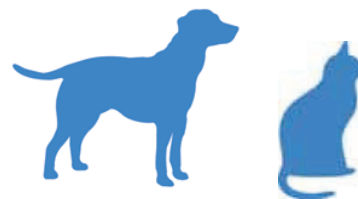


# Gestione farmacologica del dolore a lungo termine nel cane e nel gatto



Al pari dell'uomo, anche i pazienti veterinari possono soffrire di condizioni responsabili della comparsa di dolore persistente, che in certi casi può arrivare a compromettere anche gravemente la loro qualità di vita. Il dolore persistente è spesso associato a infiammazioni croniche, alle quali talvolta si sommano componenti maladattative e neuropatiche che rendono più difficile il successo di una terapia. Con il perdurare del dolore va inoltre considerata la durata del trattamento, che spesso necessita di essere effettuato per lunghi periodi di tempo, se non per tutta la vita dell'animale. Si rende pertanto imperativo conoscere (e prevenire o gestire) gli eventuali effetti collaterali derivanti da una terapia a lungo termine eseguita con le classi di farmaci in seguito descritte.

Il presente articolo riassume i più recenti dati scientifici riguardanti la farmacocinetica, l'efficacia e la tollerabilità delle principali classi di farmaci potenzialmente utilizzabili nel trattamento del dolore persistente, e più specificatamente i farmaci antinfiammatori non steroidei, il paracetamolo, gli oppioidi e i farmaci oppioido-simili, i gabapentinoidi, gli NMDA-antagonisti, gli inibitori della ricaptazione della serotonina e dell'adrenalina e la palmitoiletanolamide.

Mark E. Epstein<sup>1</sup>Giorgia della Rocca<sup>2</sup>

## INTRODUZIONE

Nell'uomo il dolore persistente o di lunga durata è universalmente noto per la sua natura debilitante e per il suo rilevante impatto economico, sociale e perfino psicosociale.

L'eziologia e la fisiopatologia del dolore persistente dipendono da una complessa interazione di meccanismi cellulari, molecolari e microanatomici. Alcuni di essi, come quelli basati sull'infiammazione cronica, sono ben descritti; altri sono scarsamente compresi, in particolar modo quelli attivi in un quadro privo di un processo flogistico clinicamente manifesto. I protocolli diagnostici e te-

rapeutici devono tenere conto della flogosi tissutale periferica, se presente, così come della eventuale presenza di sensibilizzazione periferica (tissutale) e centrale (corni dorsali del midollo spinale). L'ipersensibilizzazione si traduce infatti nell'abbassamento della soglia di eccitazione neuronale, nel reclutamento di neuroni silenti e nell'amplificazione delle manifestazioni algiche in termini di intensità, durata ed estensione tissutale.

Nei pazienti veterinari le condizioni che "causano o possono causare" dolore persistente includono (ma non sono limitate a): lesioni croniche ulcerative, gengivostomatite, cheratite e flogosi auricolare, osteoartrite, malattie oncologiche somatiche (per es., osteosarcoma, mieloma multiplo), malattia delle basse vie urinarie (*LUTD, Lower Urinary Tract Disease*), malattia infiammatoria intestinale (*IBD, Inflammatory Bowel Disease*), pancreatite cronica, traumi severi (chirurgici o altro), lesioni di qualsiasi natura a carico dei rami nervosi, incluse quelle di origine chirurgica (per es., amputazione, intrappolamento), malattie del

<sup>1</sup>DVM, Dipl. ABVP C/F, CVPP, TotalBond Veterinary Hospitals, Gastonia, Charlotte NC

<sup>2</sup>Centro di Studio sul Dolore Animale (CeSDA) - Dipartimento di Medicina Veterinaria - Università degli Studi di Perugia

Alcuni dati riportati nel presente lavoro sono stati presentati nell'ambito della Music City Veterinary Conference 2016 (MCVC) (Nashville SE - Murfreesboro, Tennessee, 26-28 febbraio 2016) e del Congresso Internazionale SCIVAC 2016 (Rimini, 27-29 maggio 2016 HO

\* Corresponding Author (giorgia.dellarocca@unipg.it)

Ricevuto: 05/09/2016 - Accettato: 08/10/2016

sistema nervoso periferico (SNP) o del sistema nervoso centrale (SNC) (per es., poliradicoloneurite, neuropatia diabetica, radicolopatie da compressione discale con lesione nervosa, neuropatie da infiltrati neoplastici, neuropatie paraneoplastiche, tumori delle guaine mieliniche, tumori del SNC, siringoidromielia), malattie croniche viscerali (per es., pancreatite cronica, IBD, cistite interstiziale felina, neoplasie).<sup>1</sup>

**Alcune malattie sono responsabili dello sviluppo di dolore persistente, di origine infiammatoria o neuropatica, che necessita di trattamento a lungo termine, talvolta per tutta la durata della vita dell'animale.**

La comprensione dell'eziologia del dolore e dei meccanismi patogenetici molecolari, cellulari e citologici offre al clinico i migliori strumenti per definire il trattamento più idoneo per ciascun paziente. Poiché il dolore neuropatico è prodotto da processi cellulari e biochimici che, pur sovrapponendosi in parte a quelli del dolore infiammatorio, risultano da questi ultimi distinti, il medesimo protocollo analgesico non è efficace per tutti i tipi di dolore. I farmaci analgesici devono essere opportunamente selezionati e associati in base alle specifiche caratteristiche del dolore presentato da ciascun paziente.

Se il dolore è ad esempio di origine infiammatoria (osteoartrite), devono essere privilegiati i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Per il dolore neuropatico, in cui la componente infiammatoria è ridotta o assente (cosa che rende i FANS spesso inefficaci), sono più indicati i principi attivi che riducono la trasmissione sinaptica nel midollo spinale (come i gabapentinoidi e l'amantadina) e quelli che rinforzano i sistemi inibitori di controllo discendenti (come gli antidepressivi). Gli oppioidi possono essere efficaci in entrambi i tipi di

dolore, benché con talune limitazioni. In caso di dolore misto (con coesistenza della componente infiammatoria e di quella neuropatica – per es., osteoartrite o dolore neoplastico), è necessario adottare una terapia combinata a base di farmaci che agiscono su diversi meccanismi molecolari e quindi in grado di contrastare entrambi i processi patogenetici di produzione del dolore.<sup>1</sup>

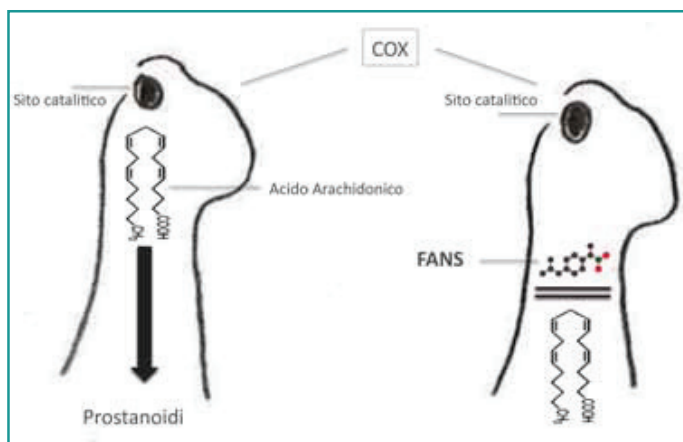
La durata del trattamento può diventare un problema, poiché la terapia antalgica e il trattamento della malattia sottostante possono protrarsi a lungo, se non addirittura per tutta la durata della vita dell'animale. È quindi indispensabile conoscere (e prevenire o gestire) il rischio di eventi avversi (ADE, *Adverse Drug Events*) che possono accompagnare l'uso a lungo termine di specifici agenti farmacologici.

Il presente lavoro si sofferma sulle più recenti acquisizioni scientifiche riguardanti la farmacocinetica, l'efficacia e la tollerabilità delle principali classi di farmaci potenzialmente indicati per il trattamento del dolore persistente, quali i FANS, il paracetamolo, gli oppioidi, gli oppioido-simili, i gabapentinoidi, gli NMDA-antagonisti, gli inibitori della ricaptazione di serotonina e adrenalina e la palmitoiletanolamide.

## FARMACI ANTI-INFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS)

I farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) rappresentano probabilmente il presidio terapeutico di più comune impiego per il trattamento del dolore e dell'infiammazione in medicina veterinaria. Si tratta di molecole altamente efficaci, di facile reperibilità, registrate per l'impiego nel cane e generalmente abbastanza sicure se usate correttamente; inoltre, poiché l'infiammazione è uno dei meccanismi fisiologici alla base della genesi del dolore, il meccanismo d'azione dei FANS fa assumere a questa classe di farmaci una importanza preminente a riguardo. Allo stesso tempo tuttavia, al pari di altre classi di farmaci, i FANS possono essere responsabili di effetti collaterali di entità estremamente variabile, dal grado lieve fino a eventi clinicamente disastrosi. L'importanza di tale rilievo è ancora più evidente nei casi di terapie croniche di lunga durata.

La principale modalità di azione dei moderni FANS è l'inibizione preferenziale o selettiva della cicloossigenasi 2 (COX2), enzima particolarmente espresso nei siti di infiammazione (ma anche a livello del SNC) e la cui azione determina la produzione di prostaglandine proinfiammatorie e proalgiche, in particolare la PGE2 (Fig. 1). Le ricerche più recenti rivelano che la PGE2 si lega a un recettore specifico distinto in 4 sottotipi: EP1, EP2, EP3 ed EP4. Il recettore EP4 sembra essere quello maggiormente responsabile del dolore e dell'infiammazione presenti nell'osteoartrite<sup>3,4,5</sup> mentre i recettori EP1,



**Figura 1** - Meccanismo d'azione dei FANS.

EP2 ed EP3 mediano le normali funzioni omeostatiche e citoprotettive soprattutto nel tratto gastrointestinale (GI). Infine, attraverso meccanismi ancora scarsamente noti, è probabile che i FANS siano in grado di inibire la percezione centrale del dolore, verosimilmente modulando l'espressione di geni implicati nella risposta algica.<sup>6</sup>

**I FANS sono i farmaci più comunemente utilizzati per il controllo del dolore e dell'infiammazione in medicina veterinaria. Diverse specialità sono ora registrate per il cane e il gatto.**

Diverse specialità farmacologiche sono ora registrate per l'impiego nel cane (e alcune anche nel gatto), e i FANS sono pertanto tra i farmaci più popolari per la gestione del dolore in medicina veterinaria. Tutti sembrano essere efficaci e non ci sono studi di confronto diretto che abbiano rilevato differenze oggettive di sicurezza o di efficacia tra le diverse molecole di questa classe di farmaci. Molti FANS sono registrati come formulazione orale, che meglio si adatta alla somministrazione a lungo termine.

Il limite principale di tutti i FANS riguarda la possibilità di effetti avversi, dal momento che entrambi gli enzimi COX1 e COX2 possono essere costitutivi, vale a dire sempre presenti e fondamentali per la produzione di prostaglandine citoprotettive (la COX1 soprattutto nel tratto gastrointestinale e nei tubuli renali, la COX2 nei tubuli renali). In base a queste nozioni gli effetti negativi primari dei FANS di prima generazione e non selettivi possono includere ulcere/erosioni GI e nefrotossicità. Il profilo di tossicità GI dei FANS che risparmiano la COX1 dovrebbe essere drasticamente ridotto, pur permanendo il rischio di nefrotossicità. Raramente e su base idiosincrasica si può manifestare necrosi epatocellulare. Si ritiene che gli effetti avversi GI e renali possano verificarsi più comunemente nei pazienti ad alto rischio (presenza di malattia GI o renale, ipovolemia, ipotensione - comprese le procedure anestetiche, in particolare quelle non supportate da fluidi per via endovenosa -, utilizzo eccessivo e associazione inopportuna con altri FANS o con corticosteroidi<sup>7</sup>). Per quanto riguarda le associazioni inopportune, degna di nota è la somministrazione, all'insaputa del medico veterinario, di acido acetilsalicilico agli animali da parte dei proprietari, evento rilevabile solo con una rigorosa anamnesi.

Il ruolo relativo e le dinamiche molecolari di COX1, COX2 e delle loro varianti devono essere ancora definiti con esattezza dalla ricerca, e siamo di fatto ancora lontani dall'udire l'"ultima parola" sul tema dell'inibizione selettiva o preferenziale ottimale delle COX da parte dei

FANS, nell'ottica di massimizzarne l'efficacia e di limitarne la tossicità.

### **FANS a lungo termine: efficacia e tollerabilità nel cane e nel gatto**

L'origine prevalentemente infiammatoria del dolore da osteoartrite (OA) giustifica l'impiego dei FANS come farmaci di prima scelta nel trattamento a lungo termine di questa condizione.

L'uso a lungo termine dei FANS veterinari nei cani con OA sembra comportare un miglioramento progressivo per tutta la durata della terapia (6 mesi con carprofen;<sup>8</sup> 1 anno con firocoxib<sup>9</sup>), piuttosto che un effetto plateau. Nel cane, i FANS veterinari studiati per l'uso cronico (da 28 giorni a 1 anno) hanno evidenziato un soddisfacente profilo di sicurezza, con un tasso di interruzione della terapia per insorgenza di effetti collaterali del 3-5%.<sup>10</sup> Questi dati quindi indicano che il 95-97% dei pazienti canini può ricevere una terapia a lungo termine a base di FANS per uso veterinario con relativa sicurezza ai dosaggi indicati, purché tali farmaci siano utilizzati correttamente e non insorgano in corso di terapia nuovi fattori di rischio (con la consapevolezza che gli studi indicati sono stati spesso condotti su soggetti giovani, sani e attentamente monitorati).

**Se utilizzati con le dovute precauzioni, i FANS sono farmaci molto efficaci e sufficientemente sicuri per il controllo del dolore infiammatorio persistente.**

L'uso a lungo termine di FANS può aumentare o meno le probabilità di effetti avversi (EA), in particolare disturbi GI e nefrotossicità, ma l'evidenza scientifica inizia a suggerire che, per la manifestazione di EA, la durata della terapia è meno determinante rispetto alla predisposizione biologica e all'uso improprio del farmaco. Quindi, per quanto riguarda l'uso a lungo termine dei FANS veterinari nel trattamento dell'osteoartrite canina, numerose evidenze scientifiche sono a favore del potenziale beneficio della terapia analgesica continua rispetto a quella intermittente.<sup>10</sup>

Un uso appropriato rimane l'elemento cardine per instaurare terapie di standard elevato, oculate e sicure con questa efficace classe di farmaci. Uno studio su 19 casi di perforazione GI indotta da FANS nel cane ha evidenziato che più del 90% dei pazienti in questione aveva ricevuto corticosteroidi o un altro FANS in concomitanza con la terapia principale (oppure non era stato applicato un periodo di sospensione tra la somministrazione in successione dei due diversi FANS), oppure

re che si era operato in regime di sovradosaggio per un tempo prolungato. A causa delle sue peculiari caratteristiche farmacologiche, l'acido acetilsalicilico si può rivelare particolarmente problematico qualora associato ad- o immediatamente seguito da un altro FANS per uso veterinario. Va tenuto presente che alcuni integratori alimentari di libera vendita (OTC – *over-the-counter*) possono contenere anche tale principio attivo. Ne deriva che il clinico veterinario deve essere particolarmente rigoroso nella raccolta anamnestica, interrogando meticolosamente il proprietario circa l'eventuale assunzione da parte del proprio animale di altri farmaci e integratori; precise istruzioni devono essere altresì fornite in merito all'interruzione della terapia con uno specifico FANS qualora si renda necessario sostituirlo con un'altra molecola della stessa classe, specialmente quando se ne prevede un uso cronico. In generale è consigliabile un periodo di sospensione di 3 giorni tra un FANS e il successivo, mentre sono auspicabili 7-10 giorni se il farmaco somministrato era acido acetilsalicilico o meloxicam. Una componente fondamentale della terapia a lungo termine con FANS è il monitoraggio regolare dello stato clinico del paziente e dei parametri di laboratorio renali ed epatici.

Rimane aperta la questione della riduzione dei dosaggi dei FANS. Un solo studio veterinario si è soffermato su tale punto, ponendo l'attenzione sull'efficacia terapeutica del meloxicam a dosi scalari in cani con OA spontanea. In questo studio, il gruppo di soggetti che aveva ricevuto una dose ridotta di meloxicam manifestò in media una risposta terapeutica inferiore rispetto al gruppo cui era stato somministrato il regime posologico giornaliero indicato nel foglietto illustrativo; tuttavia, alcuni soggetti sottoposti alla riduzione della dose non presentarono alcun peggioramento relativamente ai parametri misurati.<sup>11</sup> Un altro studio in cani con OA sperimentale del ginocchio ha dimostrato la possibilità di ridurre del 20% il dosaggio del carprofen nel corso di 2 mesi senza che si evidenziasse un calo nei punteggi di valutazione dell'efficacia (nei cani con una dieta ricca di EPA si poté ridurre del 50% il dosaggio del FANS nell'arco di tre mesi).<sup>12</sup> Uno studio nell'uomo ha rilevato che i pazienti con OA trattati con celecoxib a regime posologico intermittente mostravano risultati più scarsi rispetto a quelli trattati continuativamente, senza alcun apparente aumento della sicurezza di impiego.<sup>13</sup>

Nella UE il meloxicam è registrato per l'utilizzo a tempo indeterminato nel gatto per il trattamento del dolore muscoloscheletrico al dosaggio di 0,05 mg/kg. Per questo principio attivo è stato riportato un periodo di sicurezza di 6 mesi con dosaggio ridotto (0,01-0,03 mg/kg q24h),<sup>14</sup> mentre i risultati di uno studio retrospettivo suggeriscono che un regime di mantenimento a lungo termine a basso dosaggio (0,02 mg/kg q24h) può

essere attuato senza problemi nei gatti di età superiore a 7 anni anche se affetti da malattia renale cronica, a condizione che lo stato clinico generale dei pazienti sia stabile (in realtà una leggera riduzione della creatinina si era registrata in alcuni gatti) e che essi siano accuratamente monitorati.<sup>15</sup> Questi studi non erano comunque in doppio cieco e, dal punto di vista dell'efficacia, rimane quindi indeterminata l'incidenza dell'effetto placebo; inoltre, il secondo studio non contemplava la randomizzazione dei soggetti, in quanto era stata inclusa nello studio solo la coorte più sana di gatti. Uno studio retrospettivo ha tuttavia dimostrato che una coorte di gatti anziani di stadio IRIS II e III trattati con meloxicam a basso dosaggio a lungo termine presentava tempi di sopravvivenza simili a quelli ottenuti in coorti storiche di gatti nella medesima condizione clinica non trattati con meloxicam a lungo termine (1600+ giorni).<sup>16</sup> Uno studio più recente che ha utilizzato valutazioni oggettive di efficacia ha dimostrato una maggiore attività notturna in soggetti trattati (pur se nessun miglioramento nel *force plate test*).<sup>17</sup> Infine uno studio recentissimo ha valutato una formulazione orale transmucosale (OTM) di 0,05 mg/kg di meloxicam nei gatti; lo studio ha evidenziato un miglioramento del picco di forza verticale, dell'attività motoria e della sensibilità algica.<sup>18</sup>

Il robenacoxib presenta un eccellente e per certi aspetti unico profilo di sicurezza a lungo termine nei gatti giovani sani: fino a 6 settimane a 10 volte la dose indicata e fino a 6 mesi a 5 volte la dose indicata nella registrazione.<sup>19</sup> Più di recente si è dimostrato un farmaco sicuro in gatti con malattia renale cronica stabilizzata di stadio IRIS I e II per cicli terapeutici di 1 mese al dosaggio quotidiano raccomandato.<sup>20</sup>

In tutte le condizioni di impiego dei FANS è necessario insistere costantemente sulla necessità di educazione dei proprietari da parte del veterinario circa i potenziali effetti avversi di questa classe di farmaci. Più dei 3/4 delle persone che chiamano il numero verde della FDA (*Food and Drug Administration*) per segnalare un evento avverso da FANS riferiscono di non essere state adeguatamente informate dal veterinario curante a tal proposito, oppure di non avere ricevuto in visione il foglietto illustrativo fornito dalla ditta produttrice del farmaco.<sup>21</sup>

### FANS a lungo termine: è giustificato il timore di effetti collaterali associati a questo tipo di terapia?

Viene di seguito presentata una sintesi della letteratura in materia, tra cui gli studi sistematici sui FANS veterinari con particolare riguardo alla loro tossicità.

#### Tossicità gastrointestinale

- Il principale segno clinico associato a tossicità gastrointestinale è il vomito, seguito da inappetenza;<sup>22,23</sup> è tuttavia possibile che le erosioni e le ulcere abbia-



no un decorso silente e si verifichino prima di ogni altra manifestazione clinica.<sup>24</sup>

- I principali fattori di rischio per le perforazioni gastrointestinali sono il dosaggio eccessivo e la somministrazione concomitante di altri FANS e/o corticosteroidi.<sup>22</sup>
- I segni di tossicità gastrointestinale si manifestano tipicamente entro 2-4 settimane, ma possono verificarsi in qualsiasi momento del ciclo terapeutico.<sup>21,25</sup>
- Tra il 2005 e il 2010 l'Animal Poison Control Center dell'ASPCA (*American Society for the Prevention of Cruelty to Animals*) ha registrato 22.200 incidenti riferibili a FANS; il farmaco più citato è risultato essere l'ibuprofene, seguito da acido acetilsalicilico e naproxene. I dati contemplavano sia l'ingestione accidentale che la somministrazione da parte dei proprietari.<sup>26</sup>
- Con i FANS veterinari, nessuno studio ha confrontato il profilo completo degli eventi avversi o dell'efficacia dei FANS attualmente in commercio mediante studi clinici controllati. Allo stesso modo, nessuno degli studi condotti ha evidenziato risultati tali da associare in maniera minore o maggiore uno specifico FANS veterinario alla comparsa di effetti avversi nei pazienti.<sup>27</sup>
- Non sono disponibili studi specifici (crossover e randomizzati) su pazienti canini che comparino gli effetti sul tratto GI dei vari FANS veterinari disponibili; gli studi esistenti suggeriscono tuttavia che le molecole che risparmiano la COX1 presentano minore incidenza di lesioni GI.<sup>27</sup> Tuttavia, altri studi suggeriscono che gli inibitori selettivi della COX2 possono produrre più effetti avversi in presenza di una sottostante lesione gastrica.<sup>28</sup> La sottostante lesione GI può essere asintomatica, ma tra i fattori di rischio sono sicuramente da includere una pregressa somministrazione di FANS o di corticosteroidi e la chirurgia gastrointestinale.
- I veterinari generalmente trascurano di comunicare al proprietario (oralmente o mediante i foglietti illustrativi) i fattori di rischio connessi alla terapia con FANS.<sup>21</sup>
- Nel 2014 la FDA ha approvato una nuova classe di farmaci antinfiammatori (piprant) il cui meccanismo d'azione non è correlato all'inibizione delle COX. La prima molecola della classe, il grapiprant, è stata approvata per il trattamento dell'artrosi canina nel 2016. Si tratta di un antagonista selettivo del recettore EP4 e quindi non altera la normale omeostasi delle PGE2 mediata dai recettori EP1, EP2 ed EP3. In virtù della suddetta farmacodinamica si ipotizza che l'incidenza degli effetti avversi GI (ed eventualmente renali) derivanti dalla terapia con tali farmaci sia inferiore a quella dei FANS COX-inibitori. In effetti è

stato rilevato un elevato profilo di sicurezza anche a seguito della somministrazione per 9 mesi a cani maschi di giovane età di una dose giornaliera 15 volte superiore a quella preconizzata.<sup>29</sup>

#### Nefrotossicità

- Nelle condizioni di bassa perfusione renale, i metaboliti dell'acido arachidonico prodotti dalla COX2 (compresa la PGE2) inducono vasodilatazione locale, dalla quale deriva un effetto nefroprotettore.
- Somministrati nel periodo preanestetico in cani sani con modesta ipotensione, sotto controllo, non è stato rilevato alcun effetto negativo sulla funzione renale, valutata con la misurazione di vari parametri (come BUN e creatinina sierica, rapporto GGT urinario/creatinina, analisi delle urine e velocità di filtrazione glomerulare determinata mediante scintigrafia).<sup>30,31,32,33</sup> Tuttavia, questi indicatori sono molto meno sensibili se comparati al flusso ematico renale, all'alterata distribuzione del flusso ematico nella corteccia renale e alla clearance urinaria di sodio (che non sono stati studiati in dettaglio).<sup>27</sup> La sicurezza renale dei FANS nei pazienti sani sottoposti ad anestesia è stata accertata anche nell'uomo.<sup>34</sup> Ricerche simili non sono state eseguite nel gatto (in condizioni di anestesia), ma uno studio in questa specie non ha evidenziato alcuna alterazione della velocità di filtrazione glomerulare, misurata mediante la clearance dello ioexolo, dopo un trattamento orale con meloxicam della durata di 5 giorni.<sup>35</sup>
- È plausibile che nei pazienti con malattia renale cronica documentata (CKD, *Chronic Kidney Disease*) sia più opportuno somministrare FANS più bilanciati<sup>36</sup>, al fine di limitare l'affievolimento dell'effetto citoprotettivo sui tubuli renali mediato dalla COX2 (tramite le PGE2).
- È stato descritto un impiego prudente dei FANS (seppur non documentato da ricerche specifiche) nei cani con insufficienza renale cronica stabilizzata; la regola pratica adottata è quella di moltiplicare l'intervallo posologico per il valore di creatinina sierica affinché si possa tenere conto della ridotta clearance renale (per esempio, se l'intervallo posologico è pari a 24 ore e la creatinina è 3,0 mg/dl, l'intervallo modificato risulterebbe  $24 \times 3 = 72$  ore, ovvero una volta ogni 3 giorni).<sup>37</sup>
- L'associazione tra furosemide e FANS può essere considerata una controindicazione, in quanto associata a una significativa diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR, *Glomerular Filtration Rate*).<sup>38</sup>
- I pazienti trattati con un ACE-inibitore in caso di nefropatia proteino-disperdente o malattia cardiovascolare sono a rischio di effetti avversi; in questo caso i FANS possono attenuare l'effetto dell'ACE-inibi-

tore e quest'ultimo può potenziare il rischio di danno renale da FANS. Per questa classe di pazienti si impone un attento monitoraggio e l'utilizzo della minima dose efficace; per essi è forse più indicata una terapia a base di inibitori della COX più bilanciati.<sup>39</sup>

#### Epatotossicità

- Rara: 1,4 casi su 10.000 cani (0,052%), con insorgenza di solito 2-4 settimane dopo l'inizio della terapia; l'aumento degli enzimi epatici non è un fattore di rischio.
- I rapporti della FDA sugli ADE (*Adverse Drug Events*) suggeriscono che la tossicità epatica può verificarsi con qualsiasi FANS veterinario e non ci sono studi che attestino l'aumento del rischio di tossicità epatica idiosincrasica nei cani in seguito all'impiego di uno specifico FANS.<sup>27</sup>

#### Guarigione tissutale

- I prodotti del metabolismo dell'acido arachidonico mediati dalla COX2, tra i quali le PGE2, svolgono un ruolo importante nel processo di guarigione dei tessuti (vasodilatazione, tra gli altri effetti).
- I FANS altamente selettivi per la COX2 hanno dimostrato di ritardare la guarigione ossea in modelli sperimentali di coniglio e roditori, e in uno studio sul cane si è potuto accertare un ritardo della guarigione delle fratture ossee sperimentali in seguito all'utilizzo a lungo termine di FANS.<sup>40</sup> Tuttavia, in seguito all'interruzione del trattamento si assiste a un rapido ripristino dei normali processi riparativi.<sup>41</sup> Una meta-analisi nell'uomo non ha riportato alcun aumento del rischio di pseudoartrosi in seguito all'esposizione ai FANS quando venivano valutati gli studi di standard più elevato;<sup>42</sup> ancora, nell'iter di approvazione della FDA, 299 cani hanno assunto deracoxib, carprofen o firocoxib senza che ci fosse alcuna segnalazione di ritardata guarigione delle fratture o di pseudoartrosi ossee.<sup>27</sup> Stante queste discrepanze tra risultati sperimentali e clinici, si può concludere che, sebbene i FANS rimangano indicati nella terapia che segue il trattamento chirurgico delle fratture, il loro impiego andrebbe limitato in termini di durata (giorni o settimane, non mesi).
- Una revisione sistematica di studi condotti in pazienti umani sottoposti a resezione/anastomosi intestinale ha rivelato un aumento del rischio di ridotta rimarginazione a livello di sito anastomotico in seguito all'uso di FANS COX-2 selettivi,<sup>43</sup> ma questo effetto non è stato studiato negli animali. Si può affermare che in chirurgia gastrointestinale siano più indicati i FANS dall'effetto più bilanciato rispetto alle molecole altamente selettive per

la COX2, da somministrare solo per un breve periodo di tempo dopo l'intervento, per esempio nelle prime 24 ore.

- La citoprotezione mediata dalla COX2 risulta sovra-regolata a livello dei margini delle erosioni e delle ulcere gastrointestinali (effetto che può essere inizialmente dovuto alla soppressione della COX1). Da ciò deriva l'osservazione che in presenza di danni GI preesistenti, i FANS selettivi per la COX2 possono favorire la comparsa di eventi avversi più gravi, ad esempio un'erosione che progredisce a ulcera, e un'ulcera che progredisce a perforazione.<sup>28</sup>

#### Condoprotezione

Uno studio condotto *in vitro* su condrociti di cane ha rivelato un possibile effetto condrotossico del carprofen.<sup>44</sup> Al contrario, basandosi su risultati misurati, alcuni studi suggeriscono che il carprofen<sup>45,46,47,48</sup> e il tepoxalin<sup>49,50</sup> possono avere un effetto condroprotettivo nel cane. Ulteriori ricerche si rendono tuttavia necessarie sia sui suddetti FANS che sulle altre molecole appartenenti a questa classe di farmaci, sia nel cane che nel gatto.

Nel riquadro 1 sono indicati i consigli per ridurre al minimo i rischi connessi all'uso a lungo termine dei FANS.

Al di fuori del mondo dei FANS esiste un'ampia varietà di farmaci che esercitano un effetto analgesico (o che comunque proteggono contro il dolore e ne modificano la percezione) mediante l'interazione con i diversi meccanismi molecolari lungo le vie dolorifiche. Tali farmaci possono essere considerati per il trattamento a lungo termine del dolore persistente, specialmente se di patogenesi neuropatica o mista.

### ACETAMINOFENE

L'acetaminofene (paracetamolo) è l'analgesico più utilizzato in tutto il mondo. L'OMS lo raccomanda nell'uomo come agente di prima scelta in molte condizioni algiche, ed è altresì raccomandato nelle linee guida per il trattamento del dolore sia acuto che cronico nei pazienti geriatrici.<sup>52</sup> Tale unanime consenso è attribuibile

principalmente al suo profilo di sicurezza, più favorevole rispetto a quello di altre opzioni terapeutiche, oltre all'opinione che il paracetamolo presenti un'efficacia

paragonabile a quella dei FANS. In una meta-analisi gli Autori pongono tuttavia in discussione la pratica routinaria di utilizzare il paracetamolo come analgesico di prima linea, poiché in molte condizioni algiche la sua efficacia è tutt'altro che evidente.<sup>53</sup> Analogamen-

**Il paracetamolo è un farmaco efficace per alleviare il dolore da OA, seppure non quanto i FANS.**

te, per l'osteoartrite umana, una meta-analisi di studi randomizzati controllati ha concluso che il paracetamolo è un agente efficace per il trattamento del dolore da OA; tuttavia, anche se plausibilmente più sicuro, il paracetamolo sembra essere meno efficace dei FANS.<sup>54</sup>

In medicina veterinaria il paracetamolo è al momento utilizzato come analgesico in maniera occasionale per via orale nel cane e nei piccoli mammiferi (non nel gatto, per il quale l'uso è controindicato), e un elemento di discussione potrebbe essere il sottoutilizzo nel cane a causa dei timori preconfezionati riguardanti la sicurezza d'impiego. I dati farmacocinetici nel cane sono noti. Il paracetamolo presenta nei canidi una biodisponibilità del 44,5%, un  $T_{max}$  inferiore a 1 ora e il tasso di assorbimento non è influenzato dall'età<sup>55</sup>; l'emivita plasmatica è breve (1 ora)<sup>56</sup> e l'85% viene escreto entro 24 ore.<sup>57</sup> È interessante notare che i cani non producono il metabolita NAPQI, noto per essere epatotossico nell'uomo; producono invece, il metabolita PAP che favorisce lo sviluppo di metaemoglobinemia.<sup>58</sup> Tali riscontri sono in accordo con gli studi pubblicati sulla tossicità da sovradosaggio, che infatti rivelano anomalie soprattutto ematologiche piuttosto che epatotossicità diretta.<sup>59,60,61</sup> Il cane non sembra evidenziare alcuna predisposizione particolare per l'epatotossicità e la sostanza appare sicura se utilizzata correttamente. Teoricamente tale molecola potrebbe rappresentare un vantaggio nei pazienti canini con controindicazioni per i FANS. Il paracetamolo si trova in diverse specialità presenti in commercio in associazione con codeina o tramadolo.<sup>62</sup>

## OPPIOIDI

Gli oppioidi rappresentano il pilastro farmacologico del controllo del dolore sia in medicina umana sia in medicina veterinaria. La loro azione analgesica è imputabile alla riduzione dell'attività neuronale determinata da meccanismi sia pre- che post-sinaptici (Fig. 2).

Negli animali gli oppioidi non sono tuttavia comunemente impiegati nella gestione del dolore a lungo termine, a causa della durata d'azione relativamente breve, dello scarso numero di formulazioni non parenterali a disposizione e delle limitazioni legali alla prescrizione. L'utilizzo degli oppioidi è limitato a taluni casi di pazienti in terapie palliative o in hospice (prevalentemente in caso di dolore oncologico).

Le formulazioni non parenterali disponibili per l'uomo (come la morfina orale e i cerotti di fentanil e di buprenorfina), potenzialmente utilizzabili per la gestione a lungo termine del dolore nel cane nel gatto, presentano in queste specie limitazioni di ordine farmacocinetico (principalmente legate all'assorbimento del principio attivo) e/o problemi di responsabilità legale.

Il fentanil è un oppioide a breve durata d'azione di norma somministrato per infusione endovenosa continua.

### RIQUADRO 1. Consigli per l'uso a lungo termine dei FANS: ridurre al minimo i rischi in 8 semplici passi

1. Anamnesi clinica completa, con domande specifiche sull'eventuale utilizzo di:
  - Acido acetilsalicilico, altri FANS (utilizzando il loro nome commerciale), "steroidi", "cortisone", integratori alimentari (alcuni contengono sostanze che inibiscono la COX, altri lo stesso acido acetilsalicilico)
  - Farmaci con elevato legame farmaco-proteico, come fenobarbital, digossina, ciclosporina, agenti chemioterapici
  - Furosemide (l'associazione con i FANS è controindicata) e ACE-inibitori (da utilizzare con cautela in associazione con i FANS)
  - Farmaci potenzialmente nefrotossici, come aminoglicosidi, cisplatino
2. Selezione del paziente – somministrare con cautela o evitare la somministrazione di FANS nelle seguenti condizioni (pregresse o previste):
  - Ipotensione, ipovolemia, disidratazione (tutte le procedure anestetiche dovrebbero essere supportate da fluidoterapia e monitoraggio della pressione arteriosa) e insufficienza cardiaca cronica
  - Disfunzione renale, cardiaca o epatica
3. Dosaggio calcolato sulla massa magra.
4. In caso di prescrizione di FANS, i potenziali effetti avversi vanno chiaramente esposti ai proprietari; in caso di terapie prolungate si deve prevedere un monitoraggio metabolico continuo. I clienti devono ricevere istruzioni verbali e scritte che li esortino ad evitare i farmaci di cui al precedente punto 1 e a sospendere immediatamente il trattamento e allertare il personale della clinica alla prima avvisaglia di comparsa di effetti collaterali, il più delle volte rappresentati da diminuzione dell'appetito o da un episodio di vomito, di solito entro 2-4 settimane dall'inizio della terapia (anche se possono verificarsi in qualsiasi momento).
5. In corso di uso a lungo termine: utilizzare strategie terapeutiche che prevedano l'utilizzo combinato di altri farmaci in associazione ai FANS (approccio multimodale per la gestione del dolore) al fine di somministrare la minima dose efficace con il massimo intervallo posologico. Nota: al momento non è noto se l'incidenza degli effetti avversi possa effettivamente essere attenuata attraverso la riduzione della posologia e l'aumento dell'intervallo posologico.
6. Tempi di sospensione prima di iniziare la somministrazione di un altro FANS: carprofen, deracoxib, firocoxib, corticosteroidi, 3 giorni; acido acetilsalicilico e meloxicam (7-10 giorni).
7. Somministrare gastroprotettori in caso di necessità (per il trattamento di una sospetta gastropatia o per prevenirne l'insorgenza nel caso non possa essere applicato il tempo di sospensione); gli inibitori della pompa protonica (PPI, *Proton Pump Inhibitors*) risultano più efficaci degli H2 antagonisti<sup>61</sup> nel limitare la produzione di acido gastrico, ma agiscono più lentamente; in caso di sospetto di una erosione o un'ulcera GI, alcuni clinici raccomandano di iniziare la terapia gastroprotettiva con entrambi, e quindi di prolarla con i soli PPI. Il misoprostol (un analogo della PGE2) è considerato il farmaco di scelta nell'uomo, benché sia indicato anche il sucralfato in virtù del suo effetto tampone sull'acidità gastrica.
8. Monitoraggio di laboratorio, la cui frequenza dipende dai fattori di rischio del paziente
  - Idealmente entro un mese dall'inizio della terapia, quindi ogni 6 mesi nei pazienti a basso rischio; per i gatti includere il controllo della pressione arteriosa
  - Per i pazienti a rischio più elevato, ridurre la frequenza del monitoraggio a 2-4 mesi

È disponibile anche come cerotto transdermico, registrato nell'uomo per il trattamento del dolore oncologico epididico, ed è stato studiato e utilizzato (uso *off-label*) nel cane, nel gatto e nel coniglio per il trattamento del dolore postoperatorio e di altro tipo. I risultati degli studi hanno dimostrato l'utilità del fentanil nelle suddette specie<sup>63,64</sup> ma al contempo un'ampia variabilità delle con-

centrazioni sieriche, anche quando l'applicazione dei cerotti veniva standardizzata.<sup>65,66,67</sup> Vari fattori devono infatti essere considerati riguardo l'uso di cerotti transdermici, quali: i diversi siti di applicazione del cerotto

**Gli oppioidi, farmaci di prima linea per il controllo del dolore acuto, sono meno indicati per il trattamento a lungo termine del dolore persistente. Tuttavia, possono essere utilizzati per il trattamento del dolore episodico e nei pazienti terminali.**

(tronco o arti, aree con diverse caratteristiche dermatologiche e di temperatura), condizione corporea (quantità di tessuto adiposo sottocutaneo), adeguatezza (o meno) della fissazione del cerotto alla cute, riproducibilità di livelli plasmatici affidabili da paziente a paziente. Un ulteriore problema con questa tecnologia è la possibilità di accesso da parte dell'uomo al serbatoio di principio attivo che, non solo può essere facilmente utilizzato per usi illeciti, ma può anche essere potenzialmente pericoloso se ingerito (l'esito può anche essere fatale), soprattutto nei bambini, che sono particolarmente sensibili<sup>68</sup> (dal 1997 sono stati riportati 10 casi fatali; sono presenti segnalazioni anche in medicina veterinaria<sup>69</sup>). A tal proposito, uno studio ha esaminato i livelli residui di fentanil nel cerotto dopo un periodo di applicazione di 72 ore nel cane, concludendo che la quantità era significativa e sufficiente a produrre fenomeni tossici nell'uomo<sup>70</sup> (Nota: lo studio non ha analizzato i livelli residui di fentanil sulla cute dei cani, ma è lecito presu-

mere che l'esposizione umana all'oppioide potrebbe verificarsi in questi casi anche per contatto intercutaneo diretto). Mentre i cerotti transdermici in gel conservano una discreta attrattività terapeutica nell'uomo e possono essere particolarmente indicati per pazienti specifici, la loro popolarità è declinata in medicina veterinaria a causa dell'incostanza dei livelli plasmatici e delle serie questioni di ordine legale pertinenti al possibile abuso degli oppioidi.

Nel 2009, i cerotti transdermici di fentanil sono stati modificati e realizzati con un sistema "a matrice adesiva" progettato per ridurre al minimo le dispersioni di principio attivo e il suo uso illecito; tali cerotti contengono fentanil incluso in una matrice in gel, senza serbatoio, e sono indicati per il trattamento del dolore cronico. Questo tipo di formulazione si presta meno a eventuali usi illeciti, ma la problematica relativa alle responsabilità legali è la medesima descritta per la formulazione precedente; per quanto è attualmente a conoscenza degli Autori non sono stati pubblicati studi di farmacocinetica/farmacodinamica negli animali su questo tipo di cerotto transdermico.

Nel 2012 è stata approvata nel cane, per il controllo del dolore postoperatorio, una specialità a base di fentanil a lunga durata d'azione con un nuovo sistema di rilascio. Questo prodotto fa uso della tecnologia brevettata Metered Dose Transdermal Spray (MDTS, Medistend<sup>TM</sup>) ed è indicato per fornire livelli plasmatici di fentanil adeguati per un effetto analgesico della durata di 4 giorni. La lunga durata d'azione di questa formulazione potrebbe risultare idonea nei casi di dolore persistente (uso *off-label*). Diversi articoli *peer-review* hanno studiato le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di questa formulazione transdermica,<sup>71,72,73,74,75</sup> confermandone efficacia e tollerabilità. Al momento tuttavia questa formulazione non è più in commercio in Italia.

Anche la buprenorfina è disponibile per l'uomo come cerotto transdermico. In uno studio condotto su conigli e roditori con tale formulazione si è ottenuto un rapido conseguimento di livelli plasmatici (1-24 ore) ed è stata registrata un'attività analgesica picco (valutata mediante *tail flick test* e *writhing test*) dopo 3-4 ore, perdurata per 72 ore.<sup>76</sup> Tuttavia, in uno studio sul gatto con cerotti che rilasciavano 35 mcg/h di farmaco, i livelli plasmatici sono risultati trascurabili e non sono stati osservati cambiamenti nella soglia nocicettiva termica.<sup>77</sup> Le evidenze sperimentali nel cane sono più confortanti. Uno studio nel cane con cerotti che rilasciavano 70 mcg/h di buprenorfina ha consentito di rilevare concentrazioni plasmatiche costanti di 0,7-1,8 ng/ml entro 36 ore dall'applicazione.<sup>78</sup> Un altro studio sul cane con cerotti rilascianti 52,5 mcg/h ha fatto registrare livelli plasmatici picco di 1,54 ng/ml ed effetto analgesico non inferiore a quello della buprenorfina EV (in test che valu-

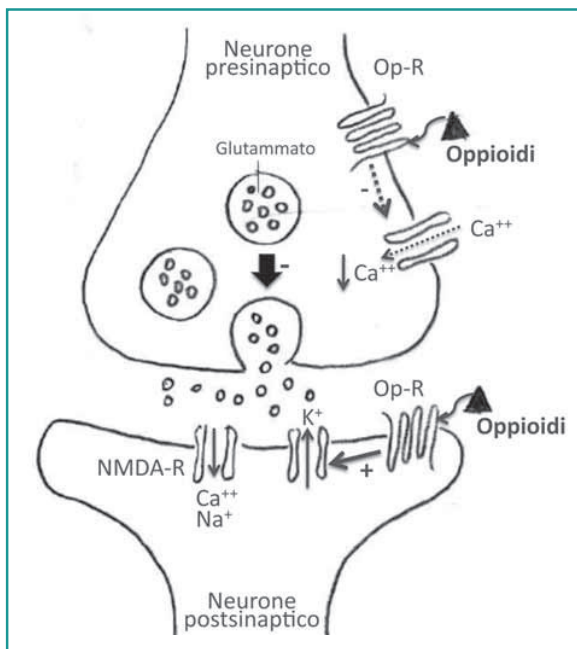


Figura 2 - Meccanismo d'azione degli oppioidi.



tavano la soglia nocicettiva meccanica e termica eseguiti entro 36 ore dall'applicazione), che rimaneva inalterato fino alla rimozione del cerotto; i risultati tuttavia non erano del tutto coerenti, in quanto in 3 dei 10 cani coinvolti nella ricerca si erano ottenuti livelli plasmatici trascurabili.<sup>79</sup>

Sono disponibili dati a sostegno della somministrazione di buprenorfina nel gatto per via orale transmurale (OTM).<sup>80</sup> Tuttavia, dati recenti suggeriscono che la biodisponibilità è approssimativamente del solo 50%,<sup>81</sup> la metà di quella calcolata in studi precedenti e simile a quella del cane e dell'uomo.<sup>82</sup>

Negli Stati Uniti è stata approvata dalla FDA una specialità di buprenorfina a rilascio immediato, ma ad azione prolungata, per il trattamento del dolore post-operatorio nel gatto (Simbadol®, Zoetis). È una formulazione per uso sottocutaneo ad elevata concentrazione (1,8 mg/ml) ed elevato dosaggio (0,24 mg/kg) che conferisce 24 ore di analgesia; può essere ripetuta per 2 giorni successivi. Il prodotto si avvale dell'effetto tetto della buprenorfina, in base al quale, al di sopra di un determinato dosaggio, l'ulteriore incremento della dose non incrementa l'effetto analgesico ma neanche il rischio di gravi effetti avversi; tuttavia, grazie all'elevata affinità per il recettore  $\mu$ , è favorito il mantenimento di un più duraturo effetto analgesico. Questo prodotto non deve essere confuso con uno a rilascio prolungato contenente buprenorfina formulata in polimeri, non approvato dalla FDA, e disponibile negli USA come farmaco galenico.

La morfina è disponibile in diverse formulazioni orali indicate per l'uso a lungo termine, che includono compresse e sospensioni orali a rilascio immediato e compresse a rilascio prolungato. Tuttavia, a causa di un elevato effetto di primo passaggio, la biodisponibilità orale della morfina nel cane è molto bassa (<20%), fattore che limita l'utilità clinica di questa via di somministrazione.<sup>62</sup>

## TRAMADOLO E TAPENTADOLO

Nell'uomo il tramadolo è noto per esercitare il suo effetto modulatore sullo stimolo algico attraverso due meccanismi: l'esaltazione dell'attività dei neurotrasmettitori inibitori (serotonina, noradrenalina) e la stimolazione dei recettori oppioidi  $\mu$ . Questo secondo effetto è dovuto non tanto al composto parenterale quanto ad un suo metabolita (0-desmetiltramadolo o "M1") che si comporta, appunto, da oppioide debole (1/100 dell'affinità recettoriale  $\mu$  della morfina) (Fig. 3). Tuttavia, nel cane il tramadolo ha una emivita molto breve (1,7 ore)<sup>83</sup> e sembra che i cani producano quantità trascurabili del metabolita oppioide M1.<sup>84,85,86,87,88</sup> Studi farmacodinamici nel cane hanno dimostrato gli effetti benefici del tramadolo somministrato per via parenterale sulla riduzione del dosaggio anestetico<sup>89,90,91</sup> e sulla modulazione del dolo-

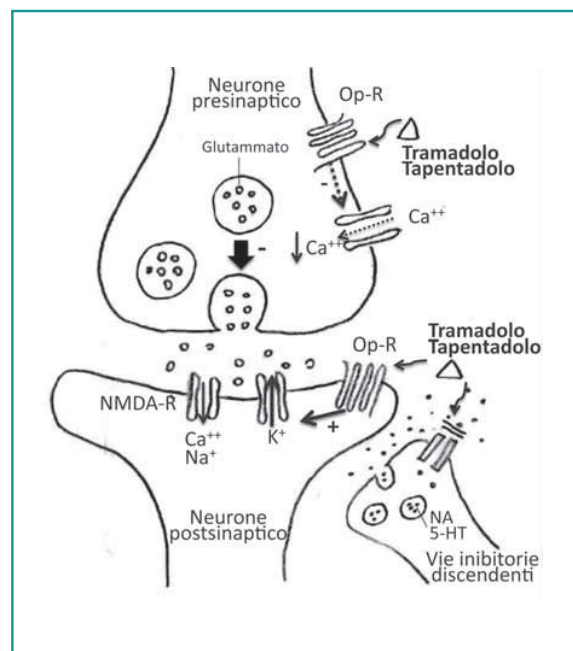


Figura 3 - Meccanismo d'azione di tramadolo e tapentadolo.

re.<sup>92,93,94,95,96</sup> Attualmente, tuttavia, mancano prove sperimentali che sanciscano definitivamente l'effetto antidolorifico del tramadolo qualora somministrato per via orale (via più adatta per i trattamenti a lungo termine).<sup>97</sup> Esiste un solo abstract incoraggiante sull'efficacia del tramadolo somministrato una volta al giorno per il trattamento della OA nel cane.<sup>98</sup> Tuttavia, gli studi di farmacocinetica in questa specie rivelano non solo che i livelli plasmatici risultano decisamente inferiori a quelli ottenuti nell'uomo dopo somministrazione orale, ma altresì che la somministrazione sequenziale per diversi giorni ne favorisce una riduzione marcata,<sup>99,97</sup> verosimilmente a causa della saturazione dei siti GI di trasporto attivo, dell'aumento del metabolismo, di un più accentuato effetto di primo passaggio, o di una combinazione di tali fattori. Uno studio sul tramadolo somministrato per via

**A oggi non ci sono studi di farmacocinetica e di efficacia che giustificano l'uso del tramadolo o del tapentadolo orale per la gestione del dolore a lungo termine.**

orale ha evidenziato un aumento statisticamente significativo dei livelli della soglia nocicettiva meccanica, ma solo a 5 e 6 ore dalla somministrazione.<sup>86</sup> In un altro lavoro il tramadolo, sempre somministrato per via orale, è risultato efficace come parte di un protocollo analgesico multimodale per il controllo del dolore oncologico,<sup>100</sup> ma in altre indagini è risultato meno efficace come

singolo agente terapeutico rispetto ad approcci analgesici multimodali per il controllo del dolore postoperatorio.<sup>101,102</sup>

A differenza del cane, il gatto produce il metabolita M1  $\mu$ -agonista,<sup>103</sup> e si è potuto dimostrare un effetto modulatore sul dolore sia mediante valutazione della soglia nocicettiva termica<sup>104</sup> sia a seguito dell'utilizzo di un modello clinico (paziente chirurgico),<sup>105</sup> così come pure in una serie di casi clinici in cui era stata utilizzata per via orale una preparazione galenica aromatizzata di tramadolo<sup>106</sup> (la sostanza è piuttosto amara).

I dati riguardanti la tossicità, la sicurezza e gli aggiustamenti posologici sono carenti sia nel cane che nel gatto. Nell'uomo il tramadolo produce diversi effetti indesiderati, tra i quali sintomi gastrointestinali, disturbi cognitivi, agitazione, ipertensione, potenziamento delle convulsioni e aggravamento del sanguinamento delle ulcere gastrointestinali (con ovvie preoccupazioni relative a possibili associazioni tra tramadolo e FANS).

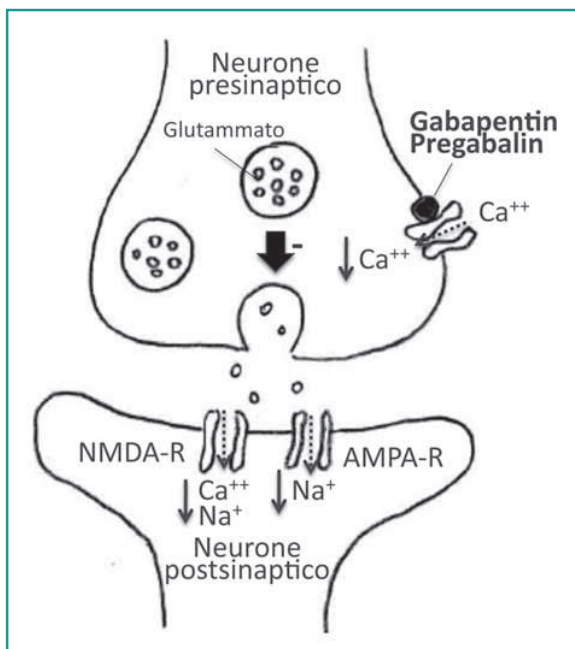
Il tapentadolo è un analogo del tramadolo il cui effetto oppioide si esplica senza necessità di metabolismo, vale a dire che l'agonista  $\mu$  è la molecola originaria e non i suoi metaboliti (M1 o di altro tipo). Questa peculiarità sembrerebbe interessante nel cane, ma un rapporto della FDA rivela che la biodisponibilità orale del tapentadolo sembra essere molto più bassa nel cane che nell'uomo (3% contro 32%, rispettivamente)<sup>107</sup> e un rapporto analogo dell'agenzia australiana per il farmaco ha

evidenziato uno scarso effetto antidolorifico nel *tail flick test*.<sup>108</sup> Un recente studio *peer-review* ha confermato nel cane la bassa biodisponibilità orale, così come una breve emivita plasmatica in seguito a somministrazione EV, senza tuttavia indagare sulla farmacodinamica.<sup>109</sup> Un altro studio non pubblicato ha invece evidenziato, sempre mediante *tail flick test*, una risposta dose-dipendente, simile a quella ottenuta con la morfina, a seguito della somministrazione EV di tapentadolo nel cane (il *tail flick test* risponde ad oppioidi e ad  $\alpha_2$ -agonisti ma non a farmaci che attuano, quali meccanismi antinocicettivi, l'inibizione della serotonina e/o della noradrenalina); tali osservazioni consentono di confermare l'effetto  $\mu$ -agonista del tapentadolo.<sup>110</sup> Ulteriori studi si rendono necessari per valutare la farmacocinetica, la farmacodinamica e l'utilità clinica del tapentadolo per il trattamento del dolore a lungo termine nel cane e nel gatto.

## GABAPENTIN E PREGABALIN

Il gabapentin è un anticonvulsivante le cui proprietà analgesiche sono prevalentemente dovute a una sottoregolazione dei canali del calcio voltaggio-dipendenti presinaptici situati nel corno dorsale del midollo spinale (Fig. 4), benché altri meccanismi di azione siano probabilmente presenti. Sebbene strutturalmente simile al

**Nell'uomo le indicazioni terapeutiche di alcuni farmaci anticonvulsivanti, antivirali e antidepressivi come il gabapentin, l'amantadina e l'amitriptilina includono ora anche il trattamento del dolore neuropatico.**



**Figura 4** - Meccanismo d'azione di gabapentin e pregabalin.

GABA, il gabapentin non è un agonista diretto del recettore gabaergico, anche se può avere effetti indiretti sul metabolismo del GABA, per es. favorendone l'accumulo intracellulare. In virtù della sua efficacia e tollerabilità, è approvato per la terapia della nevralgia post-erpetica e trova diffuso impiego in medicina umana in un gran numero di condizioni di dolore neuropatico e maladattativo,<sup>111,112,113,114,115</sup> suggerendo, grazie anche ai risultati evidenziati da *case report* veterinari,<sup>116,117,118</sup> un solido fondamento logico per il suo utilizzo in analoghe condizioni del cane e del gatto. L'utilità del gabapentin nell'osteoartrite è stata dimostrata in modelli murini;<sup>119,120</sup> uno studio condotto nel cane suggerisce un effetto modulatore sulla malattia indotta sperimentalmente (pur non prendendo in considerazione il dolore)<sup>121</sup>, ma non esistono studi clinici pubblicati che abbiano indagato l'uso del gabapentin nell'OA canina. Sono stati tuttavia pubblicati alcuni *case report* che attestano il successo del trattamento con gabapentin in corso di condizioni algiche neuropatiche (non da OA) sia nel cane<sup>116,117,122</sup> che nel gatto.<sup>118</sup> Nel gatto, uno studio non pubblicato sembra dimostrare l'effetto benefico del gabapentin nell'osteoartrite a insorgenza naturale,<sup>123</sup> oltre che in una serie di casi di dolore muscoloscheletrico cronico.<sup>124</sup>

La farmacocinetica del gabapentin è stata studiata sia nel

cane<sup>125,126,127</sup> che nel gatto,<sup>128</sup> il tempo di dimezzamento suggerisce uno schema posologico di 3 somministrazioni giornaliere, anche se aneddoticamente due somministrazioni al giorno sembrano essere efficaci.

L'effetto avverso principale nel cane sembra essere la sonnolenza (come nell'uomo), che di solito si risolve spontaneamente dopo un paio di giorni di adattamento alla terapia.

Quanto al dosaggio da utilizzare in corso di dolore persistente, vi è un generale consenso a favore di un dosaggio iniziale pari a 3-5 mg/kg, che può essere progressivamente aumentato fino al raggiungimento dell'effetto antalgico desiderato; il dosaggio massimo tollerato è superiore a 20 mg/kg.

Il pregabalin è un analogo del gabapentin, caratterizzato da un meccanismo d'azione simile sia per quanto riguarda la modulazione del dolore (indicazione di registrazione) sia per l'attività anticonvulsivante (sottoregolazione dei canali del calcio, riduzione della propagazione del potenziale d'azione). Nell'UE il pregabalin è registrato per uso umano per il trattamento del dolore associato a neuropatia diabetica, per la fibromialgia e per la nevralgia post-erpetica.

Il profilo cinetico del pregabalin sembra essere migliore di quello del gabapentin: maggiore biodisponibilità orale,  $T_{1/2}$  più lungo e profilo lineare di assorbimento GI che suggerisce nel cane una dose di 4 mg/kg due volte al giorno.<sup>129</sup>

Un *case series* descrive l'impiego del pregabalin nella siringomielia canina,<sup>116</sup> ma il costo della terapia limita attualmente l'uso del pregabalin in medicina veterinaria.

## AMANTADINA

L'amantadina esercita un effetto modulatore sul dolore agendo come antagonista dei recettori NMDA (Fig. 5); conserva una certa importanza in medicina umana per il trattamento del dolore cronico e neuropatico, seppur con risultati contrastanti.<sup>130,131</sup>

In uno studio condotto nel cane, l'amantadina al dosaggio di 3 mg/kg una volta al giorno si è dimostrata efficace, in associazione a FANS, nell'osteoartrite refrattaria,<sup>132</sup> ed esiste un *case report* che descrive, sempre nel cane, l'utilizzo dell'amantadina per il trattamento del dolore neuropatico.<sup>133</sup>

Gli studi tossicologici e farmacocinetici sono stati eseguiti nell'uomo,<sup>134</sup> nel cane<sup>135</sup> e nel gatto.<sup>136</sup> Nel cane il profilo farmacocinetico suggerisce come appropriato un dosaggio di 3-5 mg/kg ogni 12 ore.<sup>135</sup>

## ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI (TCA)

Gli antidepressivi triciclici (TCA, *Tricyclic Anti-Depressants*) esercitano la loro attività analgesica potenziando l'azione sinaptica della noradrenalina e della serotonina (neurotrasmettitori inibitori) a livello delle corna dorsali del midollo spinale (Fig. 6). I TCA manifestano altresì altri effetti farmacologici: azione antistaminica, azione anticolinergica, antagonismo dei recettori NMDA, blocco dei canali del sodio.

L'amitriptilina ha un effetto noradrenergico e serotoninergico bilanciato, e di conseguenza, tra i TCA è il principio attivo più efficace e con il maggiore effetto sedativo e anticolinergico.<sup>137</sup> Come classe farmacologica, i TCA sono tra i medicinali più efficaci per il

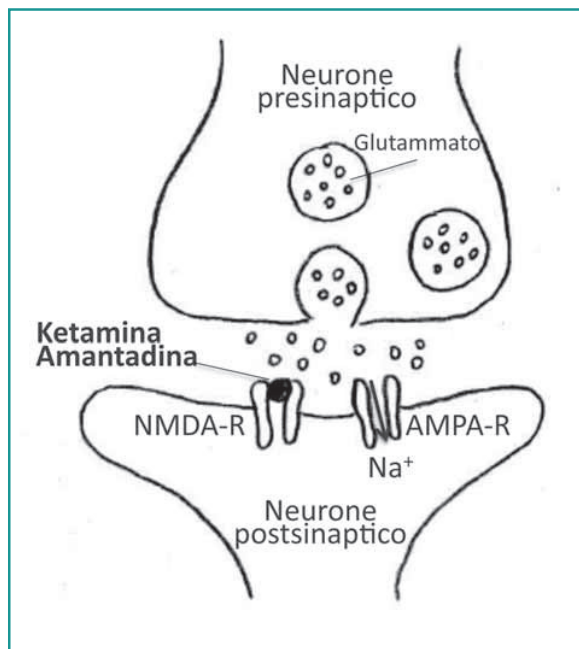


Figura 5 - Meccanismo d'azione di ketamina e amantadina.

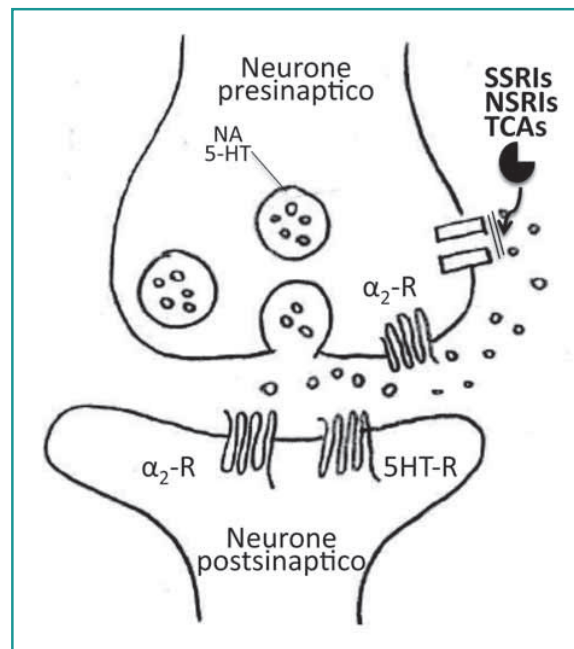


Figura 6 - Meccanismo d'azione di SSRI, SNRI e TCA.

dolore neuropatico nell'uomo.<sup>138</sup> Tuttavia nei cani esiste solo la segnalazione di un singolo caso clinico in cui l'amitriptilina è stata utilizzata per il trattamento del dolore muscolo-scheletrico neuropatico,<sup>122</sup> e nel gatto un unico articolo su uno studio prospettico in cui il farmaco è stato utilizzato in soggetti con cistite idiopatica ricorrente<sup>139</sup> (ora anche definita "Sindrome di Pandora" in quanto descritta come una sindrome di dolore somatico).

Nell'uomo i TCA possono manifestare diversi effetti collaterali che ne limitano l'impiego in corso di dolore neuropatico nonostante la loro efficacia (secchezza delle fauci, sedazione, poliuria e polidipsia, ritenzione urinaria, visione offuscata, ipotensione, aumento di peso, agitazione, convulsioni, aritmie cardiache, discrasia midollare). Il dosaggio abituale di amitriptilina è di 1-2 mg/kg q12h nel cane e nel gatto, ma un recente studio asserisce che il profilo farmacocinetico in queste specie suggerisce l'utilizzo di un dosaggio più elevato (3-4 mg/kg).<sup>140</sup>

### INIBITORI SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA (SSRI) E INIBITORI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA E DELLA NORADRENALINA (SNRI)

Questi composti esercitano il loro effetto aumentando il livello di serotonina e/o di noradrenalina nello spazio sinaptico (Fig. 6).

Un SNRI molto conosciuto, la duloxetina, è stato registrato nell'uomo per il trattamento del dolore cronico (tra cui l'osteoartrite e la lombalgia, oltre alla fibromialgia e alla neuropatia diabetica).

Uno studio sul cane ha rivelato una scarsa biodisponibilità in questa specie (4%),<sup>141</sup> ma un altro studio sembra evidenziare un effetto dose-dipendente e un comportamento farmacocinetico più favorevole.<sup>142</sup> Un altro SNRI, la venlafaxina (per il quale ci sono evidenze di efficacia nell'uomo per il trattamento dell'OA<sup>143</sup>), presenta una biodisponibilità prossima al 50% di quella dell'uomo e un T<sub>1/2</sub> di 3 ore.<sup>144</sup>

Per entrambe le molecole al momento non sono disponibili negli animali studi che ne evidenzino l'effettiva efficacia analgesica, né tantomeno dati riguardanti il regime posologico.

Nota: molti farmaci e composti incrementano l'effetto delle monoamine e/o della serotonina e quindi si deve applicare la necessaria cautela in caso di associazioni farmacologiche di questo tipo. Gli esempi includono: tramadolo, TCA compresi l'amitriptilina e la clomipramina, SS(N)RI, amantadina, metoclopropamide, selegilina, amitraz, mirtazapina.

### PALMITOILETANOLAMIDE (PEA)

La palmitoiletanolamide (PEA) è un lipide naturale (FAA, *Fatty Acid Amide*) presente in numerosi alimenti (ad esempio, nella soia, nelle uova, nella carne). Nei mammiferi la PEA è una molecola endogena (costitutiva) endocannabinoidale-simile che si trova in concentrazioni più elevate nel tessuto muscolare normale, nel tessuto adiposo e nel sistema nervoso centrale (intervallo di concentrazione 0,04-6,00 pmol/mg), oltre a essere presente anche nel tratto gastrointestinale, nella cute e nell'occhio (0,05-1,50 pmol/mg). I livelli plasmatici variano da 4 a 45 pmol/ml; la PEA è altresì presente in altri fluidi corporei (in ordine di concentrazione): liquido sinoviale > liquidi riproduttivi > liquidi peritoneali ≈ vena/arteria ombelicale > latte materno > saliva > CSF > urina.<sup>145</sup>

In corso di lesioni tissutali mediate da cellule neuro-immuno-infiammatorie, in particolare mastociti e microglia, si verifica una sovraregolazione della PEA.

I mastociti sono notoriamente responsabili del rilascio di agenti immunomodulatori, chemiotattici e vasoattivi, di neuropeptidi e di fattori di crescita in risposta ad allergeni e ad agenti patogeni. Recentemente è stato riconosciuto il loro ruolo di modulazione neuroimmunitaria nelle risposte sinaptiche e quello preminente nella patogenesi del dolore infiammatorio (in virtù della loro contiguità con vasi sanguigni e fibre nervose).<sup>146</sup> È stato dimostrato il ruolo dei mastociti nella sensibilizzazione periferica<sup>147</sup> (modello di dolore intestinale) e centrale.<sup>148</sup>

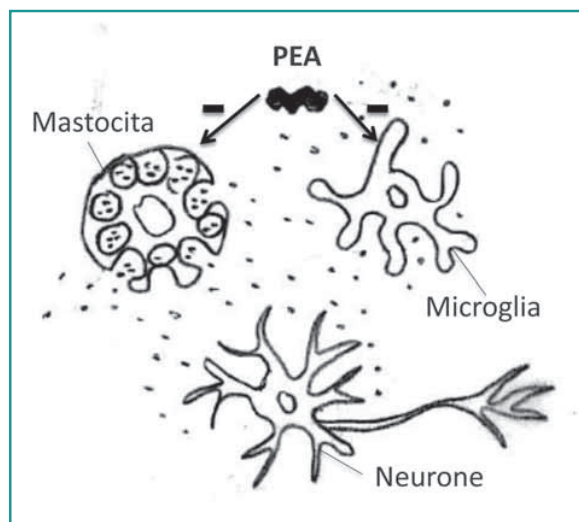
Allo stesso modo, si è appurato che il ruolo della microglia è molto più complesso rispetto a quello classicamente attribuito (cellule macrofagiche immunocompetenti del

**Grazie alla sua attività stabilizzante nei confronti di mastociti e microglia, la PEA sembra essere efficace nel controllo dei processi neuroinfiammatori condivisi sia dal dolore infiammatorio che da quello neuropatico.**

midollo spinale). Una volta attivate ad opera di agenti infettivi, prodotti di degradazione tissutale e anche farmaci oppioidi, le cellule della microglia si ipertrofizzano, migrano e si interfacciano a livello di sinapsi tra neuroni di primo e di secondo ordine, dando origine a una sinapsi "tripartita" (ed eventualmente "tetrapartita" nel caso in cui anche gli astrociti siano coinvolti) in cui le cellule gliali diventano parte del processo neuronale e nocicettivo. Le cellule gliali sono anche una fonte prevalente del fattore di crescita nervoso (NGF, *Nerve Growth Factor*), che promuove lo sviluppo di terminazioni nervose con conseguente interscambio ("cross-talk") tra le diverse componenti neuronali e non neuronali normalmente coinvolte nel processo nocicettivo.<sup>149</sup>

I mastociti e le cellule gliali sono quindi strettamente coin-





**Figura 7** - Meccanismo d'azione della palmitoiletanolamide.

volti nel processo di sensibilizzazione periferica e centrale. La modulazione degli effetti pro-nocicettivi e pro-sensibilizzanti dei mastociti e della microglia sembra in grado di esercitare una protezione fisiologica contro l'infiammazione e il dolore e quindi un effetto sul dolore clinicamente rilevante. Numerose evidenze scientifiche si vanno accumulando a dimostrazione del coinvolgimento della PEA nella genesi del cosiddetto fenomeno ALIA (antagonismo al danno locale mediato da autacoidi, *Autacoid Local Injury Antagonism*).

Diversi studi pre-clinici condotti su modelli animali hanno evidenziato come la PEA eserciti un effetto stabilizzante sui mastociti (ad esempio riduce il rilascio di istamina, PGD2 e TNF $\alpha$  dai mastociti cutanei di cane)<sup>150</sup> e un effetto anti-gliale (riduzione dell'attivazione della microglia<sup>151</sup>) (Fig. 7). Inoltre, in modelli di dolore specifici, la PEA è risultata in grado di ridurre il dolore somatico acuto,<sup>152,153,154,155</sup> il dolore viscerale acuto,<sup>151,156,157</sup> nonché il dolore neuropatico.<sup>158,159</sup> Di particolare interesse è una *review* sistematica (2016) sull'utilizzo della PEA in diversi tipi di dolore cronico nell'uomo.<sup>160</sup> In questa rassegna

(n=12 studi) sono stati considerati solo studi clinici a doppio cieco, controllati e in aperto (*open-label*) realizzati utilizzando formulazioni micronizzate e ultra-micronizzate (la cui biodisponibilità ed efficacia sono state accertate essere più elevate rispetto alla PEA naturale<sup>161</sup>). I risultati hanno mostrato che la PEA favorisce una progressiva riduzione dell'intensità del dolore significativamente maggiore rispetto ai gruppi di controllo. Infatti una riduzione dei punteggi del dolore è stata riscontrata nel doppio dei pazienti trattati con PEA rispetto a quelli appartenenti ai gruppi di controllo; gli effetti si sono rivelati indipendenti dall'età o dal genere del paziente e non legati al tipo di dolore cronico. In nessuno degli studi si sono registrati eventi avversi gravi o degni di nota relativi alla PEA.

## CONCLUSIONI

Da quanto esposto, si evidenzia come i medici veterinari possano contare su numerosi farmaci per il trattamento a lungo termine del dolore persistente di origine infiammatoria e/o neuropatica (o mista).

Fra questi, alcuni farmaci (in particolare quelli appartenenti alla classe dei FANS) sono stati ampiamente studiati nel cane e nel gatto in termini di cinetica, efficacia e sicurezza d'impiego; i dati ottenuti supportano un loro utilizzo a lungo termine nell'osteoartrite, purché se ne faccia un uso appropriato accompagnato da una corretta educazione del cliente e da un attento monitoraggio. Nuovi agenti antinfiammatori che non inibiscono la COX possono migliorare la sicurezza d'uso a lungo termine rispetto ai FANS veterinari attualmente registrati.

Per altre molecole, la cui efficacia (e sicurezza) nel trattamento del dolore con componente neuropatica è ben definita nell'uomo e in modelli animali sperimentali, i dati clinici disponibili per i pazienti veterinari sono ancora relativamente scarsi. Tuttavia, gli studi farmacocinetici, di efficacia e di tollerabilità finora condotti, così come l'evidenza empirica e anche la pubblicazione di *case reports*, suggeriscono che questi farmaci possono essere considerati possibili alleati nella lotta contro il dolore persistente.

## PUNTI CHIAVE

- L'accresciuta aspettativa di vita degli animali domestici ha provocato l'aumento di malattie a volte accompagnate da dolore persistente. La gestione del dolore è quindi divenuta parte dell'attività ambulatoriale veterinaria quotidiana.
- I farmaci per il trattamento del dolore persistente devono essere accuratamente prescelti e associati in base al tipo di dolore presente mediante un approccio "orientato al meccanismo" formulato per trattare sinergicamente tutti i meccanismi patogenetici del dolore.
- Esistono numerosi dati scientifici su farmacocinetica, efficacia e tollerabilità delle principali classi di farmaci potenzialmente utili nel trattamento del dolore persistente, in particolare per la classe dei FANS.

## Pharmacologic management of long-term pain in dogs and cats

*Veterinary patients, including dogs and cats, can experience persistent pain similar to that experienced in humans, with a subsequent impact (sometimes severe) on quality of life. Such pain is often, but not always, associated with chronic inflammation and will often carry maladaptive and neuropathic components that increase the challenge of maximizing therapeutic plans. Furthermore, the duration of treatment can become a concern, as pain- and disease-modifying medications may need to be administered for extended periods of time, if not for the remainder of the animal's life. It is therefore imperative to know (and prevent or manage) the potential for adverse drug events (ADE) that may accompany the long-term use of specific pharmacologic agents. The present review will describe the latest scientific evidence regarding pharmacokinetics, efficacy and tolerability of the main classes of those drugs potentially useful in the treatment of persistent pain, including non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, opioids and opioid-like drugs, gabapentinoids, NMDA-antagonists, serotonin and adrenaline reuptake inhibitors and palmitoylethanolamide.*

## BIBLIOGRAFIA

- della Rocca G. Dolore transitorio, tissutale, neuropatico, funzionale e di causa sconosciute o incerte: cause e meccanismi molecolari. In: della Rocca G, Bufalari A Ed. Terapia del dolore negli animali da compagnia. Vermezzo (MI): Poletto Editore, 2016, pp. 7-47.
- della Rocca G, Bufalari A. Strategie terapeutiche per la gestione del dolore. In: della Rocca G, Bufalari A Ed. Terapia del dolore negli animali da compagnia. Vermezzo (MI): Poletto Editore, 2016, pp. 202-216.
- Murase A, Okumura T, Sakakibara A, et al. Effect of prostanoïd EP4 receptor antagonist, CJ-042,794, in rat models of pain and inflammation. *European Journal of Pharmacology* 580:116-121, 2008.
- Okumura T, Murata Y, Taniguchi K et al. Effects of the selective EP4 antagonist, CJ-023,423 on chronic inflammation and bone destruction in rat adjuvant-induced arthritis. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 60:723-730, 2008.
- Nakao K, Murase K, Ohshiro H et al. CJ-023,423, a novel, potent and selective prostaglandin EP4 receptor antagonist with antihyperalgesic properties. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 322:686-694, 2007.
- Xiao-Min W, Wu TX, Hamza M et al. Rofecoxib modulates multiple gene expression pathways in a clinical model of acute inflammatory pain. *Pain* 128:136-147, 2007.
- della Rocca G, Bufalari A. Farmaci antinfiammatori non steroidei. In: della Rocca G, Bufalari A Ed. Terapia del dolore negli animali da compagnia. Vermezzo (MI): Poletto Editore, 2016, pp. 99-117.
- Autefage A, Gossellin J. Efficacy and safety of the long-term oral administration of carprofen in the treatment of osteoarthritis in dogs. *Revue de Médecine Vétérinaire* 158:119-127, 2007.
- Autefage A, Palissier FM, Asimus E et al. Long-term efficacy and safety of firocoxib in the treatment of dogs with osteoarthritis. *Veterinary Record* 168:617, 2011.
- Innes JF, Clayton J, Lascelles BD. Review of the safety and efficacy of long-term NSAID use in the treatment of canine osteoarthritis. *Veterinary Record* 20:226-230, 2010.
- Wernham BG, Trumpatori B, Hash J et al. Dose reduction of meloxicam in dogs with osteoarthritis-associated pain and impaired mobility. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25:1298-1305, 2011.
- Fritsch DA, Allen TA, Dodd C et al. A multicenter study of the effect of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on carprofen dosage in dogs with osteoarthritis. *Journal of American Veterinary Medical Association* 236:535-539, 2010.
- Strand V, Simon LS, Dougados M et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *Journal of Rheumatology* 38:2625-2634, 2011.
- Gunew MN, Menrath VH, Marshall RD. Long-term safety, efficacy and palatability of oral meloxicam at 0.01-0.03 mg/kg for treatment of osteoarthritic pain in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 10:235-241, 2008.
- Gowan RA, Lingard AE, Johnston L et al. Retrospective case-control study of the effects of long-term dosing with meloxicam on renal function in aged cats with degenerative joint disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13:752-761, 2011.
- Gowan RA, Baral RM, Lingard AE, Catt MJ, Stansen W, Johnston L, Malik R. A retrospective analysis of the effects of meloxicam on the longevity of aged cats with and without overt chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 14:876-881, 2012.
- Guillot M, Moreau M, Heit M et al. Characterization of osteoarthritis in cats and meloxicam efficacy using objective chronic pain evaluation tools. *Veterinary Journal* 196:360-367 2013.
- Monteiro BP, Klinck MP, Moreau M et al. Analgesic efficacy of an oral transmucosal spray formulation of meloxicam alone or in combination with tramadol in cats with naturally occurring osteoarthritis. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2016 doi: 10.1111/vaa.12360. [Epub ahead of print].
- King JN, Hotz R, Reagan E et al. Safety of oral robenacoxib in the cat. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 35:290-300, 2012.
- King JN, King S, Budsberg SC et al. Clinical safety of robenacoxib in feline osteoarthritis: results of a randomized, blinded, placebo controlled clinical trial. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 18:632-642, 2016.
- Hampshire VA, Dobby FM, Post LO et al. Adverse drug event reports at the US FDA Center for Veterinary Medicine. *Journal of American Veterinary Medical Association* 225:533-536, 2004.
- Lascelles BD, Blikslager AT, Fox SM et al. Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002-2003). *Journal of American Veterinary Medical Association* 227:1112-1117, 2005.
- Neiger R. NSAID-induced gastrointestinal adverse effects in dogs—can we avoid them? *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 17:259-261, 2003.
- Wooten JG, Lascelles BD, Cook VL et al. Evaluation of the relationship between lesions in the gastroduodenal region and cyclooxygenase expression in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research* 71:630-635, 2010.
- Robertson SA. Managing pain in feline patients. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 38:1267-1290, 2008.
- Khan SA, McLean MK. Toxicology of frequently encountered nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 42:289-306, 2012.
- KuKanich B, Bidgood T, Knesl O. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 39:69-90, 2012.
- Goodman L, Torres B, Punke J et al. Effects of firocoxib and tepoxalin on healing in a canine gastric mucosal injury model. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23:56-62, 2009.
- Rausch-Derra LC, Hubner M, Rhodes L. Evaluation of the safety of long-term, daily oral administration of grapiprant, a novel drug for treatment of osteoarthritis pain and inflammation, in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* 76:853-859, 2015.
- Ko JC, Miyabiyashi T, Mandsager RE et al. Renal effects of carprofen administered to healthy dogs anesthetized with propofol and isoflurane. *Journal of American Veterinary Medical Association* 217:346-349, 2000.
- Boström 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. *American Journal of Veterinary Research* 63:712-721, 2002.
- Lobetti RG, Joubert KE. 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, 2000.
- Crandell DE, Mathews KA, Dyson DH. Effect of meloxicam and carprofen on renal function when administered to healthy dogs prior to anesthesia and painful stimulation. *American Journal of Veterinary Research* 65:1384-1390, 2004.
- Lee A, Cooper MG, Craig JC et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. *Cochrane Database Systematic Review* 18:CD002765, 2007.

35. Goodman LA, Brown SA, Torres BT et al. Effects of meloxicam on plasma iothexol clearance as a marker of glomerular filtration rate in conscious healthy cats. *American Journal of Veterinary Research* 70:826-830, 2009.
36. Gaynor JS. NSAID's: Liver & Kidney Disease in the Osteoarthritis Patient. *Clinician's Update*, Dec 2006:2-4.
37. Hardie L. OA and Chronic Kidney Disease: Are NSAIDs Okay? *Compendium Continuing Education* 29:412-13, 2007.
38. Surdyk KK, Sloan DL, Brown SA. Renal effects of carprofen and etodolac in euvoletic and volume-depleted dogs. *American Journal of Veterinary Research* 73:1485-1490, 2012.
39. Atkins CE. Canine Heart Disease and NSAID's. *Clinician's Update*, June 2007:2-4.
40. Ochi H, Hara Y, Asou Y et al. Effects of long-term administration of carprofen on healing of a tibial osteotomy in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 72:634-641, 2011.
41. Gerstenfeld LC, Al-Ghawas M, Alkhiary YM et al. Selective and non-selective COX2 inhibitors and experimental fracture healing. Reversibility of effects after short-term treatment. *Journal of Bone and Joint Surgery American* 89:114-125, 2007.
42. Dodwell ER, Latorre JG, Parisini E et al. NSAID exposure and risk of nonunion: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *Calcified Tissue International* 87:193-202, 2010.
43. Rushfeldt CF, Sveinbjörnsson B, Søreide K et al. Risk of anastomotic leakage with use of NSAIDs after gastrointestinal surgery. *International Journal Colorectal Diseases* 26:1501-1509, 2011.
44. Euppayo T, Siengdee P, Buddhachat K et al. Effects of low molecular weight hyaluronan combined with carprofen on canine osteoarthritis articular chondrocytes and cartilage explants in vitro. *In Vitro Cellular Developmental Biology Animal* 51:857-865, 2015.
45. Liesegang A, Limacher S, Sobek A. The effect of carprofen on selected markers of bone metabolism in dogs with chronic osteoarthritis. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde* 149:353-362, 2007.
46. Pelletier JP, Lajeunesse D, Jovanovic DV et al. Carprofen simultaneously reduces progression of morphological changes in cartilage and subchondral bone in experimental dog osteoarthritis. *Journal of Rheumatology* 27:2893-2902, 2000.
47. Benton HP, Vasseur PB, Broderick-Villa GA et al. Effect of carprofen on sulfated glycosaminoglycan metabolism, protein synthesis, and prostaglandin release by cultured osteoarthritic canine chondrocytes. *American Journal of Veterinary Research* 58:286-292, 1997.
48. Pelletier JP, Lajeunesse D, Hilal G et al. Carprofen reduces the structural changes and the abnormal subchondral bone metabolism of experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 7:327-328, 1999.
49. Sunaga T, Oh N, Hosoya K et al. Pro-apoptotic effects of tepoxalin, a cyclooxygenase/lipoxygenase dual inhibitor, on canine synovial fibroblasts. *Journal of Veterinary Medical Science* 74:745-750, 2012.
50. Macrory L, Vaughan-Thomas A, Clegg PD et al. An exploration of the ability of tepoxalin to ameliorate the degradation of articular cartilage in a canine in vitro model. *BMC Veterinary Research* 5:25, 2009.
51. Bersenas AM, Mathews KA, Allen DG et al. Effects of ranitidine, famotidine, pantoprazole, and omeprazole on intragastric pH in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 66:425-431, 2005.
52. Abdulla A., Adams N, Bone M et al. Guidance on the Management of pain in older people. *Age and Ageing*, 42(Suppl. 1):i1-57, 2013.
53. Moore R.A., Derry S, Wiffen P.J. et al. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *European Journal of Pain* 19:1213-1223, 2015.
54. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis?: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Annals of the Rheumatic Disease* 63:901-907, 2004.
55. Koyanagi T, Yamaura Y, Yano K et al. Age-related pharmacokinetic changes of acetaminophen, antipyrine, diazepam, diphenhydramine, and ofloxacin in male cynomolgus monkeys and beagle dogs. *Xenobiotica*; 44:893-901, 2014.
56. Kukanich B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral acetaminophen in combination with codeine in healthy Greyhounds dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Toxicology* 2016 Feb 20 doi: 10.1111/jvp.12299 [Epub ahead of print].
57. KuKanich B. Pharmacokinetics of acetaminophen, codeine, and the codeine metabolites morphine and codeine-6-glucuronide in healthy Greyhound dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Toxicology* 33:15-21, 2010.
58. McConkey SE, Grant DM, Cribb AE. The role of para-aminophenol in acetaminophen-induced methemoglobinemia in dogs and cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Toxicology* 32:585-595, 2009.
59. MacNaughton SM. Acetaminophen toxicosis in a Dalmatian. *Canadian Veterinary Journal* 44:142-144, 2003.
60. Wallace KP, Center SA, Hickford FH et al. S-adenosyl-L-methionine (SAMe) for the treatment of acetaminophen toxicity in a dog. *Journal of American Animal Hospital Association* 38:246-54, 2002.
61. Schlesinger DP. Methemoglobinemia and anemia in a dog with acetaminophen toxicity. *Canadian Veterinary Journal* 36:515-517, 1995.
62. Plumb DC. *Plumb's Veterinary drug handbook*. 8th edition. Ames Iowa:Wiley-Blackwell Publishing, 2015.
63. Kyles AE, Hardie EM, Hansen BD et al. Comparison of transdermal fentanyl and intramuscular oxymorphone on post-operative behaviour after ovariohysterectomy in dogs. *Research Veterinary Science* 65:245-51, 1998.
64. Glerum LE, Egger CM, Allen SW et al. Analgesic effect of the transdermal fentanyl patch during and after feline ovariohysterectomy. *Veterinary Surgery* 30:351-358, 2001.
65. Egger CM. Plasma fentanyl concentrations in awake cats and cats undergoing anesthesia and ovariohysterectomy using transdermal administration. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 30:229-36, 2003.
66. Kyles AE, Papich M, Hardie EM. Disposition of transdermally administered fentanyl in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 57:715-719, 1996.
67. Lee DD, Papich MG, Hardie EM. Comparison of pharmacokinetics of fentanyl after intravenous and transdermal administration in cats. *American Journal of Veterinary Research* 61:672-677, 2000.
68. Teske J, Weller JP, Larsch K et al. Fatal outcome in a child after ingestion of a transdermal fentanyl patch. *Internal Journal of Legal Medicine* 121:147-151, 2007.
69. Schmiedt CW, Bjorling DE. Accidental prehension and suspected transmucosal or oral absorption of fentanyl from a transdermal patch in a dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 34:70-73, 2007.
70. Reed F, Burrow R, Poels KL et al. Evaluation of transdermal fentanyl patch attachment in dogs and analysis of residual fentanyl content following removal. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 38:407-412, 2011.
71. Freise KJ, Linton DD, Newbound GC et al. Population pharmacokinetics of transdermal fentanyl solution following a single dose administered prior to soft tissue and orthopedic surgery in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 35(Suppl 2):65-72, 2012.
72. Freise KJ, Savides MC, Riggs KL et al. Pharmacokinetics and dose selection of a novel, long-acting transdermal fentanyl solution in healthy laboratory Beagles. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 35(Suppl 2):1-26, 2012.
73. Freise KJ, Newbound GC, Tudan C et al. Pharmacokinetics and the effect of application site on a novel, long-acting transdermal fentanyl solution in healthy laboratory Beagles. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 35(Suppl 2):27-33, 2012.
74. Linton DD, Wilson MG, Newbound GC et al. The effectiveness of a long-acting transdermal fentanyl solution compared to buprenorphine for the control of postoperative pain in dogs in a randomized, multi-centered clinical study. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 35(Suppl 2):53-64, 2012.
75. Savides MC, Pohland RC, Wilkie DA et al. The margin of safety of a single application of transdermal fentanyl solution when administered at multiples of the therapeutic dose to laboratory dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 35(Suppl 2):35-43, 2012.
76. Park I, Kim D, Song J et al. Buprederm, a new transdermal delivery system of buprenorphine: pharmacokinetic, efficacy and skin irritancy studies. *Pharmacological Research* 25:1052-1062, 2008.
77. Murrell JC, Robertson SA, Tylor PM et al. Use of a transdermal matrix patch of buprenorphine in cats: preliminary pharmacokinetic and pharmacodynamic data. *Veterinary Record* 160:578-83, 2007.
78. Andaluz A, Moll X, Ventrua R et al. Plasma buprenorphine concentrations after the application of a 70-ug/h transdermal patch in dogs. Preliminary report. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 32:503-505, 2009.
79. Pieper K, Schuster T, Levionnois O et al. Antinociceptive efficacy and plasma concentrations of transdermal buprenorphine in dogs. *Veterinary Journal* 187:335-341, 2011.
80. Robertson SA, Lascelles BD, Taylor PM et al. PK-PD modeling of buprenorphine in cats: intravenous and oral transmucosal administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 28:453-460, 2005.
81. Hedges AR, Pypendop BH, Shilo Y et al. Impact of the blood sampling site on time-concentration drug profiles following intravenous or buccal drug administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and*



- Therapeutics 37:145-150, 2014.
82. Gaynor JS. Control of cancer pain in veterinary patients. Update on management of pain. *Veterinary Clinics Small Animal Practice* 38:1429-1448, 2008.
83. Kukanich B, Papich MG. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethytramadol in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 27:239-246, 2004.
84. McMillan CJ, Livingston A, Clark CR et al. Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. *Canadian Journal of Veterinary Research* 72:325-31, 2008.
85. Giorgi M, Saccomanni G, Lebkowska-Wieruszewska B et al. Pharmacokinetic evaluation of tramadol and its major metabolites after single oral sustained tablet administration in the dog: a pilot study. *Veterinary Journal* 180:253-255, 2009.
86. Kukanich B, Papich MG. Pharmacokinetics and antinociceptive effects of oral tramadol hydrochloride administration in Greyhounds. *American Journal of Veterinary Research* 72:256-262, 2011.
87. Benitez ME, Roush JK, Kukanich B et al. Pharmacokinetics of hydrocodone and tramadol administered for control of postoperative pain in dogs following tibial plateau leveling osteotomy. *American Journal of Veterinary Research* 76:763-770, 2015.
88. Kögel B, Terlinden R, Schneider J. Characterisation of tramadol, morphine and tapentadol in an acute pain model in Beagle dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 41:297-304, 2014.
89. Itami T, Tamaru N, Kawase K et al. Cardiovascular effects of tramadol in dogs anesthetized with sevoflurane. *Journal of Veterinary Medical Science* 73:1603-1609, 2011.
90. Seddighi MR, Egger CM, Rohrbach BW et al. Effects of tramadol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 36:334-340, 2009.
91. Itami T, Kawase K, Tamaru N et al. Effects of a Single Bolus Intravenous Dose of Tramadol on Minimum Alveolar Concentration (MAC) of Sevoflurane in Dogs. *Journal of Veterinary Medical Science* 75:613-618, 2013.
92. Martins TL, Kahvejian MA, Noel-Morgan J et al. Comparison of the effects of tramadol, codeine, and ketoprofen alone or in combination on postoperative pain and on concentrations of blood glucose, serum cortisol, and serum interleukin-6 in dogs undergoing maxillectomy or mandibulectomy. *American Journal of Veterinary Research* 71:1019-1026, 2010.
93. Vettorato E, Zonca A, Isola M et al. Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural tramadol in dogs. *Veterinary Journal* 183:310-315, 2010.
94. Kongara K, Chambers JP, Johnson CB. Effects of tramadol, morphine or their combination in dogs undergoing ovariohysterectomy on perioperative electroencephalographic responses and post-operative pain. *New Zealand Veterinary Journal* 60:129-135, 2012.
95. Kongara K, Chambers JP, Johnson CB et al. Effects of tramadol or morphine in dogs undergoing castration on intra-operative electroencephalogram responses and post-operative pain. *New Zealand Veterinary Journal* 61:349-353, 2013.
96. Morgaz J, Navarrete R, Muñoz-Rascón P et al. Postoperative analgesic effects of dexketoprofen, buprenorphine and tramadol in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Research in Veterinary Science* 95:278-282, 2013.
97. Malek S, Sample SJ, Schwartz Z et al. Effect of analgesic therapy on clinical outcome measures in a randomized controlled trial using client-owned dogs with hip osteoarthritis. *BMC Veterinary Research* 8:185, 2012.
98. Lascelles BDX. Adjunctive Therapy for Canine Osteoarthritis (S26C). *Western Veterinary Conference, Las Vegas (Nv)*, Feb 18-22, 2007.
99. Matthiesen T, Wöhrmann T, Coogan TP et al. The experimental toxicology of tramadol: an overview. *Toxicology Letters* 95:63-71, 1998.
100. Flór PB, Yazbek KV, Ida KK et al. Tramadol plus metamizole combined or not with anti-inflammatory drugs is clinically effective for moderate to severe chronic pain treatment in cancer patients. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 40:316-327, 2013.
101. Davila D, Keeschen TP, Evans RB et al. Comparison of the analgesic efficacy of perioperative firocoxib and tramadol administration in dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy. *Journal of American Veterinary Medical Association* 243:225-231, 2013.
102. Rialland P, Authier S, Guillot M et al. Validation of orthopedic post-operative pain assessment methods for dogs: a prospective, blinded, randomized, placebo-controlled study. *PLoS One* 7:e 49480, 2012.
103. Pypendop BH, Ilkiw JE. Pharmacokinetics of tramadol, and its metabolite O-desmethyl-tramadol, in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 31:52-59, 2008.
104. Pypendop BH, Siao KT, Ilkiw JE. Effects of tramadol hydrochloride on the thermal threshold in cats. *American Journal of Veterinary Research* 70:1465-1470, 2009.
105. Brondani JI, Loureiro Luna SP, Beier SL et al. Analgesic efficacy of perioperative use of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11:420-429, 2009.
106. Ray J, Jordan D, Pinelli C et al. Case studies of compounded Tramadol use in cats. *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 16:44-49, 2012.
107. Food & Drug Administration, Drug Approval Package [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2008/022304s000\\_Phar mR\\_P2.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022304s000_Phar mR_P2.pdf) p.62
108. Australian Public Assessment Report for Tapentadol. Therapeutic Goods Administration, <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-palexia.pdf> p. 9
109. Giorgi M, Meizler A, Mills PC. Pharmacokinetics of the novel atypical opioid tapentadol following oral and intravenous administration in dogs. *Veterinary Journal* 194:309-313, 2012.
110. Koegel B, Terlinden R, Schneider J. Characterisation of tramadol, morphine and tapentadol in an acute pain model in Beagle dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 41:297-304, 2014.
111. Solak O, Metin M et al. Effectiveness of gabapentin in the treatment of chronic post-thoracotomy pain. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 32:9-12, 2007.
112. Ahn SH, Park HW. Gabapentin effect on neuropathic pain compared among patients with spinal cord injury and different durations of symptoms. *Spine* 28:341-346, discussion 346-347, 2003.
113. Rowbotham M, Harden M. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *Journal of American Medical Association* 280:1837-1842, 1998.
114. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clinical Therapeutics* 25:81-104, 2003.
115. Lascelles BDX. Drug therapy for acute and chronic pain the cat. *Internal Journal of Pharmaceutical Compounding* 6:338-343, 2002.
116. Plessas IN, Rusbridge C, Driver CJ et al. Long-term outcome of Cavalier King Charles spaniel dogs with clinical signs associated with Chiari-like malformation and syringomyelia. *Veterinary Record* 171:501, 2012.
117. Wolfe KC, Poma R. Syringomyelia in the Cavalier King Charles spaniel (CKCS) dog. *Canadian Veterinary Journal* 51:95-102, 2010.
118. Rusbridge C, Heath S, Gunn-Moore DA et al. Feline orofacial pain syndrome (FOPS): a retrospective study of 113 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 12:498-508, 2010.
119. Lu Y, Westlund K. Gabapentin Attenuates Nociceptive Behaviors in an Acute Arthritis Model in Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 290:214-219, 1999.
120. Hanesch U, Pawlak M, McDougall JJ. Gabapentin reduces the mechanosensitivity of fine afferent nerve fibres in normal and inflamed rat knee joints. *Pain* 104:363-366, 2003.
121. Boileau C, Martel-Pelletier J, Brunet J. Oral treatment with PD-0200347, an alpha2delta ligand, reduces the development of experimental osteoarthritis by inhibiting metalloproteinases and inducible nitric oxide synthase gene expression and synthesis in cartilage chondrocytes. *Arthritis and Rheumatisms* 52:488-500, 2005.
122. Cashmore RG, Harcourt-Brown TR, Freeman PM et al. Clinical diagnosis and treatment of suspected neuropathic pain in three dogs. *Australian Veterinary Journal* 87:45-50, 2009.
123. Troncy E, personal communication 2013
124. Lorenz ND, Comerford EJ, Iff I. Lorenz. Long-term use of gabapentin for musculoskeletal disease and trauma in three cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 15:507-512, 2012.
125. Kukanich B, Cohen RL. Pharmacokinetics of oral gabapentin in greyhound dogs. *Veterinary Journal* 187:133-5, 2011.
126. Vollmer KO. Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog and man. *Arzneimittelforschung* 36:830-839, 1986.
127. Radulovic LL, Türk D, von Hodenberg A et al. Disposition of gabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs, and monkeys. *Drug Metabolism and Disposition* 23:441-448, 1995.
128. Siao KT, Pypendop BH, Ilkiw JE. Pharmacokinetics of gabapentin in cats. *American Journal of Veterinary Research* 71:817-821, 2010.
129. Salazar V, Dewey CW, Schwark W et al. Pharmacokinetics of single-dose oral pregabalin administration in normal dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 36:574-580, 2009.
130. Fisher K, Coderre TJ, Hagen NA. Targeting the N-methyl-D-aspartate receptor for chronic pain management. *Preclinical animal stud-*



- ies, recent clinical experience and future research directions. *Journal of Pain and Symptom Management* 20:358-373, 2000.
131. Collins S, Sigtermans MJ, Dahan A et al. NMDA receptor antagonists for the treatment of neuropathic pain. *Pain Medicine* 11:1726-1742, 2010.
  132. Lascelles BDX, Gaynor J, Smith ES. Evaluation of Amantadine as Part of a Multimodal Analgesic Regimen for the Alleviation of Refractory Canine Osteoarthritis Pain. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22:53-59, 2008.
  133. Madden M, Gurney M, Bright S. Amantadine, an N-Methyl-D-Aspartate antagonist, for treatment of chronic neuropathic pain in a dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 41:440-441, 2014.
  134. Vernier VG, Harmon JB, Stump JM et al. The toxicologic and pharmacologic properties of amantadine hydrochloride. *Toxicology and Applied Pharmacology* 15:642-665, 1969.
  135. Norkus C, Rankin D, Warner M et al. Pharmacokinetics of oral amantadine in greyhound dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 38:305-308, 2015.
  136. Siao KT, Pypendop BH, Stanley SD et al. Pharmacokinetics of amantadine in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 34:599-604, 2011.
  137. Longmire DR, Jay GW, Boswell MV. Neuropathic Pain. In: Boswell MV, Cole BE Ed. *Weiner's Pain Management, A Practical Guide for Clinicians*. Boca Raton FL: Taylor & Francis, 2006, p. 306-307.
  138. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 118:289-305, 2005.
  139. Chew DJ, Buffington CA, Kendall MS et al. Amitriptyline treatment for severe recurrent idiopathic cystitis in cats. *Journal of American Veterinary Medical Association* 213:1282-1286, 1998.
  140. KuKanich B. Outpatient Oral Analgesics in Dogs and Cats: Beyond Non-steroidal Antiinflammatory Drugs: An Evidence-based Approach. *Veterinary Clinics Small Animal* 43:1109-1125, 2013.
  141. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000572/WC500036776.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000572/WC500036776.pdf)
  142. Back IH, Lee BY, Kang W et al. Pharmacokinetic analysis of two different doses of duloxetine following oral administration in dogs. *Drug Research* 63:404-408, 2013.
  143. Sullivan M, Bentley S, Fan MY et al. A single-blind placebo run-in study of venlafaxine XR for activity-limiting osteoarthritis pain. *Pain Medicine* 10:806-812, 2009.
  144. Howell SR, Hicks DR, Scatina JA et al. Pharmacokinetics of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in laboratory animals. *Xenobiotica* 24:315-327, 1994.
  145. Esposito E, Cuzzocrea S. Palmitoylethanolamide is a new possible pharmacological treatment for the inflammation associated with trauma. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 13:237-255, 2013.
  146. Aich A, Afrin LB, Gupta K. Mast Cell-Mediated Mechanisms of Nociception. *International Journal of Molecular Sciences* 16:29069-29092, 2015.
  147. van Diest SA, Stanisor OI, Boeckxstaens GE et al. Relevance of mast cell-nerve interactions in intestinal nociception. *Biochimica et Biophysica Acta* 1822:74-84, 2012.
  148. Héron A, Dubayle D. A focus on mast cells and pain. *Journal of Neuroimmunology* 264:1-7, 2013.
  149. Graeber MB, Christie MJ. Multiple mechanisms of microglia: A gatekeeper's contribution to pain states. *Experimental Neurology* 234:255-261, 2012.
  150. Cerrato S, Brazis P, della Valle MF et al. Effects of palmitoylethanolamide on immunologically induced histamine, PGD2 and TNFalpha release from canine skin mast cells. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 133:9-15, 2010.
  151. Bettoni I, Comelli F, Colombo A et al. Non-neuronal cell modulation relieves neuropathic pain: efficacy of the endogenous lipid palmitoylethanolamide. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets* 12:34-44, 2013.
  152. De Filippis D, Luongo L, Cipriano M et al. Palmitoylethanolamide reduces granuloma-induced hyperalgesia by modulation of mast cell activation in rats. *Molecular Pain* 7:3, 2011.
  153. Calignano A, La Rana G, Piomelli D. Antinociceptive activity of the endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide. *European Journal of Pharmacology* 419:191-198, 2001.
  154. D'Agostino G, La Rana G, Russo R et al. Central administration of palmitoylethanolamide reduces hyperalgesia in mice via inhibition of NF-kappaB nuclear signalling in dorsal root ganglia. *European Journal of Pharmacology* 613:54-59, 2009.
  155. Farquhar-Smith WP, Rice AS. A novel neuroimmune mechanism in cannabinoid-mediated attenuation of nerve growth factor-induced hyperalgesia. *Anesthesiology* 99:1391-1401, 2003.
  156. Farquhar-Smith WP, Jaggat SI, Rice AS. Attenuation of nerve growth factor-induced visceral hyperalgesia via cannabinoid CB(1) and CB(2)-like receptors. *Pain* 97:11-21, 2002.
  157. Jaggat SI, Hasnie FS, Sellaturay S et al. The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain. *Pain* 76:189-199, 1998.
  158. Costa B, Comelli F, Bettoni I et al. The endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, has anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects in a murine model of neuropathic pain: involvement of CB (1), TRPV1 and PPARgamma receptors and neurotrophic factors. *Pain* 139:541-550, 2008.
  159. Guida F, Luongo L, Marmo F et al. Palmitoylethanolamide reduces pain-related behaviors and restores glutamatergic synapses homeostasis in the medial prefrontal cortex of neuropathic mice. *Molecular Brain* 8:47, 2015.
  160. Paladini A, Fusco M, Cenacchi T et al. Palmitoylethanolamide, a Special Food for Medical Purposes, in the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Data Meta-analysis. *Pain Physician* 19:11-24, 2016.
  161. Impellizzeri D, Bruschetta G, Cordaro M et al. Micronized/ultramicro-nized palmitoylethanolamide displays superior oral efficacy compared to nonmicronized palmitoylethanolamide in a rat model of inflammatory pain. *Journal of Neuroinflammation* 11:136, 2014.