

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2023.04.13

非甾体抗炎药在猫临床疼痛管理中的应用

刘娜¹, 王振来², 王晓娜¹, 段鹏¹, 王海¹, 邓菲^{1*}

(1. 华北制药集团动物保健品有限责任公司, 石家庄 050000; 2. 河北省兽药饲料工作总站, 石家庄 050000)

[收稿日期] 2022-10-09 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2023) 04-0088-05 [中图分类号] S859.7

[摘要] 疼痛是猫常见且多发的的问题, 诱发原因很多。近几年, 随着国内外兽医对宠物猫的慢性疼痛问题以及临床中疼痛管理日益重视, 疼痛管理已成为临床兽医必须面对的重要课题之一。非甾体抗炎药因其解热、抗炎和镇痛的特性而逐渐被广泛应用于动物医学。国内有关非甾体类抗炎药在猫临床疼痛管理中的应用少见报道。主要就国外发表的一些关于猫长期使用非甾体抗炎药的相关文献进行综述, 以期为非甾体抗炎药在猫临床疼痛管理中的进一步应用提供参考。

[关键词] 非甾体抗炎药; 猫; 临床; 疼痛管理; 治疗

Application of Non - Steroidal Anti - inflammatory Drugs in Cat Clinical Pain Management

LIU Na¹, WANG Zhen - lai², WANG Xiao - na¹, DUAN Peng¹, WANG Hai¹, DENG Fei^{1*}

(1. North China Pharmaceutical Group Animal Health Products Co., Ltd., Shijiazhuang, Hebei 050000, China;

2. Hebei Veterinary Medicine and Feed Work Station, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

Corresponding author: DENG Fei, E - mail: 1433050817@qq.com

Abstract: Pain is a common and frequent problem in cats, which is induced by many reasons. In recent years, with the increasing attention of domestic and foreign veterinarians to the chronic pain of pet cats and clinical pain management, pain management has become one of the important issues that clinical veterinarians must face. Non - steroidal anti - inflammatory drugs (NSAIDs) have been widely used in animal medicine due to their antipyretic, anti - inflammatory and analgesic properties. The application of NSAIDs in cat clinical pain management is rarely reported in China. This article mainly reviews some foreign literatures on the long - term use of NSAIDs in cats, in order to provide reference for the further application of NSAIDs in cat clinical pain management.

Key words: non - steroidal anti - inflammatory drugs; cat; clinical; pain management; treatment

作者简介: 刘娜, 高级工程师, 从事兽药和功能性饲料添加剂研究。

通讯作者: 邓菲。E - mail: 1433050817@qq.com

疼痛是猫的一个常见且多发的问題,而且较难以识别。猫倾向于隐藏疼痛作为一种保护机制。然而,疼痛会增加继发性问题的可能性,如免疫抑制、继发性疾病、食欲不振和恶病质,且因为食欲不振和热量摄入不足可能会导致肝脏脂质沉着,这在猫身上尤其如此。目前,许多临床研究评估了猫的非甾体抗炎药(Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)和阿片类药物的止痛效果^[1-2],显示 NSAIDs 有良好的镇痛效果。

1 猫疼痛问题

1.1 疼痛的类型 疼痛会延长恢复时间、影响动物福利、破坏患病动物与主人、兽医工作者之间的友好关系^[3-4]。一些通常被认为引起狗疼痛的程序和条件在猫身上可能被忽视。例如,骨性关节炎、椎间盘疾病和颈椎病在老年猫中很常见,但与这些疾病相关的许多行为改变被归因于“老年”而非疼痛。有行为问题的猫和狗往往有潜在的疾病,如排尿不畅的猫可能患有疼痛的下尿路疾病。许多健康状况和医疗程序都会引起猫的疼痛。传统上将疼痛根据持续时间分为急性或慢性^[5]:如猫骨折修复后的急性疼痛;与退行性关节病有关的慢性疼痛,若无医疗的介入,大多患有退行性关节病的猫会常年忍受疼痛与不适的折磨。此外猫还有很多其他需要长期控制的炎症和慢性疼痛的疾病:如创伤、淋巴浆细胞性口龈炎、特发性膀胱炎、皮肤病和葡萄膜炎及多种癌症。患者还可能同时经历适应性和非适应性疼痛。如一只正在进行手术(去爪)的猫,在围手术期和愈合期疼痛管理不善,就会出现炎症疼痛,并有可能发展为长期神经病理性或中枢性疼痛^[3]。因此,有效、早期、多模态的疼痛管理对尽量减少这些事件的发展至关重要。

1.2 疼痛的表现及危害 猫慢性疼痛时可能会表现为注意力减退、不爱动、不愿与人和其他动物玩耍、食欲下降、易怒^[6-8]。对猫进行疼痛管理的关键是发现疼痛,要通过观察病例的症状与行为,及时发现疼痛,从而有效管理疼痛。经常被忽视的疼痛行为迹象有 4 种。(1)失去正常行为:活动减少,反应迟钝,食欲下降,理毛行为减少;(2)异常行为

表现:不恰当地消除、发出叫声、攻击或减少与其他宠物或家庭成员的互动、改变面部表情、改变姿势、焦躁不安、躲藏;(3)触摸反应:当轻微触诊受伤部位或可能疼痛的部位(如颈部、背部、臀部、肘部)时,增加身体紧张反应或退缩;(4)生理参数:心率、呼吸频率、体温、血压升高和瞳孔放大等。当猫出现以上异常行为时,就可能意味着需要进行疼痛管理了。然而,由于猫的疼痛较难发觉、等级难以评估、兽医对猫使用镇痛药物相关知识较为匮乏以及对药物不良反应的恐惧等多方因素造成了猫疼痛管理方面的缺失。对于猫来说,疼痛会产生很多副作用,是身体和精神的双重打击^[3,9]。

2 NSAIDs 的作用机理

NSAIDs 是一类不含有甾体结构的抗炎药,具有解热、镇痛和抗炎作用,主要通过抑制环氧合酶(COX)发挥作用。COX 被抑制会导致花生四烯酸代谢改变和前列腺素、前列环素、血栓素减少^[10-12]。

COX 分为两种亚型:COX-1 和 COX-2。COX-1 通过前列腺素的产生来维持各种保护性细胞的功能,如胃粘膜的完整性、血小板聚集和肾功能。COX-2 主要是在炎症或有丝分裂刺激(如白细胞介素-1、内毒素)的反应中诱导表达,并被糖皮质激素抑制,在生殖、骨再吸收、肾功能和神经传递等特定的细胞类型中具有生理作用^[13]。COX-1 和 COX-2 既是组成性表达酶(通常存在于组织中,浓度相当恒定),又是诱导性表达酶(被刺激后出现浓度升高,通常和炎症有关)。二者均在炎症过程中发挥作用。

据报道,COX-1 受抑制可能是 NSAIDs 引起大多数副作用(胃肠道刺激、肾毒性和抑制凝血等)的原因,但也不能排除其对某些治疗作用(镇痛和抗炎作用)的微小贡献^[7,14]。抑制 COX-2 占 NSAIDs 治疗作用的大部分,也可能是全部。故研发出了更倾向于抑制 COX-2 的 NSAIDs,即所谓“COX-2 优先”(或 COX-1 保留)的 NSAIDs。这种对 COX-1 几乎没有影响的药被称为 COX-2 选择性药物^[15]。而在人医方面的研究中表明,具有

COX-2 优先或选择性的 NSAIDs 虽然能够减少一些与 COX-1 受抑制相关的典型副作用,但仍会引起急性肾功能衰竭和胃溃疡等不良反应^[16-17]。

COX 非选择性抑制剂和 COX-2 选择性抑制剂在猫的抗炎和镇痛效果上没有差异。目前,哪一个 COX 选择性抑制剂用于猫会更好,或哪一种 NSAIDs 对猫更好仍没有简单统一的答案^[6]。它可能更加取决于疾病进程、病患个体和药物的合理使用。

研究表明,NSAIDs 除了抑制 COX 外,还可能发挥其他抗炎作用^[18]。抑制多形核白细胞(PMN)细胞运动和趋化可能通过直接作用于 PMN 而发生^[19]。在眼过敏的实验模型中,NSAIDs 被证明可以减少炎性细胞因子的表达和肥大细胞脱颗粒^[20]。NSAIDs 也可能作为自由基清除剂发挥抗炎作用。最后,NSAIDs 作为有机酸在炎症部位聚集,增强其局部抗炎作用^[21]。

3 临床应用要点

猫常用的 NSAIDs 药物有卡洛芬、吡酮洛芬、美洛昔康、罗非昔布、甲苯磺酸与乙酰水杨酸等。猫使用 NSAIDs 时,需谨慎选择药物,并确定剂量。在有必要的时候针对不良反应进行辅助治疗,例如质子泵抑制剂可有助于保护胃,其他镇痛药物可调节疼痛通路中的其他部分,液体疗法可尽量减少低血容量的影响^[22]。目前的临床研究中尚缺乏猫的特异性数据,只能从其它物种谨慎地推测出相关知识^[23]。因此,在对猫使用 NSAIDs 的临床治疗中至关重要,在用药过程中需要持续监测,以便发现药物毒性的早期症状^[24]。

使用 NSAIDs 过程中应注意以下几点:(1)用药应结合宠主的依从性和药物的适口性考虑;(2)猫体重小,液体剂型会提供最精确的剂量,同时便于调整剂量;(3)肥胖猫根据理想体重给药;(4)鼓励宠主使用“最低有效剂量”,根据情况提高/降低剂量,最低有效剂量很可能低于推荐剂量;(5)若需要降低用药剂量,先尝试降低剂量但维持用药频率;(6)可间断性断药,或减少总剂量,或减少用药频率,观察猫的变化来辅助评估药效;(7)间歇性治

疗,比如每周用药 2~3 次而不是每天用药,比完全不用药要好;(8)药物代谢存在个体差异,给药间隔应因猫而异;(9)长期目标是调整用药使猫达到最活跃的状态,以实现最大临床治疗效果^[14,25]。

可根据猫用药后的反应,决定诊断结果和未来的治疗方案。用药时一定要与动物主人充分沟通,并密切监测患病动物。

4 猫长期使用 NSAIDs 的治疗管理

4.1 治疗前筛查 用药前进行全面的病史和体格检查,用以识别潜在问题和建立最小数据库。实验室检查应该关注肾脏和肝脏系统,以及总蛋白和红细胞压积(PCV)。PCV 可能提示胃肠道出血和粘膜损伤。用药前筛查存在异常时必须和动物主人讨论用药的风险和好处,若存在并存疾病可能会影响后续的监测项目与频率。

4.2 治疗期间监测 用药治疗 2~4 周后,建议对所有的猫进行常规的重新评估。“较低风险”的病患,至少每 6 个月进行一次重新评估;“较高风险”的病患,根据已知风险,一般每 2~6 个月进行一次重新评估。用药期间应定期进行监测,监测的程度将受到病患个体的预估风险、费用约束和宠主依从性的影响,但多次就诊可能给猫带来应激,应根据具体情况进行调整。给予宠主用药医嘱,让宠主清楚停止用药的标志,并和兽医保持联系。药物副作用出现的几率是一个动态过程,兽医在每次就诊时应根据病史、体格检查、实验室数据来决定最适当的监测频率。对发生药物不良反应风险较高的病患使用 NSAIDs 时,应更加谨慎,尽量使用最低有效剂量并加大监测力度,而不是有风险就拒不用药。

5 临床应用 NSAIDs 的注意事项

5.1 肾脏疾病 在肾灌注不足时,前列腺素在维持肾功能和调节肾小球滤过率(GFR)方面变得至关重要。前列腺素受到 NSAIDs 抑制后可能会降低肾血流量和 GFR,并可能导致急性肾衰竭(AKF)。若合理使用 NSAIDs 则发生 AKF 的风险很低,但风险仍不会消除。因此,用药前与治疗后均需监测血清生化肾脏指标和尿液分析,尽量早期识别急性肾损伤。对于有脱水倾向的猫,比如慢性肾病,想办

法增加水分摄入。脱水与低血容量对于 AKF 来说是特定的风险因子,需要纠正后再进行用药。宠物猫患有肾病不应作为拒绝给予止痛药物的理由。在两项评估 NSAIDs 安全性研究中,慢性肾病猫在平均 6 个月或 1 年以上的研究期间接受口服美洛昔康(约 0.02 mg/kg/天)治疗骨关节炎,在保持水合良好情况下,即使是处于肾功能衰竭 2-3 期的猫仍是安全的。但是,患心脏疾病合并肾脏疾病的病例,需慎用 NSAIDs^[12,26]。

5.2 胃肠道疾病 在其他物种中,COX-1 保留性 NSAIDs 可能比 COX 非选择性药物具有更好的安全性。由于胃肠道疼痛和不适在临床上难以被发现,建议在猫长期治疗时常规使用 COX-1 保留性 NSAIDs。NSAIDs 应该与食物一起服用或在进食之后给予。食欲不振或厌食时应暂缓给药。若食欲减退的猫出现脱水可能会增加肾脏不良反应的风险。如出现不良胃肠道反应,应停药并进行适当支持疗法。若重新开始 NSAIDs 用药治疗,应降低剂量同时考虑使用奥美拉唑(0.7~1.0 mg/kg PO q24h)或米索前列醇(5.0 μg/kg PO q8h)。

5.3 心脏病 对患有心血管疾病的猫使用 NSAIDs 的风险是未知的。高血压和充血性心力衰竭患猫用药后应该谨慎监测。心脏病患猫血栓栓塞性疾病的发生率较高,尚不确定长期使用高选择性 COX-2 抑制剂是否会增加该风险^[12]。

5.4 肝脏疾病 虽然 NSAIDs 在其他物种中罕见引起肝毒性,但仍建议对长期接受 NSAIDs 治疗的猫进行常规生化检测,包括肝酶。在人医临床,建议丙氨酸氨基转移酶(ALT)增加三倍时停用 NSAIDs;轻微升高时只需要更频繁监测,如果 ALT 不能恢复到基线浓度,则需要进一步检查。出现肝毒性或急性肾功能损伤后重新使用 NSAIDs 应谨慎。在其他物种中,及早发现肝毒性经过停药及治疗后通常是可逆的^[15],推测因 NSAIDs 引起的猫肝毒性也是可逆的,但仍应谨慎用药。

6 小结

非甾体抗炎药在猫疼痛管理中发挥重要作用。虽已了解非甾体抗炎药的作用机制,但在临床应用

中仍应谨慎用药,密切监测,及时处理不良反应,保证用药安全。目前适用于猫的理想非甾体抗炎药还需做进一步研究。临床医生应在有必要的情况下,更广泛且适当地使用非甾体抗炎药进行治疗。

参考文献:

- [1] Slingsby L S, Waterman - Pearson A E. Postoperative analgesia in the cat after ovariohysterectomy by use of carprofen, ketoprofen, meloxicam or tolfenamic acid [J]. *J Small Anim Pract*, 2000, 41(10): 447-450.
- [2] Slingsby L S, Waterman - Pearson A E. Comparison between meloxicam and carprofen for postoperative analgesia after feline ovariohysterectomy [J]. *J Small Anim Pract*, 2002, 43(7): 286-289.
- [3] Hellyer P, Rodan I, Brunt J, *et al.* AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats [J]. *J Feline Med Surg*, 2007, 9(6): 466-480.
- [4] Mathews K A. Pain assessment and general approach to management [J]. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2000, 30(4): 729-755.
- [5] Woolf C J. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140(6): 441-451.
- [6] Carroll G L, Howe L B, Peterson K D. Analgesic efficacy of preoperative administration of meloxicam or butorphanol in onychectomized cats [J]. *J Am Vet Med Assoc*, 2005, 226(6): 913-919.
- [7] Taylor P, Robertson S A, Dixon M J. Evaluation of the use of thermal thresholds to investigate NSAID analgesia in a model of inflammatory pain in cats [J]. *J Feline Med Surg*, 2007, 9(4): 313-318.
- [8] Benito - De - La - Vibora J, Lascelles B D X, Garcia - Fernandez P, *et al.* Efficacy of tolfenamic acid and meloxicam in the control of postoperative pain following ovariohysterectomy in the cat [J]. *Vet Anaesth Analg*, 2010, 35(6): 501-510.
- [9] Hellyer P. American College of Veterinary Anesthesiologists' position paper on the treatment of pain in animals [J]. *J Am Vet Med Assoc*, 1998, 213(5): 628-630.
- [10] Lees P, Giraudel J, Landoni M F, *et al.* PK - PD integration and PK - PD modelling of nonsteroidal anti - inflammatory drugs: principles and applications in veterinary pharmacology [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2004, 27(6): 491-502.
- [11] Lees P, Landoni M F, Giraudel J M, *et al.* Pharmacodynamics

- and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2004, 27(6): 479-490.
- [12] Warner T D, Mitchell J A. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic [J]. *FASEB J*, 2004, 18(7): 790-804.
- [13] Walters K M, Woessner K M. An overview of nonsteroidal antiinflammatory drug reactions [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2016, 36(4): 625-641.
- [14] Forrester S D, Troy G C. Renal effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs [J]. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 1999, 21(10): 910-919.
- [15] Bergh M S, Budsberg S C. The coxib NSAIDs: potential clinical and pharmacologic importance in veterinary medicine [J]. *J Vet Intern Med*, 2005, 19(5): 633-643.
- [16] Coruzzi G, Venturi N, Spaggiari S. Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal antiinflammatory drugs: Selective COX-2 inhibitors and beyond [J]. *Acta Biomed*, 2007, 78(2): 96-110.
- [17] Harris R C Jr. Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology [J]. *Am J Cardio*, 2002, 89(6A): 10D-17D.
- [18] Gaynes B I, Fiscella R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for ophthalmic use: a safety review [J]. *Drug Saf*, 2002, 25(4): 233-250.
- [19] Perianin A, Roch-Arveiller M, Giroud J P, *et al.* *In vivo* effects of indomethacin and flurbiprofen on the locomotion of neutrophils elicited by immune and non-immune inflammation in the rat [J]. *Eur J Pharmacol*, 1984, 106(2): 327-333.
- [20] Leonardi A, Busato F, Fregona I, *et al.* Anti-inflammatory and antiallergic effects of ketorolac tromethamine in the conjunctival provocation model [J]. *Br J Ophthalmol*, 2000, 84(11): 1228-1232.
- [21] Flach A J. Cyclo-oxygenase inhibitors in ophthalmology [J]. *Surv Ophthalmol*, 1992, 36(4): 259-284.
- [22] Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(5): 481-496.
- [23] Alexander, Livingston. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2000, 30: 773-781.
- [24] Tannenbaum H, Davis P, Russell A S, *et al.* An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in musculoskeletal disease: a Canadian consensus. Canadian NSAID Consensus Participants [J]. *CMAJ*, 1996, 155(1): 77-88.
- [25] Jo M. Perioperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in cats and dogs [J]. *In Practice*, 2018, 40(8).
- [26] Monteiro B, Steagall P V M, Lascelles B D X, *et al.* Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in cats with chronic kidney disease: from controversy to optimism [J]. *J Small Anim Pract*, 2019, 60(8): 459-462.

(编辑:李文平)