

Valg av smertestillende legemidler til hund eller katt med nedsatt nyrefunksjon

Nyrene spiller en viktig rolle i eliminasjonen av mange legemidler. Nedsatt nyrefunksjon kan medføre redusert utskillelse og dermed forlenget halveringstid av legemidler. I hvilken grad nedsatt nyrefunksjon påvirker utskillelse av et gitt legemiddel, blir blant annet bestemt av hvor stor andel av en dose som blir skilt ut uendret over nyrene. I tillegg kan nedsatt nyrefunksjon gi endringer i distribusjonsvolum og proteinbindingsgrad av legemidler, og nedbryting i lever kan også bli påvirket. Samlet sett gjør dette at legemidler som for en stor grad blir skilt ut over nyrene, har en tendens til å akkumulere hos pasienter med redusert nyrefunksjon (1). Dette vil øke risikoen for bivirkninger av behandlingen. Pasienter som har eksisterende kronisk nyresykdom er også predisponerte for nefrotoksisitet. På generelt grunnlag, bør man unngå å gi legemidler med nefrotoksisk effekt og legemidler som blir vesentlig utskilt over nyrene, til pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Dersom legemidler som blir skilt ut over nyrene likevel må administreres til pasienter med nedsatt nyrefunksjon, bør man vurdere å endre doseringsregimet for å kompensere for den reduserte organfunksjonen. Man bør i tillegg ha økt oppfølging i form av hyppig vurdering av nyrefunksjon, og vurdering av legemiddeleffekter eller helst plasmakonsentrasjoner.

De mest brukte smertestillende legemidlene i veterinærmedisin tilhører gruppene opioider og NSAIDs. Opioider kan akkumuleres hos pasienter med betydelig nedsatt nyrefunksjon, på grunn av betydelig ekskresjon via nyrene. Bruk av NSAIDs til pasienter som har redusert blodgjennomstrømming i nyrene, kan føre til skader på nyrefunksjonen. Valg av smertestillende legemidler kan derfor være en utfordring hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

I dette dokumentet omtales gradering av kronisk nyresykdom hos hund og katt, og hvilke metoder man kan bruke for å endre doseringsintervallene ved nedsatt nyrefunksjon. Deretter gis det en oversikt over tilgjengelig informasjon om de mest brukte analgetika til hund og katt, med hensyn på bruk til pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Gradering av nyrefunksjon hos hund og katt

Glomerulær filtrasjonsrate (GFR) er den mest relevante og sensitive indikatoren på samlet nyrefunksjon. Da direkte måling av GFR er noe krevende, bruker man ofte serumkonsentrasjoner av kreatinin som et indirekte mål på GFR. Kreatinin er et biprodukt fra muskelmetabolismen som blir produsert i konstante rater og blir eliminert nesten utelukkende via nyrene. Ved nedsatt nyrefunksjon, vil serumkonsentrasjonen av kreatinin øke og dette tyder på at GFR er redusert. Man må være klar over at dyr med uremi ofte har betydelig muskelsvinn, og at redusert muskelmasse vil gi redusert kreatininproduksjon. Dette gjør at nyrefunksjonen ofte er noe mer redusert enn det som er estimert ut fra kreatinin. Videre vil GFR være redusert med ca. 75 % før man får økte serumnivåer av kreatinin og kliniske tegn på nyreinsuffisiens. Konsentrasjonen av kreatinin i serum blir likevel regnet som tilstrekkelig nøyaktig i klinisk sammenheng, og er brukt som grunnlag for inndeling av kronisk nyresvikt i stadier/alvorlighetsgrader av International Renal Interest Society (IRIS) (2).

Tabell basert på tabell fra IRIS.

Stadium	Plasma kreatinin µmol/l		Kommentarer
	Hund	Katt	
-	< 125	< 140	Risiko for utvikling av CKD
1	< 125	< 140	Ikke-azotemisk Samme nivåer av plasmakreatinin som over, men har i tillegg andre symptomer på nyreforandring (unormal palpasjons- eller røntgenfunn, proteinuri osv.)
2	125 - 179	140 - 249	Mild azotemi
3	180 - 439	250 - 439	Moderat azotemi Kan vise systemiske, kliniske symptomer
4	> 440	> 440	Alvorlig azotemi Har som regel systemiske kliniske symptomer

CKD= Chronic kidney disease

Sentrallaboratoriet, NMBU-Veterinærhøgskolen, kan måle GFR kommersielt. Se informasjon på nettsidene: <http://www.sentrallaboratoriet.no/info.htm>.

Dosering av legemidler ved nyresvikt

Dersom et legemiddel blir eliminert hovedsakelig via andre veier enn nyrene (for eksempel via feces), vil halveringstiden til legemiddelet være lite påvirket av nedsatt nyrefunksjon og dosejustering er ikke nødvendig. Dersom legemiddelet blir hovedsakelig utskilt via nyrene vil clearance og halveringstid være relativt uforandret til GFR er nede på 30 – 40 % av normalnivå. Dette er grunnlaget for anbefalingen at dosetilpasning ved nyresvikt bare er nødvendig når mer enn to tredjedeler av nyrefunksjonen er tapt. Det vil si ved azotemisk nyresvikt (1), IRIS stadium 2-3. Målet med dosejusteringen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, er å opprettholde sammenlignbare plasmakonsentrasjoner av legemiddelet som i hunder med normal nyrefunksjon. Hos dyr med azotemisk nyresvikt kan man endre på doseringsregimet på to måter: Ved å holde doseringsintervallet konstant og redusere dosen, eller ved å holde dosen konstant, men forlenge doseringsintervallet. Eventuelt kan man kombinere disse metodene. Ved å bruke forholdet mellom plasmakreatinin ved nyresvikt og normal plasmakreatinin kan man regne seg fram til et nytt doseringsregime (se ref. (3-5) for detaljer), men dette gir bare et grovt estimat. Den optimale fremgangsmåten for individuell tilpasning av dosering ved nedsatt nyrefunksjon, vil være først å bestemme doseringsregime ved hjelp av denne utregningsmetoden, deretter administrere denne dosen, for så å ta blodprøver og analysere for konsentrasjon av legemiddel i plasma hos pasienten. Dette er imidlertid ressurskrevende og ofte vanskelig gjennomførbart i praksis.

For opioider er det vanligere å titrere doseringen etter effekt, og dermed behandle med laveste effektive dose. Dette er mest gjennomførbart når pasienten er hospitalisert, slik at kompetent dyrehelsepersonell kan ta seg av vurderingen av effekten. Ved behandling av smerte hos pasienter med kroniske tilstander som for eksempel artroser blir det også praktisert titrering av NSAIDs-dosering til den laveste dosering som man mener gir effekt. Dette innebærer ofte at eier selv må ta vurderingen av om pasienten har tilstrekkelig analgetisk effekt av gjeldende dosering eller ikke. Da er det svært viktig at veterinær har gjort eier oppmerksom på hvilke symptomer eieren skal se etter. Noen pasienter med artritt må trolig behandles med analgetika uten opphold for å ha god livskvalitet, mens andre kan ha lengre perioder der plagene er mindre og de kan klare seg uten analgetika. Hos pasienter som fungerer godt på lave doseringer, kan det derfor være hensiktsmessig å seponere behandlingen for å se om dyret får tilbakefall eller ikke. For flere NSAIDs må konsentrasjonen av legemiddel i plasma komme over en terskelverdi for å gi en analgetisk effekt. I slike tilfeller kan det være at den markedsførte doseringen gir god analgetisk

effekt, men at en liten reduksjon i dosering fører til at effekten opphører. Man må derfor være oppmerksom på tilbakefall ved reduksjon av dosen til under markedsført dosering. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, kan det være aktuelt å redusere doseringen på grunn av at redusert GFR kan gi lengre halveringstid. Dette kan medføre høyere plasmakonsentrasjoner av legemiddelet over lengre tid, noe som igjen kan øke faren for bivirkninger.

Opioider

Generelt blir opioider stort sett metabolisert i levera og metabolittene blir skilt ut i urin, men metabolisme og ekskresjonsveier er ikke tilstrekkelig undersøkt for alle virkestoffene i hund og/eller katt. Det er derfor vanskelig å finne spesifikke anbefalinger om bruk av de ulike opioidene til hund og katt med redusert nyrefunksjon.

Plumb angir at alle opioider bør brukes med forsiktighet ved alvorlig nyreinsuffisiens (6). I tabellen under finnes en oversikt over de mest brukte opioidene til dyr, med det som er funnet av relevant informasjon rundt bruk av virkestoffet til hund og katt med nedsatt nyrefunksjon. Det er også tatt med humane anbefalinger (markert med grå skrift). Det er viktig å være klar over at metabolisme og ekskresjon av legemidlene hos dyr kan avvike fra mennesker, så det er usikkert i hvilken grad den humane informasjonen kan overføres til hund og katt.

Humant finnes det spesifikke anbefalinger for doseringer av de ulike opioidene ved ulike grader av nedsatt nyrefunksjon. Det finnes få slike anbefalinger i veterinærmedisinen. Opioider bør generelt doseres individuelt og justeres etter effekt og toleranse. Dersom man velger å behandle en pasient med nedsatt nyrefunksjon med et opioid bør man starte med lavest mulig dose og titrere opp etter effekt og eventuelle bivirkninger.

Legemiddel	Metabolisme	Bruk ved nedsatt nyrefunksjon								
Morfin	Glukoronidering i lever, med utskilling over nyrene (2).	Redusert nyrefunksjon kan gi nedsatt clearance av morfinmetabolitter (glukuronider), men det er ikke vist at denne akkumuleringen har kliniske konsekvenser (3). Ikke tilstrekkelig undersøkt til dyr for å kunne gi gode anbefalinger. Human anbefaling: Bør redusere dosen (reduisert dose eller forlenget doseringsintervall) ved nedsatt nyrefunksjon og overvåke pasientene nøye (7,8)								
Petidin	Humant: En aktiv metabolitt av petidin kan akkumulere ved nedsatt nyrefunksjon (7).	Ingen veterinær informasjon er funnet. Human anbefaling: Ikke anbefalt brukt ved nedsatt nyrefunksjon (7), eventuelt redusere dose og øke doseringsintervall (8).								
Fentanyl		Ingen veterinær informasjon er funnet. Human anbefaling: Redusere dosering ved mild til moderat nedsatt nyrefunksjon, unngå ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (7). Anbefalt som førstehåndspreparat ved behandling av akutte smerter til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (9), og det er angitt at man ikke trenger ta hensyn til nyrefunksjon ved bruk under kortvarige kirurgiske inngrep (8).								
Metadon	Lite kjent om metabolisme hos dyr.	Ingen veterinær informasjon er funnet.								
Butorfanol	Metaboliseres i lever og utskilles hovedsakelig via nyrene som metabolitter (5 % uendret) (6).	Ingen veterinær informasjon er funnet.								
Buprenorfin	Metaboliseres i lever og metabolittene blir skilt ut 70 % i feces og 27 % i urin (6).	Angitt som alternativ til bruk av NSAIDs (eventuelt i tillegg for å redusere dosering av NSAID) ved osteoartritt i hunder (6) og katter (0.01–0.02 mg/kg sublinguallt hver 8–24t) (7) med azotemi. Human anbefaling: Halveringstiden uendret ved nyresvikt, men dosering av buprenorfin ved nedsatt nyrefunksjon er lite undersøkt (8). Er angitt som et førstehåndspreparat ved akutte smerter til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (9).								
Tramadol	Blir metabolisert via flere ulike pathways. Minst en metabolitt er aktiv, men dette er en mindre viktig metabolitt hos hund.	Kan være nødvendig med doseringsjusteringer til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (6). Angitt som alternativ til bruk av NSAIDs ved osteoartritt i pasienter med azotemi (10,11). Samme kilde (10) anbefaler følgende doseringsjustering av tramadol ved nyresvikt hos hund (omregnet til µmol/L): <table border="1" data-bbox="632 1078 2028 1206"> <thead> <tr> <th>Standard-dosering</th> <th>IRIS nivå II (kreatinin 125 -179 µmol/L)</th> <th>IRIS nivå III (kreatinin 180 - 439 µmol/L)</th> <th>IRIS nivå IV (kreatinin > 440 µmol/L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1-4 mg/kg hver 8-12 t.</td> <td>0,5-2 mg/kg hver 12 t.</td> <td>0,5-1 mg/kg hver 12 t.</td> <td>0,5-1 mg/kg hver 24 t.</td> </tr> </tbody> </table> Følgende dosering av tramadol er angitt for behandling av osteoartritt hos katt med kronisk nyresykdom: 2–4 mg/kg PO hver 8–12 time – eventuelt i kombinasjon med NSAID for å redusere doseringen av dette. Studier på hund og katt tyder på analgetiske effekter ved bruk av tramadol ved kroniske smerter, men det er fortsatt et begrenset antall studier slik at grad av effekt er fortsatt uklar (12). Human anbefaling: Dosejustering (forlenget doseringsintervall) er nødvendig ved betydelig nedsatt nyrefunksjon (7,8).	Standard-dosering	IRIS nivå II (kreatinin 125 -179 µmol/L)	IRIS nivå III (kreatinin 180 - 439 µmol/L)	IRIS nivå IV (kreatinin > 440 µmol/L)	1-4 mg/kg hver 8-12 t.	0,5-2 mg/kg hver 12 t.	0,5-1 mg/kg hver 12 t.	0,5-1 mg/kg hver 24 t.
Standard-dosering	IRIS nivå II (kreatinin 125 -179 µmol/L)	IRIS nivå III (kreatinin 180 - 439 µmol/L)	IRIS nivå IV (kreatinin > 440 µmol/L)							
1-4 mg/kg hver 8-12 t.	0,5-2 mg/kg hver 12 t.	0,5-1 mg/kg hver 12 t.	0,5-1 mg/kg hver 24 t.							

NSAIDS

NSAIDs kan ha nefrotoksisk effekt i pasienter med påkjent nyresirkulasjon. Prostaglandiner er viktige for å opprettholde sirkulasjonen i tilfeller der blodsirkulasjonen i nyrene er redusert – for eksempel ved dehydrering, systemisk hypotensjon eller kronisk nyresykdom. Behandling med NSAIDs hemmer denne prostaglandinproduksjonen og dette kan resultere i renal ischemi (13). I tillegg blir mange NSAIDs skilt ut via urin, slik at pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan ha forlenget eliminasjonstid.

NSAIDs hemmer prostaglandinproduksjonen via hemming av enzymene COX-1 og COX-2. Både COX-1 og COX-2 er konstitutivt uttrykt i nyrene og har viktige funksjoner. På grunn av dette er det grunn til å tro at både COX-1- og COX-2-hemmere kan ha negative effekter på pasienter med nedsatt nyrefunksjon, men dette er fremdeles noe omdiskutert.

Den generelle anbefalingen er at man bør være restriktiv med bruk av NSAIDs til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dersom man likevel vurderer det sånn at et NSAID er nødvendig for smertebehandling og opprettholdelse av livskvalitet, er det angitt at man bør behandle med konservative doser og monitorere hyppig for dehydrering, redusert appetitt og økning i BUN eller kreatinin (10). Pasienter med akutt nyresvikt eller raskt progredierende kronisk nyresvikt skal ikke behandles med NSAIDs. Man må sørge for god informasjon til dyreeier om konsekvensene av behandling med et NSAID ved dehydrering, slik at de er spesielt oppmerksomme på dette.

Legemiddel	Metabolisme	Bruk ved nedsatt nyrefunksjon
Meloksikam (hund og katt)	Metaboliseres hovedsakelig i levra (6) og skilles ut 75-80 % via feces og resten via urin (Metacam vet.).	I følge felleskatalogtekster er nedsatt nyrefunksjon angitt som kontraindikasjon for behandling med meloksikam (Flexicam, Loxicom, Metacam vet., RevitaCAM). Se under tabellen for omtale av studier om bruk av meloksikam til katt med nedsatt nyrefunksjon.
Carprofen (hund og katt)	Metaboliseres hovedsakelig i levra og skilles ut ca. 70 -80 % via feces og 10 – 20 % med urin (6).	Særlig oppmerksomhet bør vises ved bruk av carprofen ved behandling av dyr med nyresykdommer (forsiktighetsregel) (Rimadyl vet.)
Firocoxib (hund)	Metaboliseres hovedsakelig i lever og skilles ut via galle og i feces (6).	Bruk til dyr med mistenkt nedsatt nyre-, hjerte- eller leverfunksjon kan innebære økt risiko. Hvis behandling ikke kan unngås, krever disse hundene nøye oppfølging av veterinær. Nyre- og/eller leverforstyrrelser er rapportert i svært sjeldne tilfeller. Det er mulig at en viss andel av slike tilfeller hadde subklinisk nyre- eller leversykdom før behandlingsstart. Derfor anbefales relevante laboratorieprøver for å fastslå utgangsverdier for biokjemiske nyre- eller leverparametere før behandling, og regelmessig prøvetagning også under behandling. (Previcox).
Robenacoxib (hund og katt)	Metaboliseres hovedsakelig i levra, skilles ut 70 % via galle og resten via urin (6).	Bruk til katter og hunder med nedsatt nyrefunksjon eller som er dehydrerte, hypovolemiske eller hypotensive, innebærer økt risiko. Disse dyrene må monitoreres nøye, dersom bruk ikke kan unngås (Onsior). Se under tabellen for omtale av studie på bruk av robenacoxib til hund med nedsatt nyrefunksjon.
Mavacoxib (hund)	Skilles hovedsakelig ut via galle (6).	Nedsatt nyrefunksjon er angitt som kontraindikasjon (Trocoxil).
Cimikoksib (hund)	Den viktigste metabolitten, demetylert cimikoksib, elimineres hovedsakelig i feces via gallen og, i mindre grad, i urinen. Glukoronidkonjugatet av demetylert cimickoksib elimineres i urinen (Cimalgex).	Behandling av dehydrerte, hypovolemiske eller hypotensive dyr bør unngås, pga. økt risiko for nyretoksisitet (Cimalgex).
Tepoxalin (hund – ikke markedsført i Norge)		Se under tabellen for omtale av studier på bruk av tepoxalin til hund med kronisk nyresvikt.
Paracetamol		Paracetamol kan være aktuell å bruke til behandling av kroniske smertetilstander hos hunder med nedsatt nyrefunksjon (6). Kan brukes i kombinasjon med tramadol. Paracetamol er kontraindisert til katt uansett tilstand eller dosering, på grunn av katters reduserte evne til glukuronidering (6). På grunn av at paracetamol ikke er rutinemessig brukt i veterinærmedisin, har man begrenset kunnskap om bivirkningsprofilen. Det kan være potensiale for renale bivirkninger (6). Humant anbefales det dosejustering ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon, men dersom forhåndsregler tas er paracetamol ansett som trygt å bruke ved nedsatt nyrefunksjon og til dialysepasienter (7,8).

Ytterligere omtale av studier gjort på bruk av NSAIDs til hund eller katt med nedsatt nyrefunksjon

Meloksikam

I en retrospektiv studie (14) på katt så man på effekten av langvarig meloksikam-behandling (mer enn 6 mnd) på nyrefunksjon. En gruppe (22 katter) hadde stabil, kronisk nyresykdom på IRIS stadium 1 (8 katter), 2 (13 katter) eller 3 (1 katt) før oppstart av meloksikam-behandlingen. Doseringen var i oppstartfasen 0,05 mg/kg, men den ble etter hvert titrert ned til laveste effektive dose. Median dose på langvarig vedlikehold var 0,02 mg/kg/dag. Man kunne ikke finne negative effekter på nyrefunksjonen av meloksikam-behandlingen i noen av gruppene (med eller uten kronisk nyresykdom). Forfatterne legger vekt på at kattene som ble behandlet hadde stabil kronisk nyresykdom i 1-2 måneder før man startet meloksikam-behandlingen, og at man behandlet bakteriell urinvegsinfeksjon, hypertensjon i nyrene og periodontal sykdom før meloksikam-behandlingen startet opp. Det gjøres oppmerksom på at denne studien ble gjennomført av Boehringer Ingelheim, som er produsent av Metacam. Det er en retrospektiv studie av kliniske tilfeller som gjør at det er flere faktorer som ikke er kontrollerte. Utvalget av katter kan også påvirke resultatene. Blant annet var det bare katter som hadde «omhyggelige» eiere som ble tatt med i studien. Laveste effektive dosering var kun basert på eiers egen vurdering av den smertestillende effekten, ved observasjon av kattens adferd i hjemmemiljøet. Samme gruppe forfattere har senere publisert en artikkel til der de følger de samme kattene i en lengre periode (ut over de 6 mnd) (15). De mener å konkludere med at mange katter med *stabil, godt ivaretatt kronisk nyresykdom* ikke ser ut til å ha forkortet levetid etter langtidsbehandling med meloksikam. Ved inklusjon i studien hadde de fleste IRIS grad 1 eller 2, bare 5 katter hadde IRIS grad 3.

Robenacoxib

I en studie ble det undersøkt hvilken innvirkning mange ulike faktorer, deriblant nedsatt nyrefunksjon, hadde på kinetikken av robenacoxib i hund (14). Man fant ingen tegn på sammenheng mellom avvikende nyreparametre og endret kinetikk, men det er viktig å være oppmerksom på at et eksklusjonskriterie var «alvorlig sykdom i nyrene som kunne påvirke evalueringen av responsen på robenacoxib-behandlingen». Det vil si at hundene som var med i studien stort sett hadde normale eller moderat påvirkete nyreverdier. Forfatterne skriver også at

resultatene ikke utelukker at alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan påvirke robenacoxib-konsentrasjonene ved langtidsbehandling av hund.

Tepoxalin

I en studie (14) (sponset av Merck Animal Health) undersøkte man effekten av tepoxalin på nyrefunksjonen ved behandling av hunder med kronisk nyresvikt. 16 hunder med stadium 2 eller 3 (IRIS) av kronisk nyresykdom ble inkludert i studien, og hundene ble behandlet i inntil 7 måneder med markedsført dosering til normale hunder. En hund fikk akutt forverring i nyrefunksjonen (fra stadium 2 til 3) i løpet av første uke med behandling. Behandlingen ble avsluttet og hunden var stabil på stadium 3 i to måneder før den ble progressivt verre. Forfatterne av artikkelen mener at resultatene fra studien indikerer at tepoxalin kan brukes for behandling av smerte relatert til osteoartritt hos hunder med IRIS-stadium 2 og 3 av kronisk nyresykdom – såfremt de blir tilstrekkelig overvåket.

Sammendrag

Man bør være restriktiv med all legemiddelbehandling av hunder og katter med nedsatt nyrefunksjon. Spesielt gjelder dette behandling med legemidler som blir eliminert i betydelig grad over nyrene (for eksempel opioider) eller legemidler med potensielt nefrotoksiske effekter (NSAIDs ved bruk til dyr med påkjent nyresirkulasjon). Likevel vil det være tilfeller der det er nødvendig med smertebehandling av hensyn til dyrevelferd. Det er lite litteratur på dette området i veterinærmedisinen, men basert på den informasjonen som finnes, kombinert med humane anbefalinger, kan det se ut til at buprenorfin og tramadol er de mest aktuelle opioidene ved smertebehandling av hund og katt med nedsatt nyrefunksjon.

For NSAIDs er den generelle anbefalingen at man bør være restriktiv med bruk av legemidler av denne gruppen til hunder og katter med nedsatt nyrefunksjon. Dersom man likevel vurderer det som nødvendig av dyrevelferdsmessige grunner å behandle med NSAIDs, må man titrere ned til lavest effektive dosering og overvåke pasienten hyppig. Man må informere eier om økt fare for bivirkninger dersom pasienten blir dehydrert.

Referanser

1. Bartges J, Martin-Jimenez T. Drug therapy with renal failure. I: Bartges J, Polzin DJ, eds. Nephrology and Urology of Small Animals. 1 ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2011. 386-90.
2. International Renal Interest Society. IRIS Staging of CKD(modified 2013). <http://www.iris-kidney.com/downloads/N378.008%20IRIS%20Website%20Staging%20of%20CKD%20PDF.PDF>
3. Evans RJ. Prescribing in renal impairment. I: Bishop Y, ed. The veterinary Formulary. 6 ed. London: Pharmaceutical Press, 2005. 119-20.
4. Riviere JE. Pharmacokinetics. I: Riviere JE, Papich MG, eds. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 9 ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2009. 47-73.
5. Lefebvre HP, Braun JP, Toutain PL. Drug prescription in renal-impaired dogs. Revue Méd Vét 1996; 147: 757-82.
6. Plumb DC. Plumb DC, ed. Plumb's Veterinary Drug Handbook. 7 ed. Stockholm, Wisconsin: Pharma Vet Inc., 2011.
7. Lexicomp via RELIS. http://www.relis.no/Aktuelt/Arkiv/2013/Valg_av_smertestillende_legemidler_hos_personer_med_nedsatt_nyrefunksjon (15-3-0013).
8. Ashley C, Currie A. Ashley C, Currie A, eds. The Renal Drug Handbook. Oxford: Radcliffe Publishing, 2009.
9. Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. Anaesth Intensive Care 2005; 33: 311-22.
10. Trepanier LA. Drug dose adjustment for disease. <http://www.canwestconference.ca/PDF/speakers/Companion%20Animal%20Sessions/Dr.%20Laurien%20Trepanier/Drug%20Dose%20Adjustment.pdf>
11. Korman RM, White JD. Feline CKD: Current therapies - what is achievable? J Feline Med Surg 2013; 15 Suppl 1: 29-44.
12. Kukanich B. Outpatient oral analgesics in dogs and cats beyond nonsteroidal antiinflammatory drugs: an evidence-based approach. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2013; 43: 1109-25.
13. Chew DJ, Dibartola SP, Schenck PA. Chew DJ, Dibartola SP, Schenck PA, eds. Canine and Feline Nephrology and Urology. 2 ed. St.Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2011.
14. Gowan RA, Lingard AE, Johnston L, Stansen W, Brown SA, Malik R. Retrospective case-control study of the effects of long-term dosing with meloxicam on renal function in aged cats with degenerative joint disease. J Feline Med Surg 2011; 13: 752-61.
15. Gowan RA, Baral RM, Lingard AE, Catt MJ, Stansen W, Johnston L, et al. A retrospective analysis of the effects of meloxicam on the longevity of aged cats with and without overt chronic kidney disease. J Feline Med Surg 2012; 14: 876-81.