna 15 vuorokauden hoidon jälkeen, mutta koska verinäytetuloksia tarkasteltiin vain osuuksina eikä niitä yksilöity, ei voida tietää, liittyikö muutos simikoksibin käyttöön. Samassa tutkimuksessa vastaavia muutoksia kreatiniinin tai maksaentsyymien osalta ei havaittu. Jeunesse ym. (2013) ja Stabile ym. (2022) eivät havainneet merkittäviä haittavaikutuksia koirilla.

3.1.6 Grapiprantti

Grapiprantti on piprantteihin kuuluva uusi kipulääke (Rausch-Derra ym. 2016) ja siitä on olemassa Suomessa koirille myyntiluvallinen valmiste. Sitä on tutkittu etenkin nivelrikkoon

liittyvän kroonisen kivun hoidossa ja valmisteyhteenvedon mukaan se soveltuu erityisesti lievän tai keskivaikean nivelrikon hoitoon.

Grapiprantti on prostaglandiini E:n reseptorin EP₄ spesifinen antagonisti eli se sitoutuu kyseiseen reseptoriin ja estää reseptorin aktivoitumisen (Nakao ym. 2007, Rausch-Derra ym. 2016). Tämän on todettu estävän inflammaatioon liittyvän kipusignaalin välittymistä periferiasta (Nakao ym. 2007). Muista NSAID:eista sen vaikutusmekanismi eroaa siis siten, että grapiprantti estää prostaglandiinireseptorin aktivaatiota, mutta ei suoraan estä prostaglandiinien tuotantoa.

Prostaglandiinin EP₄-reseptoreita on löydetty myös useista koiran pahanlaatuisista kasvaimista (Musser ym. 2020, Musser ym. 2021). Näiden tutkimusten tulokset antavatkin viitteitä siitä, että EP₄-reseptoriin spesifisti vaikuttavalla lääkeaineella voisi olla tulevaisuudessa merkitystä kasvainsairauksien hoidossa ja siten grapiprantilla voisi olla käyttöpotentiaalia myös muiden sairauksien kuin nivelrikon hoidossa. Ihmisillä on toisaalta myös havaittu, että EP₄-reseptorin aktivaatio lisää pahanlaatuisten B-solujen esiasteiden solukuolemaa (Gobec ym. 2014). Lisätutkimuksia vaaditaan erityisesti selvittämään grapiprantin muita mahdollisia terapeuttisia vaikutuksia sekä sitä, miten sitä voitaisiin paremmin hyödyntää lääkkeenä.

Koirilla grapiprantin annos suun kautta annettuna on 2 mg/kg kerran vuorokaudessa (Rausch-Derra ym. 2016). Grapiprantti on todettu tehokkaaksi kipulääkkeeksi koirilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa, jossa koirien nivelrikkokipua arvioivat sekä koirien omistajat että eläinlääkärit (Rausch-Derra ym. 2016). Kuitenkin De Salazar Alcalá ym. (2019) eivät havainneet grapiprantin merkitsevästi lievittävän akuutisti aiheutettua nivelkipua verrattuna verrokkiin ja verrattuna firokoksibiin. Budsberg ym. (2019) havaitsivat myös, että grapiprantti ei lievittänyt akuuttia niveltulehduskipua yhtä hyvin kuin karprofeeni. Tulokset viittaavat siihen, että grapiprantti ei ole kipulääkkeenä yhtä tehokas kuin perinteiset NSAID:t.

Farmakokineettisten tutkimusten mukaan grapiprantti imeytyy nopeasti ruuansulatuskanavasta (Łebkowska-Wieruszewska ym. 2017, Heit ym. 2021). Veressä se kulkeutuu enimmäkseen proteiineihin sitoutuneena (Nagahisa ja Okumura 2017). Se

eliminoituu nopeasti ($t_{1/2} = 6$ h) (Nagahisa ja Okumura 2017) ja biologinen hyötyosuus noin 59,1 %, kun grapiprantti annetaan ruokitulle koiralle (Łebkowska-Wieruszewska ym. 2017). Łebkowska-Wieruszewska ym. (2017) havaitsivat, että lääkkeen antaminen ruokitulle koiralle alentaa grapiprantin hyötyosuutta, alentaa maksimipitoisuutta veressä ja hidastaa maksimipitoisuuden saavuttamista, mutta tästä tarvitaan vielä lisätietoa. Valmisteyhteenvedon mukaan lääke tulisi antaa koiralle ennen ruokintaa.

Grapiprantin turvallisuutta pitkäaikaiskäytössä on tutkittu vielä verrattain vähän. Koirille arvioitua kliinistä annosta 2 mg/kg käyttämällä lääkeaineen turvallisuus on todettu 28 vuorokauden mittaisessa turvallisuustutkimuksessa (Rausch-Derra ym. 2016). Yhdeksän kuukauden mittaisessa tutkimuksessa kerran päivässä annosteltu grapiprantti (annoksilla 1, 6 ja 50 mg/kg) ei aiheuttanut vakavia haittavaikutuksia terveille koirille (Rausch-Derra ym. 2015). Yleisimpiä haittoja, joita on yhdistetty grapiprantin antamiseen suun kautta, ovat oksentelu, ripuli ja löysät, toisinaan veriset ulosteet (Rausch-Derra ym. 2015, 2016, Heit ym. 2021). Nämä haittavaikutukset olivat tutkimuksissa lieviä ja itsestään rajoittuvia. Rausch-Derra ym. (2015) havaitsivat lisäksi lievää laskua seerumin proteiinikonsentraatiossa suositusta suuremmilla annoksilla, joihin ei kuitenkaan liittynyt kliinisesti merkityksellisiä löydöksiä. Näiden tutkimusten perusteella voisi olettaa, että grapiprantin turvallisuusmarginaali on varsin laaja eikä huomattavakaan suositusannoksen ylittäminen aiheuta vakavia haittoja.

Grapiprantin turvallisuutta on lisäksi tutkittu ABCB1-mutaation (tunnetaan myös MDR1-mutaationa) suhteen homotsygooteilla koirilla (Heit ym. 2021). ABCB1 -mutaation suhteen homotsygooteilla koirilla esiintyy alttiutta tiettyjen lääkeaineiden haittavaikutuksille, koska ABCB1 -geenin koodaaman P-glykoproteiinin mutaation vuoksi niillä esiintyy poikkeavaa aineiden kulkeutumista veriaivoesteen läpi sekä heikentynyttä sapon kautta tapahtuvaa vierasaineiden eritystä (Coelho ym. 2009). Heitin ym. (2021) tutkimuksessa grapiprantin huippupitoisuus plasmassa nousi niillä korkeammaksi (C_{max} 5,2 µg/ml) ja verenkiertoon päätyi enemmän lääkeainetta (AUC 17,6 µg/ml) verrattuna Łebkowska-Wieruszewska ym. (2017) tutkimuksen koiriin, joilla saatiin samalla annoksella ja antoreitillä C_{max} 1,6 µg/ml ja AUC 4,8 µg/ml. Tämän perusteella olisi odotettavissa, että ABCB1-positiivisilla koirilla voisi ilmetä haittavaikutuksia pienemmällä annoksella kuin aiemmissä tutkimuksissa on havaittu ja siksi annostusta suositellaan säädettävän ABCB1-mutaation omaavilla koirilla siten, että ABCB1-

heterotsygooteille aloitusannos olisi 25 % alempi ja homotsygooteilla 50 % alempi kuin kliininen annos (Heit ym. 2021).

Koska grapiprantin vaikutus kohdistuu prostaglandiinireseptorin inhibitioon, sen arvellaan aiheuttavan vähemmän muille NSAID:eille tyypillisiä prostanoidituotannon inhibitioon liittyviä haittavaikutuksia (De Vito ym. 2016). Tähän mennessä tehtyjen tutkimusten perusteella arvellaan, että grapiprantti voisi olla pitkäaikaiskäytössä turvallisempi kuin COX-entsyymiä estävät lääkkeet.

3.2 Muut tulehduskipuun vaikuttavat lääkkeet

Parasetamoli ja metamitsoli ovat vaikutusmekanismeiltaan huonommin tunnettuja, ja niiden luokittelu kirjallisuudessa vaihtelee lähteen mukaan. Joissakin lähteissä ne luetaan NSAID:eiksi niiden COX-entsyymeihin kohdistuvien vaikutusten vuoksi. Joissakin lähteissä niitä ei pidetä varsinaisina NSAID:eina, koska niillä on myös muita vaikutusmekanismeja ja ne käyttäytyvät elimistössä eri tavoin kuin perinteiset COX-entsyymejä estävät NSAID:t.

3.2.1 Parasetamoli

Eläimillä parasetamolia käytetään osana multimodaalista kivunhoitoa ja tapauksissa, joissa NSAID:t ovat jostakin syystä kontraindikoituja (Bello ja Dye 2023). Koirille myyntiluvallista valmistetta parasetamolista ei ole, joten koirille voidaan käyttää saatavilla olevia ihmisvalmisteita. Koiralle käytetään annosta 10–15 mg/kg suun kautta kahdeksan tunnin välein, mutta kirjallisuudessa esiintyy tutkimuksia myös annosvälillä 0,2–20 mg/kg.

Parasetamolin vaikutusmekanismit eivät ole täysin selvillä, mutta sen ajatellaan vaikuttavan kipuaistimuksiin pääasiassa maksassa muodostuvan metaboliittinsa N-asyylifenolamiinin kautta (katsauksessa Ohashi ja Kohno 2020). Ennen parasetamolia pidettiin pääasiassa COX-entsyymeihin ja erityisesti COX-3:een vaikuttavana lääkeaineena, mutta nykyisin uskotaan, että sen kipua lievittävä vaikutus keskittyy keskushermostotasolle useiden eri

viestinvälitysjärjestelmien kautta (katsauksessa Ohashi ja Kohno 2020). Ihmisillä on havaittu, että se vaikuttaa keskushermostossa serotonergisen järjestelmän kautta (Pickering ym. 2006).

Koiran kivunhoitoon tehokkaasta plasmapitoisuudesta ei ole tutkittua tietoa, mutta ihmistutkimuksien perusteella arvioituna koiralla tehokas pitoisuus veressä saavutettaisiin Sartinin ym. (2021) mukaan annoksella 20 mg/kg annettuna kuuden tunnin välein. Parasetamoli imeytyy nopeasti suun kautta annettuna, ja sen hyötyosuus on hyvä riippumatta siitä, annetaanko lääke ruokinnan yhteydessä tai ilman ruokaa (Sartini ym. 2021). Puoliintumisaika on koiralla lyhyt: 10 mg/kg suonensisäisellä annoksella $t_{1/2}$ oli 2,64 h beagleilla ja 3,49 h espanjanvinttikoirilla (Serrano-Rodríguez ym. 2019).

Parasetamolin tehosta kivunhoidossa on saatavilla ristiriitaista tietoa. Myöskään sen pitkäaikaiskäytön turvallisuudesta koirilla ei ole juuri tietoa saatavilla, ja kotieläimillä sen käyttöön suhtaudutaan varauksellisesti potentiaalisen toksisuuden vuoksi. Akuutissa myrkytyksessä esiintyi koirilla oksentelua, veristä virtsaa, methemoglobinemiaa, depressiota ja naaman sekä tassujen turvotusta (Savides ym. 1984). Eläinlääkäreille tehdyn kyselytutkimuksen mukaan yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat ruuansulatuskanavaoireet ja maksatoksisuus (Bello ja Dye 2023). Yksittäisen 100 mg/kg kerta-annoksen jälkeen koirilla ei havaittu haittavaikutuksia, mutta 200 mg/kg annos aiheutti koirilla kliinisen methemoglobinemian (Savides ym. 1984). Yksi koira kuoli 500 mg/kg annoksen jälkeen (Savides ym. 1984). Kissoilla parasetamolia ei tule käyttää lainkaan, sillä myrkytysoireita esiintyy jo pienemmilläkin kerta-annoksilla (20–120 mg/kg) (Savides ym. 1984). Ihmisillä parasetamolia pidetään kuitenkin melko turvallisena kipulääkkeenä myös raskauden aikana (katsauksessa McCrae ym. 2018). Ihmisilläkään kroonisen käytön haittoja ei kovin hyvin tunneta, eikä parasetamolia pidetä kovin tehokkaana kroonisen kivun hoidossa (katsauksessa McCrae ym. 2018). Mahdollisia pitkäaikaiskäytön haittoja voisivat olla krooninen maksatoksisuus, ruuansulatuskanavaperäinen verenvuoto ja munuaistoksisuus (katsauksessa McCrae ym. 2018).

3.2.2 Metamitsoli/dipyroni

Metamitsolin eli dipyronin vaikutusmekanismi poikkeaa tyypillisille NSAID:eille ominaisesta COX-inhibitiosta, koska se ei suoraan kilpaile arakidonihapon kanssa COX-entsyymin aktiivisesta kohdasta (Pierre ym. 2007). Sen vaikutusmekanismi on osin huonommin tunnettu, mutta sen ajatellaan perustuvan sen kykyyn inhiboida COX-3-entsyymin toimintaa ja siten sen vaikutusmekanismi muistuttaisi enemmän parasetamolin vaikutusmekanismia (Chandrasekharan ym. 2002). Metamitsoli vaikuttaa myös COX-1 ja COX-2-entsyymien toimintaan, mutta ilmeisesti heikommin ja eri mekanismeilla kuin NSAID:t (Pierre ym. 2007). Lisäksi metamitsolilla on osoitettu olevan kipua lievittävää vaikutusta myös keskushermostossa kannabinoidireseptorien kautta (Escobar ym. 2012).

Metamitsoli hydrolysoituu elimistössä useiksi metaboliiteiksi, joista kahden merkittävimmän, 4-metyyliaminoantipyriinin (MAA) ja 4-aminoantipyriinin (AA), ajatellaan olevan metamitsolin kipua lievittävien vaikutusten taustalla (Pierre ym. 2007). Pierren ym. (2007) mukaan MAA inhiboi COX-entsyymien katalyyysia mahdollisesti hapetus-pelkistysreaktioiden kautta. Koiran kerta-annoksella 25 mg/kg suun kautta annosteltuna on saatu kummankin metaboliitin puoliintumisajaksi noin kuusi tuntia ($t_{1/2}$ (MAA) = 5,59 h ja $t_{1/2}$ (AA) = 6,12 h) (Giorgi ym. 2018). Näistä kahdesta MAA vaikuttaa saavuttavan huippupitoisuutensa plasmassa nopeammin kuin AA (t_{max} (MAA) = 1,9 h ja t_{max} (AA) = 6,33 h) (Giorgi ym. 2018).

Vaikka metamitsolia käytetään maailmalla monilla eläinlajeilla postoperatiivisen kivun hoitoon, siitä on varsin vähän farmakokineettisiä tutkimuksia koiralla. Sitä on kuitenkin tutkittu useilla eläinlajeilla ja sitä pidetään turvallisena ja tehokkaana lääkeaineena ja siksi sen suosio eläinten lääkinnässä on kasvanut. Varsinkin yhdistettynä muihin kipulääkkeisiin sen teho vaikuttaisi olevan hyvä. Tramadolien kanssa metamitsoli lievitti kipua syöpää sairastavilla vanhoilla koirilla ja paransi elämänlaatua kahden viikon hoitokoikeessa (Flor ym. 2013).

3.3 Glukokortikoidit

Eläinlääketieteessä yleisiä käytössä olevia glukokortikoideja ovat prednisoloni ja deksametasoni. Glukokortikoidien tulehdusta ja siihen liittyvää kipua lievittävä mekanismi perustuu niiden immuunireaktioita estäviin vaikutuksiin (katsauksessa Rhen ja Cidlowski 2005). Ne estävät immuunireaktiota vaikuttamalla DNA-tasolla solujen geenien ilmentymiseen ja osallistumalla erilaisiin solunsisäisiin toisiolähettiläisiin, joilla on erilaisia vaikutuksia soluissa (katsauksessa Rhen ja Cidlowski 2005).

Glukokortikoidit ovat tehokkaita kroonisen kivun hoidossa sairauksissa, joissa kipu johtuu tulehduksellisesta prosessista, kuten meningiiteissä ja purulihastulehduksissa (Cizinauskas ym. 2000, Foreman ja Cherubini 2021). Suoraan niveleen pistettävän triamsinolonin on havaittu vähentävän nivelrikkoon liittyvää kipua koiran nivelrikon tutkimusmallissa (Alves ym. 2021). Nivelensisäisten pistosten etuna voidaan nähdä se, että niillä voidaan saada hyvä hoitovaste harvoilla pistoskerroilla, mutta on huomioitava myös mahdolliset komplikaatiot, kuten nivelen infektoitumisen riski (Alves ym. 2021).

Glukokortikoidit ovat tärkeitä myös muissa elimistön viestinvälitysjärjestelmissä kuin immuunireaktioiden säätelyssä, joten niillä on suurilla annoksilla ja pitkillä hoitjaksoilla useita kliinisesti merkityksellisiä haittavaikutuksia, kuten immuunipuolustuksen heikkeneminen, lihaskato, luukato, kasvun heikkeneminen, ruuansulatuskanavan verenvuoto, mahahaavojen yleistyminen, kohonnut verenpaine ja elimistön oman glukokortikoidituotannon heikkeneminen (katsauksessa Rhen ja Cidlowski 2005). Prednisolonia pitkään käytettäessä (4–20 kuukautta) koirilla esiintyi tavallisia glukokortikoidien haittavaikutuksia, joita olivat lisääntynyt juominen ja virtsaaminen, lisääntynyt ruokahalu ja painon nousu (Cizinauskas ym. 2000). Annosta alentamalla vasteen mukaan voidaan kuitenkin vaikuttaa haittojen esiintymiseen (Foreman ja Cherubini 2021). Myös antoreitin valinnalla voisi vähentää haittoja hyödyntämällä paikallista annostelua systeemisen annostelun sijaan.

3.4 Opioidit

3.4.1 Yleistä

Opioidit jakautuvat täysagonisteihin, osittaisagonisteihin ja antagonisteihin sen mukaan, miten ne sitoutuvat opioidireseptoreihin (μ -, κ - ja δ - alatyypit) (KuKanich ja Papich 2018). Monia synteettisiä opioidivalmisteita käytetään eläinlääketieteessä kivun hoitoon ja anestesiatoimenpiteissä yhdessä rauhoitus- ja nukutusaineiden kanssa. Vaikka opioideja ja niiden kaltaisesti vaikuttavia aineita käytetään vastaanotoilla paljon, käytännössä niiden hyödyntäminen kroonisen kivun hoidossa on hyvin rajallista, koska opioidit luetaan huumausaineiksi ja niitä koskee huumausainelainsäädäntö. Huumausaineita ei saa luovuttaa eläimen omistajalle tai haltijalle (MMMä 14/17 2 luku 3 kohta). Tästä syystä opioideja ei ole käytännössä mahdollista käyttää kroonisen kivun hoitoon, sillä yleensä lääkkeitä täytyy silloin voida luovuttaa eläinten omistajille.

3.4.2 Vaikutusmekanismi ja haittavaikutukset

Erityyppisiä opioidireseptoreja on aivoissa sekä selkäytimen dorsaalisarven hermosoluissa, mutta myös perifeerisissä kudoksissa, kuten nivelissä (KuKanich ja Papich 2018). Opioidin sitoutuminen reseptoriin aiheuttaa G-proteiinivälitteisen signaaliketjun, jonka seurauksena kaliumkanavat aktivoituvat ja kalsiumkanavien toiminta estyy. Näiden solukalvon toimintamuutosten seurauksena kipuviestien eteneminen hermosolusta toiseen estyy ja kipuviesti ei päädy aivoihin asti (KuKanich ja Papich 2018, katsauksessa Domínguez-Oliva ym. 2021).

Opioideille tyypillisiä farmakokineettisiä ominaisuuksia ovat lyhyet puoliintumisajat, tehokas imeytyminen useilla antoreiteilla, suuri jakautumistilavuus elimistössä sekä korkea maksapuhdistuma (KuKanich ja Papich 2018). Huomattavan ensikierron metabolian vuoksi niillä on yleisesti melko huono hyötyosuus suun kautta annosteltuna (KuKanich ja Papich 2018).

Tyypilliset opioidien haittavaikutukset ovat melko vähäisiä terveillä eläimillä, kun käytetään suositusannoksia ja käyttö onkin melko turvallista. Haittavaikutuksiin kuuluvat muun muassa hengitystehon heikkeneminen, suoliston motiliteetin heikkeneminen, pahoinvointi ja oksentaminen sekä sedaatio (KuKanich ja Papich 2018). Opioideja käytetään usein eläinten rauhoituksessa, joten niiden aiheuttama sedaatio on usein toivottu vaikutus. Jos niiden avulla haluttaisiin hoitaa pelkästään kipua, olisi sedaatio koiran ja sen omistajan arkielämän kannalta haitta. Toleranssin kehittyminen ja mahdolliset vieroitusoireet lääkityksen loputtua ovat seikkoja, joiden vuoksi opioidit eivät käytännössä toimi pidempiaikaisessa eläinten lääkinnässä (KuKanich ja Papich 2018). Kroonisen kivun hoidossa opioidit eivät yksinään ole toimiva ratkaisu, mutta niitä voidaan kuitenkin hyödyntää yhteiskäytössä muiden lääkkeiden kanssa (KuKanich ja Papich 2018).

3.4.3 Buprenorfiini

Buprenorfiinista on koiralle Suomessa myyntiluvallisia valmisteita vain rauhoitusta ja lyhytaikaista kivunhoitoa varten. Injektiovalmisteet annostellaan koiralle joko laskimoon, lihakseen tai nahan alle annoksella 10–40 µg/kg 4–8 tunnin välein (KuKanich ja Papich 2018). Tällaisella pistoksella voitaisiin helpottaa akuuttia kipukohtausta käytännössä. Kroonisen kivun kannalta olisi kuitenkin hyötyä pitkävaikutteisesta valmisteesta. Pitkävaikutteisesta buprenorfiinista on tehty koirilla joitakin tutkimuksia, mutta valmistetta ei ole Suomessa käytössä. Pitkävaikutteisen ihon alle pistettävän buprenorfiinivalmisteen t_{max} oli 8 h ja $t_{1/2}$ oli keskimäärin 12,74 h annoksella 0,2 mg/kg (Barletta ym. 2018). Barletta ym. (2018) arvioivat, että pistoksen jälkeinen lääkkeen plasmapitoisuus riittäisi kliinisen tehon saavuttamiseen kivunhoidossa, mutta varsinaista tutkimusta valmisteen tehosta kivun lievittämisessä koirilla ei ole tehty.

Lisäksi on tutkittu transdermaalivalmistetta, kipulaastaria, jonka teho on arvioitu terveillä koirilla riittäväksi kokeellisesti aiheutetun kivun hoidossa (Pieper ym. 2011). Laastarin kipua lievittävä vaikutus alkoi koirilla viiveellä, mutta kesti 72 h laastarin asettamisesta sen poistoon asti (Pieper ym. 2011). Postoperatiivisen kivun hoidossa transdermaalivalmiste on todettu yhtä tehokkaaksi kuin perinteinen injektioivava valmiste (Galosi ym. 2022).

Buprenorfiinin tyypilliset haitat ovat samoja kuin opioideilla yleensä, mutta koska se on osittaisagonisti, sen haittavaikutukset ovat lievempiä kuin täysagonisteilla (Barletta ym. 2018). Barletta ym. (2018) havaitsivat koirilla sivuvaikutuksina lievää sedaatiota, sydämen harvalyöntisyyttä, ruumiinlämmön laskua ja ruokahaluttomuutta. Transdermaalivalmiste todettiin koiralla hyvin siedetyksi eikä merkittäviä haittoja esiintynyt (Pieper ym. 2011). Kuitenkin väärinkäyttöriskin vuoksi buprenorfiinia ei voi hyödyntää kroonisen kivun hoidossa muuten kuin korkeintaan akuutin kipukohtauksen hoitoon eläinlääkärin vastaanotolla, sillä sitä ei saa luovuttaa eläimen omistajalle.

3.4.4 Fentanyyli

Fentanyyliä käytetään koirilla sekä kirurgian aikaiseen kivunhallintaan, mutta myös transdermaalivalmisteena lähinnä postoperatiivisen kivun hoidossa.

Koirilla fentanyylilaastari on todettu tehokkaaksi kirurgian jälkeisen kivun hoidossa (Bellei ym. 2011, Cicirelli ym. 2022). Freise ym. (2012) tutkivat koirilla myös iholle annosteltavaa ja ihon läpi nopeasti imeytyvää transdermaaliliuosta, jolla on pitkä puoliintumisaika ($t_{1/2} = 74,0$ h, 95 % luottamusvälillä) ja jonka plasmapitoisuus pysyi korkeana jopa neljän vuorokauden ajan ($C_{max} = 1,83$ ng/ml), kun sitä annosteltiin koirille 2,6 mg/kg kerta-annoksena (Freise ym. 2012). Lintonin ym. (2012) mukaan kyseinen valmiste on teholtaan vastaava postoperatiivisen kivun hoidossa kuin päivittäiset buprenorfiinipistikset. Kuitenkaan tätä valmistemuotoa ei ole Suomessa myyntiluvallisena. Käytännössä fentanyyliä voisi käyttää kroonisella kipupotilaalla mahdollisesti akuutin läpilyöntikivun hoitoon siten, että laastari asetetaan eläinlääkärin vastaanotolla.

3.5 Tramadoli

Tramadoli on synteettinen kodeiinianalogi, jolla on heikkoa opioidiaktiivisuutta (Giorgi ym. 2009a). Sitä ei kuitenkaan Suomessa luokitella huumausaineeksi ja siksi sitä voi luovuttaa koirien omistajille, joten sen käyttö koirien kotiolosuhteissa on mahdollista. Lisäksi

tramadolilla on muitakin vaikutusmekanismeja, sillä se estää serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinottoa laskevista hermoradoissa (katsauksessa Domínguez-Oliva ym. 2021, Giorgi ym. 2009a). Tramadolista on olemassa koirille myyntiluvallinen valmiste, jota annetaan annoksella 2–4 mg/kg suun kautta kahdeksan tunnin välein.

Suun kautta saadun kerta-annoksen 4 mg/kg jälkeen tramadoli imeytyi nopeasti ja saavutti maksimipitoisuutensa varsin nopeasti terveillä beagleilla (Giorgi ym. 2009b). Tramadolin imeytymisen $t_{1/2}$ oli 0,79 h ja eliminaation $t_{1/2}$ oli 2,19 h, joten se imeytyi nopeammin kuin mitä se poistuu elimistöstä (Giorgi ym. 2009b). Tramadolia voitiin havaita verenkierrossa 5–10 tuntia lääkkeen annon jälkeen (Giorgi ym. 2009b). Tramadoli muunnetaan maksassa metaboliiteiksi, joista M1-metaboliitin eli O-desmetyylitramadolin on ajateltu olevan pääasiallinen aktiivinen metaboliitti. Koirilla tehdyissä farmakokineettisissä tutkimuksissa (Giorgi ym. 2009a, b) on kuitenkin havaittu ihmistutkimuksiin verrattuna erilaisia metaboliittien konsentraatioita, ja koirilla näyttääkin siltä, että M1:n sijaan vaikutusten kannalta merkittävämpiä metaboliitteja olisivat M2 (N-desmetyylitramadoli) ja M5 (didesmetyylitramadoli). Giorgin ym. (2009a) tutkimuksessa M1-metaboliittia ei edes havaittu kuin yhdellä koiralla kuudesta. Lisäksi kipua lievittävää vaikutusta havaittiin greyhondeilla, vaikka M1-metaboliitin konsentraatio oli hyvin alhainen (KuKanich ja Papich 2011). Koska tramadolien metabolia on koiralla erilaista kuin ihmisellä (Giorgi ym. 2009b), eivät tramadolien käytöstä tehdyt ihmistutkimukset ole suoraan sovellettavissa koiriin, kun pohditaan sen hyödyntämistä koirien kroonisen kivun hoidossa.

Tramadolia on tutkittu enemmän postoperatiivisen kivun hoidossa kuin kroonisen kivun hoidossa. Kokeellisesti aiheutetun akuutin kivun lievittämisessä tramadoli todettiin tehokkaaksi terveillä greyhondeilla keskimääräisellä kerta-annoksella 9,9 mg/kg (KuKanich ja Papich 2011). Kirurgian jälkeen tramadoli oli yksinään tehokas postoperatiivisen kivun hallinnassa annoksella 3 mg/kg kahdeksan tunnin välein annosteltuna, ja yhdessä meloksikaamin kanssa vaikutus alkoi nopeammin (Teixeira ym. 2013). Multimodaalisessa kivunhoidossa tramadolien, metamitsolin ja meloksikaamin tai karprofeenin yhdistelmä oli tehokas kohtalaisen tai vakavan kroonisen kivun hoidossa syöpää sairastavilla vanhoilla koirilla (Flor ym. 2013). 28 vuorokauden mittaisella tutkimusjaksolla tramadoli (5 mg/kg kerran päivässä) yhdessä ketoprofeenin (0,25 mg/kg kerran päivässä) kanssa oli tehokas nivelrikkoa

sairastavilla koirilla (Monteiro ym. 2019). Budsbergin ym. (2018) mukaan tramadoli ei kuitenkaan ole yksin käytettynä tehokas kroonisen kivun hoidossa. Täten tieto tramadolिन tehosta on ristiriitaista. Tramadoli vaikuttaa tutkimusten perusteella olevan toimiva osa multimodaalista kivunhoitoa yhdessä NSAID:ien kanssa käytettynä.

Koirilla tehdyissä farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ilmennyt kliinisiä haittavaikutuksia, kun tramadolia annosteltiin kerta-annoksena greyhoundeille keskimäärin 9,9 mg/kg (Kukanich ja Papich 2011) ja beagleille 4 mg/kg (Giorgi ym. 2009b). McMillan ym. (2008) havaitsivat yhdellä koiralla tramadolिन (4 mg/kg) laskimoon annostelun jälkeen pahoinvointia ja kuolaamista. Sedaatiovaikutus lisääntyi annosvasteisesti laskimoon annettaessa, mutta yhdelläkään koiralla ei havaittu sedaatiota enää yli kaksi tuntia annostelun jälkeen (McMillan ym. 2008). Eskafianin ym. (2017) mukaan tramadolilla ja tramadoli-meloksikaami-yhdistelmällä (tramadoli 4-5 mg/kg, meloksikaami 0,2 mg/kg ja 0,1 mg/kg) voi olla potentiaalisesti mahan seinämää ärsyttäviä ominaisuuksia, sillä kymmenen päivän ajan annosteltuna tramadoli, meloksikaami, ja nämä kaksi lääketä yhdessä aiheuttivat mahan limakalvoille muutoksia kolmen viikon seurannan aikana. Kuitenkaan kymmenen päivän lääkitysjakson jälkeen ei havaittu koirilla merkitseviä kliinisiä oireita, joten ainakin lyhytaikaisessa käytössä tramadolिन käyttö yksin tai NSAID:n kanssa on turvallista (Eskafian ym. 2017). Monteiro ym. (2019) eivät havainneet vakavia sivuvaikutuksia 28 vuorokauden mittaisessa tutkimuksessaan. Yli 28 vuorokauden kestävästä käytöstä ei ole tutkimuksia koiralla, joten tramadolिन pitkäaikaisista haitoista ja tehosta tarvitaan lisää tietoa.

3.6 NMDA-reseptoriantagonistit

N-metyyli-D-aspartaattireseptorit (NMDA-reseptorit) ovat hermosolujen pinnalla esiintyviä glutamaattireseptoreja, joiden aktivaatio lisää hermosolujen eksitatorista aktiivisuutta (katsauksessa Li ym. 2019). NMDA-reseptorien aktivoituminen on keskeinen mekanismi solujen pitkäkestoisen aktivaation synnyssä, joten ne ovat olennaisia sentraalisen herkistymisen ja kroonisen kipuaistimuksen kannalta (katsauksessa Li ym. 2019). NMDA-reseptoriantagonistit estävät eksitatoristen välittäjäaineiden sitoutumista NMDA-

reseptoreihin ja siten estävät ionivirtoja hermosoluissa, täten vähentäen hermosolujen aktiivisuutta erityisesti aivoissa (Posner 2018).

NMDA-reseptoriantagonisteihin kuuluvia lääkkeitä ovat muun muassa ketamiini ja amantadiini. Ketamiini on yleisesti käytössä injektoitavana anesteettina eläinlääketieteessä. Amantadiinista on olemassa suun kautta annosteltava valmiste, jota aiemmin käytettiin koirilla kroonisen kivun hoitoon, mutta nykyään sitä ei kuitenkaan enää saa määrätä eläimille ollenkaan edes erityisluvalla sen antimikrobisten ominaisuuksien vuoksi (Komission täytäntöönpanoasetus (EU) 2022/1255).

3.7 Antikonvulsantit

3.7.1 Gabapentiini

Gabapentiinia on saatavilla koirille useana erityislupavalmisteenä (Fimea 2023). Se kuuluu antikonvulsantteihin eli epilepsia-kohtauksia estäviin lääkkeisiin, mutta sitä käytetään myös kipulääkkeenä erityisesti kroonisen neuropaattisen kivun hoidossa (katsauksessa Di Cesare ym. 2023). Tähän mennessä gabapentiinistä tehty tutkimus eläimillä pohjautuu pääosin kliiniseen käyttöön epilepsialääkkeenä ja ahdistuksen lievittämiseen stressaavissa tilanteissa, ja tutkimusta kivun hoidon näkökulmasta on vähän (katsauksessa Di Cesare ym. 2023). Farmakokineettistä tutkimusta on tehty melko vähän koirilla. Gabapentiinin vaikutusmekanismi neuropaattisen kivun hoidossa ei ole tarkasti selvillä, mutta sen vaikutuksen uskotaan perustuvan siihen, että se sitoutuu presynaptisten hermosolujen kalsiumkanaviin ja estää niiden avautumisen ja siten estää eksitoivien hermovälittäjäaineiden vapautumista synapseissa (Kukanich ja Cohen 2011, katsauksessa Di Cesare ym. 2023).

Koiralla käytetään annosta 10–20 mg/kg suun kautta kahdeksan tunnin välein (Kukanich ja Cohen 2011, Ruel ym. 2020). Annoshaarukka on kuitenkin melko laaja, ja neuropaattiseen kipuun lääkitys suositellaan aloittamaan annoksella 5–15 mg/kg suun kautta 12 tunnin välein, ja annosta voi nostaa 40 mg/kg asti (katsauksessa Di Cesare ym. 2023). Greyhoundeilla tehdyissä tutkimuksissa annoksilla 10 mg/kg ja 20 mg/kg gabapentiinin puoliintumisaika oli

lyhyt, 3,25 h ja 3,41 h, ja suun kautta annostelun jälkeen se saavutti suurimman plasmapitoisuutensa ($C_{max} = 8,54 \mu\text{g/ml}$ ja $13,22 \mu\text{g/ml}$) kahden tunnin kuluessa (KuKanich ja Cohen 2011). Se erittyy pääasiassa virtsaan, eikä ruokinta vaikuta merkitsevästi sen imeytymiseen (Radulovic ym. 1995). Sen sitoutuminen plasman proteiineihin on heikkoa eikä se juuri vaikuta maksan entsyymien toimintaan (Radulovic ym. 1995).

Gabapentiiniä on tutkittu kipulääkkeenä lähinnä multimodaalisessa kivunhoidossa, ja sen tehosta yksinään ei ole paljonkaan tietoa. Davis ym. (2020) havaitsivat retrospektiivisessä tutkimuksessaan, että 97,9 % gabapentiiniä krooniseen kipuun saavista koirista sai myös jotain muuta kipulääkettä, yleisimmin NSAID:ia. Multimodaalisessa kivunhoidossa gabapentiinin, amitriptyliinin ja firokoksibin tai prednisonin yhdistelmä lievitti nivelrikkokipua ja paransi elämänlaatua koirilla (Brioschi ym. 2020). Ruel ym. (2020) totesivat lääkityksen parantavan koirien elämänlaatua, kun koiria lääkittiin viikon jaksoissa joko lumelääkkeellä, gabapentiinillä tai sekä gabapentiinillä että meloksikaamilla. Plessasin ym. (2015) mukaan gabapentiinin yhteiskäyttö karprofeenin kanssa paransi elämänlaatua koirilla, jotka kärsivät chiari-syndrooman ja syringomyelian aiheuttamasta kivusta.

Gabapentiinin vakavat haittavaikutukset ovat harvinaisia, ja useimmiten haittoina esiintyy uneliaisuutta ja ataksiaa (Papich 2018). Plessas ym. (2015) raportoivat gabapentiiniä ja karprofeenia saaneilla koirilla sedaatiota, lisääntynyttä ruokahalua, ruuansulatuskanavaoireita ja syömättömyyttä kuuden viikon mittaisessa hoitokokeessa. Retrospektiivisessä tutkimuksessa gabapentiinilääkityksellä olevista koirista 10,8 % (26/240) esiintyi lieviä sivuvaikutuksia, kuten sedaatiota (Davis ym. 2020).

3.7.2 Pregabaliini

Pregabaliini muistuttaa rakenteellisesti gabapentiiniä ja se vaikuttaa samankaltaisesti kalsiumkanaviin (katsauksessa Moore 2016). Sitä on koirilla tutkittu lähinnä neuropaattisen kivun hoidossa. Sen farmakokinetiikkaa on tutkittu varsin vähän. Terveillä labradorinnoutajilla 4 mg/kg suun kautta saadun kerta-annoksen jälkeen pregabaliini saavutti suurimman

plasmapitoisuutensa ($C_{\max} = 7,15 \mu\text{g/ml}$) nopeasti ($t_{\max} = 1,5 \text{ h}$) ja sen eliminaation puoliintumisaika oli 6,90 tuntia (Salazar ym. 2009).

Pregabaliini lievitti neuropaattista kipua syringomyeliasta kärsivillä koirilla, kun lääkettä annettiin koirille 5 mg/kg suun kautta 12 tunnin välein 14 +/- 4 vuorokauden ajan (Sanchis-Mora ym. 2019). Myös Troefner ym. (2020) totesivat pregabaliinin olevan tehokas neuropaattisen kivun hoidossa koirilla.

Yleisimmät raportoidut pregabaliinin haittavaikutukset olivat lisääntynyt ruokahalu ja ohimenevä ataksia, kun neuropaattisesta kivusta kärsivät koirat saivat pregabaliinia annoksella 13–19 mg/kg suun kautta kahdesti vuorokaudessa 25 vuorokauden ajan. (Troefner ym. 2020). Pienemmällä annoksella, 5 mg/kg, pregabaliini oli hyvin siedetty ja koirilla havaittiin satunnaisesti vain lievää sedaatiota (Sanchis-Mora ym. 2019).

3.8 Monoklonaaliset vasta-aineet

3.8.1 Yleistä

Monoklonaaliset vasta-aineet ovat sekä ihmis- että eläinlääketieteessä melko uusia kivun hoidossa. Ne ovat biologisista lähteistä eristettyjä tekijöitä, jotka sitoutuvat valikoivasti tiettyyn kohteeseen (katsauksessa Enomoto ym. 2019). Monoklonaalisen vasta-aineen käyttö vaatiikin kullekin eläinlajille kehitetyn lajispesifisen vasta-aineen, jotta riski immuunivälitteisille reaktioille olisi mahdollisimman pieni (katsauksessa Enomoto ym. 2019).

Kivun hoitoon kehitettyjen monoklonaalisten vasta-aineiden vaikutus perustuu siihen, että ne sitoutuvat hermokasvutekijään (nerve growth factor, NGF), ja estävät NGF-välitteistä viestintää hermosoluissa (Mantyh ym. 2011). Kipuärsyke saa perifeeriset kudokset erittämään NGF:ää (katsauksessa Enomoto ym. 2019). Isolan ym. (2011) mukaan NGF:n pitoisuus on suurempi nivelrikosta kärsivien kuin terveiden koirien nivelnesteessä. NGF aiheuttaa kipuviestiä vievän hermosolun toiminnallisia muutoksia, mikä johtaa kipusignaalin voimistumiseen kipuradassa, kun viesti saapuu selkäytimen takasarveen (katsauksessa

Enomoto ym. 2019). Lisäksi NGF lisää kipuaistimusta voimistavien hermovälittäjäaineiden ja tulehdusvälittäjäaineiden eritystä, mikä lisää perifeeristä herkistymistä (katsauksessa Enomoto ym. 2019). NGF:n merkitys ainakin nivelrikkokivun synnyssä, mutta luultavasti myös muun tyyppisen kroonisen kivun synnyssä, tekee siitä sopivan kohteen lääkitsemiselle.

3.8.2 Bedinvetmabi

Bedinvetmabi on spesifisti koirille kehitetty monoklonaalinen vasta-aine ja se on koirien kivunhoidon uusimpia tulokkaita. Bedinvetmabin kliininen annos koirille on 0,5–1,0 mg/kg ja se annostellaan kerran kuukaudessa pistoksena ihon alle (Corral ym. 2021). Bedinvetmabin odotetaan käyttäytyvän ja eliminoituvan elimistössä kuten elimistön itse tuottamat vasta-aineet (Krautmann ym. 2021). Bedinvetmabi saavutti koirilla suurimman seerumipitoisuutensa seitsemän vuorokauden kuluessa ja sen puoliintumisaika elimistössä oli noin 12 vuorokautta (Krautmann ym. 2021). Nivelrikkokivun hoidossa bedinvetmabi on osoittautunut tehokkaaksi kolmen kuukauden mittaisessa kenttätutkimuksessa (Corral ym. 2021, Michels ym. 2023).

Corral ym. (2021) eivät havainneet vakavia bedinvetmabista johtuvia sivuvaikutuksia yhdeksän kuukauden mittaisessa tutkimuksessa. Myös Michels ym. (2023) totesivat bedinvetmabin olevan turvallinen pitkällä aikavälillä käytettynä (3–6 kuukautta). Yleisin havaittu sivuvaikutus oli lievä ja ohimenevä paikallinen pistoskohdan reaktio (Corral ym. 2021). Koska bedinvetmabin käyttöä tiineillä, imettävillä tai jalostukseen käytettävillä koirilla ei ole tutkittu, ei sitä voida taata turvalliseksi näillä eläimillä (Corral ym. 2021).

Bedinvetmabin pitkäaikaiskäyttöä muiden lääkeaineiden kanssa on tutkittu vielä melko vähän. Kahden viikon ajan bedinvetmabin kanssa yhdessä käytetty karprofeeni ei aiheuttanut havaittavia haittavaikutuksia (Krautmann ym. 2021). Michelsin ym. (2023) tuoreessa kenttätutkimuksessa bedinvetmabin todettiin olevan turvallinen myös, kun bedinvetmabia saaneita koiria oli lääkitty esimerkiksi loislääkkeillä, mikrobilääkkeillä, rokotteilla, tai muilla kipulääkkeillä, kuten NSAID:illa, gabapentiinilla, opioideilla ja kortikosteroideilla.

3.9 Trisykliset masennuslääkkeet

3.9.1 Yleistä

Trisyklisiä masennuslääkkeitä käytetään masennuksen ja käytöshäiriöiden hoidon lisäksi myös kroonisen ja erityisesti neuropaattisen kivun hoitoon. Tähän ryhmään kuuluu monia lääkeaineita, kuten amitriptyliini, imipramiini, doksepiini, klomipramiini, nortriptyliini ja desipramiini (Gruen ym. 2018). Näistä amitriptyliini esiintyy eläimillä tehdyissä tutkimuksissa useimmiten, ja se on mainituista lääkeaineista ainoa, joka esiintyy koirien kivun hoitoa käsittelevissä julkaisuissa. Amitriptyliinin lisäksi imipramiinia, klomipramiinia ja doksepiinia käytetään koirilla erilaisten käytöshäiriöiden hoitoon, mutta kivun hoitoon liittyen niistä ei ole tehty tutkimuksia.

Trisyklisillä masennuslääkkeillä on elimistössä monia vaikutusmekanismeja, kuten serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäminen ja NMDA-reseptoriantagonismi (katsauksessa Moore 2016). Niiden kipua lievittävä vaikutus ei kuitenkaan ole täysin selvillä (Gruen ym. 2018). Erityisesti neuropaattisen kivun hoidossa pidetään merkittävänä, että ne voivat inhiboida erityisiä hermosoluissa esiintyviä N-tyypin kalsiumkanavia (Cardoso ym. 2022). Koirilla esiintyvä trisyklisten masennuslääkkeiden käyttö perustuu pääosin ihmistutkimuksista saatuihin tuloksiin.

3.9.2 Amitriptyliini

Amitriptyliiniä on käytetty koirilla neuropaattisen kivun hoitoon (Cashmore ym. 2009). Siitä ei kuitenkaan ole koirille myyntiluvallista valmistetta. Farmakokineettistä tutkimusta on tehty koirilla hyvin vähän ja pääasiassa tehty tutkimus keskittyy kliinisiin hoitokokeisiin ja varsinkin sellaisiin tutkimuksiin, joissa amitriptyliini on osa multimodaalista kivunhoitoa (Brioschi ym. 2020).

Amitriptyliinin on todettu imeytyvän nopeasti ruuansulatuskanavasta ($t_{\max} = 1$ h) ja poistuvan elimistöstä nopeasti ($t_{1/2} = 4,33$ h) terveillä greyhundeilla 4 mg/kg kerta-annoksen jälkeen

(Norkus ym. 2015b). Sen biologinen hyötyosuus on pieni, vain 6 % (Norkus ym. 2015a). Norkusin ym. (2015a) mukaan amitriptyliinin aktiivisen metaboliitin, nortriptyliinin muodostuminen ja poistuminen elimistöstä on hieman hitaampaa kuin amitriptyliinin, mutta silti varsin nopeaa ($t_{\max} = 2,04$ h ja $t_{1/2} = 6,20$ h). Farmakokineettistä tutkimusta tarvitaan kuitenkin lisää ja mieluiten eri koirarotujen edustajilla, sillä rotujen välillä voi olla eroja lääkeaineen metaboliassa (Norkus ym. 2015a).

Yksittäisissä tapausselostuksissa on kuvattu amitriptyliinin olleen tehokas hoito annoksella 1,1–1,3 mg/kg kahdesti päivässä suun kautta annosteltuna kahdella koirapotilaalla, jotka kärsivät eri syistä johtuvasta neuropaattisesta kivusta (Cashmore ym. 2009). Multimodaalisessa kivunhoidossa amitriptyliini voisi olla tehokas yhdessä NSAID:n, gabapentiinin ja suun kautta saatavan kannabioliöljylisän kanssa (Brioschi ym. 2020). Kuitenkaan Monteiro ym. (2018) eivät havainneet, että sekä amitriptyliinin että gabapentiinin käyttö yhdessä olisi hyödyllistä tai se saattoi jopa heikentää koirien vointia, kun osteosarkoomaa sairastavia koiria lääkittiin simikoksibilla, amitriptyliinillä ja gabapentiinillä.

Suun kautta annettuna 4 mg/kg annos amitriptyliiniä oli hyvin siedetty terveillä greyhoundeilla, mutta laskimoon annostelun jälkeen havaittiin lievää tai kohtalaista sedaatiota, ataksiaa, takykardiaa, oksentelua ja lisääntyntä ruokahalua (Norkus ym. 2015a). Suun kautta annosteltuna 7,2 mg/kg kerta-annoksen jälkeen ei esiintynyt haittavaikutuksia terveillä greyhoundeilla, kun koirat oli ruokittu ennen annostelua, mutta paastonneista koirista kaksi viidestä oksensi lääkkeen annon jälkeen (Norkus ym. 2015b). Cashmoren ym. (2009) mukaan tapausselostuksen koiralla, joka sai amitriptyliiniä kahdesti vuorokaudessa annoksella 1,3 mg/kg kolmen kuukauden ajan, ei havaittu sivuvaikutuksia. Näyttö amitriptyliinin turvallisuudesta pitkäaikaisessa käytössä koirilla on vähäistä ja lisätutkimusta tarvitaan.

3.10 Bisfosfonaatit

3.10.1 Pentosaanipolysulfaatti

Pentosaanipolysulfaatti (PPS) ei ole varsinainen kipulääke vaan nivelissä tapahtuviin muutoksiin vaikuttava yhdiste, jota käytetään monilla eläinlajeilla nimenomaan nivelrikkokivun ja ontuman hoitoon. PPS vaikuttaa nivelissä eri mekanismeilla, joista kaikki eivät ole vielä täysin selvillä, mutta sen on ajateltu vaikuttavan nivelrikkoon liittyviin ruston ja nivelnesteen muutoksiin sekä vaikuttavan verenkiertoon nivelalueilla rustonalaisessa luussa (Read ym. 1996). Francis ym. (1993) havaitsivat, että rotilla hyaluronihapon määrä nivelissä lisääntyi, kun niveliin annosteltiin PPS:ää paikallisesti. PPS:n vaikutuksia on tutkittu paljon ihmisistä ja koirista eristetyistä rustosoluissa. Sen on todettu estävän koiran luuytimeistä eristettyjen osteoklastien eli luuta hajottavien solujen toimintaa (Wijekoon ym. 2018). Ihmisen nivelestä eristetyssä nivelruston alaisessa luussa sen on havaittu vähentävän tulehdusta ja kipua välittävien tekijöiden, kuten tuumorinekroositekijän (tumor necrosis factor, TNF) ja NGF:n eritystä (Stapledon ym. 2019). PPS:n on todettu estävän myös typpioksidin, tärkeän tulehdusta edistävän yhdisteen, synteesiä koirista eristetyissä rustosoluissa (Bwalya ym. 2017).

Koirille myyntiluvallista valmistetta PPS:sta on käytetty nivelrikkopotilaiden hoidossa jo pitkään. Sitä annostellaan koirille nahanalaisena pistoksena annoksella 3 mg/kg yhteensä neljä pistosta 5–7 vuorokauden välein (Read ym. 1996).

Kliinisessä hoitokokeessa nivelrikkoa sairastavien koirien oireet, jäykkyys ja ontuminen, vähenivät selvästi neljän viikon hoitotokalla ja hoidon jälkeisen seurannan aikana verrattuna lumelääkettä saaneeseen verrokkiryhmään (Read ym. 1996). Paras hoitotulos saatiin 3 mg/kg annoksella, mutta suurempi annos, 5 mg/kg ei parantanut hoitovastetta (Read ym. 1996). Hoitovaste saatiin keskimäärin hitaasti, vasta kolmannen tai neljännen pistoksen jälkeen, ja teho säilyi vaihdellen yhdestä kuukaudesta puoleen vuoteen (Read ym. 1996).

PPS:n käytössä on raportoitu useita erilaisia haittoja, kuten oksentelua, väsymystä, alakuloisuutta ja ruokahaluttomuutta (Hannon ym. 2003). Haitat ovat kuitenkin olleet pääosin lieviä ja ohimeneviä. Tiedetään myös, että PPS altistaa verenvuodolle annostelun jälkeen, mikäli potilaalla on jokin muu verenvuodolle altistava riskitekijä. Erityisesti NSAID-lääkkeiden kanssa yhdessä käytettynä se altistaa ruuansulatuskanavan verenvuodoille (Hannon ym. 2003). Parker ym. (2022) raportoivat tapauselostuksessaan neljällä koiralla paikallista,

ohimenevää verenvuotoa kyynärpään täyhystysoperaation jälkeen, kun PPS:ia annosteltiin koirien kyynärnivelen postoperatiivisesti. Parkerin ym. (2022) kuvaamassa nivelensisäisessä annostelussa käytettiin valmisteyhteenvedon ohjeesta poikkeavaa antoreittiä ja 4,0–11,9-kertaisesti suositeltua suurempaa annosta. Matalalla annoksella (1,6 mg/kg) PPS oli hyvin siedetty koeolosuhteissa koirilla, joille annosteltiin PPS:ia joko suun kautta 17 kuukauden ajan päivittäin tai kahden viikon välein 12 kuukauden ajan nahanalaisilla pistoksilla (Simonaro ym. 2016).

4 POHDINTA

4.1 Kroonisen kivun lääkkeellisen hoidon suunnittelu ja multimodaalinen kivunhoito

Kroonisen kivun erilaiset mekanismit ja taustasyyt ovat johtaneet siihen, että meillä on tarve kehittää yhä parempia keinoja hoitaa kipua. Lisäksi ihmisten tietoisuus siitä, miten eläinten kipu ilmenee ja että kivun kokemus vaikuttaa voimakkaasti elämänlaatuun, on lisännyt eläinten omistajien ja eläinlääkärien huomiota kivunhoidon kehittämiseen. Nykyiset kivunhoitosuosituksset (AAHA) pohjautuvatkin laajempaan ajatteluun, jossa pyritään huomioimaan kivun mahdollinen ehkäisy ja ennakointi sekä multimodaalisuus (Gruen ym. 2022). Multimodaalisen kivunhoidon perustana on ensinnäkin se, että on tehokkaampaa vaikuttaa useaan mekanismiin kivun aistimisen monimutkaisessa tapahtumaketjussa (katsauksessa Ihrke 2023), mutta luultavasti myös se, että potilaan kivun laadusta tai syntymekanismista ei saada aina varmuutta. Lisäksi ennakkoinnin merkitys kroonisen kivun hoidossa on yllättävän olennaista: kun puututaan kipuun jo varhaisessa vaiheessa kroonista sairautta, voidaan vaikuttaa ennakoivasti hermoston herkistymismekanismeihin ja siten estää tai vähentää kipuaistimuksen voimistumista herkistymisen kautta (Wiese ja Yaksh 2015).

Gruenin ym. (2022) mukaan kivun ennakointi voi lähteä jo siitä, että omistajia saadaan tietoisemmiksi heidän lemmikkejään potentiaalisesti tulevaisuudessa uhkaavista kroonista kipua aiheuttavista sairauksista, jotta he osaavat huomioida niitä lemmikkien hoidossa kotona. Esimerkiksi nivelten kasvuhäiriöille alttiilla roduilla voi sopivalla ruokinnalla ja liikunnalla ehkäistä kasvuhäiriöitä ja siten nivelrikkoa. Mielestäni tätä ennakoivaa ajatusta voi soveltaa myös koirien hankinnan tasolle asti valistamalla ihmisiä erilaisista sairauksista ja tukemalla vastuullista koirien kasvatusta ja hankintaa.

Tehokas ja toimiva kivunhoitosuunnitelma on erityisen tärkeää kroonisesta kivusta kärsivillä koirilla, koska kipu pitäisi pitää hallinnassa pitkällä aikavälillä niin, ettei eläimelle aiheutuisi siitä tarpeetonta kärsimystä ja että elämänlaatu pysyisi hyvänä (Gruen ym. 2022). Muita kivunhoidon tavoitteita ovat eläimen toimintakyvyn ylläpito arjessa ja stressin vähentäminen

(Muir 2015a). Tehokas kivunhoito ja hoidon mukauttaminen voi myös mahdollistaa hermoston muokkautumisen niin, että kipujärjestelmän toiminta palautuu normaalimmaksi ja myöhemmin eläin voi jopa pärjätä vähemmällä lääkityksellä (Gruen ym. 2022).

NSAID:it ovat yleisimpiä ensilinjan lääkkeitä erityisesti nivelrikon ja muiden tuki- ja liikuntaelimestön sairauksien hoidossa (katsauksessa Ihrke 2023). NSAID:ien runsas käyttö perustuu siihen, että niistä on paljon tietoa saatavilla ja ne on monissa tutkimuksissa todettu tehokkaiksi. Niiden hyödyllisyydestä kertoo mielestäni myös se, että jatkuvasti on kehitetty lisää uusia NSAID:eja, ja uusilla lääkkeillä on pyritty vaikutuksen lisääntyvään spesifisyyteen ja turvallisuuteen. Erityisesti uusien koksibien tulo markkinoille aivan viime vuosina on tästä hyvä esimerkki. Lisäksi saatavilla olevien valmisteiden suuri määrä mahdollistaa sen, että useimmille potilaille löytyy niiden joukosta tehokas ja turvallinen lääke. Useimpien koirille tarkoitettujen NSAID:ien haittavaikutukset ovat suositusannoksilla lieviä ja myös pitkäaikaisissa turvallisuustutkimuksissa niiden hyöty-haitta-suhde on hyödyn puolella. Myös spesifisemmin EP₄-reseptoriin vaikuttava grapiprantti on osoittautunut lievän nivelrikkokivun hoidossa hyväksi vaihtoehdoksi, vaikka sen tehoa pidetään heikompana kuin COX-entsyymiä inhiboivilla NSAID:eilla (Budsberg ym. 2019, De Salazar Alcalá ym. 2019). Uusista kivunhoitoon tarkoitetuista valmisteista bedinvetmabi-pistoksia voi myös suositella nivelrikkopotilailla ensisijaiseksi hoidoksi, sillä se on todettu koirilla tehokkaaksi ja turvalliseksi (Corral ym. 2021, Michels ym. 2023) ja se on myös AAHA:n suosituksissa mainittu ensisijaiseksi hoitovaihtoehdoksi NSAID:ien ohella tai niiden sijaan (Gruen ym. 2022).

AAHA:n suositusten mukaan lääkityksen pohjaksi soveltuvat myös kortikosteroidit tai parasetamoli tapauksissa, joissa NSAID:it eivät sovellu potilaalle (Gruen ym. 2022). Glukokortikoidien kohdalla on kuitenkin huomioitava haittavaikutukset (katsauksessa Rhen ja Cidlowski 2005), ja parasetamolia käytettäessä se, että sen tehosta ei ole kovin paljon tutkittua tietoa koirilla. Nivelensisäistä kortikosteroidia suositellaan vasta toissijaiseksi lääkitysvaihtoehdoksi (Gruen ym. 2022).

Jos kroonisen kivun hoitoa tarvitsee tehostaa, lisäkivunlievitykseen soveltuvia lääkkeitä ovat monet muut tässä kirjallisuuskatsauksessa käsitellyt lääkeaineet, joiden käytössä usein sovelletaan ihmistutkimuksista saatua tietoa ja sovelletaan kaskadia (EU 2019/6, 3. jakso, 112

artikla) niiden määräämisessä. Näistä tavallisimmin praktiikassa käytetty on gabapentiini, jonka tehosta yhteiskäytössä NSAID:in kanssa on kohtalaista näyttöä (Plessas ym. 2015, Brioschi ym. 2020, Ruel ym. 2020). Muita toissijaisia lääkkeitä ovat pregabaliini, amitriptyliini ja tramadoli. Niiden tehosta olemassa oleva tieto on joko puutteellista tai ristiriitaista (Gruen ym. 2022), mutta niitäkin käytetään joskus NSAID:ien rinnalla varsinkin silloin, kun on epäily neuropaattisesta kivusta. Myös parasetamoli voi olla toissijainen lääke, joka soveltuu lisäkivunhoitoon (katsauksessa Ihrke 2023).

PPS on myös toissijainen ja lisäkivunlievitykseen soveltuva hoito, sillä vaikka se vaikuttaa spesifisti ja paikallisesti, on sen heikkoutena hitaasti alkava vaikutus (Read ym. 1996) ja se, että pistosta ei tulisi antaa silloin, kun koiralla on käytössä NSAID-lääkitys (Hannon ym. 2003). Valmisteyhteenvedon mukaan voi esiintyä lisääntynyt verenvuototaipumus tunteja pistoksen antamisen jälkeen, joten pistospäivänä tulisi jättää mahdollinen NSAID antamatta.

Opioideille ei mielestäni vaikuta tällä hetkellä olevan paikkaa kroonisen kivun hoidon suunnittelussa, sillä huumausainelainsäädäntö, väärinkäyttöriski ja suhteellisen lyhyt vaikutusaika tekevät niistä vaikeita soveltaa pitkäaikaiseen käyttöön. Niitä ei myöskään suositella pitkäaikaiseen käyttöön kroonisen kivun hoidossa (Gruen ym. 2022). Kuitenkin näkisin, että niitä voidaan hyödyntää kertaluontoisesti esimerkiksi akuutin läpilyöntikivun hoitoon eläinlääkärin vastaanotolla. Opioidien merkitys voisi olla kroonisen kivun näkökulmasta ehkäisevää hoitoa, kun hoidetaan postoperatiivista kipua. Postoperatiivisen kivun tehokas hoito kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä voitaisiin nähdä keinona hallita kroonista kipua jo ennen sen syntymistä ja kipujärjestelmän muokkautumista.

Yleisesti kirjallisuus ja tehdyt tutkimukset eri lääkeaineilla tukevat ajatusta, että tehokkaimpia ja ensisijaisia lääkeaineita ovat nivelrikon hoidossa spesifisti tulehdusreaktioon ja siihen liittyvään kipuun vaikuttavat lääkkeet, kuten NSAID:it ja bedinvetmabi. Lääkkeet, joiden käyttö perustuu ihmistutkimuksiin ja joista teho- ja turvallisuustietoa on vähemmän saatavilla, soveltuvat tapauskohtaisesti ensisijaisen hoidon rinnalle tehostamaan kivun hallintaa pitkällä aikavälillä ja laajentamaan vaikutusta useampaan kivun aistimisen vaiheeseen. Multimodaalinen näkökulma näkyy koirien kroonisen kivun hoidossa usein niin, että käytetään kahta tai useampaa eri mekanismilla vaikuttavaa lääkettä, ja lisäksi yhdistetään hoitoon ei-

lääkkeellisiä keinoja (Gruen ym. 2022). Lisäksi multimodaalisuuden etuna voidaan nähdä se, että useaan mekanismiin vaikuttaessa yksittäisen lääkkeen tarve voi vähentyä, jolloin esimerkiksi annoksen madaltaminen ja siten haittavaikutusten ehkäisy on mahdollista. Multimodaalisessa kivunhoidossa myös ei-lääkkeellisten keinojen merkitys on suuri ja niitä tulisi mahdollisuuksien mukaan käyttää erilaisten lääkitysten ohella (Muir 2015b, Gruen ym. 2022).

4.2 Haasteita koiran kroonisen kivun hoidossa

Koirien kroonisen kivun hoidon tekee haastavaksi se, että krooninen kipu ja varsinkin sen taustasyöt voivat olla vaikeita tunnistaa ja hoidon tehoa voi olla vaikeaa seurata. Kivun ja hoidon tehon arviointi on enemmän tai vähemmän riippuvaista eläinlääkärien ja koirien omistajien tekemistä subjektiivisista arvioista. Näin ollen korostuu omistajien rooli kivun tunnistamisessa, sillä hoidon onnistumisen arviointi edellyttää onnistunutta kivun merkkien seurantaa ja havainnointia (Gruen ym. 2022).

Haasteita aiheuttavat myös potilaiden ominaisuuksiin ja yksilöllisiin eroihin liittyvät tekijät. Käytännössä lääkkeiden tehoa ja turvallisuutta ei voida tyhjentävästi tutkia kaikenkattavilla tutkimuspopulaatioilla. Farmakokineettisissä tutkimuksissa käytetyt koirat ovat usein nuoria ja terveitä ja edustavat usein tiettyjä rotuja, kuten beagle (Giorgi ym. 2009b, Kim ym. 2014, Serrano-Rodríguez ym. 2019) ja greyhound (Kukanich ja Papich 2011, Norkus ym. 2015b, Morris ym. 2020), minkä vuoksi farmakokineettinen tieto lääkkeistä on tulkittava huomioiden rodunomainen metabolia. Kroonisesta kivusta kärsivät koirat ovat usein iäkkäitä ja niillä voi nuoria todennäköisemmin olla muita sairauksia ja lääkityksiä, jotka vaikuttavat esimerkiksi lääkeaineiden metaboliaan tai altistavat potilaat lääkkeiden sivuvaikutuksille. Esimerkiksi mavakoksibin kinetiikassa havaittujen yksilöllisten erojen taustalla voi olla muuttunut maksan metabolia (Cox ym. 2010b). Jotkut lääkitykset voivat myös sulkea pois osan lääkitysvaihtoehdoista. Yksittäisen potilaan voinnin ja hoitovasteen seuranta onkin tärkeää paitsi hoidon toimivuuden kannalta, myös lääkeaineiden metaboliaan liittyvien yksilöllisten erojen vuoksi.

Haasteena voidaan nähdä myös omistajan ja koiran hoitomyöntyvyys ja sitoutuneisuus lääkitykseen ja hoidon seurantakäynteihin. Kipulääkkeiden joukossa on paljon vaihtoehtoja sen suhteen, kuinka usein ja millä tavalla lääkettä annostellaan. Päivittäisestä annostelusta esimerkkejä ovat karprofeeni (Vasseur ym. 1995) ja robenakoksibi (King ym. 2009), mutta joillekin omistajille ja koirille voi sopia paremmin harvemmin annosteltava enflikoksibi (Cendrós ym. 2022) tai mavakoksibi (Cox ym. 2010a). Kuukausittainen pistohoito bedinvetmabilla (Corral ym. 2021) voi olla jollekin sopiva vaihtoehto, minkä lisäksi säännöllinen käynti vastaanotolla voidaan nähdä toisaalta etuna potilaan seurannan näkökulmasta, toisaalta haittana, mikäli omistaja kokee käynnit rasitteeksi tai koira pelkää voimakkaasti vastaanotolla.

Muiden lääkkeiden kuin NSAID:ien farmakokinetiikasta, tehosta ja turvallisuudesta on vielä varsin vähän tutkimustietoa koirien kroonisen kivun hoidossa, joten niiden käyttö perustuu lähinnä ihmisten ja muiden eläinlajien osalta tehtyihin tutkimuksiin ja hoitokokeiluihin. Tämän vuoksi niiden tehoa ja turvallisuutta on vaikea ennustaa, mikä hankaloittaa niiden käyttöä koirilla. Myös lääkkeiden pitkäaikaisesta yhteiskäytöstä on vähän tutkimusta. Lisätietoa tarvitaan erityisesti monen lääkkeen samanaikaisesta käytöstä eri syistä johtuvan kroonisen kivun hoidossa ja siitä, miten muut pitkäaikaissairaudet vaikuttavat krooniseen kipuun ja sen hoitoon koirilla. Lääkkeiden tutkimuksen haasteista huolimatta hoitokokeita ja populaatiofarmakokineettistä tutkimusta tarvitaan, jotta saadaan monipuolisempaa tietoa jo käytössä olevista lääkkeistä.

5 LÄHTEET

Alves JC, Santos A, Jorge P, Lavrador C, Carreira LM. Intraarticular triamcinolone hexacetonide, stanozolol, Hylan G-F 20 and platelet concentrate in a naturally occurring canine osteoarthritis model. *Sci Rep* 2021, 11:3118. DOI: 10.1038/s41598-021-82795-z.

Autefage A, Palissier FM, Asimus E, Pepin-Richard C. Long-term efficacy and safety of firocoxib in the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec* 2011, 168:617. DOI: 10.1136/vr.d1456.

Barletta M, Ostenkamp SM, Taylor AC, Quandt J, Lascelles BDX, Messenger KM. The pharmacokinetics and analgesic effects of extended-release buprenorphine administered subcutaneously in healthy dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2018, 41:502—512.

Bellei E, Roncada P, Pisoni L, Joechler M, Zaghini A. The use of fentanyl-patch in dogs undergoing spinal surgery: plasma concentration and analgesic efficacy. *J Vet Pharmacol Ther* 2011, 34:437—441.

Bello AM, Dye C. Current perceptions and use of paracetamol in dogs among veterinary surgeons working in the United Kingdom. *Vet Med Sci* 2023, 9:679—686.

Brioschi FA, Di Cesare F, Gioeni D, Rabbogliatti V, Ferrari F, D'Urso ES, Amari M, Ravasio G. Oral transmucosal cannabidiol oil formulation as part of a multimodal analgesic regimen: effects on pain relief and quality of life improvement in dogs affected by spontaneous osteoarthritis. *Animals* 2020, 10:1505. DOI: 10.3390/ani10091505.

Brown DC, Boston RC, Coyne JC, Farrar JT. Ability of the Canine Brief Pain Inventory to detect response to treatment in dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med A* 2008, 233:1278—1283.

Budsberg SC, Torres BT, Kleine SA, Sandberg GS, Berjeski AK. Lack of effectiveness of tramadol hydrochloride for the treatment of pain and joint dysfunction in dogs with chronic osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc* 2018, 252:427—432.

Budsberg SC, Kleine SA, Norton MM, Sandberg GS. Comparison of two inhibitors of E-type prostanoid receptor four and carprofen in dogs with experimentally induced synovitis. *Am J Vet Res* 2019, 80:1001—1006.

Busch U, Schmid J, Heinzl G, Schmaus H, Baierl J, Huber C, Roth W. Pharmacokinetics of meloxicam in animals and the relevance to humans. *Drug Metab Dispos* 1998, 26:576—584.

Bwalya EC, Kim S, Fang J, Wijekoon HMS, Hosoya K, Okumura M. Pentosan polysulphate inhibits IL-1 β -induced iNOS, c-Jun and HIF-1 α upregulation in canine articular chondrocytes. *PLoS One* 2017, 12: e0177144. DOI: 10.1371/journal.pone.0177144.

Cardoso FC, Schmit M, Kuiper MJ, Lewis RJ, Tuck KL, Duggan PJ. Inhibition of N-type calcium ion channels by tricyclic antidepressants – experimental and theoretical justification for their use for neuropathic pain. *RSC Med Chem* 2022, 13:183—195.

Cashmore RG, Harcourt-Brown TR, Freeman PM, Jeffery ND, Granger N. Clinical diagnosis and treatment of suspected neuropathic pain in three dogs. *Aust Vet J* 2009, 87:45—50.

Cendrós JM, Salichs M, Encina G, Vela JM, Homedes JM. Pharmacology of enflicoxib, a new coxib drug: efficacy and dose determination by clinical and pharmacokinetic-guided approach for the treatment of osteoarthritis in dogs based on an acute arthritis induction model. *Vet Med Sci* 2022, 8:31—45.

Cicirelli V, Aiudi GG, Mrenoshki D, Lacalandra GM. Fentanyl patch versus tramadol for the control of postoperative pain in canine ovariectomy and mastectomy. *Vet Med Sci* 2022, 8:469—475.

Cizinauskas S, Jaggy A, Tipold A. Long-term treatment of dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis: clinical, laboratory and therapeutic results. *J Small Anim Pract* 2000, 41:295—301.

Coelho JC, Tucer R, Mattoon J, Roberts G, Waiting DK, Mealey KL. Biliary excretion of technetium-99m-sestamibi in wildtype dogs and in dogs with intrinsic (ABCB1-1Delta mutation) and extrinsic (ketoconazole treated) P-glycoprotein deficiency. *J Vet Pharmacol Ther* 2009, 32:417—422.

Corral MJ, Moyaert H, Fernandes T, Escalada M, Tena JKS, Walters RR, Stegemann MR. A prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multisite clinical study of bedinvetmab, a canine monoclonal antibody targeting nerve growth factor, in dogs with osteoarthritis. *Vet Anaesth Analg* 2021, 48:943—955.

Cox SR, Lesman SP, Boucher JF, Krautmann MJ, Hummel BD, Savides M, Marsh S, Fielder A, Stegemann MR. The pharmacokinetics of mavacoxib, a long-lasting COX-2 inhibitor, in young adult laboratory dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2010a, 33:461—470.

Cox SR, Liao S, Payne-Johnson M, Zielinski RJ, Stegemann MR. Population pharmacokinetics of mavacoxib in osteoarthritic dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2010b, 34:1—11.

Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KLT, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *P Natl Acad Sci USA* 2002, 99:13926—13931.

Davis LV, Hellyer PW, Downing RA, Kogan LR. Retrospective study of 240 dogs receiving gabapentin for chronic pain relief. *J Vet Med Res* 2020, 7:1194.

De Salazar Alcalá AG, Gioda L, Dehman A, Beugnet F. Assessment of the efficacy of firocoxib (Previcox®) and grapiprant (Galliprant®) in an induced model of acute arthritis in dogs. *BMC Vet Res* 2019, 15:309. DOI: 10.1186/s12917-019-2052-0.

De Vito V, Salvadori M, Poapolathep A, Owen H, Rychshanova R, Giorgi M. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of grapiprant in a carrageenan-induced inflammatory pain model in the rabbit. *J Vet Pharmacol Ther* 2016, 40:468—475.

Di Cesare F, Nergo V, Ravasio G, Villa R, Draghi S, Cagnardi P. Gabapentin: clinical use and pharmacokinetics in dogs, cats and horses. *Animals* 2023, 13:2045. DOI: 10.3390/ani13122045.

Doig PA, Purbrick KA, Hare JE, McKeown DB. Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis. *Can Vet J* 2000, 41:296—300.

Domínguez-Oliva A, Casas-Alvarado A, Miranda-Cortés AE, Hernández-Avalos I. Clinical pharmacology of tramadol and tapentadol, and their therapeutic efficacy in different models of acute and chronic pain in dogs and cats. *J Adv Vet Anim Res* 2021, 8:404—422.

Enomoto M, Mantyh PW, Murrell J, Innes JF, Lascelles BDX. Anti-nerve growth factor monoclonal antibodies for the control of pain in dogs and cats. *Vet Rec* 2019, 184:23. DOI: 10.1136/vr.104590.

Escobar W, Ramirez K, Avila C, Limongi R, Vanegas H, Vazquez E. Metamizole, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids in the PAG.RVM axis during inflammation in rats. *Eur J Pain* 2012, 16:676—689.

Eskafian H, Tabrizi AS, Lari MA. Gastroscopic study of meloxicam, tramadol, and their combined administration on the development of gastric injuries in dogs. *Top Companion Anim M* 2017, 32:109—113.

Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2019/6 (konsolidoitu 28.1.2022) eläinlääkkeistä ja direktiivin 2001/82/EY kumoamisesta (eläinlääkeasetus). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/TXT/PDF/?uri=CELEX:02019R0006-20220128&qid=1707295625332> Haettu 7.2.2024.

EU 2022/1255. Komission täytäntöönpanoasetus (EU) 2022/1255, annettu 19 päivänä heinäkuuta 2022, tiettyjen ihmisillä esiintyvien infektioiden hoitoon varattavien mikrobilääkkeiden tai mikrobilääkeryhmien nimeämisestä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2019/6 mukaisesti. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R1255&qid=1707295787335> Haettu 2.2.2024.

Fimea: Luettelot erityislupavalmisteista eläimille.

https://www.fimea.fi/elainlaakkeet/elainlaakkeiden_erytisluvut/luettelot_valmisteista_elaimille Haettu 2.2.2024

Flor PB, Yazbek KVB, Ida KK, Fantoni DT. Tramadol plus metamizole combined or not with anti-inflammatory drugs is clinically effective for moderate to severe chronic pain treatment in cancer patients. *Vet Anaesth Analg* 2013, 40:316—327.

Foreman M, Cherubini GB. Dexamethasone can be safely and effectively used for treatment of masticatory muscle myositis in dogs. *Top Companion Anim M* 2021, 44:100538. DOI: 10.1016/j.tcam.2021.100538.

Francis DJ, Hutadilok N, Kongtawelert P, Ghosh P. Pentosan polysulphate stimulates hyaluronan biosynthesis in vivo. *Rheumatol Int* 1993, 13:61—64.

Freise KH, Linton DD, Newbound GC, Tudan C, Clark TP. Population pharmacokinetics of transdermal fentanyl solution following a single dose administered prior to soft tissue and orthopedic surgery in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2012, 35:65—72.

Galosi M, Troisi A, Toniolo P, Pennasilico L, Cicirelli V, Piccionello AP, Di Bella C. Comparison of the transdermal and intravenous administration of buprenorphine in the management of intra- and postoperative pain in dogs undergoing a unilateral mastectomy. *Animals* 2022, 12: 3468. DOI: 10.3390/ani12243468.

Giorgi M, Saccomanni G, Łebkowska-Wieruszewska B, Kowalski C. Pharmacokinetic evaluation of tramadol and its major metabolites after single sustained tablet administration in the dog: a pilot study. *Vet J* 2009a, 180:253—255.

Giorgi M, Del Carlo S, Saccomanni G, Łebkowska-Wieruszewska B, Kowalski CJ. Pharmacokinetic and urine profile of tramadol and its major metabolites following oral immediate release capsules administration in dogs. *Vet Res Commun* 2009b, 33:875—885.

Giorgi M, Łebkowska-Wieruszewska B, Lisowski A, Owen H, Poapolathep A, Kim TW, De Vito V. Pharmacokinetic profiles of the active metamizole metabolites after four different routes of administration in healthy dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2018, 41:428—436.

Gobec M, Prijatelj M, Delic J, Markovic T, Mlinaric-Rascan I. Chemosensitizing effects of EP4 receptor-induced inactivation of nuclear factor-kappaB. *Eur J Pharmacol*. 2014, 742:81-88.

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—312.

Gruen ME, Lascelles BDX, Colleran E, Gottlieb A, Johnson J, Lotsikas P, Marcellin-Little D, Wright B. 2022 AAHA pain management guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2022, 58:55—76.

Hannon RL, Smith JG, Cullis-Hill D, Ghosh P, Hope Cawdery MJ. Safety of Cartrophen Vet in the dog: review of adverse reaction reports in the UK. *J Small Anim Pract* 2003, 44:202—208.

Hare JE, Niemuller CA, Petrick DM. Target animal safety study of meloxicam administered via transmucosal oral spray (Promist® technology) for 6 months in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2012, 36:412—416.

Heit MC, Mealey KL, King SB. Tolerance and pharmacokinetics of Galliprant® administered orally to collies homozygous for MDR1-1. *J Vet Pharmacol Ther* 2021, 44:705—713.

Hjelm-Björkman AK, Rita H, Tulamo RM. Psychometric testing of the Helsinki chronic pain index by completion of questionnaire in Finnish by owners of dogs with chronic signs of pain caused by osteoarthritis. *Am J Vet Res* 2009, 70:727—734.

Homedes J, Salichs M, Solà J, Menargues A, Cendròs JM, Encina G. Pharmacokinetics of enflcoxib in dogs: effects of prandial state and repeated administration. *J Vet Pharmacol Ther* 2021a, 44:888—901.

Homedes J, Salichs M, Guzman A. Long-term safety evaluation of Daxocox tablets (enflcoxib) in dogs after weekly oral administrations for seven months. *BMC Vet Res* 2021, 17:205. DOI: 10.1186/s12917-021-02910-0.

Ihrke A. Multimodal approach to pain management in veterinary rehabilitation. *Vet Clin Small Anim* 2021b, 53:731—742.

Innes JF, Clayton J, Lascelles BD. Review of the safety and efficacy of long-term NSAID use in the treatment of canine osteoarthritis. *Vet Rec* 2010, 166:226—230.

Isola M, Ferrari V, Miolo A, Stabile F, Bernardini D, Carnier P, Busetto R. Nerve growth factor concentrations in the synovial fluid from healthy dogs and dogs with secondary osteoarthritis. *Vet Comp Orthopaed* 2011, 24:279—284.

Jeunesse EC, Schneider M, Woehrle F, Faucher M, Levebvre HP, Toutain PL. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling for the determination of cimicoxib dosing regimen in the dog. *BMC Vet Res* 2013, 9:250. DOI: 10.1186/1746-6148-9-250.

Joubert KE. The effect of firocoxib (Previcox™) in geriatric dogs over a period of 90 days. *J S Afr Vet Assoc* 2009, 80: 179—184.

Jung M, Lees P, King JN. Analytical determination and pharmacokinetics of robenacoxib in the dog. *J Vet Pharmacol Ther* 2009, 32:41—48.

Kim TW, Łebkowska-Wieruszewska B, Owen H, Yun HI, Kowalski CJ, Giorgi M. Pharmacokinetic profiles of the novel COX-2 selective inhibitor cimicoxib in dogs. *Vet J* 2014, 200:77—81.

King JN, Dawson J, Esser RE, Fujimoto R, Kimble EF, Maniara W, Marshall PJ, O'Byrne L, Quadros E, Toutain PL, Lees P. Preclinical pharmacology of robenacoxib: a novel selective inhibitor of cyclooxygenase-2. *J Vet Pharmacol Ther* 2009, 32:1—17.

King JN, Arnaud JP, Goldenthal EI, Gruet P, Jung M, Seewald W, Lees P. Robenacoxib in the dog: target species safety in relation to extent and duration of inhibition of COX-1 and COX-2. *J Vet Pharmacol Ther* 2010, 34:298—311.

Knapp DW, Richardson RC, Bottoms GD, Teclaw R, Chan TCK. Phase I trial of piroxicam in 62 dogs bearing naturally occurring tumors. *Cancer Chemoth Pharm* 1992, 29:214—218.

Krautmann M, Walters R, Cole P, Tena J, Bergeron LM, Messamore J, Mwangi D, Rai S, Dominowski P, Saad K, Zhu Y, Guillot M, Chouinard L. Laboratory safety evaluation of bedinvetmab, a canine anti-nerve growth factor monoclonal antibody, in dogs. *Vet J* 2021, 276:e105733. DOI: 10.1016/j.tvjl.2021.105733.

KuKanich B, Cohen RL. Pharmacokinetics of oral gabapentin in Greyhound dogs. *Vet J* 2011, 187:133—135.

KuKanich B, Papich MG. Pharmacokinetics and antinociceptive effects of oral tramadol hydrochloride administration in Greyhounds. *Am J Vet Res* 2011, 72:256—262.

Kukanich B, Papich MG. Opioid analgesic drugs. Teoksessa: Riviere JM, Papich MG. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 10th edition, Wiley Blackwell, Iowa, Yhdysvallat, 2018. 281—323.

Łebkowska-Wieruszewska B, Barsotti G, Lisowski A, Gazzano A, Owen H, Giorgi M. Pharmacokinetics and estimated bioavailability of grapiprant, a novel selective prostaglandin E₂ receptor antagonist, after oral administration in fasted and fed dogs. *New Zeal Vet J* 2017, 65:1, 19—23.

Lecoindre O, Pepin-Richard C. Tolerance of firocoxib in dogs with osteoarthritis during 90 days. *J Vet Pharmacol Ther* 2010, 34: 190—192.

Lees P. Analgesic, anti-inflammatory, antipyretic drugs. Teoksessa: Riviere JM, Papich MG. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 10th edition, Wiley Blackwell, Iowa, Yhdysvallat, 2018. 467—500.

Li XH, Miao HH, Zhuo M. NMDA receptor dependent long-term potentiation in chronic pain. *Neurochem Res* 2019, 44:531—538.

Linton DD, Wilson MG, Newbound GC, Freise KJ, Clark TP. The effectiveness of a long-acting transdermal fentanyl solution compared to buprenorphine for the control of postoperative pain in dogs in a randomized, multicentered clinical study. *J Vet Pharmacol Ther* 2012, 35:53—64.

Luna SPL, Basílio AC, Steagall PVM, Machado LP, Moutinho FQ, Takahira RK, Brandão CVS. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *Am J Vet Res* 2007, 68:258—264.

Maa- ja metsätalousministeriön asetus 17/14 lääkkeiden käytöstä ja luovutuksesta eläinlääkinnässä. (6/EEO/2008). Haettu 2.2.2024.

Mabry K, Hill T, Tolbert MK. Prevalence of gastrointestinal lesions in dogs chronically treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Vet Intern Med* 2021, 35:853—859.

MacPhail CM, Lappin MR, Meyer DJ, Smith SG, Webster CR, Armstrong PJ. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *J Am Vet Med A* 1998, 212:1895—1901.

Mantyh PW, Koltzenburg M, Mendell LM, Tive L, Shelton DL. Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. *Anesthesiology* 2011, 115:189—204.

McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ. Long-term adverse effects of paracetamol – a review. *Br J Clin Pharmacol* 2018, 84:2218—2230.

McMillan CJ, Livingston A, Clark CR, Dowling PM, Taylor SM, Duke T, Terlingen R. Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. *Can J Vet Res* 2008, 72:325—331.

Messenger KM, Wofford JA, Papich MG. Carprofen pharmacokinetics in plasma and in control and inflamed canine tissue fluid using in vivo ultrafiltration. *J Vet Pharmacol Ther* 2016, 39:32—39.

Michels GM, Honsberger NA, Walters RR, Tena JKS, Cleaver DM. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multisite, parallel-group field study in dogs with osteoarthritis conducted in the United States of America evaluating bedinvetmab, a canine anti-nerve, growth factor monoclonal antibody. *Vet Anaesth Alalg* 2023, 50:446—458.

Monteiro BP, De Lorimier LP, Moreau M, Beauchamp G, Blair J, Lussier B, Pelletier JP, Troncy E. Pain characterization and response to palliative care in dogs with naturally-occurring appendicular osteosarcoma: an open label clinical trial. *PLoS One* 2018, 6:e0207200. DOI: 10.1371/journal.pone.0207200.

Monteiro BP, Lambert C, Bianchi E, Genevois JP, Soldani G, Troncy E. Safety and efficacy of reduced dosage of ketoprofen with or without tramadol for long-term treatment of osteoarthritis in dogs: a randomized clinical trial. *BMC Vet Res* 2019, 15:213. DOI: 10.1186/s12917-019-1960-3.

Moore S. Managing neuropathic pain in dogs. *Front Vet Sci* 2016, 3:12. DOI: 10.3389/fvets.2016.00012.

Moreau M, Dupuis J, Bonneau H, Desnoyers M. Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec* 2003, 152:323—329.

Morris TH, Paine SW, Zahra PW, Li EC, Colgan SA, Karamatic SL. Pharmacokinetics of carprofen and firocoxib for medication control in racing greyhounds. *Aust Vet J* 2020, 98:578—585.

Murrell J, Grandemange E, Woehrle F, Menard J, White K. Clinical efficacy and tolerability of cimicoxib in dogs with osteoarthritis: a multicentre prospective study. *J Vet Res* 2014, 4:78—90.

Muir WW. Factors influencing analgesic drug selection, dose, and routes of drug administration. Teoksessa: Gaynor JS, Muir WW. *Handbook of veterinary pain management*. 3. p. Elsevier Inc, Yhdysvallat 2015a. 302—334.

Muir WW. Drug interactions, analgesic protocols and their consequences, and analgesic drug antagonism. Teoksessa: Gaynor JS, Muir WW. *Handbook of veterinary pain management*. 3. p. Elsevier Inc, Yhdysvallat 2015b. 335—355.

Musser ML, Viall AK, Phillips RL, Hostetter JM, Johannes CM. Gene expression of prostaglandin EP4 receptor in three canine carcinomas. *BMC Vet Res* 2020, 16:213. DOI: 10.1186/s12917-020-02431-2.

Musser ML, Viall AK, Phillips RL, Fasina O, Johannes CM. Prostaglandin EP4 receptor mRNA expression in canine lymphoma. *Vet Comp Oncol* 2021, 1—7.

Nagahisa A, Okumura T. Pharmacology of grapiprant, a novel EP4 antagonist: receptor binding, efficacy in a rodent postoperative pain model, and a dose estimation for controlling pain in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2017, 40:285—292.

Nakao K, Murase A, Ohshiro H, Okumura T, Taniguchi K, Murata Y, Masuda M, Kato T, Okumura Y, Takada J. CJ-023,423, a novel, potent and selective prostaglandin EP₄ receptor antagonist with antihyperalgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 322:686—694.

Nell T, Bergman J, Hoeijmakers M, Van Laar P, Horspool LJI. Comparison of vedaprofen and meloxicam in dogs with musculoskeletal pain and inflammation. *J Small Anim Pract* 2002, 43:208-212.

Norkus C, Rankin D, KuKanich B. Pharmacokinetics of intravenous and oral amitriptyline and its active metabolite nortriptyline in Greyhound dogs. *Vet Anaesth Analg* 2015a, 42:580—589.

Norkus C, Rankin D, KuKanich B. Pharmacokinetics of oral amitriptyline and its active metabolite nortriptyline in fed and fasted Greyhound dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2015b, 38:619—622.

Ohashi N, Kohno T. Analgesic effect of acetaminophen: a review of known and novel mechanisms of action. *Front Pharmacol* 2020, 11:580289. DOI: 10.3389/fphar.2020.580289.

Pang LY, Argyle SA, Kamida A, Morrison KO, Argyle DJ. The long-lasting COX-2 inhibitor, mavacoxib (Trocoxil™) has anti-proliferative and pro-apoptotic effects on canine cancer cell lines and cancer stem cells in vitro. *BMC Vet Res* 2014, 10:184. DOI: 10.1186/s12917-014-0184-9.

Pannunzio A, Coluccia M. Cyclooxygenase-1 (COX-1) and COX-1 inhibitors in cancer: a review of oncology and medicinal chemistry literature. *Pharmaceuticals* 2018, 11:101. DOI: 10.3390/ph11040101.

Papich MG. Anticonvulsant drugs. Teoksessa: Riviere JM, Papich MG. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 10th edition, Wiley Blackwell, Iowa, Yhdysvallat, 2018. 395—415.

Parker LA, Wustefeld-Janssens B, Dundas JM. Transient postoperative hemorrhage from elbow arthroscopy portals following intra-articular pentosan polysulfate sodium injection. *Case Rep Vet Med* 2022, 2022:1—6. DOI: 10.1155/2022/9428539.

Payne-Johnson M, Becskei C, Chaudhry Y, Stegemann MR. Comparative efficacy and safety of mavacoxib and carprofen in the treatment of canine osteoarthritis. *Vet Rec* 2015, 176:284. DOI: 10.1136/vr.102397.

Pelletier Jean-Pierre, Martel-Pelletier Johanne. Protective effects of corticosteroids on cartilage lesions and osteophyte formation in the ponk-nuki model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1984, 32:181—193.

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—1060.

Pickering G, Lorient MA, Libert F, Eschaliere A, Beaune P, Dubray C. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 2006, 79:371—378.

Pieper K, Schuster T, Levionnois O, Matis U, Bergadano A. Antinociceptive efficacy and plasma concentrations of transdermal buprenorphine in dogs. *Vet J* 2011, 187:335—341.

Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, Michaelis M, Geisslinger G, Scholich K. Inhibition of cyclooxygenases by dipyron. *Brit J Pharmacol* 2007, 151:494—503.

Piras LA, Mancusi D, Olimpo M, Gasgaldi L, Rosso V, Panero V, Staffieri F, Peirone B. Post-operative analgesia following TPLO surgery: a comparison between cimicoxib and tramadol. *Res Vet Sci* 2021, 136:351—359.

Plessas IN, Volk HA, Rusbridge C, Vanhaesebrouck AE, Jeffery ND. Comparison of gabapentin versus topiramate on clinically affected dogs with Chiari-like malformation and syringomyelia. *Vet Rec* 2015, 177:288. DOI: 10.1136/vr.103234.

Pollmeier M, Toulemonde C, Fleishman C, Hanson PD. Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec* 2006, 159:537—572.

Posner LP. *Injectable Anesthetic Agents*. Teoksessa: Riviere JM, Papich MG. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 10th edition, Wiley Blackwell, Iowa, Yhdysvallat, 2018. 259—264.

Raekallio MR, Hjelm-Björkman AK, Kejonen J, Salonen HM, Sankari SM. Evaluation of adverse effects of long-term orally administered carprofen in dogs. *J Am Vet Med A* 2006, 228:876—880.

Radulovic LL, Türck D, Von Hodenmerg A, Vollmer KO, McNally WP, Dehart PD, Hanson BJ, Bockbrader HN, Chang T. Disposition of gabapentin (Neurontin) in mice, rats, dogs, and monkeys. *Drug Metab Dispos* 1995, 23:441—448.

Rausch-Derra LC, Huebner M, Rhodes L. Evaluation of the safety of long-term, daily oral administration of grapiprant, a novel drug for treatment of osteoarthritic pain and inflammation, in healthy dogs. *Am J Vet Res* 2015, 76:853—859.

Rausch-Derra L, Huebner M, Wofford J, Rhodes L. A prospective, randomized, masked, placebo-controlled multisite clinical study of grapiprant, an EP4 prostaglandin receptor antagonist (PRA) in dogs with osteoarthritis. *J Vet Intern Med* 2016, 30:756—763.

Read RA, Cullis-Hill D, Jones MP. Systemic use of pentosan polysulphate in the treatment of osteoarthritis. *J Small Anim Pract* 1996, 37:108—114.

Reinoso RF, Farrán R, Moragón T, García-Soret A, Martínez L. Pharmacokinetics of E-6087, a new anti-inflammatory agent, in rats and dogs. *Biopharm Drug Dispos* 2001, 22:231—242.

Reymond N, Speranza C, Gruet P, Seewald W, King JN. Robenacoxib versus carprofen for the treatment of canine osteoarthritis; a randomized, noninferiority clinical trial. *J Vet Pharmacol Ther* 2011, 35:175—183.

Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005, 353:1711—1723.

Ricketts AP, Lundy KM, Seibel SB. Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res* 1998, 59:1441—1446.

Ruel HLM, Watanabe R, Evangelista MC, Beauchamp G, Auger JP, Segura M, Steagall PV. Pain burden, sensory profile and inflammatory cytokines of dogs with naturally-occurring neuropathic pain treated with gabapentin alone or with meloxicam. *PLoS One* 2020, 15:e0237121. DOI: 10.1371/journal.pone.0237121.

Salazar V, Dewey CW, Schwark W, Badgley BL, Glead RD, Horne W, Ludders JW. Pharmacokinetics of single-dose oral pregabalin administration in normal dogs. *Vet Anaesth Analg* 2009, 36:574—580.

Salichs M, Badiella L, Sarasola P, Homedes J. Efficacy and safety of enflcoxib of canine osteoarthritis: a 6-week randomised, controlled, blind, multicentre clinical trial. *Vet Rec* 2021, e949. DOI: 10.1002/vetr.949.

Salichs M, Badiella L, Sarasola P, Homedes J. Enflcoxib for canine osteoarthritis: a randomized, blind, multicentre, non-inferiority clinical trial compared to mavacoxib. *PLoS One* 2022, 17:e0274800. DOI: 10.1371/journal.pone.0274800.

Sanchis-Mora S, Chang YM, Abeyesinghe SM, Fisher A, Upton N, Volk HA, Pelligand L. Pregabalin for the treatment of syringomyelia-associated neuropathic pain in dogs: a randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial. *Vet J* 2019, 250:55—62.

Sartini I, Lebkowska-Wieruszewska B, Lisowski A, Poapolathep A, Cuniberti B, Giorgi M. Pharmacokinetics of acetaminophen after intravenous and oral administration in fasted and fed labrador retriever dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2021, 44:28—35.

Savides MC, Oehme FW, Nash SL, Liepold HW. The toxicity and biotransformation of single doses of acetaminophen in dogs and cats. *Toxicol Appl Pharm* 1984, 74:26—34.

Savides MC, Pohland RC, Wilkie DA, Abbott JA, Newbound GC, Freise KJ, Clark TP. The margin of safety of a single application of transdermal fentanyl solution when administered at multiples of the therapeutic dose to laboratory dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2012, 35:35—43.

Serrano-Rodríguez JM, Mengual C, Quirós-Carmona S, Fernández J, Domínguez JM, Serrano-Caballero JM, Morgaz J, Navarrete-Calvo R, Gómez-Villamandos RJ, del Mar Granados M. Comparative pharmacokinetics and a clinical laboratory evaluation of intravenous acetaminophen in Beagle and Galgo Español dogs. *Vet Anaest Analg* 2019, 46:226—235.

Sessions JK, Reynolds LR, Budsberg SC. In vivo effects of carprofen, deracoxib, and etodolac on prostanoid production in blood, gastric mucosa, and synovial fluid in dogs with chronic osteoarthritis. *Am J Vet Res* 2005, 66:812—817.

Simonaro CM, Tomatsu S, Sikora T, Kubaski F, Frohbergh M, Guevara JM, Wang RY, Vera M, Kang JL, Smith LJ, Schuchman EH, Haskins ME. Pentosan polysulfate: oral versus subcutaneous injection in mucopolysaccharidosis type I dogs. *PLoS One* 2016, 11: e0153136. DOI: 10.1371/journal.pone.0153136.

Solà J, Menargues À, Homedes J, Salichs M, Álvarez I, Romero L, Vela JM. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 by enflcoxib, its enantiomers and its main metabolites in vitro in canine blood. *J Vet Pharmacol Ther* 2022, 45:235—244.

Stabile M, Lacitignola L, Samarelli R, Fiorentino M, Crovace A. Evaluation of clinical efficacy of undenatured type II collagen supplementation compared to cimicoxib and their association in dogs affected by natural occurring osteoarthritis. *Res Vet Sci* 2022, 151:27—35.

Stapledon CJM, Tsangari H, Solomon LB, Campbell DG, Hurtado P, Krishnan R, Atkins GJ. Human osteocyte expression of nerve growth factor: the effect of pentosan polysulphate sodium (PPS) and implication for pain associated with knee osteoarthritis. *PLoS One* 2019, 14:e0222602. DOI: 10.1371/journal.pone.0222602.

Teixeira RCR, Monteiro ER, Campagnol D, Coelho K, Bressan TF, Monteiro BS. Effects of tramadol alone, in combination with meloxicam or dipyrone, on postoperative pain and the analgesic requirement in dogs undergoing unilateral mastectomy with or without ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 2013, 40:641—649.

Toutain CE, Heit MC, King SB, Helbig R. Safety evaluation of the interchangeable use of robenacoxib (Onsior™) tablets and solution for injection in dogs. *BMC Vet Res* 2017, 13:359. DOI: 10.1186/s12917-017-1269-z.

Toutain CE, Brossard P, King SB, Helbig R. Six-month safety evaluation of robenacoxib tablets (Onsior™) in dogs after daily oral administrations. *BMC Vet Res* 2018, 14:242. DOI: 10.1186/s12917-018-1566-1.

Troefner MS, Skovgaard LT, McEvoy FJ, Berendt M, Bjerrum OJ. Pregabalin alleviates clinical signs of syringomyelia-related central neuropathic pain in Cavalier King Charles Spaniel dogs: a randomized controlled trial. *Vet Anaesth Analg* 2020, 47:238—248.

Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res* 1998, 47:78—87.

Vasseur PB, Johnson AL, Lincoln JD, Toombs JP, Whitehair JG, Lentz EL. Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a non-steroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med A* 1995, 206:807—911.

Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *Brit J Anaesth* 2010, 105: i69 – i85. DOI: 10.1093/bja/aeq323.

Walton MB, Cowderoy E, Lascelles D, Innes JF. Evaluation of construct and criterion validity for the Liverpool Osteoarthritis in Dogs (LOAD) clinical metrology instrument and comparison to two other instruments. *PLoS One* 2013, 8:e58125. DOI: 10.1371/journal.pone.0058125.

Wiese AJ, Yaksh TL. Nociception and pain mechanisms. Teoksessa: Gaynor JS, Muir WW. *Handbook of veterinary pain management*. 3. p. Elsevier Inc, Yhdysvallat 2015. 10—41.

Wijekoon HMS, Bwalya EC, Fang J, Kim S, Hosoya K, Okumura M. Inhibitory effects of sodium pentosan polysulfate on formation and function of osteoclasts derives from canine bone marrow. *BMC Vet Res* 2018, 14:152. DOI: 10.1186/s12917-018-1466-4.