

Рациональное использование НПВС у собак. Безопасность и эффективность.



Кемельман Е. Л.
канд. вет. наук, PhD,
ветеринарный врач
Клиника ветеринарной медицины
«Айболит» г. Красногорск

Цитата (или вместо вступления)

Тема выбрана неслучайно. На НПВП наложено своего рода «проклятие», судя по информации, которую можно обнаружить на различных сайтах интернета, что, на наш взгляд, совершенно незаслуженно. Мы видим еще одну проблему и, пожалуй, самую главную — стратегия лечения хромоты различной этиологии «сместилась с оси» в сторону лечения БАДами и препаратами неясного механизма действия. Это смещение произошло не только в умах заводчиков и владельцев животных, но и в умах ветеринарных врачей. В предлагаемой сайтами схеме лечения фигурируют 6...7 наименований препаратов, преимущественно БАДов, о которых известно только то, что они содержат некоторое действующее вещество, чаще глюкозамин и/или хондроитин. Однако никто не доказал, что поступив в ЖКТ, препарат в конечном итоге попадет в синовиальную жидкость и окажет благоприятное воздействие на суставной хрящ.

Отстаивая нашу позицию в лечении патологий опорно-двигательного аппарата у собак, мы просим присоединиться к ней ветеринарных врачей, которые во главу угла ставят не коммерческий интерес, а желание помочь своему пациенту. Мы предлагаем им использовать представленный стандарт лечения в своей клинической практике, изучать его эффективность, частоту возникновения побочных эффектов, публиковать результаты исследований в печати.

Основные положения

1. Обоснованный выбор НПВС.
2. Обоснованный обзор профилактики и лечения побочных эффектов.
3. Обзор источников литературы.

План:

- Актуальность.
- Общая концепция.
- Преимущества и недостатки препаратов.
- Побочные эффекты: кто виноват?
- Побочные эффекты: как избежать?
- Побочные эффекты: что делать?
- Еще одна проблема...
- Выводы.

Актуальность темы:

1. Обращения по поводу хромоты у животного: владельцы собак (56 %), в 21 % случаев — владельцы лошадей, только в 3 % случаев - владельцы кошек (Mohsina A. 2014).
2. В ходе исследования, проведенного OFA в 1989–2004 гг. установлено, что 35790 собак из 235048 исследованных (15,23 %) имели ДЛС, результаты исследований 732 животных расценили как неоднозначные (<http://www.gspca.org/Health/Articles/Examining>).
3. ДТБС выявили у 19,7 % породистых собак (всего исследовано 2236; 1071 самцов и 1165 самок) и у 17,7% метисов (всего исследовано 649: 340 самцов и 309 самок) (<http://www.gspca.org/Health/Articles/Examining>).
4. По данным Wood J.L. et al. на 2002 г., из 472435 лабрадоров 29610 имели ДТБС различной степени выраженности (Wood, J.L. 2002).
5. По данным Университета Ветеринарной Медицины Загреба, в период с 2001 по 2009 гг. из 5381 собак 137 пород у 1009 собак (18,75 %) была выявлена ДТБС. В разные годы этот показатель варьировался от 27,79 % до 14,51 % (Stanin, D. 2011).

Масштаб применения:

1. Масштаб применения НПВС в медицине человека можно оценить по уровню продаж: за 2013 г. только в России было реализовано 103 777 084 упаковок препаратов данной группы. В США ежегодно выписывают более **100 млн рецептов на НПВС**, так как их назначают в 84 % случаев при лечении ортопедической патологии ([Каратеев, А.Е. 2006](#)).
2. **Самая динамично развивающаяся** в рамках фармакологического рынка группа препаратов. Затраты на НПВС для использования у МДЖ: в 2001 г. – 17 млн. £, в 2011 – 38 млн. £. ([Fox SM 2010](#)).
3. В США рынок препаратов для управления болью в 2011 г. составил 200 млн. \$, из них **94% - продажи НПВС**.
4. Использование НПВС в ветеринарной медицине: отечественные авторы: ([Данилевская Н. В. 2000](#); [Сотников В. В. 2011](#); [Ягников, С.А., Кулешова О. А. 2012](#); [Барсегян Л.С., Ягников С.А. и др. 2015](#)).
5. Использование НПВС в ветеринарной медицине: зарубежные авторы: их слишком много, чтобы перечислять, смотрите список литературы.

Масштаб и частота применения:

1. 26 млн. собак, 6 млн. кошек
2. Остеоартрит 44,6%
3. Послеоперационная боль 24,1%
4. Нехирургические травмы мягких тканей 11%

Общая концепция лечения:

1. Диагноз
2. Качество жизни
3. Шанс на успех
4. Анестезиологические риски

Эвтанази
я

Оперативное
лечение

Лечение не
требуется

**Консервативное
лечение**

Общая концепция:

Все определяет качество жизни:

1. Конечность **ДОЛЖНА**: выполнять свою функцию.
2. Конечность **НЕ ДОЛЖНА**: болеть или иначе беспокоить животное.
3. Конечность **НЕ ДОЛЖНА**: представлять угрозу жизни (онкология, источник инфекции).
4. Конечность **НЕ ДОЛЖНА**: представлять угрозу жизни и здоровью владельца (источник инфекции, психологическое страдание).
5. Конечность **НЕ ЯВЛЯЕТСЯ** жизненно важным органом.

Ценность визуальной диагностики: рентген КТ, МРТ

1. Используются для диагностики, планирования операции, иногда по снимку можно поставить диагноз...

2. **НЕ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ** для оценки качества жизни.



- Целесообразность и эффективность оперативного или медикаментозного лечения, а значит и назначения НПВП, определяется анамнезом, диагнозом и оценкой функции конечности.
- Отсутствует прямая корреляция между рентгенографическими изменениями и степенью боли.

Задача: восстановить функцию и качество жизни: лечим животное, а не снимок!

Часть 1: Выбор препарата.

Общая концепция:

1. Безопасность.
2. Эффективность.
3. Простота
использования.
4. Стоимость.

Препараты:

1. Аспирин.
2. Карпрофен (римадил).
3. Мелоксикам (мовалис, локсиком, мелоксидил).
4. Кетопрофен (кетофен).
5. Фирококсиб (превикокс) q24h ([Murrell J. 2009](#))
6. Мавакоксиб (трококсил).
7. Толфенаминовая кислота (толфедин).
8. Нимесулид (найс).
9. Ибупрофен.
10. Диклофенак.
11. Кеторолак (кетанов).

Препараты:

Generation	Drugs
First Generation	Aspirin
	Phenylbutazone
	Meclofenamic Acid
Second Generation	Carprofen
	Etodolac
	Meloxicam
	Tolfenamic Acid
	Ketoprofen
Third Generation	Tepoxilin
	Deracoxib
	Firocoxib
	Mavacoxib
	Robenacoxib
	Cimicoxib

Препараты:

- Толфенаминовая кислота (толфедин) ([Grandemange E, Fournel S, Boisrame B. 2007](#)).
- Нимесулид (найс) ([Ramsey I. 2014](#)).
- Ибупрофен, диклофенак, кеторолак (кетоанов)

Почему не использую:

- Нет достаточного количества данных по безопасности у животных.
- Не увидел хорошего обезболивающего эффекта у животных .

Препараты:

Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs

Endoscopy was undertaken to examine the gastroduodenal mucosa of 24 healthy dogs after seven days and again after 28 days of oral non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) administration. The dogs were divided into four groups. One group received ketoprofen (1 mg/kg every 24 hours), one group carprofen (2 mg/kg every 12 hours for seven days followed by 2 mg/kg every 24 hours), a third group meloxicam suspension (0.2 mg/kg every 24 hours), and the last group gelatin (one capsule every 24 hours). Serum biochemical and complete blood count parameters did not change significantly after NSAID administration. Gastroduodenal lesions were observed in 17 dogs, but in all cases these were mild to moderate. The dogs receiving gelatin or carprofen showed the fewest and the least severe lesions, although there was no statistically significant difference between the three test drugs and the control group ($P \leq 0.05$). None of the dogs showed any clinical signs related to the gastrointestinal lesions.

S. F. FORSYTH, W. G. GUILFORD,
S. J. HASLETT* AND J. GODFREY*

Journal of Small Animal Practice (1998)
39, 421–424

INTRODUCTION

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are administered to small animal patients for a variety of reasons. The drugs provide pain relief in chronic inflammatory diseases, reduce discomfort after trauma and surgical procedures, and reduce the thermoregulatory set point in animals with fever. These effects are in general mediated by inhibition of cyclo-oxygenase (prostaglandin synthetase) activated during tissue injury (Kore 1990).

The administration of NSAIDs can produce a number of adverse effects in dogs. Renal blood flow is compromised in hypovolaemic patients receiving NSAIDs, and acute or chronic renal failure may result (Rubin and Papich 1990). Hepatotoxicity has also been reported after the administration of NSAIDs (Rubin and Papich 1990). However, the most common adverse effect associated with the use of NSAIDs in dogs is gastrointestinal irritation (Kore 1990).

The gastrointestinal lesions can range in severity from minor mucosal haemorrhage of unknown clinical importance through to ulceration and full thickness perforation (Borda 1992).

NSAID-induced gastrointestinal lesions are produced by several mechanisms. The most important causes appear to be direct chemical damage to the gastrointestinal mucosa and reduced prostaglandin synthesis (Borda 1992). NSAIDs can also induce platelet aggregation and neutrophil adherence in the gastrointestinal mucosa (Kaufmann 1989). Direct chemical damage is induced by altering the permeability of the gastric mucosal cells to hydrogen ions resulting in ion trapping, cellular injury and ultimately cell death (Borda 1992). Prostaglandins protect the gastrointestinal mucosa by decreasing the volume, acidity and pepsin content of gastric secretions, and by enhancing mucus and bicarbonate production by the mucosal cells (Borda 1992). Prostaglandins may also help maintain gastric mucosal blood flow required for cellular oxygen and nutrient delivery (Kaufmann 1989). Loss of these cytoprotective effects, following NSAID-induced inhibition of mucosal prostaglandins, is thought to play a role in the development of gastric mucosal injury (Borda 1992).

New NSAIDs, including carprofen, ketoprofen and meloxicam, have been developed with the aim of enhancing the anti-inflammatory activity of these agents while reducing their side effects. At therapeutic doses, carprofen does not inhibit either cyclo-oxygenase or lipo-oxygenase (McKellar and others 1994). Cyclo-oxygenase-1 (COX-1) provides prostaglandins for physiological roles within the body whereas cyclo-oxygenase-2 (COX-2) activation produces prostaglandins which take part in the inflammatory pathway (Engelhardt and others 1996). Meloxicam has slightly greater activity against COX-2 than against COX-1 (Engelhardt and others 1996). Ketoprofen is a NSAID which has potent anti-prostaglandin properties but which has been demonstrated to

В сравнении **карпрофена, мелоксикама и кетопрофена**, карпрофен показал преимущество: количество изменений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки было меньше, чем у мелоксикама и кетопрофена. Хотя у всех трех препаратов оно было незначительным.

Контроль проводился с помощью эндоскопии.

Препараты:

7. Результаты анализа кала на скрытую кровь при назначении различных НПВС (Luna SPL, et al 2007)

Препарат	Число пациентов с положительным результатом исследования на разных сроках от начала терапии, сутки				
	0	7-е	30-е	60-е	90-е
Этодолак (n=6)	0	4	3	2	4
Мелоксикам (n=6)	0	1	1	3	5
Кетопрофен (n=6)	0	1	0	3	3
Карпрофен (n=6)	0	0	1	1	3
Флуниксин (n=6)	0	3	0	4	4

Перевод: Барсегян Л.С., Ягников С.А., Кулешова О.А., Ягникова Я.А., Валюс М.Д., Чантьял Будхатхокке Ом Кумар, Будаев Р.Д.

Luna SPL, Basilio AC, Steagall PVM, et al. 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

Карпрофен:

«О нежелательных эффектах карпрофена, по всей видимости, информации больше, чем о побочном действии других НПВС, но это лишь отражает тот факт, что карпрофен применяется в клинической практике активнее и дольше, чем другие НПВС.»

(Johnston, D. Levine, M.N. Price, et al. 2002; Marsolais, G. Dvorak, M.G. 2002)

Карпрофен

Исследования на 22 здоровых собаках, Б/Х анализ крови до и после приема карпрофена в течение двух месяцев не выявил отклонений от нормы, клинические признаки нарушения функции ЖКТ также отсутствовали.

Карпрофен:

1. Характеристика групп

Группа	Число собак	Самцы (%)	Средний возраст	Число собак старше 6 лет (%)	Средняя МТ, кг	Число собак с иррациональным питанием (%)	Побочные эффекты (%)
		Самки (%)					
1-я (здоровые)	130	79 (60,9)	5,6±0,32	66 (50,8)	33,6±1,14	48 (36,9)	0
		51 (39,1)					
2-я (больные)	44	28 (63,6)	7,6±0,49	11 (25)	35,8±2,33	28 (63,6)	4 (9,1)

3. Показатели крови собак разных групп

Группа	n (%)	Длительность курса (дни)	Креатинин, мкмоль/л		Мочевина, ммоль/л		АлАТ, МЕ/л		АсАТ, МЕ/л		Билирубин, мкмоль/л						
			до	после	до	после	до	после	до	после	до	после					
1-я (здоровые)	30 (23,1)	7	111,9±2,37	117,4±2,63	↑	5,8±0,36	5,7±0,35	↓	31,2±2,18	31,3±1,94	↑	27,0±1,77	25,9±1,85	↓	4,2±0,30	4,8±0,29	↑
	43 (33,1)	14	117,3±2,73	120,5±2,36	↑	5,6±0,24	5,7±0,21	↑	31,6±1,96	31,2±1,66	↓	26,3±2,00	26,1±1,78	↓	4,1±0,27	4,4±0,29	↑
	43 (33,1)	21	113,2±2,78	114,4±2,05	↑	6,3±0,28	6,4±0,25	↑	30,2±1,89	29,5±1,58	↓	25,7±1,61	24,6±1,58	↓	4,3±0,25	4,6±0,24	↑
	14 (10,7)	30	110,9±4,88	115,1±4,11	↑	6,6±0,60	6,4±0,57	↓	29,1±3,03	31,9±3,12	↑	29,3±3,31	25,5±2,14	↓	5,3±0,50	5,5±0,37	↑
	Всего 130 (100)	В среднем 16,4±0,62	114,0±1,49	117,2±1,28	↑	6,0±0,16	6,0±0,15	=	30,8±1,07	30,8±0,93	=	26,6±1,00	25,5±0,91	↓	4,3±0,15	4,7±0,15	↑
2-я (больные)	11(25)	7	115,3±6,10	116,6±5,27	↑	7,25±0,53	7,19±0,50	↓	82,2±2,18	82,7±1,80	↑	57,2±4,74	49,2±5,62	↓	8,1±0,62	9,0±0,90	↑
	13 (29,5)	14	120,2±5,48	121,5±4,52	↑	6,9±0,49	7,0±0,50	↑	82,5±1,87	82,2±1,58	↓	51,9±5,38	51,6±6,10	↓	8,1±0,44	9,0±0,51	↑
	13 (29,5)	21	123,3±3,71	125,2±3,55	↑	5,8±0,39	6,1±0,37	↑	80,2±2,43	76,9±5,68	↓	52,0±4,36	44,9±3,47	↓	8,0±0,29	8,2±0,38	↑
	7 (16)	30	114,4±4,09	123,7±5,73	↑	6,2±0,77	5,9±0,73	↓	78,5±2,13	80,7±2,35	↑	54,5±4,33	49,5±2,71	↓	7,5±0,91	9,1±1,12	↑
	Всего 44 (100)	В среднем 16,9±1,117	119,0±2,54	121,7±2,31	↑	6,6±0,29	6,6±0,26	=	81,1±1,10	80,6±1,82	↓	53,7±2,41	48,8±2,48	↓	8,0±0,25	8,8±0,33	↑

Примечание: $p \leq 0,05$

Кемельман Е.Л., Варенов К.С., Архипова А.А. Оценка частоты возникновения гастроэнтерологических осложнений при назначении собакам карпрофена в комбинации с омепразолом РВЖ МДЖ 2015 1 16-19

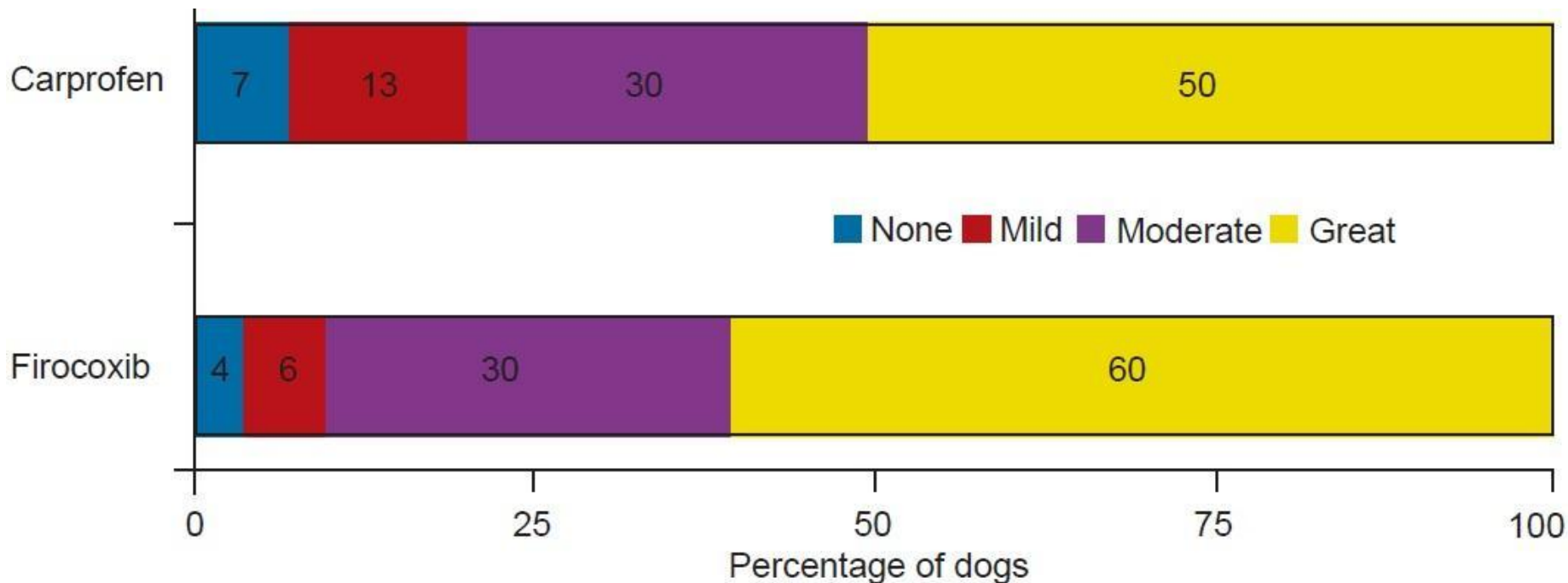
Карпрофен:

Отличный и один из наиболее безопасных НПВС

НО:

- После гастроскопии симптомы воспаления слизистой желудка были выявлены у 17 из 24 собак (70 %), получавших НПВС в течение 28 дней, хотя ни одна собака не показала никаких клинических признаков ([Forsyth SF., et al. 1998 JSAP. - 1998. V. 39. Iss. 9. P. 421–424](#)).
- В другом исследовании отмечается, что все собаки, получавшие карпрофен, имели признаки эрозивно-язвенного поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки ([Reimer, M.E. 1999](#)).

Карпрофен vs фирококсиб, обезболивание



- Карпрофен 92,4%
- Фирококсиб 96,2%
- Авторы работы нашли данную разницу клинически значимой.

Pollmeier, M., Toulemonde, C., Fleshman, C., Hanson, PD. Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. The Vet Rec 2006, 159, 547–551

Карпрофен vs фирококсиб, безопасность

6. Результаты применения омепразола для снижения числа побочных эффектов со стороны ЖКТ, возникающих у собак при применения НПВС ($p < 0,05$)

Препарат	Число пациентов с осложнениями / %			
	диареей	рвотой	рвотой + диареей	всего
Римадил (n = 116)	8 / 6,8 ± 2,4	11 / 6,9 ± 2,3	9 / 7,7 ± 2,5	28 / 22,4 ± 3,8
Римадил + «Омес» (n = 46)	2 / 4,3 ± 3,0	0 / 0,0	1 / 2,2 ± 2,1	3 / 6,5 ± 3,6
Previcox (n = 128)	17 / 13,3 ± 3,0	6 / 4,7 ± 1,8	3 / 2,3 ± 1,3	26 / 21,9 ± 3,6
Previcox + Омес (n = 42)	1 / 2,4 ± 2,2	1 / 2,4 ± 2,2	0 / 0,0	2 / 4,7 ± 3,3

Барсегян Л.С., Ягников С.А., Кулешова О.А., Ягникова Я.А., Валюс М.Д., Чантьял Будхатхоки Ом Кумар, Будаев Р.Д. Сравнительная оценка безопасности применения нестероидных противовоспалительных средств при лечении собак с нарушениями опорно-двигательной функции конечностей. РВЖ. МДЖ. 2015. - №6. – С. 18-21.

Карпрофен vs фирококсиб, безопасность

5. Изменения биохимических показателей крови, возникающие у собак при приеме препарата Previcox (n=23) и Римадил (n=23)					
Параметры	АлАТ, МЕ/л	АсАТ, МЕ/л	Билирубин общий, Мкмоль/л	Мочевина, Ммоль/л	Креатинин, Мкмоль/л
Previcox (p>0,05)					
Референсные значения	10...55	10...55 У/л	0...7,5	4,3...8,9	35...133
До начала лечения	38,1 ± 3,6	36,8 ± 2,8	4,3 ± 0,4	6,6 ± 0,4	85,3 ± 5,8
На 14-й день	37,5 ± 3,5	34,2 ± 3,1	4,5 ± 0,4	7,3 ± 0,4	91,1 ± 5,3
Изменение	-0,6 ± 1,3	-2,6 ± 1,28	+ 0,2 ± 0,3	+ 0,6 ± 0,3	+ 5,8 ± 3,6
Римадил (p>0,05)					
До начала лечения	36,1 ± 2,9	38,2 ± 3,1	3,3 ± 0,6	5,2 ± 0,8	76,3 ± 6,1
На 14 день	32,5 ± 2,5	35,2 ± 2,9	4,6 ± 0,5	6,3 ± 0,3	81,8 ± 4,3
Изменение	-3,6 ± 1,8	-3,0 ± 1,6	+ 1,3 ± 0,3	+ 1,1 ± 0,4	+ 5,5 ± 3,8

Барсегян Л.С., Ягников С.А., Кулешова О.А., Ягникова Я.А., Валюс М.Д., Чантьял Будхатхокке Ом Кумар, Будаев Р.Д. Сравнительная оценка безопасности применения нестероидных противовоспалительных средств при лечении собак с нарушениями опорно-двигательной функции конечностей. РВЖ. МДЖ. 2015. -

Фирококсиб: эффективность и безопасность

<http://www.aboutdogarthrosis.com/pages/Publications.aspx>

Parameter	Days after start of treatment			Normal range*
	0	30	90	
Urea (mmol/L)	6.1 (± 0.011)	6.6 (± 0.5)	6.8 (± 0.5)	2.5–9.5
Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	103 (± 5)	110 (± 7)	109 (± 6)	45–159
UP/C ratio [†]	0.33 (± 0.16)	0.23 (± 0.13)	0.37 (± 0.18)	$< 0.2^2$
Urinary specific gravity	1.030 (± 0.003)	1.030 (± 0.003)	1.030 (± 0.002)	1.030–1.040

В этом исследовании изменений в биохимическом анализе крови также не было выявлено.

Lecoindre O., Pepin-Richard C. Tolerance of firocoxib in dogs with osteoarthritis during 90 days. J. vet. Pharm. Ther. 2011 34, 190–192

Карпрофен vs фирококсиб

ВЫВОДЫ:

Фирококсиб:

- Эффективнее карпрофена.
- Безопаснее карпрофена.
- Удобнее (1 раз в сутки, против 2 у карпрофена).

НО: значительных преимуществ перед карпрофеном не продемонстрировал.

Мавакоксиб:

почему я применяю его редко?

- Первый шаг для лечения НПВС осложнений – отменить НПВС.
- Отменить пролонгированный препарат «немного сложно»...
- Удобнее «держат руку на пульсе».
- Не очень большое количество публикаций.
- Использую как НПВС резерва.
- Для очень ленивых владельцев.
- Для очень непослушных собак.

Карпрофен VS мавакоксиб

TABLE 5: Clinical pathology variables

Parameter	Ref. range	Treatment	Screening				Day 134			
			Mean	sd	Median	Min./max.	Mean	sd	Median	Min./max.
Erythrocyte count (mm ³)	5.5-8.5	Mavacoxib	6.5	0.91	6.53	3.8/9.66	6.8	1.09	6.63	4.49/10.67
		Carprofen	6.5	0.78	6.5	4.16/8.27	7.0	0.92	6.96	4.90/10.36
Haematocrit (%)	37-55	Mavacoxib	46.4	6.2	45.3	28.1/62.6	49.1	7.5	49.8	34.4/79
		Carprofen	46.6	5.7	46.7	31.6/57.6	51.4	7.5	51.0	36.9/79.9
Albumin (g/L)	20-40	Mavacoxib	30	3	30	21/37	31	3	31	25/39
		Carprofen	30	3	31	24/38	31	3	32	24/44
Urea (g/L)	0.15-0.5	Mavacoxib	0.4	0.15	0.35	0.15/0.95	0.5	0.2	0.46	0.23/1.19
		Carprofen	0.4	0.14	0.32	0.15/0.91	0.4	0.17	0.37	0.15/1.12
Creatinine (mg/L)	0-15	Mavacoxib	8.5	2.2	8.0	5.0/15.0	9.5	2.9	9.0	4.0/22.0
		Carprofen	8.4	2.1	8.0	5.0/16.0	9.2	2.4	9.0	5.0/16.0

Вещество	Всего собак	Побочных эффектов (%)	Собак с побочными эффектами (%)
Всего	124	59 (47,5%)	51
Мавакоксиб	62	29 (46,8%)	26
Карпрофен	62	30 (50%)	25

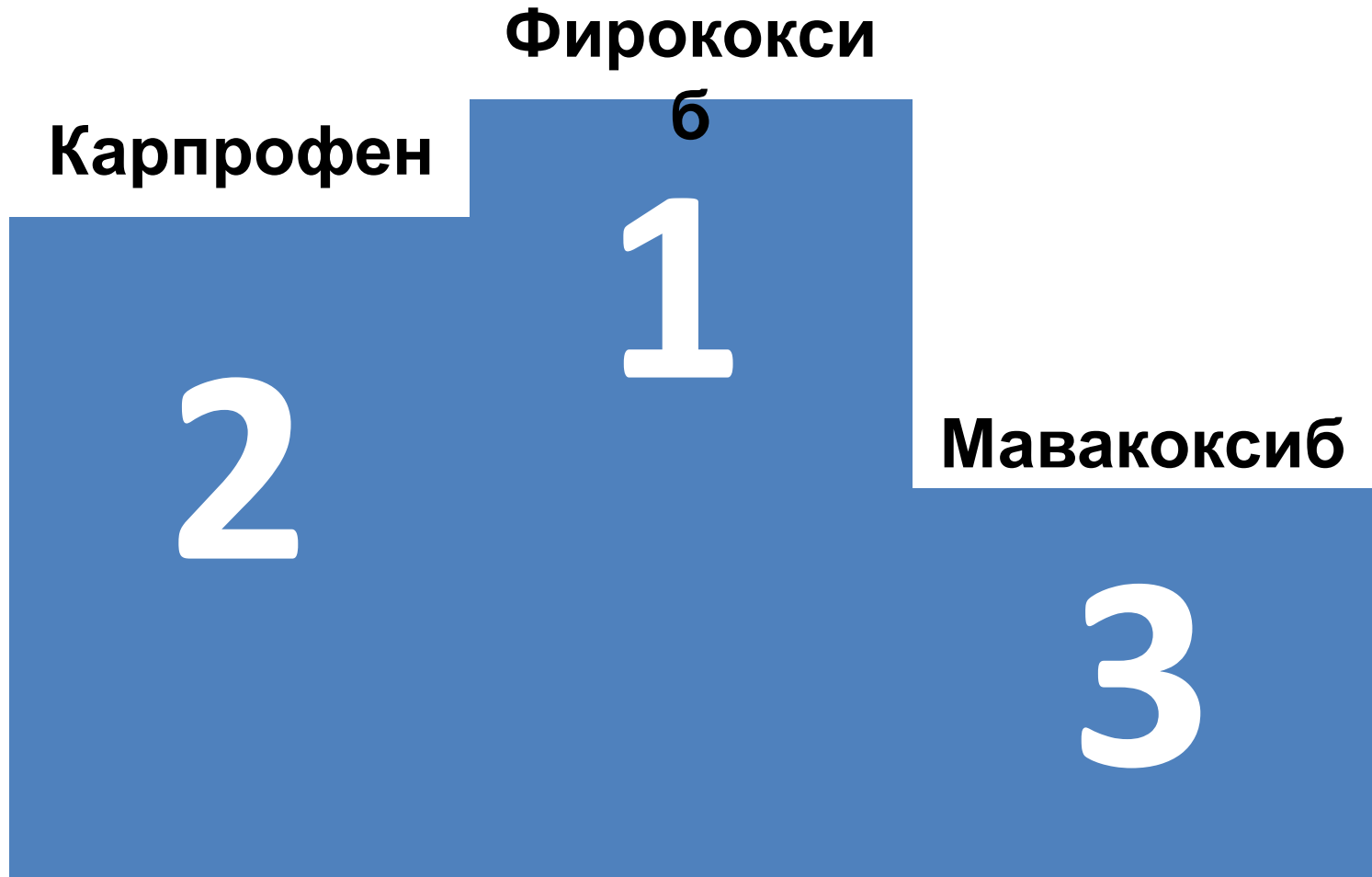
Payne-Johnson M, Becskei C., et al. Comparative efficacy and safety of mavacoxib and carprofen in the treatment of canine osteoarthritis. Vet Rec 2014 Nov. 3 p1-6

Table 5. Prospective clinical investigations and reported incidence of dogs treated with an NSAID that developed at least 1 adverse drug experience.

NSAID Administered	Percentage of Dogs That Developed Outwardly Detectable Adverse Effects [†]	Total Number of Treated Dogs	Duration of NSAID Treatment (days)	Age of Dogs (range in years)	Reference
Firocoxib	Ryan WG, Moldave K, Carithers D. 2006	1002	40	0.5–16	53
Carprofen	Mansa S, Palmer E, Grondahl C, et al. 2007	805	84	Adults*	8
Firocoxib or etodolac	2.4%	249	29	0.9–20	52
Firocoxib or carprofen	4.6%	218	30	0.6–19	26
Vedaprofen or meloxicam	16.8%	214	Up to 56	Unclear*	69
Robenacoxib or meloxicam	24.3%	140	15	0.5–7.5	63
Carprofen	4.5%	110	120	Mean of 9.3*	22
Carprofen or meloxicam	2.8%	71	60	1.5–12	31
Carprofen	8.6%	70	14	2.1–8.9	39
Meloxicam or ketoprofen	5%	60	1	0.3–12	59
Meloxicam	3.4%	59	84	6.3–12.6	62
Tolfenamic acid	0%	58	1	0.5–10	73
Carprofen or ketoprofen	0%	46	21	0.4–6.4	30
Firocoxib	36.6%	41	90	Elderly*	49
Meloxicam	25%	40	28	5.9–12.5	70
Ketorolac, ketoprofen or carprofen	0%	40	1	0.5–10	37
Meloxicam	0%	38	1–6	0.6–13	67
Deracoxib	23.5%	34	3	0.4–16	41
Robenacoxib or carprofen	9.4%	32	28	5.9–14.4	16
Carprofen or ketoprofen	0%	30	1	0.5–8	35
Carprofen	0%	26	5	0.25–13.5	28
Carprofen	18.2%	22	60	1–11	27
Ketoprofen	0%	22	1	0.5–3	5
Firocoxib	37.5%	16	90	Elderly*	47
Carprofen, deracoxib or meloxicam	0%	8	10	4–13	23
Carprofen	0%	6	30	0.6–12	33

Monteiro-Stegall BP., Stegall, PVM., Lascelles BDX. Systematic Review of NSAIDs-Induced Adverse Effects in Dogs. *J. Vet Inter. Med* 2013 V27, Is5, p. 1011-1019

Препараты: итоги



Часть 2: Побочные эффекты.

Кое – что о ЦОГах

1. Селективное ингибирование ЦОГ-2 и минимальное воздействие на ЦОГ-1 – ключевой фактор относительно безопасности ЖКТ.
2. ЦОГ-2 селективность не определяет степень нефротоксичности и гепатотоксичности.
3. Несмотря на то, что большинство НПВС одобрены для использования в ветеринарии в независимости от их ЦОГ-2 селективности, **важно выбирать селективные препараты.**

Механизм местного воздействия

НПВС также оказывают прямой раздражающий эффект на слизистую желудка. В кислой среде становятся более липофильными и диффундируют в слизистую оболочку желудка.

Papich MG. An update on nonsteroidal anti – inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals.
Vet Clin Small Anim 38 (2008) 1243–1266

Этой же логике соответствует рекомендация давать НПВС с пищей (Willard MD 2016)

Побочные эффекты:

1. Гастроэнтеропатии 64%
2. Нефротоксичность 21%
3. Гепатотоксичность 14%
4. Нарушения свёртываемости крови

(?)

Hampshire VA, Doddy FM *et al.* *Adverse drug event reports at the United States Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine.* J Am Vet Med Assoc (2004);225:533-536

(Amadio, P.Jr. 1997, Jones, C.J. 2000, MacPhail C.M. 1998, Vonderhaar, M.A. 1993)

Побочные эффекты: «Препараты – убийцы» или в чем причина?

- 1. Врач:** не обследовал животное, не взвесил риски, не объяснил их владельцам, выбрал «плохой» препарат, не назначил протективную терапию, два НПВС одновременно, НПВС + ГКС, не обеспечил поддержку перфузии почек.
- 2. Владелец:** передозировка, нерациональное кормление, не выполнял рекомендации, не отслеживал побочные эффекты.
- 3. Препарат:** мало что в этом мире идеально.

Подавляющее большинство побочных эффектов НПВС результат их нерационального использования!

Побочные эффекты: как избежать?

Стандарт мониторинга для назначения НПВП:

- Физикальное обследование.
- Анамнез жизни (кормление особенно важно).
- Анамнез болезни (особенно ЖКТ).
- Клинический и биохимические анализы крови.
- История применения других противовоспалительных, гепатотоксичных и нефротоксичных препаратов.

Побочные эффекты: как избежать?

1. Рациональное кормление.
2. Выбрать «хороший» НПВС.
3. Давать НПВС с пищей ([Willard MD 2016](#)).
4. Диета с низким содержанием жира и клетчатки.
5. Не сочетать два НПВС.
6. Не сочетать НПВС и ГКС.
7. Омепразол 1 мг/кг 2 раза в сутки, в течение всего курса НПВП, H₂ блокаторы (фамотидин) не подходят!
8. Мизопростол (2-5 мкг/кг р12ч, ПО) ([Burrows, C. 2004](#); [Dowling, P. 2003](#); [Johnston SA, Leib MS, Forrester SD, et al. 1995](#)).
9. Урсодезоксихолевая кислота 15 мг/кг 2 раза в день ([Johnson and Sherding 1994](#); [Tams 2000](#)), использовать при заболеваниях печени в анамнезе.
10. Лечить сопутствующее заболевание, затем назначить НПВП.
11. Поддержка почечной перфузии при «осложняющих» факторах.

Фамотидин **VS** омепразол

- И фамотидин, и омепразол снижают кислотность у здоровых собак, но только омепразол 1 мг/кг р12ч дал терапевтический эффект у собак с заболеваниями желудка ([Bersenas AME., Mathews KA., Allen DG., Conlon PD. 2005](#)).
- Омепразол имеет значительное превосходство над фамотидином и эффективнее для лечения заболеваний желудка ([Tolbert K., Bissett S., King A., et al. 2011](#)).
- Омепразол значительно превосходит фамотидин в лечении стресс ассоциированных гастритов ([Williamson KK., Willard MD et al. 2010](#)).
- «Н-2 блокаторы не являются эффективными в профилактике язв, ассоциированных с применением стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов.....блокаторы протонной помпы являются наиболее эффективными гастропротективными средствами из всех, которыми мы располагаем.» ([Willard 2011, online pub](#)).

Омепразол

- Plumb's veterinary drug handbook 7ed, 2011: 1-2 mg/kg q12-24h PO
- Saunders Handbook of Veterinary Drugs 4ed 2015: 1-2 mg/kg q24h PO
- BSAVA small animal formulary 8ed 2014: 0.5-1.5 mg/kg q24h IV, PO
- Five-Min. Veterinary Consult Canine & Feline 6ed 2016: 1-2 mg/kg q12–24h PO

Моя схема:

- Профилактика: 1 мг/кг p12ч ПО
- Лечение: 2 мг/кг p12ч ПО, ВВ

Другие ингибиторы протонного насоса ([Bateman S. 2003](#)):

- Эзомепразол 1 мг/кг ПО p24ч.
- Лансопразол 1 мг/кг ПО p24ч.
- Пантопразол 1 мг/кг ПО p24ч.
- Не показали преимуществ у собак.

Омепразол: так ли он хорош?

6. Результаты применения омепразола для снижения числа побочных эффектов со стороны ЖКТ, возникающих у собак при применения НПВС ($p < 0,05$)

Препарат	Число пациентов с осложнениями / %			
	диареей	рвотой	рвотой + диареей	всего
Римадил (n = 116)	8 / 6,8 ± 2,4	11 / 6,9 ± 2,3	9 / 7,7 ± 2,5	28 / 22,4 ± 3,8
Римадил + «Омез» (n = 46)	2 / 4,3 ± 3,0	0 / 0,0	1 / 2,2 ± 2,1	3 / 6,5 ± 3,6
Previcox (n = 128)	17 / 13,3 ± 3,0	6 / 4,7 ± 1,8	3 / 2,3 ± 1,3	26 / 21,9 ± 3,6
Previcox + Омез (n = 42)	1 / 2,4 ± 2,2	1 / 2,4 ± 2,2	0 / 0,0	2 / 4,7 ± 3,3

Римадил + омез ($28/3=9.3$), Превикокс + омез ($26/2=12$), среднее = 10,65

Барсегян Л.С., Ягников С.А., Кулешова О.А., Ягникова Я.А., Валюс М.Д., Чантьял Будхатхоки Ом Кумар, Будаев Р.Д. Сравнительная оценка безопасности применения нестероидных противовоспалительных средств при лечении собак с нарушениями опорно-двигательной функции конечностей. РВЖ. МДЖ. 2015. - №6. – С. 18-21.

Мизопростол



**Мизопростол 2-5 мкг/кг р12ч,
ПО**

Лечение НПВС ассоциированного язвенного гастрита

- Омепразол 2 мг/кг ПО, ВВ, р12-24ч
- Сукральфат 1 г/соб. ПО р6-8ч.
- Маропитант 1 мг/кг ПК р24ч.
- Инфузионная терапия (дегидратация).
- Гемотрансфузия (большие потери крови).
- Мизопростол для профилактики, не для лечения!
- Антациды малоэффективны.
- Антибиотики? (не описаны именно в рамках лечения этой патологии ни в одном издании).

Нефротоксичность НПВС:

- ЦОГ-2 селективность не имеет большого значения ([Lascelles BDХ 2005](#)).
- Избегать использования у пациентов с заболеваниями почек ([Lascelles BDХ 2005](#)).
- Избегать сопутствующего применения нефротоксичных препаратов (прим. аминоглиозиды) ([Lascelles BDХ 2005](#)).
- Карпрофен не вызвал нефротоксичных эффектов у гончих собак с пониженным артериальным давлением во время анестезии ([Bostrom IM, Nyman GC, Lord PE, et al. 2002](#)).
- Клиренс креатинина снизился у собак, получавших НПВС был ниже, чем в контрольной группе с NaCl 0,9% ([Forsyth SF, Guilford WG, Pfeiffer DU. 2000](#)).
- Карпрофен существенно не изменял функцию почек у здоровых пациентов, получавших анестезию пропофолом и изофлюраном ([Ko JC, Miyabiyashi T, Mandsager RE, et al. 2000](#)).
- Мелоксикам и пимобендан по отдельности и в комбинации не вызвали изменений функции почек у здоровых биглей ([Fusellier M, Desfontis JC, Le Roux A, et al. 2008](#)).
- Деракоксиб также был признан безопасным у здоровых собак, хотя у некоторых наблюдались признаки дегенеративных изменений в почечных канальцах ([Roberts ES, Van Lare KA, Marable BR. 2008](#)).

Нефротоксичность НПВС, причины:

- Отсутствие адекватной перфузии почек в момент использования НПВС.
- Назначение НПВС необследованным ЖИВОТНЫМ.

- Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclo-oxygenase inhibitors. J Intern Med 2003;253:643–52
- Rossat J, Maillard M, Nussberger JU, et al. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. Clin Pharmacol Ther 1999;66:76–84

Гепатотоксичность НПВС

- НПВС метаболизируются в печени.
- Использование НПВС у пациентов с заболеваниями печени явл. спорным шагом.
- Частота осложнений у здоровых собак 2-4%

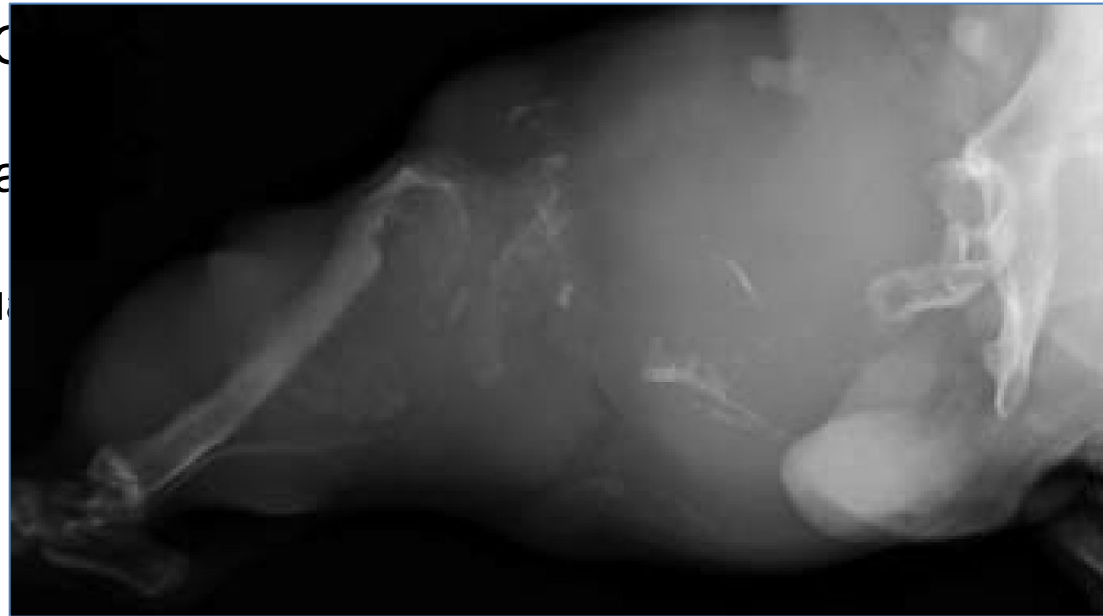


Использование НПВП у пациентов с повышенными АЛТ и АСТ

3. Показатели крови собак разных групп

Группа	n (%)	Длительность курса (дни)	Креатинин, мкмоль/л		Мочевина, ммоль/л		АлАТ, МЕ/л		АсАТ, МЕ/л		Биллирубин, мкмоль/л						
			до	после	до	после	до	после	до	после	до	после					
1-я (здоровые)	30 (23,1)	7	111,9±2,37	117,4±2,63	↑	5,8±0,36	5,7±0,35	↓	31,2±2,18	31,3±1,94	↑	27,0±1,77	25,9±1,85	↓	4,2±0,30	4,8±0,29	↑
	43 (33,1)	14	117,3±2,73	120,5±2,36	↑	5,6±0,24	5,7±0,21	↑	31,6±1,96	31,2±1,66	↓	26,3±2,00	26,1±1,78	↓	4,1±0,27	4,4±0,29	↑
	43 (33,1)	21	113,2±2,78	114,4±2,05	↑	6,3±0,28	6,4±0,25	↑	30,2±1,89	29,5±1,58	↓	25,7±1,61	24,6±1,58	↓	4,3±0,25	4,6±0,24	↑
	14 (10,7)	30	110,9±4,88	115,1±4,11	↑	6,6±0,60	6,4±0,57	↓	29,1±3,03	31,9±3,12	↑	29,3±3,31	25,5±2,14	↓	5,3±0,50	5,5±0,37	↑
	Всего 130 (100)	В среднем 16,4±0,62	114,0±1,49	117,2±1,28	↑	6,0±0,16	6,0±0,15	=	30,8±1,07	30,8±0,93	=	26,6±1,00	25,5±0,91	↓	4,3±0,15	4,7±0,15	↑
2-я (больные)	11(25)	7	115,3±6,10	116,6±5,27	↑	7,25±0,53	7,19±0,50	↓	82,2±2,18	82,7±1,80	↑	57,2±4,74	49,2±5,62	↓	8,1±0,62	9,0±0,90	↑
	13 (29,5)	14	120,2±5,48	121,5±4,52	↑	6,9±0,49	7,0±0,50	↑	82,5±1,87	82,2±1,58	↓	51,9±5,38	51,6±6,10	↓	8,1±0,44	9,0±0,51	↑
	13 (29,5)	21	123,3±3,71	125,2±3,55	↑	5,8±0,39	6,1±0,37	↑	80,2±2,43	76,9±5,68	↓	52,0±4,36	44,9±3,47	↓	8,0±0,29	8,2±0,38	↑
	7 (16)	30	114,4±4,09	123,7±5,73	↑	6,2±0,77	5,9±0,73	↓	78,5±2,13	80,7±2,35	↑	54,5±4,33	49,5±2,71	↓	7,5±0,91	9,1±1,12	↑
	Всего 44 (100)	В среднем 16,9±1,117	119,0±2,54	121,7±2,31	↑	6,6±0,29	6,6±0,26	=	81,1±1,10	80,6±1,82	↓	53,7±2,41	48,8±2,48	↓	8,0±0,25	8,8±0,33	↑

1. На протяжении курса НПВС трансаминазы оставались повышенными несмотря на лечение.
2. Осложнения у 9,1% собак на фоне лечения основного заболевания.
3. **Неоднозначная исключительная мера!**



Безопасность НПВС в репродукции

- Нарушение эмбриогенеза почек (Harris RC. 2002).
- Легочная гипертензия (Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM, et al. 2001).
- Противопоказан беременным и готовящимся к вязке собакам.
- Очень мало ветеринарных исследований.

Выводы:

- НПВС являются препаратами выбора для консервативного лечения многих ортопедических пациентов.
- НПВС должны назначаться исходя из статистических данных об их эффективности и безопасности у собак.
- **Тщательный мониторинг пациентов позволяет лучше понять риски НПВС ассоциированных гастроэнтеропатий и избежать их.**
- **Своевременное выявление и лечение сопутствующих патологий ЖКТ способствует минимизации побочных эффектов вызываемых НПВС.**
- **Использование омепразола в дозировке 2мг/кг/день способно значительно снизить число побочных эффектов со стороны ЖКТ.**
- **Назначение НПВС собак с противопоказанием является исключительным случаем в клинической практике и допустимо только в случае отсутствия эффективных альтернатив.**
- Лечение НПВС ассоциированного гастрита (ГЕКэ) не является специфическим.

Источники литературы:

1. Барсегян Л.С., Ягников С.А., Кулешова О.А., Ягникова Я.А., Валюс М.Д., Чантьял Будхатхоки Ом Кумар, Будаев Р.Д. Сравнительная оценка безопасности применения нестероидных противовоспалительных средств при лечении собак с нарушениями опорно-двигательной функции конечностей. РВЖ. МДЖ. 2015. - №6. – С. 18-21.
2. Данилевская Н. В. Нестероидные противовоспалительные препараты и их использование в практической ветеринарии. Ветеринар, № 4, 2000, стр. 34–37.
3. Каратеев, А.Е. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. Клинические рекомендации. / А.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов, В.Т. Ивашкин и др. // М.: ИммаПресс, 2006. - 41 с
4. Кемельман Е.Л., Варенов К.С., Архипова А.А. Оценка частоты возникновения гастроэнтерологических осложнений при назначении собакам карпрофена в комбинации с омепразолом РВЖ МДЖ 2015 1 16-19
5. Сотников, В.В. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВП) в ветеринарной практике. Ветеринарный Петербург. 2011. №2. С. 33-35
6. Ягников, С.А. Нестероидные противовоспалительные препараты в стандарте лечения хромоты у собак / С.А. Ягников, О.А. Кулешова. РВЖ.МДЖ. 2012. - №3. - С. 6-12
7. Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM, et al. Analysis of non-steroidal anti-inflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatrics 2001;107:519–23.
8. Amadio, P.J. NSAIDs revisited. Selection, monitoring, and safe use / P.Jr. Amadio, D.M. Cummings, P.B. Amadio // Postgrad Med. — 1997. — N. 101. — P. 257–271
9. Bateman, S. (2003). Gastroprotectants—which drug to use when? Proceedings:IVCCS 2003.
10. Bersenas AME., Mathews KA., Allen DG., Conlon PD. Effects of ranitidine, famotidine, pantoprazole and omeprazole on intragastric pH in dogs AJVR 2005 v66, N3 425–431
11. Bostrom IM, Nyman GC, Lord PE, et al. Effects of carprofen on renal function and results of serum biochemical and hematologic analyses in anesthetized dogs that had low blood pressure during anesthesia. Am J Vet Res 2002;63:712–721
12. Burrows, C. (2004). An overview of gastric mucosal injury and healing. Proceedings: WSAVA World Congress.
13. Carmichael S. Clinical use of non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs): The current position. The European J. of Comp. Ani.Pract. 21. 2. 2011. p171-177
14. Cox SR., Lesman SP, Boucher JF., et al. The pharmacokinetics of mavacoxib, a long-acting COX-2 inhibitor, in young adult laboratory dogs. J. vet. Pharm. Therap 2010. 33, 461-470
15. Cox SR., Liao S., Payne-Johnson M., et al. Population pharmacokinetics of mavacoxib in osteoarthritic dogs J. vet. Pharm. Therap 2010. 34, 1-11
16. Dowling, P. (2003a). GI Therapy: When what goes in won't stay down. Proceedings: Western Veterinary Conference.
17. Forsyth, S.F. Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs / S.F. Forsyth, W.G. Guilford, S.J. Haslett, J. Godfrey // JSAP. - 1998. V. 39. Iss. 9. P. 421–424
18. Forsyth SF, Guilford WG, Pfeiffer DU. Effect of NSAID administration on creatinine clearance in healthy dogs undergoing anaesthesia and surgery. J Small Animal Pract 2000;41: 547–556
19. Fox SM. Pharmacologics. In; Fox SM, Chronic Pain in Small Animal Medicine. 1st ed. London: Manson Publishing Ltd; 2010. p. 136-137.
20. Fox SM. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. In; Fox SM, Chronic Pain in Small Animal Medicine. 1st ed. London: Manson Publishing Ltd; 2010. p. 138- 163.
21. Fusellier M, Desfontis JC, Le Roux A, et al. Effect of short-term treatment with meloxicam and piroxicam on the renal function in healthy Beagle dogs. J Vet Pharmacol Ther 2008;31:150–155
22. Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclo-oxygenase inhibitors. J Intern Med 2003;253:643–52
23. Grandemange E, Fournel S, Boisrême B. Field evaluation of the efficacy of tofenamic acid administered in one single preoperative injection for the prevention of postoperative pain in the dog. J Vet Pharmacol Ther 2007;30:503–507
24. Hampshire VA, Doddy FM et al. *Adverse drug event reports at the United States Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine*. J Am Vet Med Assoc (2004);225:533-536
25. Harris RC. Cyclooxygenase-2 in the kidney. J Am Soc Nephrol 2000;11:2387–94
26. Johnston, K.D. The effect of TENS on osteoarthritic pain in the stifle of dogs. In: Proceedings of the Second International Symposium on Rehabilitation and Physical Therapy in Veterinary Medicine / K.D. Johnston, D. Levine, M.N. Price, et al. — Knoxville: American Physical Therapy Association, 2002. — pp. 199
27. Johnston SA, Leib MS, Forrester SD, et al. The effect of misoprostol on aspirin-induced gastroduodenal lesions in dogs. J Vet Int Med 1995 932-38
28. Johnson, S. and R. Sherding (1994). Diseases of the liver and biliary tract. Saunders Manual of Small Animal Practice. S. Birchard and R. Sherding. Philadelphia, W.B. Saunders Company: 722 – 760
29. Jones, C.J. Physiologic characteristics and clinical importance of the cyclooxygenase isoforms in dogs and cats / C.J. Jones, S.C. Budsberg // J Am Vet Med Assoc. 2000 N. 217. P. 721–729
30. Ko JC, Miyabayashi T, Mandesager RE, et al. Renal effects of carprofen administered to healthy dogs anesthetized with propofol and isoflurane. J Am Vet Med Assoc 2000;217: 346–349
31. Lascelles, B.D.X., McFarland, J.M. & Swann, H. (2005) Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. Veterinary Therapeutics, 6, 237–251
32. Lascelles BD, Blikslager AT et al. Gastrointestinal tract perforations in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002-2003). J Am Vet Med Assoc (2005); 227: 1112-1117
33. Lascelles BD, King S et al. Expression and activity of COX-1 and 2 and 5-LOX in joint tissues from dogs with naturally occurring coxofemoral joint osteoarthritis. J Orthop Res (2009);27: 1204-1208
34. Lecoindre O., Pepin-Richard C. Tolerance of firocoxib in dogs with osteoarthritis during 90 days. J. vet. Pharm. Ther. 2011 34, 190–192
35. Lees P., Pelligand L., Elliott J. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicology and therapeutics of mavacoxib in the dog a review J. vet. Pharm. Ther. 2015 38 1-14
36. Luna SPL, Basilio AC, Steagall PVM, et al. 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
37. MacPhail C.M. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs / C.M. MacPhail, M.R. Lappin, D.J. Meyer, et al. // J Am Vet Med Assoc. 1998. N. 212 P. 1895–1901
38. Mansa S, Palmer E, Grondahl C, et al. Long-term treatment with carprofen of 805 dogs with osteoarthritis. Vet Rec 2007;160427-430
39. Mansfield CS, Abraham LA. Ulcer. In: Washabau RJ, Day MJ, eds., Canine and Feline Gastroenterology. St. Louis, MO: Elsevier Saunders, 2013. pp. 637–642.
40. Marsolais, G.S. Effects of postoperative rehabilitation on limb function after cranial cruciate ligament repair in dogs / G.S. Marsolais, G. Dvorak, M.G. Conzemius // J Am Vet Med Assoc. — 2002. — N. 43. — P. 433–439
41. Mathews KA. Pain Management for the Pregnant, Lactating, and Neonatal to Pediatric Cat and Dog. Vet Clin Small Anim 38 (2008) 1291–1308
42. Mohsina, A. Retrospective study on incidence of lameness in domestic animals / A. Mohsina, M.M.S. Zama, P. Tamilmahan, M.B. Gugjoo and et. // Veterinary World. 2014. P. 604–604
43. Monteiro-Steagall BP, Steagall, PVM., Lascelles BD. Systematic Review of NSAIDs-Induced Adverse Effects in Dogs. J. Vet Inter. Med 2013 V27, Is5, p. 1011-1019
44. Moore LE. Gastric Ulceration and Erosion. In: Morgan RV, Handbook of Small Animal Practice, 5th ed. St. Louis, MO: Elsevier Saunders, 2008, pp. 343-344
45. Murrell J. Firocoxib. Companion Animal 2009, 14, 3, p47-49
46. Neiger R. Gastric ulceration. In: Bonagura JD, Twedt DC, eds., Kirk's Current Veterinary Therapy XIV. St. Louis, MO: Elsevier Saunders, 2009, pp. 497–501.
47. Orthopedic Foundation for Animals. Интернет ресурс: http://www.ofspca.org/Health/Articles/Examining_Elbow-Dysplasia.pdf (дата обращения: 01.02.2015). P. 6
48. Pappich MG. An update on nonsteroidal anti – inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals. Vet Clin Small Anim 38 (2008) 1243–1266
49. Payne-Johnson M, Beckeji C., et al. Comparative efficacy and safety of mavacoxib and carprofen in the treatment of canine osteoarthritis. Vet Rec 2014 Nov. 3 p1-6
50. Pollmeier, M., Toulemonde, C., Fleshman, C., Hanson, PD. Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. The Vet Rec 2006, 159, 547–551
51. Raekallio, M.R. Evaluation of adverse effects of long-term orally administered carprofen in dogs / M.R. Raekallio, A.K. Hielm-Bjorkman, J. Kejonen, H.M. Salonen, S.M. Sankari. - J Am Vet Med Assoc. - 2006 - N 228. - P 876-880
52. Ramsey I. BSAVA small animal formulary 8ed 2014, pp 280 - 281
53. Reimer, M.E. The gastroduodenal effects of buffered aspirin, carprofen, and etodolac in healthy dogs / M.E. Reimer, S.A. Johnston, M.S. Leib, et al. // J Vet Int Med 1999. N 13. P 472-477
54. Roberts ES, Van Lare KA, Marable BR. Safety and tolerability of 3-week and 6-month dosing of Deramaxx (deracoxib) chewable tablets in dogs. J Vet Pharm Ther 2008;32 329-337
55. Rossat J, Maillard M, Nussberger JU, et al. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. Clin Pharmacol Ther 1999;66:76–84
56. Ryan WG, Moldave K, Carithers D. Clinical effectiveness and safety of a new NSAID, firocoxib: A 1000 dog study. Vet Ther 2006;7:119–126
57. Simpson KW. Diseases of stomach. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds., Textbook of Veterinary Internal Medicine, 7th ed. St. Louis, MO: Elsevier, 2010, pp. 1504–1526.
58. Stanin, D. Prevalence of hip dysplasia in dogs according to official radiographic screening in Croatia / D. Stanin, M. Pavlak, Z. Vrbancak, D. Potocnjak // Veterinarski Arhiv. 2011. N. 81 (2). P. 235–248
59. Tams, T. (2000). Diagnosis and Management of Liver Disease in Dogs. American Animal Hospital Association 67th Annual Meeting, Toronto.
60. Tolbert K., Bissett S., King A., et al. Efficacy of oral famotidine and 2 omeprazole formulations for the control of intragastric pH in dogs. J Vet Int Med 2011 25. 47-54
61. Vonderhaar, M.A. Gastroduodenal ulceration associated with flunixin meglumine administration in three dogs / M.A. Vonderhaar, S.K. Salisbury. J Am Vet Med Assoc. 1993. N. 203 P. 92–95
62. Walton MB., Cowderoy E., et al. Mavacoxib and meloxicam for canine osteoarthritis. Vet. Rec. 2014, May 28, p1-7
63. Willard MD, Gastroduodenal Ulceration/Erosion (GUE). In: Tilley LP, Smith FWK, Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline, 6th ed. Ames, IA: Blackwell 2016, pp. 538–539
64. Willard, M.D. GI blood loss: ulcer, erosions, and stuff that mimics them (Proceedings) / M.D. Willard // http://veterinarycalendar.dvm360.com/riblood-loss-ulcer-erosions-and-stuff-mimics-them-proceedings_01.05.2011.
65. Williamson KK., Willard MD et al. Efficacy of omeprazole vs high-dose famotidine for prevention of exercise-induced gastritis in racing alaskan sled dogs. JVIM 2010 24 285-288
66. Wood, J.L. Heritability and epidemiology of canine hip-dysplasia score and its components in Labrador retrievers in the United Kingdom / J.L. Wood, K.H. Lakhani, K. Rogers. - J Am Vet Med Assoc. - 2002 Sep. P. 95-108

Bantha with blepharitis? Dewback with diarrhea?

Jawa with a jaw fracture? Wookiee with worms?

Ewok with ear mites? Rancor with rhinitis?

Mynock with mange? Ronto with ringworm?

Krayt dragon with kidney stones?

Tauntaun with tapeworms?

Sarlacc with stomatitis?



**NO MATTER WHAT
SPECIES YOU TREAT...
MAY THE FORCE BE WITH YOU!
HAPPY STAR WARS DAY!**