

FARMAKOTERAPIJA KANCERSKOG BOLA KOD PASA I MAČAKA****PHARMACOTHERAPY OF CANCER PAIN IN DOGS AND CATS SUFFERING FROM CANCER*****Mirjana Milovanović, M. Jovanović, Sonja Vučković, Milica Prostran****

U patogenezi kancera značajno mesto zauzima bol, kao prateći simptom ovog teškog patološkog stanja. Bol koji prati kancer je hroničnog toka i srednje jakog do jakog intenziteta, tako da ozbiljno narušava kvalitet života pacijenata obolelih od ove bolesti. Terapija kancerskog bola kod pasa i mačaka sprovodi se primenom lekova iz različitih farmakoloških grupa. To su pre svega neopioidni i opioidni analgetici, antagonisti NMDA receptora, antikonvulzivni lekovi, triciklični antidepresivi i steroidni antiinflamatorni lekovi. Neki lekovi su registrovani za upotrebu u veterinarskoj medicini, a neki se preuzimaju iz palete lekova namenjenih za primenu u humanoj medicini.

Ključne reči: analgetici, bol, karcinom, mačke, psi

Uvod / Introduction

Bol se definiše kao neprijatan osećaj i emocionalno iskustvo izazvano stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva (International Association for the Study of Pain – IASP). Da bi ova definicija bola mogla da se primeni u veterinarskoj kliničkoj praksi, izvršena je njena modifikacija, pa se bol objašnjava kao averzivno senzorno iskustvo izazvano stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva, koje dovodi do progresivnih motornih ili vegetativnih reakcija, primorava životinju da nauči kako da izbegne bol i može da izmeni ponašanje karakteristično za datu vrstu, uključujući i socijalno ponašanje.

Po dužini trajanja bol može biti akutan, subakutan i hroničan. Kancerski bol spada u hroničan bol srednje jakog ili jakog intenziteta, koji prati patoge-

* Rad primljen za štampu 20. 04. 2010. godine

** Dr sci. med. vet. Mirjana Milovanović, asistent, dr sci. med. vet. Milan Jovanović, asistent, Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu; dr sci. med. Sonja Vučković, vanredni profesor, dr sci. med. Milica Prostran, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, R Srbija

nezu kancerske bolesti od njenog početka do terminalne faze. Međutim, dokazano je da nisu svi tumori praćeni bolom. Prema navodima Duncan i Lascelles (2007), 30% tumora kod pasa i mačaka prate jasno uočljivi znaci bola u trenutku postavljanja dijagnoze. Najčešće su to maligni procesi koji su primarno lokalizovani u usnoj duplji, na kostima, urogenitalnom sistemu, očima, nosnoj duplji, kičmenom stubu, gastrointestinalnom (GI) sistemu i koži. Ono što je važno istaći jeste činjenica da je prag bola individualna kategorija koja zavisi i od uzrasta životinje (mlade jedinke su osetljivije od starih jedinki). Pored toga, kancer je bolest praćena bolom koji nastaje usled primene kauzalne terapije (hemioterapije, radiološke terapije), kao i usled hirurških intervencija (postoperativni bol).

Polazno stanovište za kontrolu bola kod onkoloških pacijenata treba da bude način utvrđivanja intenziteta bola. To često nije lako i zahteva tesnu saradnju vlasnika životinje i veterinarara. Procena kancerskog bola se bazira na posmatranju i registrovanju promena u ponašanju životinje, kao i reakciji na bol prilikom pregleda (palpacije) tumorskog tkiva kada je to moguće (Brearley i Brearley, 2001).

Farmakoterapija kancerskog bola / *Pharmacotherapy of cancer pain*

Kancerski bol se kod pasa i mačaka kontroliše primenom lekova sa analgetičkim dejstvom kao što su: nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), opioidni analgetici, antagonisti N-metil D-aspartat (NMDA) receptora, antikonvulzivni lekovi, triciklični antidepresivi i glukokortikoidi.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)/

Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID)

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi su posebna farmakodinamska grupa lekova, poznata pod nazivom antipiretički analgetici, neopiodni analgetici ili nesteroidni antireumatici. Primenuju se naširoko, kako u humanoј tako i veterinarskoј kliničkoј praksi, za otklanjanje, ublažavanje i kontrolu bola slabog do srednje umerenog intenziteta (analgetičko dejstvo), lečenje upala kostiju i mekih tkiva (antiinflamatorno dejstvo), kao i za snižavanje povišene telesne temperature (antipiretičko dejstvo).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi svoje analgetičko delovanje ostvaruju inhibicijom sinteze prostaglandina koji senzitiviju nociceptore prema mehaničkim i hemijskim stimulusima (histamin, bradikinin, serotonin) (Vučković i sar., 2007). Tačnije, ovi lekovi inhibišu aktivnost ciklooksigenaze (COX) enzima odgovornog za sintezu prostaglandina iz arahidonske kiseline. U organizmu životinja i ljudi ciklooksigenaza je prisutna u dva izo-oblika i to: ciklooksigenaza-1 (COX-1) i ciklooksigenaza-2 (COX-2). Ciklooksigenaza-1 je konstitutivni enzim odgovoran za sintezu prostaglandina koji učestvuju u brojnim fiziološkim procesima u organizmu. U novije vreme, COX-1 detektovana u mozgu definiše se kao

COX-3 (Hersh i sar., 2005). Nasuprot tome, COX-2 je inducibilni enzim koji se aktivira samo kada je tkivo u zapaljenju (Rang, 2005). Indukovana COX-2 katalizuje prekomernu produkciju prostaglandina (PGE₂, PGI₂) koji, između ostalog, imaju značajnu ulogu u razvoju i progresiji kancera (Tennis i sar., 2010). Dokazano je da ekspresija COX-2 u kancerskoj ćeliji inhibiše apoptozu, olakšava adheziju kancerskih ćelija za zdravo tkivo, podstiče rast i angiogenezu tumora (Raegg i Dormon, 2001; Koki i sar., 2002). Tako je kod pasa obolelih od karcinoma mokraćne bešike, bubrega, mlečne žlezde, creva, kože, sluzokože nosa i osteosarkoma utvrđeno značajno povećanje ekspresije COX-2 (Khan i sar., 2001; Knottenbelt i sar., 2006; Lavallo i sar., 2009). Slični rezultati dobijeni su i kod ljudi obolelih od različitih vrsta karcinoma (karcinom pluća, mokraćne bešike, kolona, pankreasa, prostate...) (Sobolewski i sar., 2010). Usled velikog uticaja COX-2 i prostaglandina (PGE₂, PGI₂) u patogenezi karcinoma, opravdana je primena NSAIL u prevenciji kolorektalnog karcinoma kod ljudi nekoliko godina unazad, a razmatra se i uključivanje ovih lekova u protokol lečenja određenih vrsta karcinoma (Baron, 2003).

U terapiji kancerskog bola kod malih životinja primenjuju se paracetamol i sledeći NSAIL: karprofen, ketoprofen, meloksikam, piroksikam, etodolak, aspirin, tepoksalin, derakoksib i firokoksib (Brearley i Brearley, 2001; Duncan i Lascelles, 2007).

Paracetamol je derivat anilina. Deluje analgetički i antipiretički tako što inhibiše ekspresiju COX-3 u CNS-u. Za otklanjanje i kontrolu akutnog bola kod pasa primenjuje se peroralno (p.o.) u dozi od 10-15 mg/kg t.m. na 8h, tokom 5 dana. Duža primena ovog leka zahteva korekciju doze i režima doziranja na 5-10 mg/kg na 12h. Osim toga, paracetamol (10-15 mg/kg) se može kombinovati sa kodeinom (0,5-2 mg/kg). Oba leka daju se p.o. na 12h. Prednost paracetamola u odnosu na NSAIL je u tome što ne ispoljava toksične efekte na sluzokožu GI sistema i nije toksičan za bubrege. Duža primena paracetamola kod pasa može da prouzrokuje neželjene efekte kao što su: depresija, povraćanje i hemoglobinemija. Nabrojana neželjena dejstva su dozno-zavisna i reverzibilna. Paracetamol se ne primenjuje kod mačaka, zbog izražene hepatotoksičnosti (Duncan i Lascelles, 2007; Čupić i sar., 2007; Compendium of Data Sheets, NOAH, 2009; Jezdimirović, 2010).

Karprofen je NSAIL koji ispoljava veću selektivnost prema COX-2. Kod pasa se primenjuje za otklanjanje i kontrolu bola umerenog do jakog intenziteta. Peroralna doza ovog leka za psa iznosi 2 mg/kg t.m. na 12h ili 4 mg/kg na 24h. Kod mačaka se može primenjivati za otklanjanje akutnog bola jednokratno u dozi od 4 mg/kg, intramuskularno (i.m.) ili subkutano (s.c.). Tretman ovim lekom se kod mačaka može ponoviti još jednom, nakon 24 časa. Duža primena karprofena kod pasa može da prouzrokuje oštećenje sluzokože želuca i creva, oštećenje funkcije jetre i bubrega i poremećaj koagulacije. Nabrojana neželjena dejstva su češća kod pasa rase labrador i retriever (Duncan i Lascelles, 2007; Čupić i sar., 2007; Compendium of Data Sheets, NOAH, 2009; Jezdimirović, 2010).

Ketoprofen je potentan NSAIL koji inhibiše sintezu prostaglandina, leukotriena, kao i aktivnost bradikininina. Ovaj lek se primenjuje za otklanjanje akutnog bola kod pasa i mačaka. Peroralna doza za pse iznosi 2 mg/kg dnevno, a potom 1 mg/kg dnevno, tokom 5 dana. Duža primena ketoprofena kod pasa podrazumeva korekciju doze na 0,25 mg/kg dnevno, maksimalno 30 dana. Mačkama se daje p.o. u dozi od 1 mg/kg dnevno tokom 5 dana. Ketoprofen ne treba davati pre i posle hirurške intervencije, zbog mogućeg krvarenja (Duncan i Lascelles, 2007; Čupić i sar., 2007; Compendium of Data Sheets, NOAH, 2009; Jezdimirović, 2010).

Meloksikam je NSAIL koji ispoljava nešto veću selektivnost prema COX-2. Primenjuje se za ublažavanje i otklanjanje akutnog bola i kontrolu hroničnog bola kod pasa i mačaka. Peroralna doza za psa iznosi 0,2 mg/kg prvog dana, a zatim 0,1 mg/kg dnevno. Kod mačaka se meloksikam primenjuje p.o. u dozi od 0,1 mg/kg prvog dana, 0,05 mg/kg tokom naredna 4 dana, a zatim 0,05 mg/kg svakog drugog dana ili 0,025 mg/kg dnevno (Duncan i Lascelles, 2007; Čupić i sar., 2007; Compendium of Data Sheets, NOAH, 2009; Jezdimirović, 2010).

Piroksikam, kao i meloksikam spada u oksikame. Kod pasa se primenjuje u lečenju osteoartritisa, a zabeleženo je da kod ovih životinja deluje i antitumorigeno tj. da smanjuje veličinu nekih vrsta tumora kao što su: karcinom mlečne žlede, sarkom mekih tkiva, karcinom m. bešike (Greene i sar., 2007; Elmslie i sar., 2008; de M Souza, 2009). Za kontrolu hroničnog bola kod pasa obolelih od karcinoma piroksikam se primenjuje p.o. u dozi od 0,3 mg/kg na 48h. Mačkama se ovaj lek daje sa posebnim oprezom zbog mogućeg krvarenja u GI traktu. Peroralna doza za mačke iznosi 1mg/mački, tokom 7 dana. Duža primena podrazumeva davanje piroksikama u istoj dozi svaki drugi dan, ali je praćena visokom incidencijom hemoragija u GI traktu (Duncan i Lascelles, 2007; Čupić i sar., 2007; Jezdimirović, 2010).

Etodolak se primenjuje za lečenje akutnog bola, kontrolu hroničnog bola i lečenje osteoartritisa kod pasa. Ovim životinjama se etodolak daje p.o. u dozi od 5-15 mg/kg jednom dnevno. Moguća neželjena dejstva ovog leka su povraćanje, dijareja i mišićna slabost, a zapažena su kod pasa kojima je ovaj lek aplikovan u trostruko većoj dozi od preporučene. Etodolak nije indikovano za mačke (Duncan i Lascelles, 2007; Čupić i sar., 2007; Jezdimirović, 2010).

Aspirin odnosno acetilsalicilna kiselina je prvi NSAIL koji je našao primenu u humanoj, a zatim i veterinarskoj kliničkoj praksi. Zbog izraženih neželjenih efekata na gastrointestinalni sistem, bubrege, jetru i koagulaciju krvi, duža primena ovog leka kod pasa, a naročito kod mačaka se ne preporučuje. Kod pasa se za kontrolu hroničnog bola aspirin primenjuje p.o. u dozi od 10 mg/kg na 12h, a kod mačaka u istoj dozi na 48h. Primena aspirina je kontraindikovana kod životinja kod kojih će biti izveden hirurški zahvat (Duncan i Lascelles, 2007; Čupić i sar., 2007; Jezdimirović, 2010).

Tepoksalin je NSAIL koji inhibiše ciklooksigenazu i lipooksigenazu. Za kontrolu kancerskog bola kod pasa se primenjuje p.o. u dozi od 10-20 mg/kg prvog dana, a zatim u dozi od 10 mg/kg dnevno. Zbog izraženog antiinflamatornog dejstva, tepoksalin ispoljava veću analgetičku aktivnost kod karcinoma udruženih sa inflamacijom. Duža primena ovog leka zahteva stalni veterinarski nadzor i povremeni prekid terapije. Tepoksalin se ne propisuje mačkama (Brearley i Brearley, 2001; Duncan i Lascelles, 2007 Compendium of Data Sheets, NOAH, 2009).

Derakoksib i firokoksib su NSAIL najnovije generacije. Spadaju u selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2 inhibitori), pa su stoga daleko bezbedniji u odnosu na starije NSAIL. Naime, ovi koksibi štede sluzokožu GI sistema i ne deluju toksično na bubrege i jetru (Vučković i sar., 2007). Za kontrolu hroničnog bola kod pasa, derakoksib se primenjuje p.o. u dozi od 1-2 mg/kg, a firokoksib p.o. u dozi od 5 mg/kg jednom dnevno. Derakoksib i firokoksib se ne primenjuju kod pasa sa ulceracijama u GI traktu (zbog usporavanja reparacije oštećenog tkiva), kao i kod gravidnih i kuja u laktaciji. Takođe, ovi lekovi se ne propisuju psima mlađim od 4 meseca. Koksibe ne treba davati mačkama, jer njihovo delovanje na ovu vrstu nije još dovoljno ispitano (Duncan i Lascelles, 2007; Compendium of Data Sheets, NOAH, 2009).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi su pogodni za primenu u otklanjanju i ublažavanju akutnog, kao i u kontroli hroničnog bola kod životinja. Pogodnost njihove primene ogleda se, pre svega, u tome što je većina lekova iz ove farmakodinamske grupe registrovana za veterinarsku kliničku praksu tj. nalazi se u paleti veterinarskih lekova mnogih farmaceutskih fabrika. Međutim, nedostatak primene NSAIL, posebno u kontroli kancerskog bola, leži u činjenici da ovi analgetici ne deluju dovoljno snažno na bol jakog intenziteta. Osim toga, NSAIL ispoljavaju i neželjene efekte na GI sistem (gastritis, ulceracije sluzokože želuca i creva), bubrege (akutna bubrežna insuficijencija, papilarna nekroza), jetru (akutna insuficijencija jetre) i hematopoezni sistem, koji su u korelaciji sa dužinom tretmana. Pored toga, mačke su posebno osetljive na NSAIL zbog manjka glukuronil transferaze, enzima odgovornog za biotransformaciju ovih lekova u hepatocitima. S obzirom na to da kancer obično ima hronični tok, jasno je da incidenca pojave neželjenih efekata NSAIL primenjenih u kontroli kancerskog bola kod pasa i mačaka značajna. Neželjeni efekti NSAIL na GI sistem se donekle mogu ublažiti primenom sintetskog prostaglandina mizoprostola i inhibitora protonske pumpe omeprazola. Mizoprostol se psima daje p.o. u dozi od 2-5 µg/kg, a mačkama u istoj dozi na 12h. Omeprazol se kod pasa i mačaka primenjuje p.o. u dozi od 0,5-1 mg/kg dnevno. Takođe, jedan od načina da se izbegnu neželjeni efekti usled duže primene NSAIL kao analgetika jeste i kombinovana primena neopioidnih i opioidnih analgetika u subefektivnim pojedinačnim dozama (Duncan i Lascelles, 2007; Čupić i sar., 2007; Jezdimirović, 2010).

Opioidni analgetici / *Opioid analgesics*

Narkotički analgetici – opioidi efikasni su kod bolova jakog intenziteta kakav je često i kancerski bol. U humanoj kliničkoj praksi su na prvom mestu u terapiji bola kod onkoloških pacijenata. Njihovu dužu primenu prati razvoj tolerancije i fizičke zavisnosti, što ne bi trebalo da bude prepreka za primenu ovih analgetika kod pacijenata sa kancerskim bolom. Opioidni analgetici aktiviraju opioidne receptore (μ , κ , δ -receptori) u CNS-u, ali i na periferiji, koji onda smanjuju ekscitabilnost neurona i oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera. Kod pasa opioidni analgetici (morfin i njemu slična jedinjenja) deluju depresivno na CNS. Nasuprot tome, kod mačaka i nekih drugih vrsta (konj, goveče, koza, ovca, svinja) ovi lekovi mogu da prouzrokuju ekscitaciju. Osim toga, neželjeni efekti, kao što su povraćanje, sedacija i konstipacija, dodatno otežavaju primenu opioida u kontroli hroničnog bola kod pasa i mačaka obolelih od karcinoma. I na kraju, problem zabrane distribucije opioidnih analgetika za primenu u veterinarskoj medicini, čini ove lekove nedostupnim za veterinarsku kliničku praksu (Brearley i Brearley, 2001; Duncan i Lascelles, 2007; Čupić i sar., 2007; Jezdimirović, 2010).

Morfin je fenantrenski alkaloid opijuma sa narkotičko-analgetičkom aktivnošću. Nosi epitet "božanskog leka" za otklanjanje bola i predstavlja jedinicu mere analgetičke aktivnosti svih ostalih opioidnih analgetika. Morfin se psima daje p.o. u dozi od 0,2-0,5 mg/kg na 6-8h ili 0,5-3 mg/kg na 8-12h. Sedacija i opstipacija su neželjeni efekti koji su dozno-zavisni, pa se kod primene morfina u većim dozama ($>0,5$ mg/kg) javljaju sa visokom incidencom. Zbog toga je preporuka da se doza morfina kod pasa postepeno povećava. Za kontrolu kancerskog bola kod mačaka, morfin se daje p.o. u dozi od 0,2-0,5 mg/kg 3 do 4 puta na dan. Međutim, zbog moguće ekscitacije, kod ove vrste životinja morfin se primenjuje sa izvesnim oprezom (Brearley i Brearley, 2001; Duncan i Lascelles, 2007).

Kodein ili metil morfin je takođe sastojak opijuma, koji se dobija metilacijom morfina. Za kontrolu hroničnog bola kodein se psima daje p.o. u dozi od 0,5-2 mg/kg na 8-12h. Sedacija i opstipacija su mogući neželjeni efekti ovog leka i oni su dozno-zavisni. Kodein se ne primenjuje kod mačaka (Brearley i Brearley, 2001; Duncan i Lascelles, 2007).

Fentanil je sintetski opioidni analgetik, čija je analgetička aktivnost oko 100 puta veća od morfina. Fentanil u obliku transdermalnog flastera se primenjuje kod pasa u dozi od 2-5 μ g/kg/h. To znači da se kod pasa srednje veličine i velikih pasa, transdermalni flaster menja na 12-36h, a najduže za 72 h od postavljanja. Flaster se stavlja na obrijanu kožu na mestu gde ga životinja teško može skinuti (greben vrata). Fentanil u obliku transdermalnog flastera može da se primeni kod velikih mačaka. U tom slučaju uzima se flaster najmanje veličine (25 μ g/h fentanila). Dužina izlaganja ovom leku kod mačaka je do 120h. Transdermalni flaster sa fentanilom se ne sme seći. Neželjeni efekti fentanila koji se mogu javiti kod pasa i mačaka su letargija, smanjen apetit i pad telesne temperature. Praktičan problem u primeni transdermalnog flastera sa fentanilom kod pasa i

mačaka je i taj što je površina kože na koju se može stavljati flaster ograničena (u odnosu na ljude), pa se ovaj lek ne može dugo koristiti za kontrolu hroničnog bola (Brearley i Brearley, 2001; Duncan i Lascelles, 2007).

Butorfanol je derivat morfina. Za kontrolu hroničnog bola kod pasa se daje p.o. u dozi od 0,2-0,5 mg/kg na 8 h, a kod mačaka 0,5-1 mg/kg na 6h. Butorfanol postiže slabiji analgetički efekat kod mačaka nego kod pasa. Pored toga, zapaženo je da kod mačaka butorfanol utiče na ponašanje, tako da one postaju privrženije vlasniku i ispoljavaju veću potrebu za maženjem. Neželjeni efekat ovog leka kod pasa je sedacija, a kod mačke midrijaza koja je dozno-zavisna (Brearley i Brearley, 2001; Duncan i Lascelles, 2007; Compendium of Data Sheets, NOAH, 2009).

Buprenorfin je derivat tebaina, sa molekulskom strukturom sličnom morfinu. Analgetička aktivnost buprenorfina je oko 30 puta veća od morfina. Ovaj lek ima osobinu da se sporo vezuje i odvaja od opioidnih receptora, te stoga njegovo analgetičko dejstvo sporo nastupa ali zato duže traje. Buprenorfin je efikasniji u kontroli hroničnog bola kod mačaka nego kod pasa. Interesantan je podatak da je analgetički efekat buprenorfina bolji kada se mačkama aplikuje oralno tj. bukalno (0,02 mg/kg na 6-7h) u odnosu na parenteralnu primenu (0,01-0,02 mg/kg, i.m.), koja je ograničena na jedno do dva davanja leka u razmaku od 2h. Na tržištu USA ovaj lek se nalazi i u obliku transdermalnog flastera. Povraćanje i disforija, kao neželjeni efekti, veoma se retko javljaju kod mačaka (Robertson i Taylor, 2004; Duncan i Lascelles, 2007; Compendium of Data Sheets, NOAH, 2009).

Tramadol je sintetski analgetik sa centralnim dejstvom. Analgetička aktivnost tramadola slična je onoj kod opioida. U kontroli kancerskog bola kod pasa tramadol se primenjuje p.o. u dozi od 4-5 mg/kg, a kod mačaka u dozi od 1-2 mg/kg na 12h. Kod pasa se bolja analgetička aktivnost tramadola postiže kombinovanom primenom sa paracetamolom ili NSAIL, a kod mačaka kombinovanom primenom sa nekim NSAIL (Brearley i Brearley, 2001; Duncan i Lascelles, 2007).

Antagonisti N-metil D-aspartat (NMDA) receptora / *Antagonists of N-methyl D-aspartate (NMDA) receptors*

U ovu farmakodinamsku grupu lekova spadaju ketamin, tiletamin, dekstrometorfan i amantadin. Za kontrolu kancerskog bola kod pasa i mačaka primenjuje se **amantadin**. Ovaj lek se psima i mačkama aplikuje p.o. u dozi od 4-5 mg/kg za pse i u dozi od 3-5 mg/kg za mačke, dnevno. Posebno se dobrom pokazala kombinovana primena amantadina i NSAIL u kontroli kancerskog bola. Neželjeni efekti amantadina mogu da se jave u vidu uznemirenosti i dijareje, ali su prolaznog karaktera i češći su kod pasa nego kod mačaka. **Ketamin** je takođe dobar analgetik, posebno za mačke, ali ne postoji prikladan farmaceutski oblik ovog leka za p.o. primenu. Za kontrolu neuropatskog bola kod ljudi ketamin se prime-

njuje lokalno u obliku gela. Eventualna iskustva u primeni ovog farmaceutskog oblika ketamina kod mačaka nisu publikovana (Brearley i Brearley, 2001; Duncan i Lascelles, 2007).

Antikonvulzivni lekovi / *Anticonvulsant drugs*

Gabapentin je strukturni analog gama-aminobuterne kiseline (GABA) koji se primenjuje u lečenju epilepsije kod ljudi i pasa. U novije vreme ovaj lek se koristi u lečenju neuropatskog bola kod ljudi (dijabetička neuropatija, amputacija ekstremiteta) i pasa (amputacija ekstremiteta). Za kontrolu kancerskog bola kod pasa gabapentin se primenjuje p.o. u dozi od 3-10 mg/kg dva do tri puta dnevno. Međutim, analgetička aktivnost ovog leka kod pasa sa kancerskim bolom nije dovoljno izražena. Razlog tome je brza biotransformacija kojoj podleže gabapentin kod ove vrste životinja. Stoga se bolji analgetički efekat dobija kombinovanom primenom gabapentina i nekog NSAIL. Mačkama se gabapentin daje p.o. u dozi od 1-4 mg/kg na 24h (Duncan i Lascelles, 2007).

Triciklični antidepresivi / *Tricyclic antidepressants*

Amitriptilin je triciklični antidepresiv koji se kod pasa i mačaka primenjuje za lečenje poremećaja u ponašanju vezanim za depresiju. Takođe, ovaj lek je efikasan i u kontroli bola kod hroničnog (idiopatskog) cistitisa mačaka, za ublažavanje neuropatskog bola nastalog usled oštećenja nerava, kao i u otklanjanju tegoba kod hroničnog pruritusa pasa i mačaka (antihistaminski efekat). Za kontrolu kancerskog bola amitriptilin se psima i mačkama daje p.o. u dozi od 0,5-2 mg/kg dnevno, tokom 12 meseci. Psi i mačke dobro podnose ovaj lek. Moguća neželjena dejstva su ekstremna pospanost, suvoća usta i očiju, pojačana žeđ, hipotenzija, nauzeja, smanjen apetit. Amitriptilin se može kombinovati sa NSAIL. Ovaj lek se ne daje zajedno sa tramadolom, zbog nedovoljno izučene interakcije (Duncan i Lascelles, 2007).

Imipiramin je triciklični antidepresiv koji se primenjuje u lečenju tegoba vezanih za urinarnu inkontinenciju kod starih pasa. U kontroli hroničnog, kancerskog bola kod pasa i mačaka ovaj lek se može primeniti p.o. u dozi od 0,5-1 mg/kg na 8h (za pse) i u dozi od 2,5-5 mg/kg na 12h (za mačke) (Duncan i Lascelles, 2007).

Glukokortikoidi / *Glucocorticoids*

Prednizolon je steroidni antiinflamatorni lek koji deluje i analgetički na bol slabog do umerenog intenziteta. Smanjuje zapaljenje i otok, pa bolju analgetičku efikasnost ispoljava kod karcinoma udruženih sa inflamacijom, kao i kod malignih oboljenja CNS i perifernih nerava. Prednizolon se u ove svrhe psima aplikuje p.o. u dozi od 0,25-1 mg/kg na 12-24h, tokom 14 dana, a zatim u istoj dozi

na 48h. Mačkama se ovaj lek daje p.o. u dozi od 0,25-0,5 mg/kg na 48h. Duža primena prednizolona prouzrokuje promene u ponašanju pacijenta (euforiju). Prednizolon se ne primenjuje zajedno sa NSAIL (Brearley i Brearley, 2001; Duncan i Lascelles, 2007).

Glukozamin je prirodno jedinjenje koje se dobija iz hitina (polimera), osnovnog sastojka ljušture morskih ljuskara. **Hondroitin** vodi poreklo iz hrskavice morskih pasa, krava i svinja. Opisani aktivni principi su dodaci ishrani, koji poseduju umereno antiinflamatorno i analgetičko dejstvo. Kod pasa se primenjuju u dozi od 13-15 mg/kg (računato prema hondroitin sulfatu) na 24h, a kod mačaka p.o. u dozi od 15 mg/kg na 12-24h. Preporučuje se kombinovana primena ovih dodataka ishrani sa NSAIL i drugim analgeticima (Duncan i Lascelles, 2007).

Umesto zaključka / *Instead of a conclusion*

Onkologija u veterinarskoj medicini predstavlja noviju naučnu disciplinu, koja se razvila zahvaljujući želji i potrebi vlasnika za lečenjem njihovih ljubimaca i želji da se izbegne eutanazija obolelih od ove teške bolesti. Produžetak životnog veka pasa i mačaka sa kancerom nametnulo je potrebu za proučavanjem terapije bola kod ovih pacijenata. Rezultat toga je da se za kontrolu kancerskog bola danas koristi veći broj lekova iz različitih farmakodinamskih grupa. Neki od njih su registrovani za upotrebu u veterinarskoj medicini, a neki se preuzimaju iz palete lekova namenjenih za primenu kod ljudi.

Literatura / *References*

1. Baron JA. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. *Prog Exp Tumor Res* 2003; 37: 1-24.
2. Brearley CJ, Brearley JM. Chronic pain in animals. In: Flecknell AP, Waterman-Pearson A editors. *Pain Management in Animals*. 2th ed. London: WB Saunders, 2001; 147-60.
3. Compendium of Data Sheets, NOAH – National Office of Animal Health, 2009, UK.
4. Ćupić V, Muminović M, Kobal S, Velev R. *Farmakologija za studente veterinarske medicine*. Beograd, Sarajevo, Ljubljana, Skoplje, 2007.
5. de M Souza CH, Toledo-Pize E, Amorin R, Barboza A, Tobias KM. Inflammatory mammary carcinoma in 12 dogs: clinical features, cyclooxygenase-2 expression, and response to piroxicam treatment. *Can Vet J* 2009; 50(5): 506-10.
6. Duncan B, Lascelles X. Supportive care for the Cancer Patients. In: Withrow JS and Vail MD editors. *Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed. London: Saunders-Elsevier, 2007: 291-304.
7. Elmslie RE, Glawe P, Dow SW. Metronomic therapy with cyclophosphamide and piroxicam effectively delays tumor recurrence in dog with incompletely resected soft tissue sarcomas. *J Vet Intern Med* 2008; 22(6): 1373-9.
8. Greene SN, Lucroy MD, Greenberg CB, Bonney PL, Knapp DW. Evaluation of cisplatin administered with piroxicam in dog with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231(7): 1056-60.

9. Hersh EV, Lally ET, Moore PA. Update on cyclooxygenase inhibitors: has a third COX isoform entered the fray? *Curr Med Res Opin* 2005; 21(8): 1217-26.
10. Jezdimirović M. Veterinarska farmakologija. IV dopunjeno izdanje. Beograd: Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu, 2010.
11. Khan KN, Stanfield KM, Trajkovic D, Knapp DW. Expression of COX-2 in canine renal cell carcinoma. *Vet Pathol* 2001; 38(1): 116-9.
12. Knottenbelt C, Mellor D, Nixon C, Thompson H, Argyle DJ. Cohort study of COX-1 and COX-2 expression in canine rectal and bladder tumours. *J Small Anim Pract* 2006; 47(4): 196-200.
13. Koki A, Khan NK, Woerner BM *et al.* Cyclooxygenase-2 in human pathological disease. *Adv Exp Med Biol* 2002; 507: 177-84.
14. Lavallo GE, Bertagnolli AC, Tavares WL, Cassali GD. COX-2 expression in canine mammary carcinoma. correlation with angiogenesis and overall survival. *Vet Pathol* 2009; 46(6): 1275-80.
15. Raegg C, Dormon O. Suppression of tumor angiogenesis by nonsteroidal antiinflammatory drugs: a new function for old drugs. *Sci World J* 2001; 1: 808-11.
16. Rang PH, Dale MM, Ritter MJ, Moore KP, Lamb P. Farmakologija. 5th ed. – prevod, prvo srpsko izdanje, 2005, Novi Sad, Srbija: Data Status, 2003.
17. Robertson SA, Taylor PM. Pain management in cats – past, present and future. Part 2. Treatment of pain clinical pharmacology. *J Feline Med Surg* 2004; 6: 321-33.
18. Sobolewski C, Cerella C, Dicato M, Ghibell L, Diederich M. The role of COX-2 in cell proliferation and cell death in human malignancies. *Int J Cell Biol* 2010.
19. Tennis MA, Vanscoyk M, Keith RL, Winn RA. The role of prostacycline in lung cancer. *Transl Res* 2010; 155(2): 57-61.
20. Vučković S, Prostran M, Todorović Z. Neopioidni analgetici. U knjizi: Bošnjak S, Beleslin D, Vučković-Denić Lj (ur). Farmakoterapija kancerskog bola. Beograd: Akademija medicinskih nauka, Srpskog lekarskog društva, 2007: 79-93.

ENGLISH

PHARMACOTHERAPY OF CANCER PAIN IN DOGS AND CATS SUFFERING FROM CANCER

Mirjana Milovanović, M. Jovanović, Sonja Vučković, Milica Prostran

Pain is an important symptom that accompanies cancer disease. Cancer pain is a chronic pain of medium to strong intensity, and it usually seriously impairs the quality of life of the cancer patients. In dogs and cats, the management of cancer pain includes drugs from different pharmacological groups. They are non-opioid and opioid analgesics, NMDA antagonists, anticonvulsant drugs, tricyclic antidepressants and steroids. Some of them are registered for use in veterinary medicine, and some are drugs for use in human medicine.

Key words: analgesics, pain, cancer, cats, dogs

ФАРМАКОТЕРАПИЯ КАНЦЕРНОЙ БОЛИ У СОБАК И КОШЕК

Мириана Милованович, М. Йованович, Соня Вучкович, Милица Простран

В патогенезе канцерной болезни значительное место занимает боль, как сопровождающий симптом этого тяжёлого патологического состояния. Боль, сопровождающая канцерную болезнь хронического течения и средней до сильной интенсивности, так, что серьёзно нарушает качество жизни пациентов, болеющие канцером. Терапия канцерной боли у собак и кошек проводится применением лекарств из различных фармакологических групп. Это прежде всего неопиоидные и опиоидные анальгетики, антагонисты НМДА рецепторов, антиконвульсивные лекарства, трициклические антидепрессивы и стероидные антиинфламаторные лекарства. Некоторые лекарства зарегистрированы для употребления в ветеринарной медицине, а некоторые перенимаются из палитры лекарств, назначенных для применения в гуманной медицине.

Ключевые слова: анальгетики, боль, карцинома, кошки, собаки