

Interpretation of adverse effects of prolonged administration of carprofen and ketoprofen on hemostatic functions in dogs

Umit Karademir^{1*}

Ibrahim Akin²

Canberk Balikci³

Kerem Ural³

Hasan Erdogan³

1. Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Adnan Menderes, Isikli Koyu, Aydin, Turkey

* e-mail: umitkarademir@yahoo.com

2. Department of Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, University of Adnan Menderes, Isikli Koyu, Aydin, Turkey

3. Department of Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, University of Adnan Menderes, Isikli Koyu, Aydin, Turkey

A karprofen és a ketoprofen többnapos alkalmazásának hatása a véralvadási folyamatokra kutyában

ÖSSZEFOGLALÁS

Mivel a karprofent (CRP) és ketoprofent (KTP) az állatorvosi gyakorlatban rendszeresen használják fájdalomcsillapításra számos műtéti beavatkozás során, jelen tanulmány elsődleges célja az volt, hogy a szerzők az említett vegyületek véralvadási paraméterekre gyakorolt hatását elemezzék hosszú távú intravénás alkalmazás esetén. A vizsgált kutyák 2 ötfős csoportba sorolását követően a két csoportot – I. csoport (CRP) és II. csoport (KTP) – kereskedelmi forgalomban elérhető injekciós formulákat használva 5 napon keresztül CRP- és KTP-szerekkel kezelték egyedenként testtömeghez mérten 2,2 mg/ttkg/nap és 3 mg/ttkg/nap dózisban. Mindkét csoportban jegyezték fel kutyákat csökkent PI-értékkel, ami a szer beadását követően 60 perccel jelentkezett, folyamatos csökkenést mutatva. Az APTI-átlagértékeket tekintve mindkét csoportban folyamatos visszaesés volt megfigyelhető a vizsgálat 3. napjáig. Az APTI-átlagértékek csökkenést mutattak, jelentős eltéréssel az idő függvényében ($p < 0,01$), emellett figyelemre méltó idő-csoport kölcsönhatás jelentkezett ($p < 0,01$). Egyúttal ebben az időszakban számottevő eltérések jelentkeztek mindkét csoport esetében az átlag PI-értékekben is ($p < 0,05$), míg az idő-csoport kölcsönhatás nem volt szignifikáns. Az F- és D-dimer-koncentrációk mindkét csoport esetében mindenkor a referenciaértéken belül maradtak, és az egész vizsgálati időszak során jelentős eltérést a véralvadási mutatók esetében sem jegyezték fel. A CRP és KTP 5 napon keresztüli alkalmazása enyhe, de nem meghatározó eltéréseket mutatott a véralvadási paraméterekben klinikailag egészséges kutyákban, ami ösztönzőleg hathat e szerek műtéti eljárás során fájdalomcsillapítóként való használatára, valamint kutyákban fellépő gyulladások kezelésére, amennyiben szükséges.

SUMMARY

Given the frequent use of carprofen (CRP) and ketoprofen (KTP) as analgesics in veterinary practice for relieving pain during surgery, the primary objective of this trial was to describe the effects of the latter compounds on the hemostatic profile in dogs after prolonged i.v. administration. All dogs enrolled were subdivided into two groups of each 5; i.e. involving group I (CRP) and group II (KTP) which received intravenously the commercially available injectable formulations of CRP and KTP at the doses of 2.2 mg/kg/day and 3 mg/kg/day bodyweight for 5 days, respectively. In both groups there were dogs with decreased PT values, which were noted 60 min after drug administration, showing a continuous decline. Regarding mean APTT values, there was a continuous decrease in both groups until the 3rd day of the study. Mean APTT values were decreased, showing significant alterations within time ($p < 0,01$), besides there was a significant group-time interaction ($p < 0,01$). There were also significant alterations in mean PT values in both groups within time ($p < 0,05$), whereas time-group interaction was not significant. The F and D-dimer concentrations were within reference ranges in both groups, without significant changes in hemostatic variables throughout the study period. Administration of CRP or KTP for 5 days caused minor but not important alterations in hemostatic variables in healthy dogs, which may encourage the use of these drugs for analgesia during the surgical procedure and for inflammations, when necessary.

KISÁLLAT

A nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID) számos állatfaj esetében fontos szerepet töltenek be a vész- és izomrendszeri megbetegedések, légzőszövet-sérülések és gyulladásos állapotok kezelésében. Ezek a szerek lázcsillapító, gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatásúak. Az ebbe a csoportba tartozó gyógyszerek általános hatásmechanizmusa annak tulajdonítható, hogy akadályozzák a prosztaglandinok szintézisét azáltal, hogy gátolják a ciklooxygenáz (COX) enzimet (9, 13, 18). A COX felelős az arachidonsav-anyagcseréért, és katalizálja a prosztaglandin bioszintézisét. Emlősökben a COX-enzimnek 3 izoformája létezik, COX-1, COX-2 és COX-3, utóbbi kettő a COX-1 variánsa (8, 20). A COX-1 a legtöbb emlős szöveteiben élettani feltételek mellett megtalálható, egy másik izoenzim (COX-2) a gyulladásos reakciók során indukálódik, citokinek, bakteriális lipopoliszacharidok és növekedési faktorok és daganatkeltő anyagok hatására (3, 27). A COX-3 mRNS-t emberekben és kutyákban a nagyagykéregben mutatták ki (4).

A karprofent (CRP) és a ketoprofent (KTP) a 2-aryl-propionsavak közé sorolják, ebbe a csoportba tartozik még a vedaprofen, az ibuprofen, a flurbiprofen, a naproxen és a fenoprofen (5). A CRP és KTP egy aszimmetrikus szénatomot tartalmaz, és kétféle enantiomer formában létezik: (R) és (S). A kereskedelmi forgalomban elérhető készítmények az (R) és (S) enantiomerek 50 : 50 arányú racém keverékei. A CRP és KTP hatásmechanizmusa a ciklooxygenáz (COX) gátlásához köthető az ajánlott adagokban (1, 6, 15).

Az NSAID-ok használatakor a thrombocytá-aggregáció gátlása az NSAID-ok ciklooxygenáz-gátló hatásával magyarázható, azáltal hogy megakadályozzák a tromboxán-A₂ képződését. Az NSAID-ok tehát szisztémás vérzési hajlamosítást okozhatnak, károsítva a tromboxánfüggő vérelemek-aggregációt, amellyel hogy meghosszabbítják a vérzési időt. Régóta ismert, hogy az arachidonsav tromboxán-A₂-vé alakulása serkenti a vérelemek-aggregációját, és ezt a folyamatot gátolják az NSAID-ok (26). Tekintettel a tényre, miszerint a karprofent (CRP) és ketoprofent (KTP) az állatorvosi gyakorlatban is rendszeresen használják fájdalomcsillapításra számos műtéti beavatkozás során, jelen tanulmány elsődleges célja volt, hogy az említett vegyületek véráramadási paraméterekre gyakorolt hatását elemezze hosszú távú intravénás alkalmazás esetén. Felmerül, továbbá, hogy sebészeti beavatkozásokat követően egyes kutyák gyomor gyulladástól szenvednek ami korlátozza ezen gyógyszerek po. alkalmazását.

ANYAG ÉS MÓDSZER

A KÍSÉRLETHEZ HASZNÁLT ÁLLATOK

Összesen 10, 2 és 4 év közötti, 14–20 kg testtömegű nőstény keverék egyedeket vizsgáltunk. A vizsgálat teljes

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are extensively administered in several animal species for the therapy of musculo-skeletal disorders, soft tissue injuries and inflammatory conditions. The latter drugs possess antipyretic, anti-inflammatory and analgesic properties. The common mechanism of action of this class of drugs may be attributed to inhibition of the prostaglandin biosynthesis, by inhibiting cyclooxygenase (COX) enzyme (9, 13, 18). COX is responsible for arachidonate metabolism and catalyses the biosynthesis of prostaglandins. There are three isoforms of COX enzyme in mammals, COX-1, COX-2 and COX-3, a variant of COX-1 (8, 20). COX-1 is expressed in most mammalian tissues under physiological conditions; another isozyme (COX-2) is induced in many inflammatory reactions such as cytokines, bacterial lipopolysaccharide, growth factors, and tumour-promoting agents (3, 27). The COX-3 mRNA was detected in human and canine cerebral cortex (4).

Carprofen (CRP) and Ketoprofen (KTP) are classified as 2-aryl-propionic acid (profen) NSAIDs, a group that also includes vedaprofen, ibuprofen, flurbiprofen, naproxen and fenoprofen (5). CRP and KTP contains an asymmetrical carbon atom and exists in two enantiomeric forms, (R) and (S). The commercially available preparations are a 50 : 50 racemic mixture of the R and S enantiomers. The mechanism of action of CRP and KTP refers to weak inhibition of cyclooxygenase (COX) in the proposed dosages (1, 6, 15).

The inhibition of platelet aggregation during NSAID usage could be explained by the effect of NSAIDs inhibiting platelet cyclooxygenase, via blocking the formation of thromboxane A₂. The latter group of compounds cause systemic bleeding tendency by impairing thromboxane-dependent platelet aggregation, beside prolonging the bleeding time. Arachidonate-induced platelet aggregation is well recognized for its initiation by its conversion to thromboxane A₂ and its response is abolished by NSAIDs (26).

Given the frequent usage of CRP and KTP as analgesics in companion animal practice for relieving pain due to several surgical applications, the primary objective of this trial was to describe the effects of the latter compounds after prolonged i.v. administration on the hemostatic profile in dogs.

MATERIAL AND METHODS

EXPERIMENTAL ANIMALS

Ten client owned, 2–4 years old cross-bred bitches weighing 14–20 kg were enrolled in the present study. For the whole duration of the study, the animals in

idejére az állatokat erre a célra alkalmas külön, megjelölt állásokban helyeztük el. Korlátlan vízfogyasztás mellett a kutyákat napi egyszer etettük fajtájuknak és életkoruknak megfelelő, kereskedelmi forgalomban kapható táppal. A vizsgálati eljárásokat az Adnan Menderes Egyetem Állatvédelmi Etikai Bizottsága hagyta jóvá azok megkezdése előtt.

KEZELÉSEK, MINTAVÉTEL ÉS ELEMZÉS

A vizsgálatban részt vevő összes kutyát 2 csoportba osztottuk, mindkét csoport 5 egyedet foglalt magában, hasonló átlagos testtömeggel. Az I. csoport (CRP) és a II. csoport (KTP) kereskedelmi forgalomban elérhető injekciós formulákat használva CRP (Rimadyl, Zoetis Lincoln, Nebraska, USA) és KTP (Ketocel, Celikler Ilac, Ankara, Turkey) szerekkel kezeltük, 5 napon keresztül, egyedenként 2,2 mg/ttkg/nap, ill. 3 mg/ttkg/nap dózisban. A jelen vizsgálatban alkalmazott adagolást (2,2 mg/ttkg/nap) egy, a karprofen kutyák vérlemezke-funkcióra gyakorolt hatásait vizsgáló tanulmány eredményei alapján határoztuk meg (22), figyelembe véve egy korábbi, patkányokon végzett vizsgálat esetében használt perioperatív ketoprofen adagolási mennyiséget (7).

A véralvadási paraméterek értelmezése

A gyógyszer alkalmazását megelőzően minden kutyától citrátos vérmintát vettünk, majd az első napon a 30., 60., 120. percben, továbbá a 2.-től a 7. napig és 12 nappal a gyógyszer adagolásának befejezését követően gyűjtöttünk vérmintát. A vérvétel során 2 ml vért vettünk le a *v. cephalicán* keresztül egy polipropilén csőbe, amely 0,1 ml nátrium-citrátot tartalmazott. A véralvadási paraméterek vizsgálatára az alábbiak szerint került sor. Az aktivált parciális tromboplastin időt (APTI), protrombin időt (PI) és fibrinogénszintet (F) félautomata mikroagulométerrel (Beijing Precii Instrument Co. Ltd. C2000-4, Guanzgzhou) elemeztük. A D-dimer-koncentrációkat Point-of-Care fluoreszcens immunoassay (Fineware FIA meter, Fluorescence Immunoassay Rapid Quantitative Test, Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd., Atasan Atateknik Ltd. Sti, Turkey) segítségével határoztuk meg.

Statisztikai értékelés

Az eredményül kapott adatokat leíró statisztikai módszerrel elemeztük. Szabályszerűségi tesztek és az eltérések homogenitására vonatkozó mérések készültek, emellett logaritmikus transzformációt alkalmaztunk a rendellenes adatok kiértékelésére. Az általános lineáris modell (GLM) varianciaanalízisét alkalmaztuk, hogy az összefüggéseket csoportok, idő és csoport-idő kölcsönhatások esetében értékeljük. Az időtényező hatása a KTP vagy CRP hosszútávú alkalmazásakor és kölcsönhatásuk a vizsgálatban részt vett kutyák vonatkozó

each group were housed in appropriate single and individual boxes, where each case was identified by natural markings. Water was ad libitum and dogs were fed on standard commercial diet once daily, appropriate for their breeds and age groups. Prior to the study the procedures were approved by Animal Ethics Committee of University of Adnan Menderes.

TREATMENTS, SAMPLINGS AND ANALYSES

All dogs enrolled were subdivided into two groups of each 5; i.e. involving approximately similar mean weight. Group I (CRP) and group II (KTP) received intravenously the commercially available injectable formulations of CRP (Rimadyl, Zoetis Lincoln, Nebraska, USA) and KTP (Ketocel, Celikler Ilac, Ankara, Turkey) at the doses of 2.2 mg/kg/day and 3 mg/kg/day bodyweight for 5 days, respectively. The dosage used in the present study (2.2 mg/kg/day) was adopted from prior study evaluating the effects of carprofen on platelet function in dogs (22). On the other hand the dosage used in the present study was based on perioperative dosage of ketoprofen in a prior study in rats (7).

Interpretation of hemostatic functions

Citrated blood samples were taken from all dogs prior the drug administration, and afterwards on 30., 60., 120. min on initial day, beside on days 2 to 7 and 12 days after terminating drug application. 2 ml of blood was taken via venipuncture from cephalic vein into a polypropylene tube with 0.1 ml of sodium citrate for a coagulation panel: activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT) and fibrinogen (F). Coagulation panel with APTT (sec), PT (sec) and F (mg/dl) concentrations were analyzed using a semi-automatic blood coagulation analyzer (microcoagulometer, Beijing Precii Instrument Co. Ltd. C2000-4, Guanzgzhou). D-dimer concentrations were determined using the Point-of-Care fluorescent immunoassay by use of sera samples taken into anticoagulant tubes (2 ml). The present author's clinic utilizes the Fineware FIA meter (FIAM) (Fluorescence Immunoassay Rapid Quantitative Test, Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd., Atasan Atateknik Ltd. Sti, Turkey) which is automated.

Statistical evaluation

The evaluated data were tabulated by descriptive statistics. Tests for normality and homogeneity of variances were performed, while log transformation was used for abnormal data. Variance analysis of general linear model (GLM) repeated measurements were used for detecting connection between groups, time and group by time interaction. The effects of time, prolonged KTP or CRP administration and their interactions on changes in related coagulation parameters in dogs

véralvadási paramétereinek változásaiban a korábban közöltekhez hasonlóan alakult (23).

EREDMÉNYEK

A vizsgálatban a kutyákat hosszan tartó (5 napos) CRP- vagy KTP-kezelésnek vetettük alá, amelynek következtében mindkét csoport egyes egyedeiben kórosan csökkent PI-értékeket tapasztaltunk, amelyek 60 perccel a szer beadását követően már jelentkeztek, majd ezt követően folyamatosan csökkentek. Az APTI-átlagértékeket tekintve folyamatosan csökkenés volt megfigyelhető a vizsgálati időszak 3. napjáig mindkét csoport esetében. A CRP- vagy KTP-kezelés alatt az APTI-értékek mindkét csoportban csökkentek, az időben szignifikáns eltérést mutatva ($p < 0,01$), emellett szignifikáns idő-csoport eltérés volt tapasztalható ($p < 0,01$). Szignifikáns eltérés volt megfigyelhető a PI-átlagértékeket tekintve is az idő múlásával ($p < 0,05$), míg az idő-csoport kölcsönhatás nem volt szignifikáns.

Az F- és D-dimer-koncentrációk mindkét csoport esetében a referenciaértéken belül maradtak az egész vizsgálati időszak során (Táblázat).

MEGVITATÁS

A véralvadási kaszkádot értelmezve az aktivált parciális tromboplastin időt (APTI) régóta a funkció-

participated in this study, were similar to what have been described elsewhere (23).

RESULTS

Taking into consideration that the dogs were subjected to prolonged (5 days) CRP or KTP administration, in both groups animals with pathologically decreased PT values were noticed 60 min after drug administration, with continuous decline. Regarding mean APTT values there was a continuous decreasing till 3rd day of the study period in both groups of dogs. During the administration of CRP or KTP, mean APTT values were shortened, with significant alterations within time ($p < 0.01$), and there was a significant time-group interaction ($p < 0.01$). There was also significant alteration in the mean PT values in both groups of dogs within time ($p < 0.05$), whereas time-group interaction was not significant. The F and D-dimer concentrations were within study reference ranges in both groups at all times, and no significant changes were detected in hemostatic variables throughout the study period (Table).

DISCUSSION

Taking into account the long history of the hemostasis and its relevant analysis, thus an interpretation

TÁBLÁZAT. Véralvadási paraméterek értékei a CRP- és KTP-kezelést kapott kutyákban

* ismételt mérések
NS: Nem szignifikáns

TABLE. Hemostatic tests in dogs subjected to prolonged CRP or KTP administration

* Repeated measurement
NS: Not significant

Parameter	Group / Csoport	0. min / perc	30. min / perc	60. min / perc
PT / PI	Karprofen / Carprofen	9,0±1,4	8,5±0,94	7,69±0,64
	Ketoprofen	8,50±1,01	8,47±0,99	8,0±0,95
APTT / APTI	Karprofen / Carprofen	12,82±0,51	12,50±0,58	11,68±0,52
	Ketoprofen	13,48±0,88	13,4±0,99	12,26±1,70
Fibrinogen	Karprofen / Carprofen	267,6±44,8	245,4±41,0	215,5±50,8
	Ketoprofen	340,1±68,3	316,6±64,3	305,9±52,9
D-dimer	Karprofen / Carprofen	0,09±0	0,09±0	0,09±0
	Ketoprofen	0,09±0	0,09±0	0,09±0

vesztés mutatószámának tulajdonították. Korábban azt feltételezték, hogy a csökkent APTI-értékeket preanalitikai hibák is okozhatják, de utalhat súlyos betegségekre, úgymint thromboemboliás kórképek, szívinfarktus, pajzsmirigybetegségek, daganatos megbetegedések, cukorbetegség, ill. vemhesség (17). Egy korábbi tanulmányban szánhúzó kutyáknál tapasztaltak terhelés hatására bekövetkező APTI-csökkenést, amit a szerzők az akut fázisú reakció hatásával magyaráztak (12); a jelenséget embereknél is megfigyelték (28). A jelen vizsgálatban szereplő kutyák mindkét csoportjában a CRP vagy KTP beadását követően az APTI-átlagértékek csökkenést mutattak az idő előrehaladtával szignifikáns eltéréssel ($p < 0,01$), emellett szignifikáns idő-csoport kölcsönhatás is tapasztalható volt ($p < 0,01$).

Számos, sebészeti eljárásnak alávetett kutyában a PI- és APTI-értékek megváltoztak, eltérve a referenciaértékektől (2). Ez feltehetően a fibrinolitikus rendszer aktiválódásával magyarázható, válaszul a sebészi traumára (24, 25). A CRP beadását követően a COX-2 gátlása a thrombocytá-aggregáció akadályozásához köthető (19).

A klinikai gyakorlatban a KTP alkalmazása esetenként összefüggésbe hozható a vérzési hajlam megnövekedésével. Egy korábbi kutatásban randomizált multicentrikus vizsgálattal embereken elemezték a halál, a gyakoribb műtéti helyi vagy gyomor-bélrendszeri vér-

of the coagulation cascade, the findings of the activated partial thromboplastin time (APTT) have long been considered as an index of loss-of-function. Previously it was suspected that preanalytical problems caused shortened APTTs, in which subsequent sampling may reflect to a variety of clinically significant conditions, involving thromboembolic events, myocardial infarction, thyroid disorders, cancer, diabetes, and pregnancy (17). In a recent study the sled dogs had an exercise-induced shortening of the APTT. According to the latter authors this was briefly explained with an acute phase reaction, correlating with the shortening of APTT (12), similar to described in humans (28). In the present study in both groups of dogs having administered CRP or KTP, mean APTT values were shortened, possessing significant alterations within time ($p < 0.01$), and there was a significant time-group interaction ($p < 0.01$).

In many dogs subjected to surgical application, values for PT and APTT were not normal, according to reference ranges (2). This may be explained by the activation of the fibrinolytic system in response to initial trauma (24, 25). Following CRP administration, inhibition of COX-2 may be related to the inhibition of platelet aggregation (19).

It must be mentioned that KTP might be related to bleeding or hemorrhagic conditions in clinical practice. In a prior prospective, randomized multicentered human trial the risks of death, elevated surgical site

120.min / perc	2. day / nap	3. day / nap	4. day / nap	5. day / nap	7. day / nap	12. day / nap	General Linear Model * Általános lineáris modell *	p value p-érték
7,92±0,46	7,78±0,44	7,61±0,42	7,75±0,41	7,84±0,54	7,22±0,52	6,69±0,46	Group / Csoport	NS
8,34±1,02	7,97±0,48	7,69±0,42	7,60±0,43	7,19±0,52	7,76±2,14	6,88±0,25	Time / Idő	0,002
							Group by time Interaction / Idő - csoport kölcsönhatás	NS
11,50±1,03	11,40±0,65	11,42±0,36	11,56±0,43	11,50±0,58	11,34±0,99	7,96±0,53	Group / Csoport	NS
11,90±0,92	11,68±0,64	11,68±0,59	11,72±1,16	11,90±1,49	11,50±1,35	11,92±0,96	Time / Idő	0,000
							Group by Time Interaction / Idő - csoport kölcsönhatás	0,006
266,0±83,6	251,8±51,8	273,6±81,5	235,5±57,9	238,7±36,5	273,3±97,7	296,6±144,0	Group / Csoport	NS
305,4±110,1	264,9±103,5	304,7±86,5	251,0±74,2	232,1±59,9	235,8±75,6	184,1±49,9	Time / Idő	NS
							Group by Time Interaction / Idő - csoport kölcsönhatás	NS
0,09±0	0,76±0,69	0,09±0	0,68±0,62	0,09±0	0,09±0	0,09±0	Group / Csoport	NS
0,09±0	0,09±0	0,09±0	0,09±0	0,09±0	0,09±0	0,09±0	Time / Idő	NS
							Group by Time Interaction	NS

zés, a heveny veseelégtelenség és allergiás reakciók kockázatát parenteralisan és szájon át alkalmazott ketorolak ill. diklofenak vagy ketoprofen, esetében. A vizsgálatban a leggyakoribb szövődménynek a fokozott helyi vérzés bizonyult. Ez 117 beteg esetében jelentkezett (1,04%), amelyek közül 61 kapott ketorolacot és 56 diklofenakot vagy ketoprofent. A műtéti helyi vérzés esélye 3,05-szor nagyobb volt, mint a posztoperatív antikoaguláns-kezelés esetében (10).

Egy másik, kutyákon végzett vizsgálatban megállapították, hogy a műtétet megelőző KTP-kezelés gátolta a vérlemezkék aggregációját, anélkül hogy a vérzési időben bármilyen változást idézett volna elő (16). A szerzők kiemelték, hogy a KTP adható műtét során olyan egészséges kutyáknak, amelyek ovariectomiát végeznek. Egy esetben, ahol a KTP elnyújtott alkalmazásának mellékhatásait vizsgálták kutyákban, az utóbbi szert 5 klinikailag egészséges beagle kutyának adták be, míg 4 klinikailag egészséges beagle kutyát placebo zselatinkapszulákkal kezeltek kontrollként. Előfordultak gyomor-bélrendszeri elváltozások és a bélsárban vér jelent meg fokozódó mértékben a KTP és a kontrollcsoportok között jelentkező komoly eltérés nélkül. Ennek értelmében a szerzők megállapították, hogy a KTP elnyújtott alkalmazása nem okozott klinikailag fontos változásokat egészséges kutyákban (16).

A jelen tanulmányban közölt eredmények összehasonlíthatók korábbi eredményekkel. HICKFORD és mtsai a karprofen klinikailag egészséges kutyák véralvadási mutatóira gyakorolt hatását kutató vizsgálatukban (2,2 mg/ttkg/nap 5 napon keresztül) az APTI értéke jelentősen megemelkedett az 5., 7. és 12. napon a kezelés előtti értékhez képest, bár az értékek a referenciatartományon belül maradtak (11).

KURATA és mtsai a PI és APTI csökkenésének lehetséges mechanizmusát *in vitro* vizsgálták kutyákban és patkányokban, citrátos plazma használatával különös tekintettel a megemelkedett fibrinogénszintekre (14). Amikor tisztított fibrinogént adtak a citrátos kutyaplazmához 2, 4 és 8 mg/ml koncentrációkban, jelentősen csökkentek a PI- és az APTI-értékek. Az utóbbi tanulmány eredményeit figyelembe véve a fibrinogénkoncentráció megemelkedése a feltételezhető kiváltó ok, amely a PI és APTI lerövidüléséért felelős kutyákban (14). Ez azonban nem volt megfigyelhető a jelenlegi vizsgálat során, ugyanis a fibrinogénkoncentrációk nem mutattak emelkedést.

A nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek alkalmazása káros hatású lehet a májműködésre, ami a fibrin degradációs termékek (FDP) felvételének és lebontásának csökkent képességéhez vezethet. A jelen tanulmányban a D-dimer- (egy FDP) koncentrációk nem mutattak sem szignifikáns sem statisztikai eltérést, ami arra utal, hogy nem alakult ki májműködési zavar (21, 29).

or gastrointestinal bleeding, acute renal failure, and allergic reactions were analyzed, with ketorolac vs diclofenac or ketoprofen administered via parenteral and oral route. In that study the most frequent outcome was increased surgical site bleeding in 117 patients (1.04%) of whom 61 received ketorolac, and 56 received one of the comparators. The risk for surgical site bleeding was 3.05 times higher than that of use of postoperative anticoagulants (10).

In another trial on dogs preoperative administration of KTP inhibited platelet aggregation without inducing any changes in bleeding time. In that study the researcher mentioned that KTP may be given before surgery to healthy dogs undergoing elective ovariohysterectomy (16). In an attempt to investigate side effects of long-term administration of KTP in dogs, the latter drug was administered to 5 clinically healthy beagle dogs (ketoprofen group) whereas gelatin capsules were administered to four clinically healthy beagle dogs as controls. There were gastrointestinal lesions and fecal occult blood progressively worsened in the KTP administered dogs without any significant difference between the KTP and control groups. Therefore the authors claimed that long-term administration of KTP did not cause clinically important alterations in healthy dogs (16).

The results of the present study might be comparable to what have been described previously, in similar studies. In a prior study evaluating the effect of carprofen (2.2 mg/kg of body weight for 5 days) on hemostatic variables in clinically normal dogs, APTT was significantly increased on days 5, 7, and 12 over pretreatment values, whereas values remained within reference ranges (11).

The possible mechanisms for shortening PT and APTT (APTT) were investigated in dogs and rats *in vitro*, by use of citrated plasma, especially annotating increased fibrinogen concentrations. Purified canine fibrinogen added to citrated canine plasma at final concentrations of 2, 4 and 8 mg/ml, resulted in significantly shortened PT and APTT. According to the results of the latter study, an increased concentration of F is a probable mechanism for shortening PT and APTT in dogs (14). However this might not be the cause for the present study, as F concentrations did not show elevations.

Administration of NSAIDs might have a negative influence on liver function, leading to decreased ability to capture and degrade fibrin degradation products (FDP). In the present study D-dimer, a FDP product, concentrations revealed no significant nor statistical alterations indicating that impairment of hepatic functions could be excluded (21, 29).

In conclusion, administration of CRP or KTP for 5 days caused minor/slight but not clinically important altera-

Összegzésül: a CRP vagy KTP 5 napig történő alkalmazása csekély, klinikailag nem jelentős változásokat eredményezett a véralvadási paraméterekben klinikailag egészséges kutyákban, ami ösztönzőleg hathat e szerek kutyákban jelentkező gyulladásos folyamatok kezelésére amennyiben szükséges.

IRODALOM / REFERENCES

- BENTON, H. – VASSEUR, P. et al.: Effect of carprofen on sulphated glycosaminoglycan metabolism, protein synthesis and prostaglandin release by cultured osteoarthritis canine chondrocytes. *Am. J. Vet. Res.*, 1997. 58. 286–292.
- BERGMANN, H. M. – NOLTE, I. J. – KRAMER, S.: Effects of preoperative administration of carprofen on renal function and hemostasis in dogs undergoing surgery for fracture repair. *Am. J. Vet. Res.*, 2005. 66. 8. 1356–1363.
- BOTTING, R. M.: Cyclooxygenase: Past present and future. A tribute to John R. Vane (1927–2004). *J. Therm. Biol.*, 2006. 31. 208–219.
- CHOPRA, B. – GIBLETT, S. et al.: Cyclooxygenase-1 is a marker for a subpopulation of putative nociceptive neurons in rat dorsal root ganglia. *Eur. J. Neurosci.*, 2000. 12. 911–920.
- CLARK, T. P. – CHIEFFO, C. et al.: The steady-state pharmacokinetics and bioequivalence of carprofen administered orally and subcutaneously in dogs. *J. Vet. Pharm. Therap.*, 2003. 26. 187–192.
- COLLIER, S. – GHOSH, P.: Comparison of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on proteoglycan synthesis by articular cartilage explant and chondrocyte monolayer cultures. *Biochem. Pharm.*, 1991. 41, 1375–1384.
- COOPER, D. M. – HOFFMAN, W. et al.: Refinement of the dosage and dosing schedule of ketoprofen for postoperative analgesia in Sprague-Dawley rats. *Lab animal*, 2008. 37. 6. 271–275.
- COURADE, J. P. – BESSE, D. et al.: Acetaminophen distribution in the rat central nervous system. *Life Sci.*, 2001. 69. 1455–1464.
- FIORUCCI, S. – MELI, R. et al.: Dual inhibitors of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase. A new avenue in anti-inflammatory therapy. *Biochem. Pharm.*, 2001. 62. 1433–1438.
- FORREST, J. B. – CAMU, F. et al.: Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br. J. Anaesth.*, 2002. 88. 2. 227–233.
- HICKFORD, F. H. – BARR, S. C. – ERB, H. N.: Effect of carprofen on hemostatic variables in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 2001. 62. 1642–1646.
- KROGH, A. K. – LEGIND, P. et al.: Exercise induced hypercoagulability, increased von Willebrand factor and decreased thyroid hormone concentrations in sled dogs. *Acta Vet. Scan.*, 2014. 56. 11–16.
- KUKANICH, B. – BIDGOOD, T. – KNESEL, O.: Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, 2012. 39. 69–90.
- KURATA, M. – SASAYAMA, Y. et al.: Mechanism for shortening pt and aptt in dogs and rats—effect of fibrinogen on pt and aptt. *The J. Tox. Sci.*, 2003. 28. 5. 439–443.
- LEES, P. – GIRAUDEL, J. et al.: PK-PD integration and PK-PD modelling of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: principles and applications in veterinary pharmacology. *J. Vet. Pharm. Therap.*, 2004. 27. 491–502.
- LEMKE, K. A. – RUNYON, C. L. – HORNEY, B. S.: Effects Of Preoperative Administration Of Ketoprofen On Whole Blood Platelet Aggregation, Buccal Mucosal Bleeding Time, And Hematologic Indices In Dogs Undergoing Elective Ovariohysterectomy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2002. 220. 12. 1818–1822.
- LIPPI, G. – SALVAGNO, G. L. et al.: Shortened activated partial thromboplastin time: causes and management. *Blood Coagul. Fibrin.*, 2010. 21. 5. 459–63.
- MATHEWS, K. A.: Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. *J. Vet. Emergen. and Crit. Care*, 2002. 12. 89–97.
- McKELLAR, Q. A. – DELATOUR, P. – LEES, P.: Stereospecific pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the dog. *J. Vet. Pharm. Therap.*, 1994. 17. 6. 447–454.
- MITCHELL, J. A. – AKARASERENONT, P. et al.: Selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993. 90, 11693–11697.
- MUELLER, M. M. – BOMKE, B. – SEIFRIED, E.: Fresh frozen plasma in patients with disseminated intravascular coagulation or in patients with liver diseases. *Throm. Res.*, 2002. 107. 9–17.
- MULLINS, K. B. – THOMASON, J. M. et al.: Effects of carprofen, meloxicam and deracoxib on platelet function in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, 2012. 39. 206–217.
- RAHBAR, E. – CARDENAS, J. C. et al.: Trauma, time, and transfusions: a longitudinal analysis of coagulation markers in severely injured trauma patients receiving modified whole blood or component blood products. *Shock*, 2015. 44. 417–425.
- REAGAN, W. J. – REBAR, A. H.: *Platelet disorders. In Textbook of Veterinary Internal Medicine. W. B. Saunders. Philadelphia*, 1995. 1964–1976.
- REMUZZI, G. – MARCHESI, D. et al.: Bleeding in renal failure: A possible role of vascular prostacyclin (PGI₂). *Clin. Neph.*, 1979. 12. 127–131.
- SCHAFER, I. A.: Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Platelet Function and Systemic Hemostasis. *J. Clin. Pharmacol.*, 1995. 35. 209–219.
- TAKETO, M. M.: Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1998. 90. 1609–1620.
- TEN, B. E. – BARTELS, P.: Abnormally short activated partial thromboplastin times are related to elevated plasma levels of TAT, F1+2, D-dimer and FVIII:C. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.*, 2002. 32. 137–142.
- VADEN, S. L. – KNOLL, J. S. et al.: *Blackwell's five-minute veterinary consult: Laboratory tests and diagnostic procedures. Canine & Feline. Willey-Blackwell. Ames*, 2009. 763.

Közlésre ér.: 2016. szept. 23.