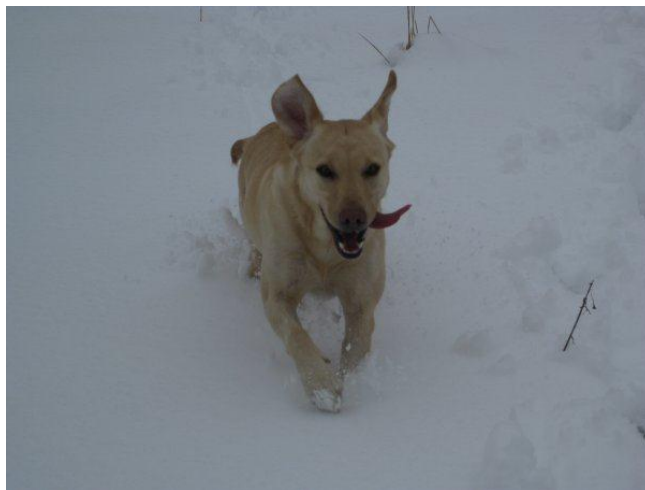




Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# Renala biverkningar orsakade av NSAID hos hund

*Antonia Langenskiöld*



---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 76

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2012

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## Renala biverkningar orsakade av NSAID hos hund

Renal adverse effects caused by NSAID in dogs

*Antonia Langenskiöld*

**Handledare:**

Carina Ingvast Larsson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Examinator:**

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2012

**Omslagsbild:** Anna von Rosen

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 76  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

**On-line publicering:** <http://epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** Njure, COX, prostaglandiner, icke-selektiva, coxiber, firocoxib, robenacoxib, deracoxib

**Key words:** Kidney, COX, prostaglandins, non selective, coxibs, firocoxib, robenacoxib, deracoxib

# INNEHÅLLSFÖRTECKNING

<b>SAMMANFATTNING .....</b>	<b>1</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>2</b>
<b>INLEDNING .....</b>	<b>3</b>
<b>MATERIAL OCH METODER.....</b>	<b>3</b>
<b>LITTERATURÖVERSIKT .....</b>	<b>3</b>
PROSTAGLANDINER.....	3
NON STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS .....	4
CYKLOOXYGENAS.....	4
CYKLOOXYGENAS OCH DESS ROLL I NJUREN .....	5
RENALA BIVERKNINGAR AV NSAID .....	6
<i>Icke-selektiva preparat</i> .....	6
<i>Coxiber</i> .....	7
<b>DISKUSSION .....</b>	<b>9</b>
<b>LITTERATURFÖRTECKNING .....</b>	<b>11</b>

## SAMMANFATTNING

Icke steroida antiinflammatoriska läkemedel (*non steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAIDs) är en stor grupp läkemedel som har antiinflammatoriska, smärtstillande och febernedsättande effekter. Verkningsmekanism är att de hämmar enzymet cyklooxygenas (COX) vilket är det första enzym som omvandlar arakidonsyra till bland annat prostaglandiner (PG). Det finns flera isozymer av COX, varav COX-1 och COX-2 är de vanligaste målenzymerna för NSAIDs. PG är involverade i flertalet viktiga processer i kroppen exempelvis smärta, feber och inflammation. NSAIDs kan grovt delas in i två grupper, traditionella icke-selektiva substanser som hämmar både COX-1 och COX-2 (oftast är substanserna mer selektiva för COX-1) samt coxiber som är selektiva för COX-2. Syftet med denna litteraturstudie är att kartlägga njurbiverkningar orsakade av NSAIDs hos hund samt om biverkningarna skiljer sig åt mellan icke-selektiva substanser och coxiber.

I njuren finns COX både konstitutivt och inducerbart. Hos hund finns COX-2 konstitutivt i uppåtgående delen av Henles slynga, *macula densa* och de medullära interstitialcellerna. COX-1 finns konstitutivt i njurens kärlbädd och i samlingsrören. PG har flera viktiga funktioner i njuren och spelar därför en viktig roll. PG är vasodilaterande och detta är speciellt viktigt då blodflödet till njuren är nedsatt. PG kan även påverka elektrolytbalansen, ge ett cellulärt skydd av njurcellerna vid en påfrestande miljö som vid höga elektrolytkoncentrationer samt ge en frisättning av renin. Då blodflödet till njuren är nedsatt och njuren därför är beroende av prostaglandiner för att upprätthålla en tillräcklig blodtillförsel kan en behandling med NSAID orsaka ischemi och nekros av njurcellerna.

Vid administrering av icke-selektiva substanser till friska hundar i rekommenderade doser verkar det endast finnas ringa njurkomplikationer. Det är även visat att hypovolemi är en predisponerande faktor för att hundar drabbas av biverkningar på njuren. Vid administrering av COX-2 selektiva NSAIDs, coxiber, till friska hundar finns motstridiga resultat avseende negativ påverkan på njuren beroende på vilken substans som studerats. De förändringar som påvisats är ökade koncentrationer av kreatinin och urea i blodet samt papillär nekros och tubulär degeneration. Vid jämförelsen mellan icke-selektiva och selektiva NSAIDs blir osäkerheten stor eftersom studierna är genomförda på olika sätt och att forskarna använt sig av olika markörer för att mäta njurfunktionen. Dessutom saknas studier av hur hypovolemiska hundar reagerar av coxiber. För närvarande saknas tillräckligt med underlag för att säkert kunna dra en slutsats av hur njurbiverkningarna hos hund skiljer sig åt mellan icke-selektiva substanser och coxiber. Dock finns det en antydning till att åtminstone vissa coxiber kan ha en sämre biverkningsprofil på njuren.

## SUMMARY

Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is a large heterogeneous group with anti-inflammatory, analgetic and antipyretic effects. They inhibit the enzyme cyclooxygenase (COX). COX is involved in transforming arachidonic acid to prostaglandins (PGs). There are several different isoenzymes of COX, where COX-1 and COX-2 are the most important target enzymes of NSAIDs. PGs are involved in many important reactions such as pain, fever and inflammation. NSAIDs can be divided into two groups, traditional non-selective substances which inhibit both COX-1 and COX-2 (even though they are usually more selective for COX-1) and coxibs that are selective for COX-2. The aim of this study is to evaluate the renal adverse effects caused by NSAIDs in dogs and also to compare the renal effects caused by non-selective substances and coxibs.

COX is both constitutive and inducible in the kidneys. In dogs COX-2 is constitutive in the ascending loop of Henles, *macula densa*, and the medullary interstitial cells. COX-1 is constitutive in the renal vasculature and the collecting ducts. PGs have several important functions in the kidney. First, they contribute to vasodilatation, which is fundamental when the perfusion of the kidney is reduced. Furthermore, PGs are involved in maintaining the concentration of electrolytes, giving a cellular protection of renal cells during high concentration of electrolytes. In addition they also stimulate the release of renin hormone. When the renal blood flow is decreased, the perfusion of the kidney is highly dependent on PGs and it is possible that treatment with NSAIDs may cause renal ischemia and necrosis.

When administrating recommended doses of non-selective substances to healthy dogs the risk of renal adverse effects seems to be limited. Hypovolemia has shown to be predisposing for adverse effects. When treated with coxibs, the results on how the kidneys react are dissimilar. Adverse effects of some coxibs is increased serum concentration of creatinine and urea, but also papillary necrosis and tubular degeneration.

The studies of non-selective NSAIDs and coxibs were not performed in the same way and the renal function was not measured with the same parameters. There are no studies found on hypovolemic dogs treated with coxibs. At present, there is not enough evidence to make a conclusion of how the renal adverse effects differ between non-selective substances and coxibs. However, the results in this literature study suggest some coxibs may possibly have more renal adverse effect than the non-selective NSAIDs.

## INLEDNING

Icke steroida antiinflammatoriska läkemedel (*Non steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAIDs) är en av de mest använda läkemedelsgrupperna inom veterinärmedicin. Ett stort antal preparat är registrerade för användning till hund i Sverige (Läkemedelsindustrin, 2012). Ett användningsområde är att mildra smärtan hos hundar med ledbesvär och detta kräver ofta långtidsbehandling. En känd biverkning som kan uppkomma i och med NSAID behandling är njursvikt (Rang *et al.*, 2011). Syftet med denna litteraturstudie är att kartlägga njurbiverkningar orsakade av NSAIDs hos hund samt om biverkningarna skiljer sig åt mellan icke-selektiva substanser och coxiber. Om det skulle visa sig att coxiber har större eller mindre påverkan på njuren än icke-selektiva substanser är detta intressant och användbar information för den praktiserande veterinären eftersom NSAID används i mycket stor utsträckning.

## MATERIAL OCH METODER

Litteratursökningen har gjorts i databaserna Web of Knowledge och PubMed. Sökorden NSAID OR "non steroidal antiinflammatory drug" AND dog\* AND adverse AND renal OR kidney AND coxib\* har använts i olika kombinationer. Utifrån funna artiklar har även en del av deras referenser använts. En del information kommer från Läkemedelsverkets bakgrundsdokumentation om smärtbehandling hos hund och katt, 2005.

## LITTERATURÖVERSIKT

NSAIDs är en stor kemiskt heterogen grupp med samma verkningsmekanism. De hämmar enzymet cyklooxygenas (COX) vilket är det första medverkande enzymet i reaktionen då arakidonsyra görs om till prostaglandiner (PG). Det finns flera isozymer av COX. Prostaglandiner tillhör gruppen eicosanoider vilken även innefattar leukotriener, tromboxaner och lipoxiner. Med hjälp av COX bildas instabila intermediärer som sedan genom respektive vävnadsspecifika syntetas omvandlas till prostaglandin D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>, I<sub>2</sub> och tromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) (Simmons *et al.*, 2011).

### Prostaglandiner

Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) medverkar i smärtupplevelsen genom att de sensitiserar nociceptorer för bradykinin och histamin. PGE<sub>2</sub> gör att nociceptorerna reagerar för mindre stimuli, detta kallas för primär hyperalgesi och sker på perifer nivå. Även prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) kan sensitisera nociceptorerna (Simmons *et al.*, 2004). Behandling med NSAID bidrar till att minska smärtan hos patienten.

PGE<sub>2</sub> orsakar även feber genom att utsöndras av endotelcellerna i hypotalamus där temperaturcentrum finns. Den binder till en receptor som kallas för EP<sub>3</sub> och ökar hypotalamus referenstemperatur. Det är COX-2 som ansvarar för att producera PGE<sub>2</sub> associerat till temperaturökningen. NSAIDs bidrar till att kroppen återfår sin normala termostat (Simmons *et al.*, 2004; Rang *et al.*, 2011).

PGI<sub>2</sub> och PGE<sub>2</sub> är de prostaglandiner som huvudsakligen är involverade i kroppens inflammatoriska svar. De ger exempelvis vasodilatation vid platsen för inflammation vilket gör att blodflödet dit ökar och därmed mängden inflammatoriska celler som anländer. Vasodilatation tillsammans med de inflammatoriska mediatorer som bildas lokalt ger ökad kärlpermeabilitet vilket kan leda till ödem. Både vasodilatation och ödem hämmas därmed av NSAID (Rang *et al.*, 2011).

Dessutom spelar PGE<sub>2</sub> en viktig roll för att skydda mage och tarm genom att öka produktionen av mucus och bikarbonat från bågarcellerna samt hämmar protonpumpen och därmed produktionen av saltsyra (Rang *et al.*, 2011).

### **Non steroidal anti-inflammatory drugs**

Substanserna som ingår i gruppen NSAID är ofta svaga syror som har hög proteinbindningsgrad (Läkemedelsverket, 2005). De metaboliseras framför allt av levern och utsöndras via galla och till viss del njurarna (KuKanich *et al.*, 2012). Alltså kan leversvikt och/eller njursvikt göra att läkemedlet finns kvar längre i kroppen i aktiv form och därmed krävs en dossänkning för att inte riskera ökade biverkningar.

Indikationer för NSAIDs är smärta, feber och inflammation, samt för icke-selektiva substanser även vid ökad trombosbenägenhet (Rang *et al.*, 2011).

### **Cyklooxygenas**

Under 1990-talet upptäcktes flera isozymer av COX, de enzymer som det finns mest forskning på är COX-1 och COX-2. Initialt var uppfattningen att COX-1 var det enzym som fanns konstitutivt i kroppens vävnader medan COX-2 enbart inducerades vid skada och inflammation. Senare forskning har dock visat att båda enzymerna är konstitutiva och inducerbara men vid olika tillfällen och i olika vävnader. Exempelvis finns COX-2 konstitutivt i njuren och medverkar där i flera viktiga funktioner (Läkemedelsverket, 2005; KuKanich *et al.*, 2012).

För att avgöra om en substans är selektiv för COX-2 eller ej används ofta konceptet IC<sub>50</sub>-kvot där IC står för *inhibitory concentration*. IC<sub>50</sub>-kvoten beskriver förhållandet mellan den kvot som hämmar COX-1 respektive COX-2 till 50 procent. Om kvoten är >1 är preparaten selektiva för COX-2 (KuKanich *et al.*, 2012). IC<sub>50</sub>-kvoten kan variera mellan olika djurslag och ska därför inte extrapoleras mellan olika djurarter (Wilson *et al.*, 2004).

Coxiber är substanser som har utvecklats för att vara COX-2 selektiva och därmed COX-1 sparande. Tack vare sin skrymmande sidokedja hindras läkemedlet från att reagera med COX-1. De olika substanserna som tillhör gruppen har suffixet -coxib. De är mindre sura och är mer lipofila än traditionella NSAIDs (Bergh, 2005).



## Cyklooxygenas och dess roll i njuren

I njurbarken produceras PGE<sub>2</sub> och PGI<sub>2</sub> och i märgen PGE<sub>2</sub>. Även i de glomerulära epitelcellerna produceras PGE<sub>2</sub>. De olika isozymerna av COX finns konstitutivt i njuren samt induceras vid vissa situationer. Var COX finns i njuren skiljer sig åt mellan olika djurarter. Hos hund finns COX-2 konstitutivt i uppåtgående delen av Henles slynga, macula densa och de medullära interstitialcellerna. COX-1 finns i den renala kärلبädden och samlingsrören (Khan *et al.*, 1998). Elva vävnader däribland njurarna från hund undersöktes av Wilson *et al.* (2004) och i alla fann de COX-1 protein. I dessa elva vävnader fann de COX-2 mRNA men inte något protein. Tyvärr framkommer ej vilken del av njuren som analyserats. Wilson *et al.* (2004) undersökte även en epitelial cellinje från hundnjurar, *Madin-Darby canine kidney cells* (MDKC), där fann de COX-2 protein men ej detekterbara koncentrationer av varken protein eller mRNA för COX-1.

Prostaglandinerna spelar en viktig roll i njuren och har flera funktioner. De verkar vasodilaterande vilket framför allt är viktigt vid exempelvis hjärtsvikt eller hypovolemi då blodflödet till njuren är nedsatt på grund av en generell vasokonstriktion. I glomeruli kan de påverka *glomerular filtration rate* (GFR) och därmed även det renala blodflödet (RBF). Dessutom medverkar PG i elektrolyt- och vätskebalansen genom att de ökar natriumsekretionen samt hämmar natrium- och kloridreabsorptionen (Simmons *et al.*, 2004). Hypovolemi hos hund ökar uttrycket av COX-2 i *macula densa* och uppåtgående delen av Henles slynga vilket ej är påvisat hos människor (Khan *et al.*, 1998). Hormonet renin är viktigt för att motverka hypotension exempelvis då kroppen förlorat mycket vätska. Renin frisätts från de juxtaglomerulära cellerna vid sympatiskt påslag, lokal ischemi i njuren eller genom prostaglandiner, se figur 1 (Osborn *et al.*, 1984). Renin är det första steget i renin-angiotensin-aldosteron systemet (RAAS) som ger angiotensin II som bland annat orsakar generell vasokonstriktion. Vid en sådan vasokonstriktion är PG genom sin vasodilaterande effekt oundgängliga för att upprätthålla cirkulationen i och till njuren. Vid nedsatt produktion av PG fås en minskad filtration vilket leder till oligouri/anuri och eventuellt drabbas njuren även av ischemiska skador med papillära nekroser.

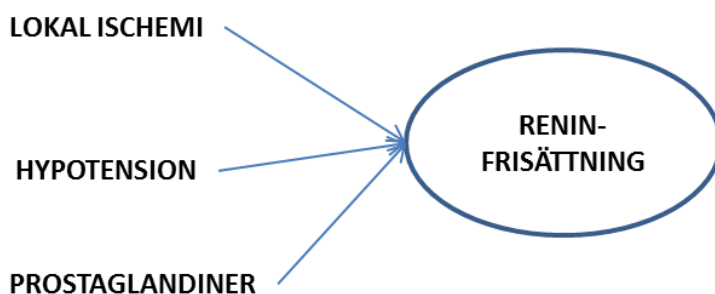


Fig 1. Faktorer bakom reninfrisättning. Enligt Osborn *et al.*, 1984.

Under vätskesparande faser får njurens märgdel mycket höga nivåer av urea och natriumklorid på grund av minskad utsöndring. Vid hög osmolaritet aktiveras apoptoskaskaden i märgen. Genom troligtvis COX-2 produceras stora mängder PGE<sub>2</sub> för att skydda njuren (Neuhof *et al.*, 2007). Samma forskare mätte i *in vitro* försök hur stor roll

PGE<sub>2</sub> spelar vid höga elektrolytkoncentrationer och såg att aktiviteten av kaspas 3 (ett enzym i apoptoskaskaden) tydligt minskade hos njurens märgceller vid tillförsel av PGE<sub>2</sub>, vilket tyder på en skyddande effekt. Författarna beskriver att PGE<sub>2</sub> underlättar för njurcellerna att anpassa sig till de höga koncentrationerna av urea och natriumklorid, dvs PGE<sub>2</sub> har en stor vikt för det cellulära försvaret vid en påfrestande miljö. En spännande upptäckt de gjorde var att PGE<sub>2</sub> verkade ge ett ökat uttryck av COX-2 vilket tyder på en positiv feedback. Neuhofer *et al.* (2007) undersökte i *in vitro* försök om det finns mest av COX-1 eller COX-2 i märgen. Vid tillförsel av en specifik COX-2 hämmare sågs en halvering av totala COX aktiviteten medan en tillförsel av en specifik COX-1 hämmare endast påverkade aktiviteten lite. Detta tyder på att COX-2 står för den största delen av aktivitet i njurmärgen.

### **Renala biverkningar av NSAID**

Renala komplikationer som uppstår på grund av NSAID har hos hund ofta en bakomliggande orsak som administrering av för höga doser, uttorkning eller tidigare njursvikt hos patienten. Innan behandling med NSAID är det bra att stabilisera djuret. Dropp är att rekommendera under narkos för att bibehålla en bra vätskestatus och därmed adekvat blodtryck (KuKanich *et al.*, 2011). Enligt samma författare är det låg risk att ett friskt djur som får rekommenderade doser drabbas av njursvikt av NSAID.

I Läkemedelsverket (2005) finns det listat några försiktighetsåtgärder för att minska biverkningarna av NSAID. Överdoser ska undvikas, hundar med lever-, hjärt- eller njursvikt ska ej behandlas och NSAID ska ej administreras i samband med andra läkemedel som potentiellt kan vara skadliga för njuren. Samtidig behandling med glukokortikoider ska undvikas då dessa bland annat har en hämmande effekt på COX på transkriptionsnivå.

Det finns många markörer att undersöka för att kontrollera njurens status. Bra markörer är GFR och RBF. En sänkning av dessa kan leda till att njurfunktionen försämras. En förändring av dessa värden kan alltså ses innan själva njurskadan uppkommit. Ofta görs även urin- eller blodanalys där bland annat koncentrationen av urea och kreatinin undersöks. Dessa markörer är inte tyvärr inte lika känsliga som GFR och RBF då de förändras först när försämringen av njurens funktion gått ganska långt (Raekallio *et al.*, 2006).

### **Icke-selektiva preparat**

Det finns indikationer på att PG är viktiga för njurfunktionen framför allt hos hypovolemiska djur. Njurfunktionen påverkades inte hos hundar med normal vätskestatus som behandlades med icke-selektiva NSAIDs men däremot om djuren samtidigt behandlades även med vätskedrivande läkemedel (Surdyk *et al.*, 2011). I en studie med tolv friska beagletikar undersöktes njurbiverkningarna av ibuprofen (10 mg/kg) och karprofen (2,2 mg/kg) på hundar med normal vätskestatus. Detta gjordes även på hundar som fick den vätskedrivande läkemedelssubstansen furosemid (4 mg/kg) för att försätta dem i ett hypovolemiskt tillstånd. Endast NSAID behandling gav ingen påverkan på GFR och RBF. Hos de som fick furosemid kombinerat med antingen ibuprofen eller karprofen observerades en minskning i GFR men ingen förändring av RBF. Även koncentrationerna av kreatinin och urea ökade något hos de hypovolemiska djuren. Syrduik *et al* (2011) kom fram till att biverkningar på njuren inte skilde

sig åt mellan ibuprofen och karprofen samt att de endast såg negativ påverkan på njurfunktionen hos de hypovolemiska djuren. Detta tyder på att prostaglandiner har en viktig roll framför allt vid hypovolemi. Effekterna av karprofen och ibuprofen var reversibla i detta försök.

NSAID behandling av friska djur i samband med allmän anestesi orsakar troligtvis inte några kliniskt relevanta bieffekter i njuren (Lobetti & Joubert, 2000; Frendin *et al.*, 2006). Frendin *et al.* (2006) gav karprofen (4 mg/kg) till åtta beaglehanar i samband med medetomidin-propofol-isofluoran anestesi. Bland annat undersöktes GFR och RBF. Ingen negativ påverkan på njurfunktionen kunde konstateras. Tvärtom noterades en liten ökning av GFR. I urin och blod analyserades kreatinin samt ALP. Endast små mängder ALP ska normalt finnas i urin och en ökning tyder på renal svikt. En liten övergående ökning registrerades men antogs av författaren bero på det medetomidin som administrerats.

Lobetti & Joubert (2000) undersökte fyrtio hundar som delades in i grupper om tio i varje och fick respektive ketorolak (0,5 mg/kg), ketoprofen (1 mg/kg), karprofen (4 mg/kg) eller morfin (0,1 mg/kg). De renala markörerna undersöktes före operation samt 24 och 48 timmar efteråt. I alla grupper sågs en ökning av tubulära-epitelceller i urinen vilket kan vara ett tecken på skada av tubulicellerna. Detta sågs dock framför allt hos kontrollgruppen som fick morfin och var övergående hos alla hundar. En hund i ketorolakgruppen fick en liten övergående ureaökning i blodet. Författarna konstaterar att det går bra att använda NSAID till friska hundar under anestesi.

Icke-selektiva NSAIDs i terapeutiska doser verkar inte ha någon negativ effekt på njurarna hos friska hundar (Luna *et al.*, 2007; Fusellier *et al.*, 2008). Detta undersöks i följande två studier med upprepade behandlingar där den ena studerar en långtidsbehandling på nittio dagar och den andra studerar en korttidsbehandling på sju dagar. Långtidsbehandling kan vara vanligt vid exempelvis ledsjukdomar och det är därför angeläget att undersöka renala biverkningar vid längre behandlingar. Luna *et al.* (2007) undersökte karprofen (4 mg/kg), etodolac (15 mg/kg), meloxicam (0,1 mg/kg), flunixin (1 mg/kg), ketoprofen (2 mg/kg) eller placebo (laktos, 1 mg/kg) under en nittiodagarsbehandling. Urea och kreatinin i plasma samt urindensitet och pH påverkades inte vilket tyder på att njurfunktionen var relativt opåverkad. Tyvärr mättes inte GFR eller RBF. Även Fusellier *et al.* (2008) undersökte effekten av meloxicam hos friska, treåriga beaglehundar. De behandlades under sju dagar med 0,2 mg/kg dag ett och sedan 0,1 mg/kg de resterande dagarna. Då GFR mättes sågs ingen påverkan av NSAID behandlingen.

### **Coxiber**

Robenacoxib är registrerad för användning till hund i Sverige och verkar inte ha någon negativ effekt på njurarna (King *et al.*, 2009; King *et al.*, 2010). I studien utförd av King *et al.* (2010) testades olika doser under olika lång tid, maximalt 40 mg/kg under en månad eller 10 mg/kg under sex månader och dessa friska beaglehundar jämfördes med en placebogrupp. Markörer som undersöktes var bland annat kreatinin och urea i plasma samt makroskopiska och mikroskopiska studier av njurarna. Ingen negativ effekt på njurarna kunde påvisas av robenacoxib, dock undersöktes ej GFR eller RBF. Enligt Läkemedelsindustrin (2012)

rekommenderas en dos på 1 mg/kg. GFR har dock undersökts på råttor av King *et al.* (2009) som behandlats med höga doser robenacoxib (30 mg/kg). GFR var inom normalvärden men en liten ökning av serumkreatinin noterades.

Deracoxib är en coxib som ännu inte är godkänd i Sverige. Den har visat sig ha njurbiverkningar i form av papillär nekros, tubulär degeneration samt ökade koncentrationer av urea (Roberts *et al.*, 2009). 100 hundar delades in i två grupper där de inom gruppen fick doser från 0 mg/kg (kontrollgrupp) till 10 mg/kg. Den högsta dosen överskred då den terapeutiska dosen cirka två och en halv gånger. Den ena gruppen behandlades i 21 dagar medan den andra behandlades i sex månader. Vid klinisk undersökning av hundarna samt makroskopisk undersökning av njurarna kunde inga negativa effekter upptäckas. Däremot sågs en dosberoende ökning av urea i blodet. Kreatinivärdena var normala. Den mikroskopiska undersökningen visade papillär nekros och tubulär degeneration hos en del av hundarna, framför allt hos de som ingick i studien på sex månader med högre doser.

Ytterligare en coxib som är godkänd för hund i Sverige är firocoxib. Denna substans har i vissa studier givit ökade koncentrationer av kreatinin och urea trots administrering av rekommenderade doser (Steagall *et al.*, 2007; Autefage *et al.*, 2011). Dock finns även studier där firocoxib inte orsakat njurbiverkningar (Lecoindre & Pepin-Richard, 2010). I alla studier undersöktes friska hundar som administrerats med rekommenderade doser (5 mg/kg) (Läkemedelsindustrin, 2012). GFR eller RBF mättes inte i något av försöken.

I en studie av Lecoindre och Pepin-Richard (2010) undersöktes njurbiverkningarna på äldre hundar vilket var intressant eftersom äldre individer kan tänkas vara en riskgrupp. Dessutom är det vanligt att äldre hundar får NSAID behandling i samband med smärta i leder. I studien undersöktes 16 hundar som behandlades med firocoxib (5 mg/kg) mot osteoartrit. Behandlingen pågick i 90 dagar och ingen signifikant skillnad i njurfunktion mot när studien började kunde noteras.

Firocoxib har även undersökts av Autefage *et al.* (2011). Inledningsvis behandlades 39 hundar men totalt 14 föll bort under studiens gång. Fyra av dessa slutade på grund av behandlingsrelaterade problem där två av dessa hade väldigt höga kreatinivärden i blodet, det stabiliserades dock till det normala efter behandlingsslutet. De resterande hundarna behandlades i 360 dagar och kontrollerades regelbundet. Koncentrationen av kreatinin och urea i blod ökade något, dock höll de sig inom referensområdet.

Steagall *et al.* (2007) undersökte i en cross-over studie också biverkningarna av firocoxib med en dos på cirka 5 mg/kg. Markörer för njurstatus mättes innan behandling och sedan med jämna mellanrum fram till 29 dagar efter. Ingen förändring eller skillnad mot kontrollgrupp noterades i urindensitet eller pH. Inte heller av urea eller kreatinin i plasma. En hund hade förhöjda ureavärden, dock både under behandling med firocoxib och placebo.

## DISKUSSION

Vid behandling med två olika icke-selektiva NSAIDs (karprofen och ibuprofen) tillsammans med furosemid sågs en minskning i GFR samt en ökning av urea och kreatinin. Baserat på dessa resultat föreslår Surdyks *et al.* (2011) att icke-selektiva NSAIDs endast har ringa påverkan på njurarna hos ett friskt djur. Vid administrering av NSAIDs utan furosemid användes endast 12 hundar vilket kan vara för få för att upptäcka en renal komplikation. Vad gäller karprofen rekommenderas enligt Läkemedelsindustrins Service AB (2012) en dos på 4 mg/kg kroppsvikt och i detta försök administrerades en lägre dos, 2,2 mg/kg kroppsvikt vilket minskar risken för biverkningar. Gällande ibuprofen finns inget preparat godkänt för användning till hund i Sverige. Den i handböcker rekommenderade dosen för ibuprofen till hund är 5 mg/kg och i denna studie användes en två gånger så hög dos på 10 mg/kg. Det terapeutiska fönstret hos hund är smalt (The Merck Veterinary Manual, 2012).

En viktig slutsats från denna studie är att hypovolemiska hundar påverkas mer negativt med avseende på njurarna än friska hundar. Detta innebär att det är viktigt att först återställa vätskebalansen innan NSAIDs administreras till en hypovolemisk hund.

Vid narkos finns en risk för hypotoni och därmed ökad risk för njurbiverkningar. Därför är det viktigt att ha en noggrann kontroll av blodtrycket under narkosen. Enligt två studier genomförda av Lobetti & Joubert (2000) samt av Frendin *et al.* (2006) verkar icke-selektiva NSAIDs inte orsaka renala komplikationer i samband med narkos. Frendin *et al.* (2006) använde sig av GFR och RBF som markörer vilka är känsliga och ger möjlighet att upptäcka även lindriga förändringar i njuren. Inga förändringar kunde upptäckas. Dock användes ett litet hundmaterial på åtta hundar vilket minskar resultatets säkerhet. I studien av Lobetti & Joubert (2000) användes endast 40 hundar varav 30 hundar fick NSAID och 10 ingick i en kontrollgrupp. Inte heller i denna studie kunde några förändringar på njuren konstateras. Dock användes markörer med låg sensibilitet så en eventuell lindrig nedsättning av njuren kunde ej upptäckas. Det går ej att dra en säker slutsats utifrån dessa två studier p.g.a. det låga antalet hundar samt att Lobetti & Joubert (2000) använde sig av okänsliga markörer. För att säkerställa eventuella komplikationer orsakade av NSAID vid narkos krävs fler studier.

Resultatet från studierna av robenacoxib visade inte på någon negativ effekt på njurarna hos hund trots att den högsta dos som användes var 40 gånger rekommenderad dos (King *et al.*, 2010). Mikroskopisk undersökning av njurarna gjordes vilket gör att resultaten kan anses vara trovärdiga. Robenacoxib kan, trots begränsat antal hundar, på grund av de höga doser som administrerats utan att ge några mikroskopiska förändringar på njurarna, anses vara en mer säker substans i jämförelse med firocoxib (se nedan).

Hos de hundar som behandlats med deracoxib sågs i vissa fall negativ påverkan på njurarna vid administrering av de högre doserna i form av ökade ureavärden samt uppkomst av papillär nekros och tubulär degeneration (Roberts *et al.*, 2009). I denna studie administrerades flera olika doser i ett spann mellan 0 och 10 mg/kg. Rekommenderad dos är 3-4 mg/kg om preparatet används i maximalt sju dagar, vid användning i flera dagar än så rekommenderas 1-2 mg/kg. Den högsta dosen ligger därmed fem gånger över rekommenderat eftersom hundarna i denna studie var indelade i två grupper och behandlades 21 dagar respektive sex

månader. Antal hundar som behandlades med deracoxib var 32 respektive 50 i de två grupperna. Biverkningarna vid högdosadministrering kan eventuellt jämföras med överdoseringen av robenacoxib där njurbiverkningar ej upptäcktes. Deracoxib verkar dock ej ge renala komplikationer i hög grad då de administreras enligt rekommenderat men på grund av begränsat antal hundar finns det risk att de i denna studie inte kunde upptäcka biverkningar vilket gör att detta fortfarande är osäkert.

De studier på firocoxib som granskats i denna litteraturstudie uppvisar delvis motsägande resultat avseende effekter på njuren. I alla tre studier av firocoxib (Steagall *et al.*, 2007; Lecoindre & Pepin-Richard, 2010; Autefage *et al.*, 2011) administrerades den dos (5mg/kg) som är rekommenderad av producenten (Läkemedelsindustrin, 2012) och det var endast i studien av Autefage *et al.* (2011) som biverkningar från njuren påvisades. Autefage *et al.* skriver själva att de använde okänsliga markörer och att det hade varit bättre att utföra scintigrafi av njurarna eller att mäta GFR eftersom att detta hade gett möjlighet att fånga upp patienter med initiala funktionsnedsättningar av njuren och därmed få ett säkrare resultat. De upptäckte alltså njurbiverkningar trots okänsliga markörer. De två studierna (Steagall *et al.*, 2007; Lecoindre och Pepin-Richard, 2010) där man inte upptäckte några biverkningar på njurarna användes färre hundar, sex respektive 16 samt okänsliga markörer vilket skulle kunna förklara det negativa resultatet. Med tanke på att det verkar finnas risk för renala biverkningar vid administrering av firocoxib vid den rekommenderade dosen på 5 mg/kg vore det önskvärt med fler och bättre utförda studier för att erhålla ett säkrare resultat.

Dessvärre mättes inte GFR eller RBF i någon av studierna på hund som behandlades med coxiber. GFR och RBF är som tidigare skrivet ett känsligt mått på renal svikt, speciellt i inledningsfasen av svikten. I studien av deracoxib noterades förändringar vid mikroskopisk undersökning av njuren (Roberts *et al.*, 2009). En skillnad mellan studierna på firocoxib (Steagall *et al.*, 2007; Lecoindre & Pepin-Richard, 2010; Autefage *et al.*, 2011) och robenacoxib (King *et al.*, 2009; King *et al.*, 2010) är att i studierna av firocoxib användes rekommenderade doser medan i studierna av robenacoxib användes doser över rekommenderad terapeutisk mängd. Trots detta sågs biverkningar på njuren endast vid behandling med firocoxib vilket indikerar att olika coxiber kan ha olika effekt på njuren hos friska hundar.

Vid jämförelse mellan icke-selektiva och COX-2 selektiva NSAIDs verkar behandling med vissa typer av coxiber ha en mer negativ påverkan på njuren. Detta visar sig i form av ökning av kreatinin och urea i plasma samt genom papillär nekros och tubulär degeneration vilket ses vid histologiska prover (Steagall *et al.*, 2007; Roberts *et al.*, 2009; King *et al.*, 2010; Lecoindre & Pepin-Richard, 2010; Autefage *et al.*, 2011). I denna litteraturstudie påträffades ingen studie av coxiber på hypovolemiska hundar vilket hade varit intressant att ha som en jämförelse mot studien utförd av Surdyks *et al.* (2011) avseende negativ effekt vid behandling med oselectiva NSAID på hypovolemiska hundar. Både COX-1 och COX-2 finns konstitutivt i njuren (Khan *et al.*, 1998) vilket är en anledning att tro att båda typerna av NSAID skulle påverka njuren. Dock är COX-2 det viktigaste enzymet i njurens mägceller enligt Neuhofer *et al.* (2007) vilket skulle vara ett argument för att coxiber borde ha en större negativ verkan

på denna del av njuren än COX-1 hämmare. Studierna är motsägelsefulla om vilket enzym som är viktigast och dess lokalisering i njuren. Wilson *et al.* (2004) hittade inte något COX-2 i njuren men fann istället COX-1. COX-1 upptäcktes däremot ej i den njurcellinje som användes *in vitro* men där hittade man istället COX-2.

En svaghet i denna litteraturstudie är att studierna ej är genomförda på samma sätt och att olika markörer har använts, det hade exempelvis varit önskvärt om alla forskare hade mätt GFR och RBF. Dessa markörer är inte mätta på någon av hundarna i coxibstudierna. Även en mikroskopisk undersökning av njurarna i samtliga studier vore intressant och hade ytterligare kunnat stärka resultaten.

Sammanfattningsvis verkar det finnas en viss antydning till att vissa coxiber kan ha en större negativ påverkan på njuren än både övriga coxiber och icke-selektiva NSAIDs. Dock är litteraturmaterialet inte tillräckligt stort för att kunna dra en säker slutsats.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Autefage, A., Palissier, F. M., Asimus, E. & Pepin-Richard, C. (2011). Long-term efficacy and safety of firocoxib in the treatment of dogs with osteoarthritis. *Veterinary record*, 168, 617.
- Bergh, M. S. & Budsberg, S. C. (2005). The coxib NSAIDs: potential clinical and pharmacologic importance in veterinary medicine. *Journal of veterinary internal medicine*, 19, 633 -643.
- Frendin, J. H. M., Boström, I. M., Kampa, N., Eksell, P., Häggström, J. P. & Nyman, G. C. (2006). Effects of carprofen on renal function during medetomidine-propofol-isflurane anesthesia in dogs. *American journal of veterinary research*, 67, 1967-1973.
- Fusellier, M., Desfontis, J. C., Le Roux, A., Madec, S., Gautier, F., Thuleau, A. & Gogny, M. (2008). Effect of short-term treatment with meloxicam and piroxicam on the renal function in healthy beagle dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 31, 150-155.
- Khan, K. N. M., Venturini, C. M., Bunch, R. T., Brassard, J. A., Koki, A. T., Morris, D. L., Trump, B. E., Maziasz, T. J. & Alden, C. L. (1998). Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: Implications in nonsteroidal antiinflammatory drug-related nephrotoxicity. *Toxicologic Pathology*, 26, 612-620.
- King, J. N., Dawson, J., Esser, R. E., Fujimoto, R., Kimble, E. F., Maniara, W., Marshall, P. J., O'Byrne, L., Quadros, E., Toutain, P. L. & Lees, P. (2009). Preclinical pharmacology of robenacoxib: a novel selective inhibitor of cyclooxygenase-2. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 32, 1-17.
- King, J. N., Arnaud, J. P., Goldenthal, E. I., Gruet, P., Jung, M., Seewald, W. & Lees, P. (2010). Robenacoxib in the dog: target species safety in relation to extent and duration of inhibition of COX-1 and COX-2. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 34, 298-311.
- KuKanich, B., Bidgood, T. & Knesl, O. (2012). Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39, 69-90.
- Lecoindre, O. & Pepin-Richard, C. (2010) Tolerance of Firocoxib in dogs with osteoarthritis during 90 days. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 34, 190-192.

- Lobetti, R. G. & Joubert, K. E. (2000). Effect of administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs before surgery on renal function in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 61, 1501-1507.
- Luna, S. P. L., Basilio, A. C., Steagall, P. V. M., Machado, L. P., Moutinho, F. Q., Takahira, R. K. & Brandao, C. V. S. (2007). Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *American journal of veterinary research*, 68, 258-264.
- Läkemedelsindustrins Service AB. Fass.se om djurläkemedel. [online]. Tillgänglig: <http://www.fass.se/LIF/home/index.jsp?UserTypeID=1&clickable=0> [2012-02-05]
- Läkemedelsverket (2005). Smärtbehandling hos hund och katt –Bakgrundsdokumentation [online]. Tillgänglig: <http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Veterinara-lakemedel/Smartbehandling-hos-hund-och-katt/> [2012-01-30]
- Neuhofer, W., Steinert, D., Fraek, M. L. & Beck, F. X. (2007). Prostaglandin E2 stimulates expression of osmoprotective genes in MDCK cells and promotes survival under hypertonic conditions. *Journal of physiology*, 583, 287-297.
- Osborn, J. L., Kopp, U. C., Thames, M. D. & DiBona, G. F. (1984). Interactions among renal nerves, prostaglandins, and renal arterial pressure in the regulation of renin release. *American journal of physiology*, 247, 706-713.
- Raekallio, M. R., Hielm-Björkman, A. K., Kejonon, J., Salonen, H. M. & Sankari, S. M. (2006). Evaluation of adverse effects of long-term orally administered carprofen in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228, 876-880
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J. & Henderson, G. (2011). *Pharmacology*. 7 uppl. Elsevier
- Roberts, E. S., Van Lare, K. A., Marable, B. R & Salminen, W. F. (2009). Safety and tolerability of 3-week and 6-month dosing of Deramaxx (Deracoxib) chewable Tablets in dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 32, 329-337.
- Simmons, D. L., Botting, R. M. & Hla, T. (2004). Cyclooxygenase Isozymes: The biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacological Reviews*, 56, 387-437.
- Steagall, P. V. M., Mantovani, F. B., Ferreira, T. H., Salcedo, E. S., Moutinho, F. Q. & Luna, S. P. L. (2007). Evaluation of the adverse effects of oral firocoxib in healthy dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 30, 218-223.
- Surdyk, K. K., Sloan, D. L. & Brown, S. A. (2011). Evaluation af the renal effects of ibuprofen and carprofen in euvoletic and volume-depleted dogs. *Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*
- The Merck Veterinary Manual. [online]. Tillgänglig: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/214009.htm&word=ibuprofen> [2012-06-21]
- Wilson, J. E., Chandrasekharan, N. V., Westover, K. D., Eager, K. B. & Simmons, D. L. (2004). Determination of expression of cyclooxygenase-1 and -2 isozymes in canine tissues and their differential sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American journal of veterinary research*, 65, 810-818.