



مرور: ملاحظات استفاده از ضدالتهاب های غیراستروئیدی در گربه

مرتضی حنیفه پور^{۱*}، مجتبی حنیفه پور^۲

۱-Faculty of veterinary, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran

۲-Faculty of veterinary, University of Tehran, Tehran, Iran

خلاصه

بیشترین ضد دردهایی که در دامپزشکی همانند پزشکی استفاده می شوند، ضد التهاب های غیر استروئیدی هستند که دستگاه عصبی محیطی - مرکزی را با مهار آنزیم هایی که در ایجاد التهاب و درد نقش دارند، هدف قرار می دهند و برای درد های حاد از جمله درد پس از جراحی و همچنین درد های مفصلی - استخوانی مورد استفاده قرار می گیرند. این نوع از ضد التهاب ها دارای عوارض ناخواسته علی الخصوص در گربه به دلیل کاهش توانایی پاکسازی دارویی و افزایش نیمه عمر آن ها طی متابولیسم در شرایط استفاده درمانی و آوردن هستند.

کلمات کلیدی: ضد التهاب های غیراستروئیدی، التهاب، گربه، درد

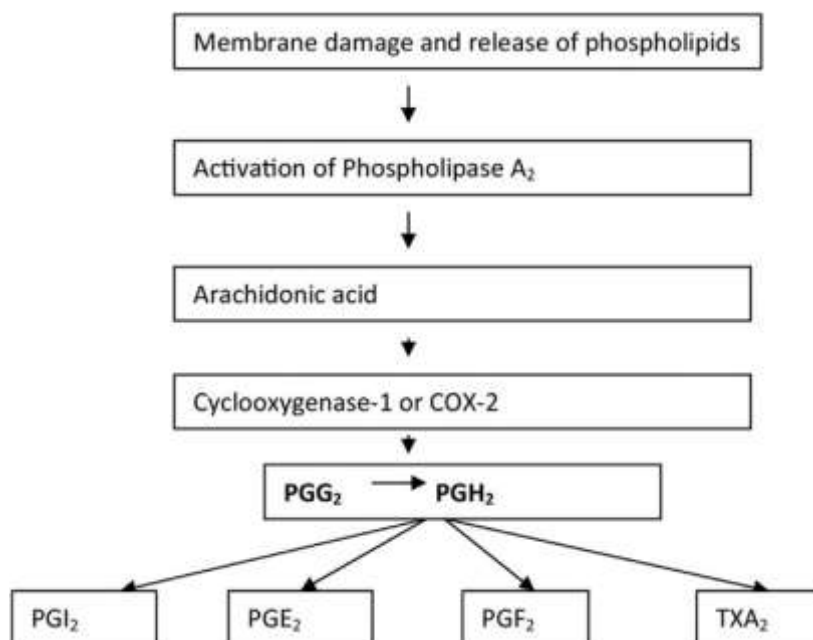
۱. مقدمه

اولین ضد التهاب غیر استروئیدی که کشف شد، استیل سالیسیلیک اسید یا همان آسپرین در سال ۱۸۹۷ بود. پس از آن دانشمندان در تلاش بودند تا دارویی با اثرات کمتر گوارشی نسبت به آسپرین بیابند. در نتیجه در سال ۱۹۶۱ ایبو پروفن تولید شد. استفاده از این نوع ضد التهاب ها در دام کوچک، از سال ۱۹۹۰ افزایش یافت (McLean, et al, 2018). بیشتر ضد التهاب های غیر استروئیدی به صورت خوراکی تجویز می شوند و کمتر از ۲ تا ۴ ساعت به پلاسما می رسند. بیشتر جذب در معده و دئودنوم انجام می شود که تحت تاثیر PH است. به دلیل ماهیت غیر قطبی و حلال در چربی، این داروها می توانند به راحتی وارد سلول های گاستریک شوند و به دلیل اسیدیته بالا حل شوند و یونیزه شوند تا به جریان خون برسند (Bryson PD, 1996). همه ضد التهاب های غیر استروئیدی، در پلاسما به صورت ۹۸ تا ۹۹ درصد باند شده با آلبومین هستند. متابولیزم آنها در کبد و دفع متابولیت های آنها به وسیله کلیه و صفرا انجام می شود. در متابولیسم این داروها واکنش الحاق شدن با گلوکونیک اسید رخ می دهد که در بعضی کیس ها پیشگام بر اکسیداسیون و هیدروکسیلاسیون است (Donovan JW, 1998). نیمه عمر دفعی این داروها بسیار متغیر است. به طوری که نیمه عمر یک تا یک و نیم ساعت در کتوپروفن و تا ۷۴ ساعت در ناپروکسن را شاهد هستیم (Ellenhorn MJ, 1997).



۲. مکانیزم

عامل ایجاد کننده التهاب، پروستوگلاندین ها هستند که از آراشیدونیک اسید تولید می شوند. هر نوع آسیب به غشای سلولی می تواند فسفولیپاز a_2 را فعال کند و در نتیجه فسفولیپید غشا به مولکول ۲۰ وجهی آراشیدونیک اسید تبدیل شود. پروستوگلاندین ها علاوه بر التهاب در ایجاد تب و درد هم موثر اند. عامل تبدیل آراشیدونیک اسید به پروستاگلاندین ها، آنزیم های سیکلوکسیژناز ۱ و ۲ هستند (Lascelles, 2007). دو نوع آنزیم سیکلوکسیژناز ۱ و ۲ وجود دارند. آنزیم سیکلوکسیژناز ۱ به صورت طبیعی در بدن وجود دارد و در حفظ جریان خون کلیوی، تنظیم دستگاه گوارش و انعقاد خون نقش دارد و آنزیم سیکلوکسیژناز ۲ در ایجاد التهاب نقش دارد. داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی با مهار آنزیم سیکلوکسیژناز از التهاب جلوگیری می کنند و می تواند در کاهش درد و تب موثر باشند. این داروها می توانند اثرات مهاری روی سیکلوکسیژناز ۱، ۲ و یا هر دو داشته باشند. طبیعی است هرچه دارو مهار فعالیت سیکلوکسیژناز ۱ را به دنبال داشته باشد، دارای اثرات مخرب بر دستگاه گوارش و جریان خون کلیوی است (Forrester SD and Troy GC, 1999). پروستو گلاندین های تولید شده به واسطه آنزیم سیکلوکسیژناز ۱ در کلیه، دارای نقش های تنظیمی در حفظ جریان خون، تعادل نمک و آب و تولید رنین هستند (Cheng HF and Harris RC, 2005). برخی از این نوع ضدالتهاب ها همچون تپوکسالین و لیکوفلون می توانند علاوه بر آنزیم سیکلوکسیژناز، ۵-لیپوکسیژناز را هم مهار کنند که دارای اثرات ضدالتهابی قوی تر و همچنین خطرات کمتر معدی رودوی هستند.



(Johnston همگی واسطه های التهابی هستند که طی واکنش های بالا تولید می شوند SA and Fox SM, 1997, MacAllister CG, 1994)



۳. اختلالات

همانطور که گفته شد، بیشتر ضد التهاب های غیر استروئیدی توسط بدن متابولیز می شوند و متابولیت های آن ها به واسطه ی کلیه و صفرا دفع می شوند. از آنجایی که گربه فاقد آنزیم گلوکونیک اسید برای مرحله الحاق شدن متابولسم در کبد است؛ بنابراین نیمه عمر دارو هایی که از این مسیر متابولیز می شوند (همانند آسپرین و کارپروفن)، در گربه افزایش پیدا می کند. در مقابل دارو هایی که به واسطه ی آنزیم های اکسیداتیو، الحاق می شوند (همانند ملوکسیکام، پیروکسیکام و روبنوکوکسیب)، نیمه عمر معمول خود را دارند. پس گزینه مطمئن تری برای انتخاب هستند (Lascelles, 2007). استفاده مداوم از ضد التهاب های غیر استروئیدی که آنزیم سیکلوکسیژناز ۱ را هم مهار می کنند، می تواند باعث کاهش جریان خون کلیوی در نتیجه بیماری های مزمن کلیوی شوند. که در مواقع شدید به مرگ منجر می شود. همچنین در شرایط اوردوز شدید، افزایش ترشح آنزیم های کبدی نیز می تواند القای آسیب های کلیوی را منجر شود (Forrester SD and Troy GC, 1999). بر اساس گزارش سازمان غذا و داروی آمریکا بخش داروی دامپزشکی عوارض ناخواسته دارویی مربوط به استفاده از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی به صورت: عوارض گوارشی ۶۴ درصد، عوارض کلیوی ۲۱ درصد و عوارض کبدی ۱۴ درصد گزارش شده است (FDA/ CVM, 2006). همچنین ضد التهاب های غیر استروئیدی می توانند در هموستاز، به واسطه اثر بر پلاکت ها و اپی تلیوم عروق اختلال ایجاد کنند و در نتیجه انعقاد خون با مشکل مواجه می شود (Lascelles, 2007). در جدول پیش رو به مقایسه نیمه عمر برخی از ضد التهاب های غیر استروئیدی رایج می پردازیم.

Dog			cat	
NSAID	Half-life (hours)	Dose.kg ⁻¹	Half-life (hours)	Dose.kg ⁻¹
Aspirin	7.5–12	25 mg PO	22	20 mg IV
Carprofen	5	25 mg PO	20	4 mg IV
Meloxicam	12	0.2 mg PO	15	0.3 mg SC
Piroxicam	40	0.3 mg PO, IV	12	0.3 mg PO, IV



۴. درمان

در حیوان با شرایط کلینیکال نرمال، در کمتر از چند ساعت پس از مصرف اوردوز دارو، باید استفراغ القا شود که در سگ با هیدروژن پروکساید ۳ درصد و یا آپومورفین و در گربه با زایلازین و یا دکسمتیمیدین می‌تواند صورت بگیرد. در حیواناتی که نمی‌شود القای استفراغ را داشته باشیم، به دلیل مشکلاتی همچون سیروز کبدی و یا کما، از شست و شوی معده استفاده می‌کنیم. پس از القای استفراغ، استفاده از ذغال فعال به صورت ۲ تا ۶ دوز هر ۶ تا ۸ ساعت توصیه می‌شود (Kore AM, 1990). برای مهار اثرات مخرب ناشی از اوردوز این دارو ها بر دستگاه گوارش، علی‌الخصوص معده می‌توانیم از داروهای H2 بلاکر (همانند فاموتیدین و رانیتیدین) یا بلاک کننده های پمپ پروتون (همانند پنتوپرازول و امپرازول) استفاده کنیم. همچنین استفاده از سرم رینگر لاکتات تا ۴۸ و یا ۷۲ ساعت بعد از اوردوز می‌تواند به کاهش مسمومیت کلیوی حیوان به دلیل قلیایی کردن ادرار و افزایش دفع مواد اسیدی کمک کند. همچنین مانیتورینگ کلیه و آنزیم‌های کبدی در شرایط اوردوز شدید هم باید در دستو کار قرار بگیرد (Dunayer E, 2004).

نتیجه گیری

استفاده از ضدالتهاب های غیراستروئیدی گزینه مناسبی برای مقابله با درد و التهاب در دامپزشکی است. که مصرف آن ها در گربه به دلیل کاهش توانایی متابولیسم کبدی نسبت به سایر گونه ها، باید با درنظر گرفتن ملاحظات آن صورت بگیرد. آشنایی با انواع این دارو ها می‌تواند به ما در انتخاب دارو مطمئن تر و کم خطر تر کمک کند.

مراجع

1. McLean, Mary Kay, and Safdar A. Khan. "Toxicology of frequently encountered nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs and cats: an update." *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 48.6 (2018): 969-984.
2. Bryson PD. Nonsteroidal anti-inflammatory agents. In: Simmons HF, editor. *Comprehensive review in toxicology for emergency clinicians*. 3rd edition. Washington DC: Taylor and Francis; 1996. p. 565-75.
3. Donovan JW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and colchicine. In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, editors. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 687-99.
4. Ellenhorn MJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, et al, editors. *Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*. 2nd edition. Baltimore (MD): Williams & Wilkins, 1997. p. 196-206.



5. Lascelles, B. Duncan X., et al. "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review." Veterinary anaesthesia and analgesia 34.4 (2007): 228-250.
6. Forrester SD, Troy GC. Renal effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Compend Contin Educ Pract Vet 1999;21(10):910–9.
7. Cheng HF, Harris RC (2005) Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Curr Pharm Des 11, 1795–1804.
8. Johnston SA, Fox SM. Mechanisms of action of anti-inflammatory medications used for the treatment of osteoarthritis. J Am Vet Med Assoc 1997;210:1486–92.
9. MacAllister CG. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: their mechanism of action and clinical uses in horses. Vet Med 1994;89:237–40.
10. (FDA/ CVM) (http://www.fda.gov/cvm/ade_cum.htm – accessed April 9, 2006).
11. Kore AM. Toxicology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1990;20:419–30
12. Dunayer E. Ibuprofen toxicosis in dogs, cats, and ferrets. Vet Med 2004;99: 580–5