

# STRATEGIJE ZA LIJEČENJE KRONIČNE BOLI U PASA

---

**Marinović, Marijana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:952333>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-10**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -  
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET

Marijana Marinović

**STRATEGIJE ZA LIJEČENJE KRONIČNE  
BOLI U PASA**

Diplomski rad  
Zagreb, 2022.

Ovaj rad izrađen je na Klinici za Kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Predstojnik: prof. dr. sc. Dražen Vnuk

Mentor: doc. dr. sc. Andrija Musulin

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. doc. dr. sc. Andrija Musulin
2. dr. sc. Ivan Butković
3. izv. prof. dr. sc. Ozren Smolec
4. doc. dr. sc. Denis Cvitković (zamjena)

*Zahvaljujem se, u prvom redu, svom mentoru doc. dr. sc. Andriji Musulinu na ukazanom povjerenju prilikom sudjelovanja u izradi ovoga rada, na strpljenu, stručnim savjetima, objašnjenjima i podršci.*

*Veliku zahvalnost dugujem dr. med. vet. Marinu Mirčeti koji mi je omogućio sudjelovanje u kliničkom radu u svojoj ambulanti i od kojeg sam naučila mnogo toga tijekom zadnjih godina svog školovanja.*

*Najveću zaslugu za sve ono što sam postigla pripisujem svojim roditeljima i sestrama koji su tijekom cijelog obrazovanja bili neizmjerne podrška i glas razuma koji mi je uvelike pomogao i u konačnici omogućio da ostvarim ono o čemu sam sanjala kao djevojčica. Bez vas ovo ne bi bilo moguće.*

*Na kraju se želim zahvaliti svim svojim prijateljicama, prijateljima, kolegama i kolegicama koji su tijekom svih 6+ godina studiranja bili podrška i ljudi s kojima sam dijelila nezaboravne trenutke.*

*Veliko vam HVALA svima!*

## POPIS KRATICA

1. 5 – HT – serotonin
2. CBD – *eng. Cannabidiol*, kanabidiol
3. COX – ciklooksigenaza
4. GABA – gama aminomaslačna kiselina
5. HCN – hiperpolarizacijski aktivirani kanali s cikličkim nukleotidom
6. NE – norepinefrin
7. NMDA - N-metil-D-aspartat receptor
8. NSPUL – nesteroidni protuupalni lijekovi
9. SSRI – *eng. selective serotonin reuptake inhibitors*, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina
10. SŽS – središnji živčani sustav
11. TCA – triciklički antidepresivi
12. THC – tetrahidrokanabinol
13. CBPI – Canine Brief Pain Inventory

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
1.1. Svrha i ciljevi rada .....	2
<b>2. BOL.....</b>	<b>3</b>
2.1. Definicija boli.....	3
2.2. Klasifikacija boli .....	3
2.2.1. <i>Anatomska</i> .....	3
2.2.2. <i>Etiološka</i> .....	3
2.2.3. <i>Klasifikacija s obzirom na intenzitet boli</i> .....	4
2.2.4. <i>Klasifikacija s obzirom na trajanje boli</i> .....	5
2.2.5. <i>Patofiziološka</i> .....	6
2.3. Bolni put i nocicepcija.....	7
<b>3. KRONIČNA BOL.....</b>	<b>9</b>
3.1. Definicija.....	9
3.2. Terapijske implikacije.....	10
3.3. Kronična upalna bol .....	12
3.4. Bol uzrokovana karcinomom.....	13
3.5. Neuropatska bol .....	14
<b>4. LIJEČENJE KRONIČNE BOLI .....</b>	<b>17</b>
4.1. Farmakološko .....	17
4.2. Fizikalne metode .....	25
4.3. Alternativne metode .....	27
4.4. Intervencijske metode .....	29
<b>5. BUDUĆNOST LIJEČENJA.....</b>	<b>32</b>
<b>6. SAŽETAK .....</b>	<b>36</b>
<b>7. SUMMARY .....</b>	<b>37</b>
<b>8. LITERATURA.....</b>	<b>38</b>
<b>9. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>45</b>

## 1. UVOD

Višedimenzionalni pristup problematici, koja god ona bila, predstavlja u sebi određene izazove. Isto tako, može i promijeniti određene stavove koji su dugo vremena bili petrificirani i, kao takvi, prihvaćani upravo zbog jednodimenzionalnosti promatranja problema. Drugačiji pogled često može baciti novo svjetlo te promijeniti naša viđenja. Upravo je permanentno propitkivanje, neki bi rekli revizionizam ili rušenje uvriježenih stavova, temelj znanstvene djelatnosti u pokušaju izgradnje cjelovite slike.

Kronična bol je vrlo čest i, nerijetko, kompliciran klinički problem koji, prije svega, uvelike utječe na pacijentov funkcionalni status i, općenito, na njegovu kvalitetu života. Ona psu može stvoriti ozbiljan stres i uvelike smanjiti radost koja proizlazi iz života. Za razliku od akutne boli, koja je obično poprilično očita, kronična bol je često podmukla te je pas može tolerirati dugo vremena prije nego vlasnici primjete neke od simptoma. Uz često prisutan osjećaj nelagode, dolazi do smanjene mobilnosti i sposobnosti izvođenja normalnih dnevnih sktivnosti. S obzirom da uzroci kronične boli u pasa mogu biti mnogobrojni te da psi nastoje sakriti bol, često pokazujući samo suptilne fizičke ili bihevioralne promjene, do točne dijagnoze doći ćemo samo uz pažljiv i pravilan odabir metode dijagnostike. Dijagnostika kronične boli može biti otežana zbog toga što psi obično ne pokazuju simptome povezane s akutnom boli kao što su vokalizacija, šepanje, promjene u mobilnosti ili neki poznati događaj, kao što je nesreća ili poslijeoperacijska bol. Kronična bol je vrlo individualna, rijetko jednaka među više pacijenata. Najčešće su promjene ponašanja najznačajniji pokazatelj problema. Tako, inače proždrljiv pas, može naglo izgubiti želju za hranom, ili inače privržen pas može početi režati, bježati ili se skrivati kad ga pokušamo dotaknuti. Ozbiljna kronična bol može potaknuti depresiju i anksioznost pasa, baš kao i ljudi. Pas postaje primjetno povučeniji, pospaniji i rijetko traži interakciju ili kontakt s vlasnikom. Čak su i pretjerano lizanje ili suptilne promjene u držanju ponekad pokazatelji boli. U dijagnostici kronične boli ne smijemo zanemariti značaj diferencijalne dijagnostike kako bi došli do prave etiologije, koja je obično vrlo kompleksna i višeznačna, i, prema njoj, formirali uspješan terapijski plan. Stariji psi su mnogo podložniji kroničnoj boli, što njihovi vlasnici mogu okarakterizirati kao normalne promjene u ponašanju



povezane s prirodnim procesom starenja. Međutim, često kod takvih pasa postoji komponenta kronične boli koja ih tjera na naglo usporavanje.

Cilj ovog rada bio je detaljno opisati kroničnu bol, njenu patofiziologiju i načine liječenja iste.

### ***1.1. Svrha i ciljevi rada***

Svrha ovoga rada je pojašnjavanje potrebe, sintezom dosadašnjih viđenja te istraživanja, imajući za cilj pravilno definiranje i klasificiranje kronične boli, radi adekvatnijeg i strukturiranijeg liječenja iste. Dakle, cilj istraživanja jest integracija i supsumiranje dosadašnjih spoznaja i metoda radi rane dijagnostike ali i konačne kurative.

## **2. BOL**

### ***2.1. Definicija boli***

Bol možemo okarakterizirati kao neugodan individualan osjećaj kojeg svatko doživljava i podnosi drugačije. Bol, primarno tjelesni osjet izazvan podražajima receptora za bol, koji zajedno s odgovarajućim višim dijelovima živčanog sustava osiguravaju prijam „biološkog alarma“ namijenjenog zaštiti jedinke od štetnih vanjskih utjecaja ili opasnih zbivanja u tijelu. Predstavlja kompleksni osjet, kombiniran s osjetima dodira, pritiska, temperature, dubokog i visceralnog osjeta.

### ***2.2. Klasifikacija boli***

Ključni sustav klasifikacije boli u kliničkoj praksi uključuje podjelu prema anatomiji, etiologiji, intenzitetu, trajanju i patofiziologiji boli. Jednodimenzionalni pristup problematici ne uzima u obzir sustavno te sveobuhvatno promatranje kroz prizmu različitih aspekata, odnosno, podslojeva od kojih je ista sazdana. Multimodalni pristup nužan je ne samo za shvaćanje, već i za optimalan plan djelovanja u efektivnom upravljanju boli. Nužna je primjena zasebnih terapijskih intervencija s različitim mehanizmom djelovanja unutar iste ili različitih disciplina usmjerenih na različite mehanizme boli.

#### ***2.2.1. Anatomska***

Sustav anatomske klasifikacije boli opisuje specifičnu regiju ili područje tijela za koje se smatra da doživljava bol. To je često prvi sustav klasifikacije boli korišten s namjerom da se identificira lokacija na tijelu koja doživljava bol. (JENSEN, M. P., 2003.). Zbog specifičnosti pacijenata, odnosno njihove neverbalnosti, čak i anatomska klasifikacija boli prikazuje izazov prilikom dijagnostike. Nerijetko je moguće izvući krive zaključke temeljene na području gdje se bol manifestira, no uzročnik iste nije nužno na datom području.

#### ***2.2.2. Etiološka***

Etiološki sustav klasifikacije boli opisuje uzročni faktor boli. Etiološka klasifikacija boli može biti podijeljena na malignu naspram nemaligne, odnosno, kancerogene i nekancerogene uzroke boli.

Uzročnici bolnih stanja mogu biti vrlo raznoliki i zbog toga je bitno temeljito pristupiti svakom bolnom stanju, odnosno svakom pacijentu. Individualizacija pristupa, kao i traganje za inicijatorom stanja u kojemu se pacijent nalazi, osnovica su i polazišna točka uspješnog tretmana. Diferencijacija razloga nastanka boli, bilo indikativnom metodom ili temeljem iskustva i vještina liječnika, nužni su za dugoročnu uspješnost liječenja. Etiološki čimbenici boli uključuju akutnu ozljedu ili neku osnovnu bolest i/ili stanje. Osnovna bolest ili stanje po prirodi može biti akutna ili kronična. Također, uzrok boli može biti posljedica liječenja osnovne bolesti ili stanja, uključujući kiruršku intervenciju (WURHMAN i COONEY, 2011.)

### **2.2.3. Klasifikacija s obzirom na intenzitet boli**

Sustav klasifikacije s obzirom na intenzitet boli može biti izmjeren vizualnim, numeričkim ili opisnim skalama (JENSEN, M. P., 2003.).

Osim njih, postoje i mnogi drugi načini kojima bi smo mogli procijeniti koliki je zapravo intenzitet boli, no u veterinarskoj medicini je to puno teži zadatak s obzirom na neverbalnost pacijenata s kojima se susrećemo. Zbog toga je i dalje najefektivniji način procjene boli u pacijenta korištenje tzv. skala boli. Neke od njih su *American College of Veterinary surgeons canine orthopedic index*, *Canine brief pain inventory*, *Helsinki chronic pain index*, *Liverpool osteoarthritis in dogs (LOAD)*, *Cincinnati Orthopaedic Disability Index in canines* i druge. Uz pomoć ovih skala doktori veterinarske medicine dobivaju jasniji uvid u intenzitet bolnog stanja i bez prisustvovanja pacijenta.

#### **CANINE BRIEF PAIN INVENTORY**

Jedan cilj u razvoju *Canine BPI* (CBPI) bio je očuvati što je više moguće dimenzionalni format, strukturu predmeta i skaliranje odgovora BPI-ja, koje je široko rasprostranjeno i potvrđeno u studijama na ljudima. CBPI sadrži 4 pitanja koja se odnose na jačinu boli psa, čiji se odgovori mogu koristiti pojedinačno ili u prosjeku kako bi se dobila ocjena jačine boli. Odgovor na ova pitanja koja se odnose na to kako bol ometa normalne aktivnosti pasa mogu se izračunati u prosjeku kako bi se dobio rezultat interferencije boli. Osim toga jedno pitanje o globalnoj kvaliteti života (QOL) nalazi se na kraju upitnika kako bi dobili cjelokupnu procjenu vlasnika o statusu psa. (BROWN i sur., 2009.).

## ***CINCINATTI ORTHOPAEDIC DISABILITY INDEX IN CANINES***

*Cincinatti Orthopaedic Disability Index in Canines* (CODI) je specifičan upitnik koji ispunjavaju vlasnici pasa s ortopedskom bolešću, za mjerenje individualnog funkcionalnog statusa psa (GINGERICH i STROBEL, 2003.). Nakon imenovanja ograničenih aktivnosti, vlasnici su zamoljeni da prioritiziraju pet aktivnosti za koje smatraju da su kod psa najviše ograničene. Svaka se aktivnost ocjenjuje i boduje kao "nema problema" (0), "malo" (1), "prilično" (2), "ozbiljno" (3) ili nemoguće (4) boda. Bodovi se zbrajaju za svih 5 aktivnosti s maksimalnim mogućim ukupnim rezultatom od 20 bodova. Viši rezultati ukazuju na veća funkcionalna ograničenja od nižih rezultata (GINGERICH i STROBEL, 2003.).

## ***HELSINKI CHRONIC PAIN INDEX***

Jednostavan multifaktorijalni opisni upitnik boli na finskom, koji dovodi do indeksa zbrajanjem rezultata 11 pitanja (tj. stavki) koja su bila lako primjenjiva za sve vrste pasa, vlasnika i okruženja i koja su bila značajno različita kod pasa s kroničnim znakovim boli uzrokovane osteoartritisom, u usporedbi sa zdravim, bezbolnim kontrolnim psima, ocijenjen je na Sveučilištu u Helsinkiju (HIELM-BJORKMAN i sur., 2003.). Ta skala nazvana je Helsinki *chronic pain index*. Cilj je odrediti valjanost, pouzdanost i osjetljivost kronične boli ispunjavanjem upitnika na finskom jeziku od strane vlasnika pasa s kroničnim znakovima boli uzrokovane osteoartritisom.

## ***LIVERPOOL OSTEOARTHRITIS IN DOGS***

*Liverpool Osteoarthritis in Dogs* je klinički mjeriteljski instrument koji dovršava vlasnik i koji se može preporučiti za mjerenje osteoartritisa kod pasa. Prikladan je za korištenje, provjeren i ima korelaciju s podacima platforme sile (WALTON i sur., 2013.).

### ***2.2.4. Klasifikacija s obzirom na trajanje boli***

Klasifikacija s obzirom na trajanje boli zapravo predstavlja trajanje vremena u kojem pacijent doživljava bol. S obzirom na trajanje boli postoji osnovna podjela na akutnu i kroničnu bol.

Akutna bol predstavlja kratkotrajnu bol koja nestaje u roku od 3 do 6 mjeseci. Ona je obično povezana s akutnim ozljedama ili traumom i djeluje kao sustav upozorenja u tijelu (WURHMAN i COONEY, 2011.).

Ona je zapravo normalan fiziološki odgovor svakog organizma na štetan podražaj, bio on kemijske, termičke ili mehaničke prirode. Nakon uspješnog rješavanja akutne boli krajnji rezultat je ozdravljenje ili obnova tkiva, ukoliko ista imaju mogućnost regeneracije. Jako je bitno naglasiti da akutnom boli treba upravljati stručno i dosljedno kako se ista nebi pretvorila u kroničan proces, što nije rijedak slučaj ukoliko je u akutnoj fazi zanemarena.

Kronična bol je trenutno definirana kao kontinuirana ili povremena bol koja se nastavlja nakon vremena predviđenog za ozdravljenje tkiva (MONTGOMERY i CONNER BLACK, 2017.). Kronična bol može značajno utjecati na kvalitetu života pacijenta. Traje znatno dulje od akutne boli (>3 mjeseca), može se ponavljati ili je vrlo često povezana s uzrokom boli koji ne može rezultirati ozdravljenjem tkiva. Najčešći kronični problemi u veterinarskoj medicini su različite neoplazije, osteoartritis, oštećenja živaca i ligamenata i drugi. Kronična bol čest je, složen i uznemirujući problem, koji ima značajan utjecaj na društvo i pojedince (FAYAZ i sur., 2016.). Ona se obično javlja kao posljedica ozljede ili bolesti, međutim, to je posebno stanje samo po sebi, a ne samo popratni simptom drugih bolesti. Kronična bol, dakle, ima i svoju taksonomiju i medicinsku definiciju (TRACEY i BUSHNELL, 2009.).

### ***2.2.5. Patofiziološka***

Sustav klasifikacije boli s obzirom na patofiziologiju se temelji na patofiziološkom mehanizmu ozljede tijela koji rezultira boli. Postoje dva glavna fiziološka puta: nociceptivni i neuropatski. Nociceptivna bol je normalan odgovor tijela na ozljedu i može proizaći iz oštećenog tkiva, kao što su unutarnji organi, mišići ili kosti (MONTGOMERY i CONNER BLACK, 2017.). Dvije glavne kategorije nociceptivne boli su somatska i visceralna. Somatska se bol odnosi na ozljede muskuloskeletnog sustava, uključujući kožu, mišiće i kosti (MONTGOMERY i CONNER BLACK, 2017.).

Plitka, odnosno površinska ozljeda somatskog karaktera može nastati jednostavnim rezom na površini kože, dok lom kuka može poslužiti kao jedan od primjera duboke somatske ozljede tvrdih česti. Bol koju povezujemo s ozljedama unutarnjih organa

ili njihovih ovojnica nazivamo visceralnom boli. Neuropatska bol proizlazi iz poremećaja u aktivnosti živaca ili, općenito, nastaje zbog nepravilnog rada živčanog sustava. Ona, nadalje, može biti podijeljena na tri podskupine: simpatički posredovanu, periferalnu i centralnu. Ona mijena osjete i tipična klinička slika bolesti povezanih s neuropatskom boli uključuje osjećaje obamrlosti, peckanje i pojavu trnaca (MONTGOMERY i CONNER BLACK, 2017.).

### ***2.3. Bolni put i nocicepcija***

Bol se može definirati kao neugodno osjetilno ili emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. (MERSKEY i BOGDUK, 1994.) Često ju je teško izmjeriti i točno procijeniti zbog njene subjektivnosti. Međutim, ona je vitalan zaštitni senzorni fenomen esencijalan za preživljavanje. Bol upozorava na pojedinačne patološke povrede na tijelu i, eventualno, dopušta izbjegavanje patogenog uzročnika ili podražaja. Međutim, kad signaliziranje postane nenormalno ili kronično, osjećaj boli postane štetan za jedinku, i fizički i psihološki. Važno je razumjeti da ona nije uvijek povezana s podražajem. Osim toga, možda nema izravne korelacije između percipiranog intenziteta boli i ozbiljnosti oštećenja tkiva. (RINGKAMP i sur., 2017)

Bol se odnosi na svjesno, subjektivno iskustvo ili percepciju osjećaja ili osjeta. (PATEL, N. P., 2010.) Nocicepcija je fiziološka aktivacija živčanih puteva podražajima (štetnim, toplinskim, mehaničkim ili kemijskim) koji su potencijalno ili trenutno štetni. (LEUNG E., 2015.) Propriocepcija je svijest o sebi ili svom dijelu tijela u odnosu na okolinu. (LEE i NEUMEISTER, 2019.) Da bi razumjeli bolni put potreban je kratki opis normalne anatomije i fiziologije osjetilnog sustava.

Aferentni osjetilni živci šalju različite vrste informacija prema mozgu. Krajnji osjetilni organi se sastoje od receptora koji prilagođavaju podražaj, a nalaze se u koži ili tkivima. Razne receptore aktivira njihov podražaj i nastaje električni impuls ili akcijski potencijal unutar osjetilnog živca. Akcijski potencijal je transduciran na tijelo živčane stanice unutar ganglija dorzalnog korijena leđne moždine. Živci sinapse sa živcem leđne moždine koji nosi signal akcijskog potencijala do mozga kroz spinotalamički i spinoparabrahijalni trakt. Moždana mreža prijenosa signala uključuje sinapse unutar parabrahijalne medule oblongate, talamusa, amigdale i limbičkog sustava, i

somatosenzorni korteks. Bolni put počinje na periferiji sa slobodnim završecima primarnih aferentnih neurona čiji periferni terminalni aksoni odgovaraju na različite tipove podražaja i dolazi do transdukcije. (SNEDDON L., 2018.) Primarna aferentna vlakna su klasificirana na temelju njihove brzine provođenja i podražaja koji rezultiraju njihovom aktivacijom. A-beta vlakna su mijelinizirana vlakna velikog promjera, brzo provode podražaje ( $>20$  m/s) i proizvode osjećaj laganog dodira, pritiska ili pomicanja kose. A-delta vlakna su tanka mijelinizirana vlakna koja podražaje prevode na 2 do 20 m/s. C vlakna, dominantna aferentna vlakna u perifernim živcima, su nemijelinizirana vlakna koja prevode podražaj brzinom manjom od 2 m/s. I A-delta i C vlakna mogu odgovoriti na intenzivnu vrućinu, hladnoću, mehaničke i kemijske podražaje i naknadno su prozvana „polimodalna“. (YAM i sur., 2018.) Aktivacija A-delta vlakana izaziva intenzivan, oštar osjećaj trnaca, dok aktivacija C vlakana rezultira tupim, dugotrajnim osjećajem pečenja. Zbog toga što A-delta vlakna provode podražaje većom brzinom od C vlakana, vjeruje se da A-delta vlakna prenose „prvi osjećaj“ boli, dok C vlakna izazivaju peckanje „druge boli“. I A-delta i C vlakna se nalaze u koži i ostalim površinskim organima, dok su C vlakna glavni dobavljači dubokih struktura, uključujući mišiće i zglobove. (YAM i sur., 2018.) Ti osjetilni neuroni, zatim, sinapsiraju u dorzalnom rogu leđne moždine u različitim područjima koja se nazivaju lamine s neuronima drugog reda. (STEEDS, C. E., 2016.) Postoje tri tipa neurona drugog reda. Ti neuroni drugog reda zatim nastavljaju prenositi svoj signal do talamusa preko spinotalamičkog i spinoretikularnog trakta. Talamus obrađuje somatosenzorne informacije, a neuroni unutar talamusa se projiciraju u različite regije mozga uključujući primarni i sekundarni somatosenzorni korteks, inzulu, prednji cingularni korteks i prefrontalni korteks. Korteks je mjesto gdje je integrirana percepcija boli, intenzitet, trajanje, mjesto. (RINGKAMP i sur., 2017) Prijenos boli može se modulirati kroz ovaj put na različitim mjestima. Unutar same leđne moždine prisutni su i ekscitatorni i inhibitorni interneuroni koji mogu modificirati signal boli. Unutar ganglija dorzalnog korijena moduliraju se različiti osjetilni živci. Zapravo, postoji mnoštvo receptora i neurotransmitera kroz cijeli put boli koji moduliraju signal boli, ali su izvan opsega ovog rada.

### **3. KRONIČNA BOL**

Upravljanje boli životinja je postalo značajna etička, ali i ekonomska komponenta u suvremenoj veterinarskoj praksi. U tu svrhu, ugradnja analgetičkih protokola u perioperativnom razdoblju privukla je pozornost i stručnost veterinara. Dokazi koji podupiru specifične anestetičke i analgetske protokole učinkovite u liječenju operativne boli nastavljaju se povećavati. Slično tome, specifični detalji koji leže u osnovi fiziologije i patofiziologije sindroma kronične boli unaprijedili su naše znanje i razloge za liječenje. Kronična bol se u temeljnim aspektima razlikuje od akutne boli. u ovom poglavlju ću pisati o trenutnom razumijevanju procesa i povezanih terapija usmjerenih na liječenje kronične boli u pasa.

#### ***3.1. Definicija***

Kronična bol može biti definirana kao aberantno somatosenzorno procesiranje u perifernom ili središnjem živčanom sustavu koje se održava izvan normalno očekivanog vremenskog tijeka u odnosu na podražaj. Ova definicija, iako korisna, daje samo dio priče. Kronična je bol često podmukla, nejasna i teško ju je točno odrediti. Kronična bol može nastati zbog primarne disfunkcije unutar živčanog sustava.

Zdravstveni radnici teško dijagnosticiraju kroničnu bol, a njezina dijagnoza može biti osobito nedostižna kada je pacijent neverbalan, situacija s kojom se veterinari susreću svaki dan. Da bi se cijenile mehaničke razlike u fiziologiji kronične boli, korisno je ukratko se osvrnuti na put normalne (akutne) ili fiziološke boli (LAMONT i sur., 2000.). Percepcija boli je vrhunac transdukcija prostorno ili vremenski sumiranih podražaja koji utječu na periferne nociceptore. Nociceptori mogu biti specifični za bolne podražaje, ili mogu općenito reagirati na širok raspon mehaničkih, toplinskih, kemijskih ili električnih podražaja. Nociceptivni odgovori prenose se s perifernih mjesta u središnji živčani sustav putem mijeliniziranih (tip A-delta) ili nemijeliniziranih (tip C) vlakana. Neurotransmiteri uključuju tvar P, neurokinin, neurotenzin, glutamat i N-metil-D aspartat (NMDA), među ostalima. Sinapse u dorzalnog rogu lamine leđne moždine mogu se modulirati kroz razne mehanizme prije križanja i uzdizanja na viši dermatome i, u konačnici, do moždanog debla i središta srednjeg mozga. Dodatna obrada propušta signal boli do talamusa prije projekcije na moždanu koru. Osnovne, temeljne razlike od ove sheme koje se javljaju u patofiziologiji



kronične boli proizlaze iz senzibilizacije neurona duž staze (TRANQUILLI W. J., 2022.). Periferna senzibilizacija putem kemikalija proizvodi razaranja stanica („the sensitizing soup“) ili CNS senzibilizacija putem aktivacije glutamata ili NMDA receptorima posredovanih puteva stvara uvjete za razvoj sindroma kronične boli. Druga značajka povezana s patofiziologijom kronične boli povezana je s plastičnošću živčanog sustava. S produljenom aktivacijom puteva boli i pojačanom senzibilizacijom, neuralna plastičnost rezultira degeneracijom i remodeliranjem sinapsi i ganglija s kolateralnim klijanjem među živčanim stanicama. Tako se mogu pojaviti promjene u funkciji neurona, što rezultira stvaranjem tvari koje prenose bol od stanica koje ih prije nisu stvarale. Na primjer, živčana vlakna koja inače prenose proprioceptivnu informaciju (tip A-beta) mogu se promijeniti i početi proizvoditi tvar P, učinkovito pretvarajući ove prethodno bezopasne signale u prijenose boli. Presječeni živci povezani su s indukcijom proizvodnje kolekistokinina (CCK) u aferentnim živčanim vlaknima. CCK posreduje izravni antagonizam analgezije izazvane opioidima, što potencijalno objašnjava nedostatak opioidne učinkovitosti u nekim slučajevima neuropatske boli. Ove morfološke i funkcionalne promjene u živčanom sustavu mogu uzrokovati smanjeni prag boli, pretjeranu aktivaciju puta boli, ektopični iscjedak ili gubitak normalnih inhibitornih procesa. Kronična bol može izazvati abnormalne reakcije iz puta boli koje se mogu opisati kao hiperalgezija (pretjerani odgovor na normalno bolan podražaj) ili alodinija (bol od obično bezbolnog poticaja). Sindromi kronične boli često uključuju senzibilizaciju puta boli kroz NMDA receptor u dorzalnom rogu leđne moždine (POZZI i sur., 2006.).

### ***3.2. Terapijske implikacije***

Bolje razumijevanje patofiziologije povezane s kroničnom boli uvest će izazove u pronalaženje učinkovitih tretmana i posaditi sjeme za njegovanje novih pristupa u ovoj potrazi. Lijekovi koji su učinkoviti za akutnu bol mogu biti od male ili nikakve koristi kada se rabe za sindrome kronične boli. Nasuprot tome, lijekovi s malom dokazanom dobrobiti u liječenju operativne boli mogu imati značajnu učinkovitost u liječenju kronične boli. Dugotrajne terapije, obično pokrenute za sindrome kronične boli, mogu zahtijevati jedinstvene načine primjene kako bi se postigla veća učinkovitost s manje nuspojava. Primjena oralnih, transdermalnih i formulacija analgetika s produljenim otpuštanjem pomogla je u spremnosti klijenata da se pridržavaju davanja lijeka prema smjernicama koje

nudi veterinar. Razlike u vrstama, apsorpcija, metabolizam, eliminacija i terapijski odgovor nalažu da praktičar bude budan u sve većoj bazi podataka biomedicinske literature, posebno pri liječenju neoznačenim ili novim lijekovima. Kombinacije analgetika može ponuditi optimalne terapijske pristupe napadajući bol različitim mehanizmima. Bol blage prirode u početku se liječi s neopioidnim analgeticima (npr. nesteroidni protuupalni analgetici). Nesteroidni protuupalni analgetici dostupni veterinarima uključuju karprofen, etodolak, meloksikam, ketoprofen, derakoksib, tepoksalin, acetaminofen i aspirin. Zbog razlika u spektru inhibicije enzima, učinkovitost među njima može varirati, zahtijevajući da veterinar održava zalihe više od jednog agensa. Svi mogu izazvati nuspojave koje uključuju gastrointestinalne ulceracije i disfunkciju trombocita, pa je važno pridržavati se smjernica doziranja. Preporuča se napraviti vremenski razmak od početnog liječenja prije početka liječenja drugim lijekom. Istodobna primjena kortikosteroida se ne preporučuje. Nesteroidni protuupalni analgetici od nedavno su uključeni u inhibiciju stvaranja radikala dušikovog oksida i, rijetko, u poticanje imunosupresije (BIZZARRI i sur., 2001.) Iako su trenutačno glavno uporište terapije kronične boli, očito je da se još mnogo toga treba naučiti o specifičnim prednostima i nedostacima nesteroidnih protuupalnih analgetika u liječenju specifičnih sindroma. Tramadol je lijek s opioidnim receptorskim djelovanjem, to jest, nije striktno klasificiran kao opioid. Tramadol inhibira unos norepinefrina i serotonina i inhibira aktivnost na NMDA receptor. Visoke doze tramadola mogu izazvati konvulzije (GREENE, S., A., 2010.). Gabapentin također modificira aktivnost NMDA receptora i pokazao se učinkovitim u liječenju neuropatske boli. Nuspojave gabapentina uključuju sedaciju, mučninu i povraćanje. Amantidin, memantin i akamprosot su antidepresivi s niskim afinitetom, ali zamjetnim djelovanjem kao antagonisti NMDA receptora. U ljudi, nuspojave iz ove skupine lijekova uključuju tahikardiju, hipertenziju, gastrointestinalne poremećaje, bubrežnu disfunkciju i respiratorni distres. Drugi korak na ljestvici Svjetske zdravstvene organizacije za liječenje umjerene kronične boli uključuje istovremenu primjenu neopioidnih analgetika (obično nesteroidnih protuupalnih analgetika) i opioida. Opioidi koji se obično koriste za liječenje kronične boli u veterinarskoj medicini uključuju opioidne analgetike (morfij, kodein i fentanil). Opioidni receptori su izraženi na periferiji tijekom upale. Ova aktivacija može biti odraz smanjene aktivnosti kolecistokinina (CCK) povezane s upalnim medijatorima (WIERTELEK i sur., 1992.). Nadalje, A-beta vlaknima,

koja su patološki angažirana za prijenos informacija o boli nakon senzibilizacije u slučajevima alodinije (neuropatske boli), nedostaju opioidni receptori i to može objasniti slabe odgovore na ovu klasu analgetika u ovim stanjima. Kod ljudi koji su dugotrajno primali opioide za liječenje boli dolazilo je do disfunkcije imunološkog sustava karakterizirana inhibicijom aktivnosti prirodnih imunocita ubojica i T-stanica te također inhibicijom aktivnosti fagocita u retikuloendotelnom sustavu, čime se promiče povećana učestalost infekcija. Važno je prepoznati da se na neke vrste boli može bolje reagirati "slabim opioidom" u usporedbi s "jakim opioidom" i da nesteroidni protuupalni analgetik može dati bolji učinak od opioida za neke vrste boli, na primjer, kada je povezan sa spazmom žuči ili uretera. Odabir lijekova prikladnih za liječenje kronične boli prvenstveno ovisi o tipu tretiranog sindroma. Međutim, put primjene analgetika može ponuditi prednosti u određenim okolnostima (TWYLCROSS, R. G., 1999.) Oralni lijekovi nude jednostavan način primjene koji može biti povezan s poboljšanom usklađenošću. Analgetski flasteri (fentanil, lidokain) također mogu pospješiti suradljivost, ali varijacije u primjeni flastera mogu dramatično utjecati na koncentracije koje se postižu u plazmi. Odgovarajuća primjena flastera može rezultirati dugotrajnom terapijom nakon jednog tretmana. Masti (npr. kapsaicin) i gelovi (npr. ketamin) nude nove terapijske pristupe. Izravna lokalna primjena može ublažiti bol u lokalnoj regiji, dok se sustavne nuspojave svedu na minimum. Nefarmakološke terapije za kroničnu bol uključuju masažu, fizikalnu terapiju, akupunkturu i transkutanu električnu stimulaciju živaca. Ovi modaliteti su povezani s poboljšanim protokom krvi u zahvaćena mjesta i s endogenim otpuštanjem analgetičkih tvari, kao što su beta-endorfin i enkefalin. Endogeni opioidi vrše silaznu inhibitornu modulaciju na neuronski prijenos signala boli na razini dorzalnog roga. Također može doći do supresije senzibilizacije u SŽS-u.

### ***3.3. Kronična upalna bol***

Korištenje nesteroidnih protuupalnih analgetika postalo je obilježje terapijskih intervencija za blagu do umjerenu kroničnu upalnu bol u životinja. Inhibirajući proizvodnju COX enzima, ti agensi smanjuju proizvodnju prostanoida. Prostanoidi su medijatori upale i pojačavaju nociceptivni učinak (MALMBERG i YAKSH, 1992.). Hiperalgzičke reakcije na ozljede tkiva prvenstveno se pripisuju učincima COX-2. Neki lijekovi ove klase, na primjer aspirin, mogu inhibirati druge promotore značajne za upalne medijatore kao što su

nuklearni faktor kappa-B. Jedno nedavno istraživanje sugerira da karprofen može djelovati bez inhibicije bilo kojeg COX-1 ili COX-2 enzima, otvarajući mogućnost da neki nesteroidni protuupalni analgetici djeluju kroz djelovanje na druge putove (BRYANT i sur., 2003.). Dvojni inhibitori, kao što je tepoksalin, djeluje kroz inhibiciju oba prostaglandina i leukotrijena. Postoje dokazi koji upućuju na to da dvojni inhibitori imaju dobru analgetsku učinkovitost uz bolju gastrointestinalnu sigurnost (TRANG i sur., 2004.). Nedavni dokazi o starom lijeku, acetaminofenu, ukazuju da njegov mehanizam djelovanja može biti preko jedinice enzima peroksidaze prostaglandina H2 sintaza, s COX inhibicijom koja se javlja na određenim mjestima u SŽS-u (ARNOFF i sur., 2005.). To može objasniti relativno minimalne učinke na gastrointestinalnu sluznicu, funkciju trombocita i bubrežne funkcije.

### ***3.4. Bol uzrokovana karcinomom***

Inicijatorom kronične boli kod pacijenata s timorom može biti i intenzivno liječenje bolesti jednako kao i sama bolest. Kako je u radu već i prethodno rečeno, upravo je diferencijacija navedenog, odnosno identificiranje uzročnika same boli ključan korak za minimiziranje ili pak uklanjanje iste.

Nesteroidni protuupalni analgetici pomažu kod smanjenja upalnih medijatora koji senzibiliziraju bolne putove. Opioidi čine okosnicu liječenja umjerene do jake boli kod raka. Nuspojave vezane uz kroničnu primjenu opioida uključuju povraćanje, disforiju, proljev ili zatvor. Analgezija ovisna o dozi od opioida postiže se potpunim  $\beta$ -agonistima, dok se umjereno ublažavanje boli očekuje od djelomičnog  $\beta$ -agonista buprenorfina. Čini se da je buprenorfin postiže učinkovite razine u plazmi kod mačaka nakon bukalne primjene i kod apsorpcije na sluznicu (ROBERTSON i sur., 2003.).

Terapija jake boli kod raka može uključivati dodatke opioidima i nesteroidnim protuupalnim analgeticima, kao što je infuzija deksmedetomidina, ketamina ili lidokaina. Dodatna sredstva za jaku bol kod raka također mogu uključivati NMDA antagoniste, kao što je amantidin, ili sredstva za smirenje, kao što je acepromazin ili diazepam, za smirivanje disforičnog pacijenta. Za pacijente s rakom kostiju, bisfosfonati su pokazali učinkovitost inhibicijom aktivnosti osteoklasta i bolne resorpcije kosti (VERI i sur., 2007.).

### ***3.5. Neuropatska bol***

Oštećenje živčanog sustava koje je najčešće traumatske prirode glavni je uzročnik boli koju nazivamo neuropatskom.

Sastojci u "senzibilizirajućoj juhi" mogu aktivirati makrofage na mjestu ozljeda živca, što rezultira stvaranjem faktora nekroze tumora ili interleukina-1, tvari koje potiču neuropatsku bol. Značajke neuropatske boli uključuju centralnu senzibilizaciju, centralnu dezinhibiciju (neravnotežu u ekscitatornim i inhibitornim inputima) i fenotipsku promjenu mehanoreceptivnog A-beta vlakna za početak proizvodnje tvari P (MATTHEWS, K. A., 2008.).

Kako tome često i biva u veterinarskoj praksi, zbog prirode bolesti i pacijenata, postavljanje dijagnoze može predstavljati izazov. Sama bol pogoršava se kod simpatičkih odgovora. Znakovi koji na takvu vrstu boli upućuju su znojenje ili vazomotorne aktivnosti.

Uobičajeni scenariji za pojavu neuropatske boli uključuju slučajno podvezivanje živaca (popravlak ingvinalne kile, popravlak prijeloma zdjelice), amputaciju, spinalnu ozljedu pupčane vrpce, poliradikuloneuritis, pankreatitis, upalnu bolest crijeva i dijabetičke neuropatije. Liječenje neuropatske boli često uključuje opioide, ali nisu učinkoviti. Metadon se koristio u liječenju sindroma neuropatske boli jer je učinkovit i na opioidne i na NMDA receptore. Ostali antagonisti NMDA receptora koji se koriste u sindromima neuropatske boli uključuju ketamin i amantadin. Korištene su i sustavne infuzije lidokaina. Deksmetomidin, gabapentin, tramadol, amantadin i amitriptilin su drugi dodaci liječenju neuropatske boli koji se često koriste u veterinarskoj medicini.

Nedavno su antagonisti vaniloidnih receptora dobili pozornost kao molekularno mjesto ciljano za liječenje neuropatske boli. Receptor prolaznog receptorskog potencijala melastatina (TRPM8) jedan je iz skupine ionskih kanala koji posreduju termosenzaciju (hladnoću). Čini se da TRPM8 povećava inhibitornu aktivnost metabotropnih glutamatnih receptora središnjeg živčanog sustava (PROUDFOOT i sur., 2006.).

Potencijalno je baš ove skupina agenata ključ uspjeha kad je riječ o budućim terapijama za neke kronične bolne sindrome. Akupunktura i elektroakupunktura, odnosno nefarmakološke metode terapije, su također učinkovite metode terapije. One djeluju na način da produljuju inhibiciju nociceptivnih podražaja koji se obrađuju u dorzalnog rogu leđne moždine (KARAVIS, M., 1997.).

Ne smije se zanemariti uloga fizičke aktivnosti, fizikalne terapije i prehrane kako bi postigli optimalnu ravnotežu kemijskih supstrata za olakšavanje antinocicepcije kod životinja. Holistički gledano, uspješno liječenje kronične boli temelji se na ponovnom uspostavljanju normalne ravnoteže unutar živčanog sustava, kao i među bezbrojnim drugim funkcijama organizma.

Stanja u veterini koja uzrokuju kroničnu bol su, između ostalih, osteoartritis, kronični pankreatitis, kronični otitis, gingivostomatitis, cistitis, kronična torzija slezene, bol kod tumora i oro-facijalna bol.

Osteoartritis (OA) može doprinijeti ili uzrokovati smanjenu razinu aktivnosti u starijih kućnih ljubimaca, najčešće pasa. U nekim slučajevima vlasnici kućnih ljubimaca primjete smanjenu kvalitetu života svog ljubimca i izaberu eutanaziju, dok u drugim slučajevima osteoartritis možda neće biti jedini razlog za eutanaziju, ali može pridonijeti odluci vlasnika da ne liječi drugu popratnu bolest. Kao veterinari, možemo učiniti mnogo u pogledu smanjenja boli prilikom starenja kućnih ljubimaca jednostavnim zahvatima i edukacijom vlasnika. Ove će prilagodbe kućnim ljubimcima omogućiti duži i, što je još važnije, kvalitetniji život. OA može zahvatiti bilo koji zglob, uključujući kukove, laktove i koljeno, ali i vertebralne zglobove, karpalne zglobove, tarzalne zglobove pa i metakarpofalangealne i metatarzofalangealne zglobove (FRANKLIN i sur., 2009.). Najčešće se javlja kod velikih i divovskih pasmina pasa, iako se ozbiljniji klinički znakovi OA mogu razviti kod svih oblika, veličina i pasmina pasa i mačaka, naročito u starijoj životnoj dobi. Kako su kućni ljubimci postali važan dio obitelji u modernoj kulturi, tako i vlasnicima kućnih ljubimaca postaje sve važnije da životinjama bude udobno, da su pokretne i da ne osjećaju bol tijekom cijelog života.

Kronični pankreatitis je bolest koja se pojavljuje kod pasa. Do nedavno se vjerovalo da je akutni pankreatitis mnogo češći od kronične bolesti ove vrste. Međutim, nedavno je otkrivena vrlo visoka prevalencija kroničnog pankreatitisa u pasa s jakom pasminskom predispozicijom. Posljedična povećana klinička sumnja povećava njegovu dijagnozu kod živih životinja, potvrđujući njegovu kliničku važnost. Prepoznavanje ove bolesti je važno jer posljedice i akutnog i kroničnog pankreatitisa mogu imati značajan učinak na kvalitetu života psa i, ukoliko se prepoznaju, često se mogu učinkovito liječiti.

Kronični otitis je također jedno od podcijenjenih bolnih stanja veterinarskih pacijenata. Najčešće nastaje kao posljedica zanemarene akutne upale uha. Kronična upala dovodi do ulceracije sluznice i propadanja epitelne obloge. Lamina proprija zadeblja, kao odgovor na upalu, a kako se vaskularizacija povećava, stvara se edem i granulacijsko tkivo. Kako otitis s vremenom postaje kroničniji, lamina proprija se mijenja i u njoj se mogu razviti vezivno tkivo i koštane spikule (LITTLE i sur., 1991.). Sve te promjene životinji uzrokuju, često jaku, bol.

Kronični gingivostomatitis u pasa je upalni sindrom usne šupljine koji, liječenjem i kontrolom popratnog parodontitisa, u većini slučajeva završava izlječenjem. Međutim, to stanje često biva zanemareno i neliječeno od strane vlasnika i veterinara, kao i ostale ovdje navedene bolesti, životinji može prouzročiti jaku i dugotrajnu bol.

Upala mokraćnog mjehura se često susreće kod pasa i mačaka. Kod pasa je najčešće povezana s bakterijskim infekcijama mokraćnog sustava. Najčešći uzrok cistitisa kod mačaka je mačji urološki sindrom, koji obično nije uzrokovan bakterijama (FINCO, D. R., 1977.). Cistitis može biti zarazan i nezarazan. Primjer nezaraznog cistitisa je onaj koji je izazvan terapijom ciklofosamidom. Neophodno je primijeniti odgovarajuće dijagnostičke postupke za razlikovanje zaraznog od nezaraznog cistitisa kako bi se osigurao odgovarajući terapijski režim.

Torzija slezene relativno je neuobičajena pojava i obično se smatra sekundarnom u odnosu na proširenje i zavrnuće želuca. Izolirana primarna torzija slezene (akutni i kronični oblici) javlja se rijetko i njena etiologija je slabo shvaćena, ali uglavnom oboljevaju velike pasmine pasa s dubokim prsima. Primarnu torziju slezene teško je dijagnosticirati zbog nespecifičnih i, ponekad, kroničnih ili povremenih kliničkih znakova (HURLEY i STONE, 1994.).

## 4. LIJEČENJE KRONIČNE BOLI

### 4.1. Farmakološko

Terapija lijekovima trebala bi se idealno temeljiti na mehanizmima koji leže u pozadini kronične boli, na primjer, upotreba nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSPUL) za liječenje upalne boli. Nažalost, točna patologija u pozadini slučaja često nije poznata. Povremeno će, dakle, biti potrebna terapijska ispitivanja i vlasnike treba savjetovati da određena terapija može ili ne mora biti učinkovita. Terapijska ispitivanja obično se sastoje od primjene lijeka 2 do 4 tjedna, kao i kod mnogih lijekova početni učinci mogu biti spori (LASCELLES i sur., 2008.). Samo po sebi je jasno da liječenje kronične boli lijekovima ima tendenciju da se daje kroz dulje razdoblje. Moguće je da to može dovesti do varijacija u farmakokinetici lijeka tijekom vremena (MIYAKE i sur., 1990.) i tako je moguće da će doze trebati prilagoditi kako bi se održala učinkovitost lijeka ili riješile promjene u procesu osnovne bolesti. S obzirom na širok raspon terapija koje se predlažu za liječenje kronične boli i opći nedostatak dokaza koji se odnose na njihovu upotrebu, može biti teško odlučiti koji lijek kada primijeniti.

Koncept koji humana medicina često koristi za rješavanje ovog problema su "ljestve boli" koje je uvela Svjetska zdravstvena organizacija 1987. za liječenje boli od karcinoma. Ljestve imaju tri koraka, počevši s NSPUL ili paracetamolom, zatim dodatak slabih opioida (npr. kodein) i konačno njihova supstitucija jakim opioidima (npr. morfij). Pomoćni lijekovi, kao što su antikonvulzivi, mogu se dodati u bilo kojoj fazi ako se smatra da mogu biti prikladni. Ova shema je usvojena i prilagođena za druga bolna stanja (VARGAS-SCHAFFER G., 2010.) uključujući kroničnu i akutnu bol – u potonjem slučaju često počevši na vrhu ljestve i pomak prema dolje nakon što je bol kontrolirana.

### ***NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI***

Većina stanja koja uzrokuju bol imaju upalnu komponentu. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPUL) glavni su oslonac za liječenje kronične boli, kao i za perioperativnu upotrebu. NSPUL treba koristiti zbog njihovih središnjih i perifernih učinaka kod pasa i mačaka, nakon razmatranja čimbenika rizika. Nema naznaka da je bilo koji od veterinarski odobrenih nesteroidnih protuupalnih lijekova povezan s bilo kojom



većom ili manjom učestalošću ili prevalencijom štetnih događaja (KUKANICH i sur., 2012.). Veterinarski odobreni NSPUL za pse i mačke pokazali su se prihvatljivo sigurnim, za razliku od neodobrenih NSPUL-a, kao što su ibuprofen i naproksen koji služe za ljudsku upotrebu. Nuspojave povezane s primjenom NSPUL u pasa i mačaka mogu se smanjiti odgovarajućom upotrebom lijeka. Iako ukupna incidencija i prevalencija toksičnosti povezana s NSPUL nije poznata, čini se da je vrlo niska u odnosu na broj doza (MONTEIRO-STEAGALL i sur., 2013.). Od štetnih događaja povezanih s NSPUL, gastrointestinalna toksičnost je najčešća. Klinički znakovi povezani s gastrointestinalnom toksičnošću NSPUL kod pasa uključuju povraćanje, proljev i nedostatak apetita. Iako je malo vjerojatno, moguće je da se erozije i čirevi pojave prije bilo kakvih kliničkih znakova. Studije pokazuju da nesteroidni protuupalni lijekovi koji štede ciklooksigenazu (CoX)-1 smanjuju učestalost gastrointestinalnih lezija, iako kod CoX-2 više selektivni inhibitori zapravo mogu proizvesti više nuspojava kada je želučana šteta već prisutna. (GOODMAN i sur., 2009.). Vodeći čimbenici rizika upotrebe NSPUL povezani s perforacijama gastrointestinalne sluznice su netočno doziranje, istodobna primjena s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili kortikosteroidima i nastavak upotrebe unatoč gastrointestinalnim znakovima ili anoreksija. Znakovi gastrointestinalne toksičnosti obično se pojavljuju unutar 2-4 tjedna, ali se mogu pojaviti bilo kada (ROBERTSON, S., A., 2008.). Važno je da veterinari obavijeste vlasnike kućnih ljubimaca o čimbenicima rizika toksičnosti NSPUL. Još jedna važna nuspojava povezana s NSPUL-ima je nefrotoksičnost. Kada se prije anestezije daje zdravim psima s kontroliranom umjerenom hipotenzijom nema negativnog učinka na funkciju bubrega. Međutim, budući neki psi razviju promjene u bubrežnim parametrima, važnost održavanja stanja normotenzije tijekom anestezije smatra se najvažnijim kada se koriste preoperativni nesteroidni protuupalni lijekovi. Preoperativna primjena kod pasa je bolje djelotvornosti od postoperativne primjene.

Ukoliko intravenozni pristup nije moguć i normotenzija se ne može sa sigurnošću postići, preporučuje se ograničavanje upotrebe NSPUL za postoperativnu primjenu. Idiosinkratična hepatocelularna nekroza zabilježena je s različitim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, ali ostaje iznimno rijetka, samo 1,4 slučaja na 10 000 pasa (0,052%), a obično se javlja između 2. i 4. tjedna nakon početka liječenja. Već postojeći povišeni jetreni enzimi nisu faktor rizika (KUKANICH i sur., 2012.). Idiosinkratična

hepatocelularna nekroza nije prava toksikoza nego prije intrinzična, nasljedna reakcija na molekulu koji se administrira. Visoko selektivni NSPUL za CoX-2 uzrokovali su odgođeno zacjeljivanje kostiju kod kunića i na modelima glodavaca, a jedna studija na psima pokazala je odgođeno cijeljenje eksperimentalnih tibijalnih osteotomija nakon dugotrajnog korištenja NSPUL (OCHI i sur., 2011.). Ta posebna studija možda nije klinički relevantan model. Druga studija izvijestila je da je normalno zacjeljivanje tkiva brzo ponovno uspostavljeno nakon povlačenja NSPUL-a. Nadalje, od 299 pasa koji su primali derakoksib, karprofen i firokoksib nije prijavljen ni jedan slučaj odgođenog cijeljenja prijeloma ili prijeloma koji nisu srasli. Konačno, nema klinički značajnog krvarenja pri uporabi veterinarskih NSPUL (MONTEIRO-STEAGALL i sur., 2013.).

### ***LOKALNA ANESTEZIJA***

Ovo je jedina klasa lijekova koja osigurava potpunu analgeziju. Ukupnost dokaza u studijama na ljudima i životinjama otkrivaju predvidljive analgetske i anestetičke učinke lokalnih anestetika koji štede lijekove. Osim toga, navodi se da lokalni anestetici imaju antimikrobna i imunomodulatorna svojstva i da mogu umanjiti postoperativna maladaptivna bolna stanja. Čini se da ne odgađaju cijeljenje tkiva. Lokalni anestetici mogu se primijeniti izravno na mjestu jednostavnog reza ili na određeni živac kako bi se osigurala analgezija velike regije (ili područja). Lokalni anestetici smatraju se sigurnima, nuspojave su općenito zapažene kod primjene vrlo visokih doza ili kod nepažljive intravenozne primjene (osobito bupivakaina).

### ***$\alpha$ -2 ADRENERGIČKI AGONISTI***

Korišteni zajedno, opiodi i  $\alpha$ -2 adrenergički agonisti imaju visoko sinergistički učinak za sedaciju i analgeziju.  $\alpha$ -2 agonisti imaju raznovrstan profil doziranja. To omogućuje da niske ili čak i mikrodoze u kombinaciji s opioidima budu klinički korisne i minimiziraju kardiovaskularne učinke. Kliničari bi trebali imati na umu da se kardiovaskularne nuspojave javljaju čak i uz vrlo niske doze  $\alpha$ -2 adrenergičkih agonista, da će učinak niže doze trajati kraće i da analgetsko djelovanje traje kraće od sedativnog učinka.

### ***KETAMIN***

Ketamin je antagonist NMDAR-a (N-metil-D-aspartata), a njegovi analgetski i anestetički učinci prvenstveno se pripisuju inhibiciji NMDAR-a (FRANKS i LIEB, 1994.) Ketamin ima učinak ublažavanja boli putem antagonističkih akcija svog receptora N-metil-D-aspartata. Međutim, farmakološki ciljevi ketamina nisu ograničeni na NMDAR. Ketamin stupa u interakciju s nekoliko drugih receptora i ionskih kanala, uključujući dopamin, serotonin, sigmu, opioidne i kolinergičke receptore, kao kao i hiperpolarizacijski aktivirane kanale s cikličkim nukleotidom (HCN). Ketamin obično ima niži afinitet prema ovim receptorima i kanalima u usporedbi s NMDAR-ima. Subanestetička infuzija ketamina stalne brzine kod ljudi sprječava bol (RICHEBE, P., 2005.). Čini se da studije podržavaju sličan klinički učinak kod pasa, iako analgetski učinak ketamina još nije bilo proučavan na mačjem kirurškom modelu. Učinci modificiranja boli i sigurnosni profil subanestetičke doze ketamina opravdavaju njegovu upotrebu kao dio multimodalnog pristupa transoperativnom zbrinjavanju boli, posebice u bolesnika s čimbenicima rizika koji ih mogu predisponirati za bilo pretjerana ili maladaptivna bolna stanja.

### ***SISTEMSKI LIDOKAIN***

Postoje jaki dokazi o sigurnosti i blagotvornim učincima intravenoznog lidokaina na bolove nakon abdominalne operacije (iako ne za druge operacije koje izazivaju somatsku bol) kod ljudi i, vjerojatno, kod konja, uključujući i analgeziju i povratak funkcije crijeva. Intravenozni lidokain šteti anestetik kod pasa i mačaka, ali sadašnji dokazi za modificiranje bolnog učinka kod ovih vrsta ostaje neuvjerljiv. Neki istraživači obeshrabruju korištenje intravenoznog lidokaina kod mačaka zbog negativnih učinaka na kardiovaskularni sustav. Kod pasa su opisane razne formulacije za kombinaciju morfija, lidokaina i ketamina.

## ***TRAMADOL***

Za razliku od ljudi, tramadol kod pasa ima vrlo kratko vrijeme poluraspada (1,7 h) i proizvedene su zanemarive količine opioidnog metabolita M1. Farmakodinamičke studije pokazuju uštedu anestezije i učinak parenteralnog tramadola na modificiranje boli kod pasa. Uvjerljivi dokazi o učinku oralnog tramadola na smanjenje boli, međutim, ostaju nedostižni, a ionako niske razine u plazmi brzo se smanjuju uzastopnom primjenom. Jedna mala studija oralnog tramadola zabilježila je statistički značajan porast mehaničke razine praga kod pasa, ali samo u vremenskim točkama 5 i 6 h (KUKANICH i PAPICH, 2011.). Postoji jedna serija slučajeva koja uključuje korištenje oralnog tramadola u aromatiziranom složenom obliku (droga je inače dosta gorka). Podaci o titraciji doze, toksičnosti i sigurnosti tramadola trenutačno nedostaju i u pasa i u mačaka (RAY i sur., 2012.).

## ***GABAPENTIN I PREGABALIN***

Pregabalin i gabapentin, zajednički gabapentinoidi, jesu prije svega antikonvulzivni lijekovi. U proteklom se desetljeću sve češće se propisuje za bol (JOHANSEN, M. E., 2018.). Gabapentin je strukturni analog GABA-e. Čini se da inhibiranjem smanjuje središnju osjetljivost presinaptičkih kalcijevih kanala u dorzalnom rogu. Njegova učinkovitost je, također, povezana s blokadom natrijevih kanala i uklanjanjem aktivnosti ektopičnog živca. Gabapentin je antikonvulziv s analgetičkim svojstvima koja prvenstveno mogu biti dobivena regulacijom kalcijevih kanala (GUY i sur., 2014.). Zbog svoje učinkovitosti i podnošljivosti, gabapentin se široko koristi kod ljudi s neuropatskom i drugom maladaptivnom boli. Uz objavljena klinička izvješća o slučajevima kod životinja, podaci daju snažno obrazloženje za korištenje gabapentina u pasa i mačaka sa sličnim stanjima. Na temelju jedne objave predložen je interval doziranja od 8-12 sati (VOLLMER i sur., 1986.). Čini se da je primarna nuspojava kod pasa somnolencija (također slučaj kod ljudi), koja se obično rješava privikavanjem pacijenta tijekom nekoliko dana. Gabapentin je izvorno bio na tržištu kao antikonvulzivni lijek, ali je kasnije otkriveno da ima blagotvorne učinke na liječenje neuropatske boli (CRAWFORD i sur., 1987.).

### ***TRICIKLIČKI ANTIDEPRESIVI (TCA)***

Kao klasa, triciklički antidepresivi (TCA) su najučinkovitiji lijekovi za selektivna neuropatska bolna stanja kod ljudi. U pasa postoji samo jedan slučaj gdje je amitriptilin korišten za neuropatske mišićno-koštane bolove.

### ***SELEKTIVNI INHIBITORI PONOVDNE POHRANE SEROTONINA (SSRI)***

Ovi spojevi ispoljavaju svoj učinak povećanjem serotonina sa ili bez norepinefrina u sinaptičkoj pukotini. Bioraspoloživost kod pasa je loša i izostaje klinička učinkovitost (PATEL i sur., 2011.). Važno je naglasiti da mnogi lijekovi i spojevi pojačavaju ekspresiju monoamina ili serotonina. Oprez treba koristiti kad se takva analgetska sredstva koriste se u kombinaciji. Primjeri uključuju tramadol, TCA (uključujući amitriptilin i klomipramin), SSRI, amantadin, metoklopramid, selegilin, amitraz, mirtazapin i trazodon.

### ***ACETAMINOFEN***

Nekoliko je ranih studija otkrilo učinak ublažavanja boli acetaminofena u ortopedskim operacijama pasa i objavljeni su farmakokinetički podaci, dok je isti kontraindiciran kod mačaka. Čini se da literatura ne ukazuje na to da je acetaminofen sklon hepatotoksičnosti kod pasa.

### ***MAROPITANT***

Maropitant je središnji antiemetik indiciran za liječenje akutnog povraćanja pasa i mačaka, koje je često postoperativna posljedica i pridonosi teretu boli. Maropitant djeluje putem blokade vezanja tvari P na receptor neurokinin-1, koji je uključen u obradu boli. Istinski učinak maropitanta na modificiranje boli kod pasa ostaje neizvjestan unatoč studijama na psima koje otkrivaju učinak uštede anestetika i neinferioran učinak u odnosu na morfij u modelu ovariohisterektomije (BOSCAN i sur., 2011.).

### ***BIFOSFONATI***

Bifosfonati se primjenjuju intravenoznom infuzijom, ova klasa lijekova ispoljava antiosteoklastnu aktivnost i može doprinositi ublažavanju boli kod pasa s rakom kostiju. Bisfosfonati, poput pamidronata, inhibiraju aktivnost osteoklasta, koji mogu imati ulogu u boli povezanoj s malignim bolestima kostiju. Dvije studije o primjeni pamidronata kod

pasa pokazale su poboljšanja u kontroli boli (FAN i sur. 2005., 2007.). Otprilike 1·0 mg/kg se daje kao intravenska infuzija tijekom 2 sata, i može se ponoviti svakih 28 dana. Značajno poboljšanje znakova boli se može vidjeti u otprilike 30 do 40% slučajeva s malignitetom kostiju (FAN i sur. 2005., 2007.). U kombinaciji sa standardiziranom palijativnom terapijom, pamidronat nije rezultirao produljenim trajanjem subjektivnog ublažavanja boli, međutim, može rezultirati boljom kvalitetom analgezije. (FAN i sur., 2009).

### ***KORTIKOSTEROIDI***

Kortikosteroidi nisu prvenstveno analgetski lijekovi, ali mogu imati učinak modifikacije boli smanjenjem upale. Njihova korisnost kao analgetska terapija kod pasa i mačaka nije priopćena. NSPUL se naširoko koriste za liječenje nekih oblika kroničnih bolnih sttanja, osobito osteoartritis (LASCELLES i sur., 2005.). Mnogi licencirani NSPUL dostupni su na veterinarskom tržištu, ali nijedan do sada nije dokazano bolji ili sigurniji od bilo kojeg drugog u kliničkim ispitivanjima i odabir se često temelji na osobnim preferencijama, licenciranju i jednostavnosti doziranja (INNES i sur., 2010.).

### ***POLISULFATIRANI GLIKOZAMINOGLIKANI***

Parenteralno primijenjen proizvod polisulfat glikozaminoglikana (PSGAG) ima regulatorno odobrenje za kontrolu znakova povezanih s neinfektivnim degenerativnim i/ili traumatskim artritism sinovijalnih zglobova pasa. Neovisne studije podržavaju PSGAG-ove kao sigurne i učinkovite hondroprotektore s mogućim učincima modificiranja bolesti.

### ***DULOKSETIN***

Duloksetin je dvostruki antidepresiv koji inhibira neuronsko ponovno preuzimanje serotonina (5-HT) i norepinefrina (NE) (WONG i sur., 1993.). Duloksetin je lijek koji je Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila za liječenje posttraumatske depresije, velike depresije i generaliziranog anksioznog poremećaja. Duloksetin je FDA također odobrila za liječenje raznih kroničnih bolnih sindroma, uključujući neuropatsku bol povezanu s dijabetesom, kroničnu mišićno-koštanu bol i fibromialgiju (U.S. Food and Drug Administration, 2008.). Učinkovitost duloksetina u liječenju sindroma kronične boli neovisna je o njegovim učincima na poboljšanje

raspoloženja. Predloženo je više načina na koje duloksetin ublažava bol u modelima akutne boli na životinjama. Sustavno primijenjen duloksetin povećao je spinalne razine NA i 5-HT i aktivirao spinalne 5-HT<sub>2A</sub> ili  $\alpha$ <sub>2</sub>-noradrenergičke receptore u modelu štakora. Duloksetin je također inhibirao neuronske natrijeve struje u leđnoj moždini štakora. Dokazi o perifernom djelovanju duloksetina također su prikazani u studiji koja je pokazala da lokalno supkutano primijenjen duloksetin sprječava kožnu antihiperalgeziju nakon reza kože kod štakora (WANG i sur., 2015.).

### ***NANDROLON***

Androgeni igraju značajnu ulogu u razvoju muških reproduktivnih organa. Testosteron je steroidni hormon i ima bitnu ulogu u razvoju muškog fenotipa i regulaciji reprodukcije mužjaka. Ovaj hormon djeluje na pubertet, plodnost i seksualnu funkciju kod muškaraca (SESSA i sur., 2018.) Anabolički androgeni steroidi (AAS) predstavljaju veliku skupinu sintetskih derivata testosterona, proizvedeni su da povećavaju anaboličke i umanjuju androgene učinke (EVANS, N. A., 2004.). U usporedbi s testosteron propionatom, nandrolon dekanolat posjeduje jake anaboličke učinke, ali slabe androgene učinke. U kliničkoj uporabi, nandrolon se primjenjuje kod opekline, terapije zračenjem, operacija, trauma i raznih oblika anemije (PARDRIDGE, W. M., 1986.). Štoviše, koristi se za liječenje kronične bolesti bubrega i kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji kortikosteroidima, kao i kao dodatak terapiji za stanja karakterizirana negativnom ravnotežom dušika. Anabolički androgeni steroidi klinički su indicirani za liječenje kroničnih bolesti povezanih s kataboličkim stanjem bolesnika, u uvjetima AIDS-a, kronične opstruktivne bolesti pluća, zatajenja jetre ili bubrega, kod karcinoma, te u slučajevima opekline i postoperativnog oporavka (SIMAO i sur., 2015.).

### ***BOTULINUM TOKSIN***

Botulinum toksin se često koristi u humanoj medicini u subspecijalizaciji intervencijske neurologije. Simptomatsko liječenje botulinum toksinom sigurno se koristi za strabizam, blefarospazam, hemifacijalni spazam, spazmatični tortikolis, palatalni tremor, mioklonus u djetinjstvu i spinalni mioklonus (GILADI, 1994.). Manje je izvješća o kliničkoj primjeni botulinum toksina kod pasa i mačaka. Prijavljeni primjeri bili su za

blefarospazam, eksperimentalno kao model za laringealnu disfunkciju kod ljudi i jedno izvješće kod mačke za kongenitalni spasticitet/kontraktura *m. gastrocnemiusa* (MEYER – LINDENBERG i sur., 2003.). Psi su osjetljivi na učinke botulinum toksina, ali su najotporniji na tip C i pokazuju kliničke znakove s tipom A, međutim, tip A treba ili ubrizgati ili dati veliku dozu oralno za izazivanje kliničkih znakova (BARSANTI i sur., 1978.). Incidencija prirodno stečenog botulizma je niska kod pasa u usporedbi s drugim vrstama i moguće je da psi ne apsorbiraju toliko toksina iz crijeva. Intraartikularna injekcija botulinum toksina A smanjuje bol u zglobovima osteoartritičnih pasa (HEIKKILA i sur., 2014.).

## ***4.2. Fizikalne metode***

### ***TOPLINSKA TERAPIJA***

Toplinska terapija podrazumijeva površinsku primjenu topline na specifičan način. Ta metoda liječenja spada u skupinu nefarmakoloških pristupa liječenju kronične boli i podjednako je bitna kao i farmakološki pristup, odnosno, postaje sve popularnija zbog toga što kliničari, kao i vlasnici pacijenata, teže novim načinima za suočavanje s kroničnom boli uz minimalne nuspojave. S povećanjem temperatura tkiva, pojačavaju se metaboličke stope i enzimske aktivnosti. Vazodilatacija i pojačana cirkulacija uklanjaju toksične metabolite, povećavaju migracije bijelih krvnih zrnaca i povećavaju opskrbu kisikom. Naknadno je ubrzano zacjeljivanje tkiva (DRAGONE i sur., 2014.) Toplina, dakle, potiče oslobađanje upalnih medijatora, kao što su histamin, bradikinin i prostaglandini, koji proširuju krvne žile. Na taj način se kod kroničnih bolesnika može znatno umanjiti bolnost. Također, toplinska terapija dovodi do povećanja rastezljivosti fibroznog tkiva. Kolagena tkiva, kao što su tetive, ligamenti, ožiljno tkivo i zglobne čahure, opuštaju se i mogu se izdužiti, povećavajući opseg pokreta zgloba i smanjujući ukočenost (CORTI, L., 2014.) Najčešće indikacije za primjenu ove metode liječenja su upravo kronični procesi kao što su npr. degenerativne bolesti, artroze. Također, primjenjuje se za ublažavanje bolova kod spondiloze, spondiloartritisa i napetosti mišića. Pacijenti s kroničnim osteoartritisom, stvaranjem ožiljnog tkiva kao posljedicom operacije, grčenjem mišića ili s kroničnim ozljedama tetiva, primaju površinsku toplinsku terapiju prije i tijekom istezanja, niza aktivnosti kretanja, masaže, tjelovježbe. Komercijalna pakiranja od



platna grijana u mikrovalnoj pećnici ili grijani vlažni ručnici stavljaju se 15-20 minuta. Vlasnici mogu ponoviti toplinsku terapiju 3-4 puta dnevno (DRAGONE i sur., 2014.).

Važno je naglasiti da je toplinska terapija kontraindicirana kod stanja koja uključuju razne akutne upale, krvarenje, ozljede, odnosno, otvorene rane i kod malignih procesa.

### ***AKUPUNKTURA***

Akupuntura pripada fizikalnim metodama liječenja. Općenito se koristi već više od 4000 godina no u veterinarskoj praksi je to još uvijek relativno nova metoda za borbu s kroničnom boli. Do sada je poznato više od 200 stanja koja se liječe upravo ovom metodom.

Akupunktura uključuje zabadanje malih igala u precizno definiranu površinu tijela, odnosno lokuse ili točke. Ove akupunkturne točke odgovaraju područjima na tijelu koji sadrže visoku koncentraciju perifernih živaca, krvnih žila i limfnog tkiva, i leže duž kanala, ili meridijana, po cijelom tijelu. Svaki meridijan ima specifičnu funkciju i kada stanja, kao što su operacija, bolest, miofascijalno oštećenje ili čimbenici okoliša, poremete protok bioelektrične energije kroz te kanale utječe se na pacijentovu homeostazu. Akupunkturna terapija normalizira homeostazu i potiče samoizlječenje (CORTI, L., 2014.).

Kod pasa i mačaka je opisano 76 akupunturnih točaka, A-shi točke, koje nam govore o patologiji.

### ***ELEKTROTHERAPIJA***

Elektroterapija podrazumijeva uporabu električne struje u terapijske svrhe. Galvanska struja izaziva putovanje iona pri čemu značajnu ulogu igra i putovanje koloidnih čestica. Uslijed stalne težnje iona da idu prema odgovarajućoj elektrodi, oni nailaze na semipermeabilne membrane, mijenjajući osmotski tlak, i utječu na pojačanu difuziju i osmozu. Na taj način se pojačava cirkulacija, izmjena tvari i ishrana tkiva. Povećani međutkivni metabolizam vrlo povoljno utječe na pojačanje funkcije stanica, a kod patoloških stanja potpomaže resorpciju patoloških produkata i ubrzava proces restitucije. Nastanak toplinskog efekta (koji nije značajan) dovodi do hiperemije i bolje sekrecije

pojedinih organa. Indikacije za primjenu elektroterapije uključuju, između ostalog, reumatične i traumatske bolesti zglobova i mišića i bolesti tetiva, tetivnih ovojnica i burzi. Elektroterapija je kontraindicirana kod febrilnih stanja, kaheksije, sklonosti krvarenju, dekompenzacije srca, kod zaraznih bolesti i kod malignih procesa.

### ***4.3. Alternativne metode***

#### ***KANABIS, ULJE KANABIDIOLA I TETRAHIDROKANABINOL***

Kako su proizvodi dobiveni od kanabisa postali dostupniji, veterinari su primjetili sve više slučajeva toksikoze i povećan interes među klijentima za terapijsku upotrebu ovih proizvoda za kućne ljubimce (STILLABOWER, A., 2020.).

Ljekovita svojstva kanabisa, ulja kanabidiola (CDB ulje) i tetrahidrokanabinola (THC) već su dugo vremena poznata i prepoznata te se kod ljudi koriste u različite terapijske svrhe. Legalizacijom proizvoda od kanabisa u popriličnom broju zemalja svijeta ti proizvodi postaju dostupniji i, samim time, traženiji, čak i kao dodatak u liječenju kućnih ljubimaca.

Kanabis je azijska biljka iz obitelji Cannabaceae - obitelji konoplje koja ima žilava vlakna i često se dijeli u visoku labavo razgranatu vrstu (*Cannabis sativa*) i gustu razgranatu vrstu niskog rasta (*C. indica*) (DE BRYNE i sur., 2021.).

Konoplja (*Cannabis sativa*) zakonski je definirana u Sjedinjenim Državama i Europskoj Uniji (EU) kao bilo koji dio biljke kanabisa koji sadrži manje ili jednako 0,3% THC na bazi suhe težine. Konoplja se tradicionalno uzgajala za industrijske potrebe (npr. tekstil, papir, biodizel, građevinski materijali), kao i za prehranu (sjeme konoplje i ulje sjemenki konoplje). Tipično, konoplja sadrži relativno velike količine nepsihaktivnih tvari kanabinoida. U SAD-u konoplja nije zakonski priznata kao dodatak prehrani ni za ljude ni za životinje, niti kao dodatak hrani za životinje, pa su tako označeni proizvodi ilegalno plasirani na tržište (DE BRYNE i sur., 2021.).

Učinci kanabisa na pse promatrani su još od davnina. Tako je u Indiji 1843. irski liječnik po imenu William O'Shaughnessy zabilježio da se konoplja koristi pri tretiranju mnogih bolesti, no nije primijetio njenu upotrebu u Europi.

O'Shaughnessy je započeo vlastita istraživanja kod životinja, davanje „majoona“, arapskog slatkiša od kanabisa, psu i prijavljivanje da ga je „jeo s velikim užitkom“ i postao „smiješno pijan“ (O'SHAUGHNESSY, W. B., 1843.).

Slično, drugom psu su dali „churrus“, smolu nepalske konoplje, a O'Shaughnessy je izvijestio da je postao „glup i pospan, povremeno drijemao, trgnuo se, mahao repom, kao i da je izuzetno zadovoljan; pohlepno je pojeo neku hranu; na poziv je teturao amotamo, a njegovo je lice poprimilo izraz krajnje bespomoćne pijanosti“ (O'SHAUGHNESSY, W. B., 1843.).

Kako bi najbolje objasnili pozitivne učinke kanabisa na tretiranje kronične boli poslužit ćemo se studijom koja prikazuje učinke istog na tretiranje boli kod osteoartritisa. Studija uključuje 24 psa različite dobi, težine, pasmine i spola.

Kriteriji za uključivanje bili su: radiografski dokaz OA (tj. periartikularni osteofiti, nepravilan ili sužen zglobni prostor i subhondralna koštana skleroza), znakovi disfunkcije zglobova povezani s OA (tj. hromost, poteškoće s lijezanjem, stajanjem, penjanjem ili spuštanjem stepenicama, nevoljkost da se skoči ili poteškoće pri skakanju) i na palpaciju bolni zglob(ovi) (DE BRYNE i sur., 2021.).

Važno je napomenuti da su iz eksperimenta isključeni svi psi koji su u zadnja četiri tjedna primili neke od prouupalnih lijekova ili bilo koji drugi analgetik kao i psi koji su bili podvrgnuti nekoj ortopedskoj operaciji.

Psi su promatrani 12 mjeseci i podijeljeni u dvije grupe (CBD i C grupa). Objе grupe su liječene protuupalnim lijekovima, gabapentinom i amitriptilinom. CBD grupa je uz navedene lijekove dobivala i CBD ulje u dozi od 2 mg/kg svakih 12 sati.

Kako bi se procijenila bol i kvaliteta života psa, vlasnici su kontaktirani putem e-pošte i zamoljeni da ispune Canine Brief Pain Inventory (CBPI), validirani upitnik temeljen na numeričkoj ljestvici ocjenjivanja, sadržavao je 11 pitanja o šepavosti psa, raspoloženju i volji za kretanjem, igrom i skakanjem (BROWN I sur., 2008.).

Zaključak ovog istraživanja je da je kvaliteta života znatno poboljšana, odnosno bol smanjena, kod pasa koji su primali CBD ulje u dozi od 12 mg/kg svakid 12 sati uz multimodalni farmakološki pristup liječenju boli povezane s osteoartritisom. U kombinaciji s protuupalnim lijekom, gabapentinom i amitriptilinom, CBD zaista olakšava bol povezanu s osteoartritisom i samim time poboljšava kvalitetu života pacijenta. Također,

uz primjenu CBD-a, doza primjenjenih lijekova se smanjuje, kao i potencijalne nuspojave istih. Zbog visoke podnošljivosti CBD-a kod pacijenata, kao i malog broja nuspojava, CBD može biti svojevrsni benefit za dugotrajnu terapiju.

### ***RIBLJE ULJE I OMEGA 3 MASNE KISELINE***

Omega 3 masne kiseline mogu imati snažan protuupalni učinak, a suplementacija ribljim uljem česta je kod starijih pacijenata, osobito ako su trenutno na fizikalnoj rehabilitaciji (COWAN, M., 2017.).

#### ***4.4. Intervencijske metode***

### ***INTRATEKALNA PUMPA***

Intratekalna isporuka lijekova, dobro je utvrđena tehnika za liječenje kronične boli i spasticiteta. Koristi se već više od desetljeća (KLEINMANN i WOLTER, 2017.). Kako je tehnologija napredovala, tako se i ovaj sustav za isporuku lijekova poboljšao, preciznošću i sigurnošću. Kako bismo što jednostavnije objasnili na koji način intratekalna pumpa djeluje poslužit ćemo se studijom u kojoj se psima pri svijesti daju kontinuirani intratekalni klonidin i tizanidin i promatraju se analgetski i hemodinamički učinci istih.

Alternativa morfiju za intratekalnu infuziju za kontrolu boli je potrebna jer neke vrste kronične boli u početku ne reagiraju na opioide, tijekom vremena se može razviti tolerancija na opioide, a mogu se pojaviti i nuspojave. Alfa-2-adrenergički agonisti su druga opcija za kroničnu intratekalnu infuziju lijeka, pojedinačno ili u kombinaciji s drugim lijekovima (BENNETT i sur., 2000.). Postoje klinička iskustva s kontinuiranom spinalnim isporukom klonidina za liječenje boli (EISENACH i sur., 1995.). Nažalost, kada se klonidin koristi kao pojedinačni lijek, postoje nuspojave koje ograničavaju dozu, kao što su hipotenzija i bradikardija, koje su ograničile upotrebu klonidina na primjese s, na primjer, opioidima (RAINOV i sur., 2001.). Drugi alfa-2-adrenergički agonist je tizanidin. Kada se daje intratekalno, čini se da je analgetski učinak tizanidina sličan onom klonidina (KROIN i sur., 1996.). Međutim, nakon intratekalne primjene kod pasa klonidin je uzrokovao manji stupanj bradikardije nego tizanidin (KROIN i sur., 1996.). Sve prethodne

studije na životinjama su uključivale bolusnu primjenu lijeka unatoč većoj važnosti kontinuirane primjene lijeka za liječenje kronične boli. Budući da tizanidin nije davan intratekalno pacijentima, malo se zna o nuspojavama i potencijalnoj toksičnosti nakon spinalne primjene. U studiji s ovacama, tizanidin je intratekalno ubrizgavan tijekom mjeseci u dozi od 4 mg/dan bez utjecaja na ponašanje, koordinaciju ili otkucaje srca i bez histoloških abnormalnosti na leđnoj moždini (OCHS i sur., 1998.).

U ovoj unakrsnoj studiji ispitan je odgovor na dozu klonidina i tizanidina na analgeziju, krvni tlak, otkucaje srca, brzinu disanja, sedaciju i na motoričku koordinaciju u šest pasa koji su kontinuirano primali intratekalnu infuziju. Osim toga, u drugoj skupini od devet životinja, procijenjena je sigurnost dugotrajne intratekalne primjene tizanidina.

Rezultati studije su, čini se, pokazali da nema razlike u antinocicepciji koju proizvode jednake kontinuirane intratekalne doze klonidina ili tizanidina. Najdramatičnija razlika između ta dva lijeka je u broju otkucaja srca. Klonidin od 250 g/h usporio je otkucaje srca za gotovo polovicu, dok je kod iste doze tizanidina, broj otkucaja srca malo smanjen. Osim toga, pet od šest životinja imalo je bradiaritmije pri ovoj i svim većim dozama klonidina. Tahikardija je bila izražena kada su životinje prešle s najveće doze klonidina natrag na infuziju fiziološke otopine. Klonidin je, također, uzrokovao hipotenziju u rasponu doza od 125-500 g/h. Brzina disanja smanjena je s dozom klonidina od 250 g/h, ili većom. Sedacija nije izazvana ni jednim lijekom pri dozama do 500 g/h, a motorička nekoordinacija javljala se samo povremeno. Kontinuirana intratekalna infuzija rezultirala je sličnim učinkom na otkucaje srca kao i bolus. Bradiaritmije vidljive kod klonidina u ovoj studiji ne mogu se objasniti samo vagalnom stimulacijom jer su u studiji bolusa oba lijeka smanjila otkucaje srca (KROIN i sur., 1996.). Kontinuirana intratekalna administracija klonidina smanjuje krvni pritisak, osim kod najveće doze. Kontinuirana intratekalna primjena tizanidina nije uzrokovala hipotenziju, što ukazuje na manju simpatičku inhibiciju s ovim lijekom. Nedostatak prekomjerne hipertenzije u ovoj studiji je u skladu sa studijama sustavne primjene klonidina u normotenzivnih životinja koje su pokazale prekomjernu tahikardiju, ali ne i prekomjernu hipertenziju (THOOLEN i sur., 1981). Treba napomenuti da su mjerenja krvnog tlaka obavljena 2 dana nakon povratka na infuziju fiziološke otopine, tako da neki kratkoročni učinci prekoračenja možda nisu bili otkriveni.

### ***BLOKADA STELATNOG GANGLIJA***

Blokada stelatnog ganglija izvedena je za liječenje simpatički posredovanih bolnih stanja. Postupak uključuje ubrizgavanje lokalnog anestetika u i oko stelatnog ganglija koji je smješten na dnu vrata da privremeno blokira njegovu funkciju. Blokada stelatnog ganglija koristi se kod raznih kroničnih bolnih stanja. Koristi se i u dijagnostičke i u terapijske svrhe (EGAWA i sur., 2001.).

### ***BLOKADA GORNJEG HIPOGASTRIČNOG PLEKSUSA***

Gornji hipogastrični pleksus, kao retroperitonealna struktura, nalazi se obostrano između petog lumbalnog i prvog sakralnog kralješka u sakralnom području. Ova mreža živaca inervira dno zdjelice i genitalije putem živaca hipogastričnog pleksusa koji je glavni uzrok boli u zdjelici (JONES i ROCK, 2015.). Sigurnost i učinkovitost blokade gornjeg hipogastričnog pleksusa zabilježene su u liječenju kronične boli u zdjelici, osobito u pacijenata s karcinomom zdjelice i sekundarnom dismenorejom (YANG i sur., 2018).

## 5. BUDUĆNOST LIJEČENJA

Kronična bol je iznimno pod-dijagnosticirana, kako kod ljudskih (CHRISTO i MAZLOOMDOOST, 2008.), tako i kod veterinarskih pacijenata (GAYNOR, J. S., 2008.).

Kako je i u ovom radu spomenuto u više navrata, kroničnu je bol iznimno teško dijagnosticirati, a za nju kao takvu, odnosno njezino ublažavanje, postoje mnogi alati, od kojih su neki i navedeni, samo što se ne koriste adekvatno i dovoljno često te sveobuhvatno. Možemo zaključiti da budućnost liječenja kronične boli počiva na adekvatnoj primjeni postojećih alata. Također, zahvaljujući istraživanjima kronične boli u ljudi, u bliskoj budućnosti se možemo nadati i novim farmakološkim odgovorima na ovu problematiku.

Svakako valja identificirati vrstu boli od koje pacijent pati kako bi se mogla tretirati na adekvatan način. Primjerice protuupalni lijekovi kao što su NSPUL ciljano su usmjereni na upale i kao takvi su učinkoviti. No moguće je upalnu bol ne prepoznati te je liječiti opioidima, koji na upalu nisu usmjereni. Možda su opioidi u nekim slučajevima i potrebni, ali kao dio multimodalnog tretmana te je poznavanje samog lijeka i njegove primjene *conditio sine qua non* svakoga stručnjaka veterinarskog područja.

Također, nije sve ni u razvoju novih i, neakademske rečeno jačih, lijekova. Metoda primjene također može biti od značajnog utjecaja na ishod borbe protiv kronične boli. Tako, primjerice, ziconotide (RAUCK i sur., 2019.), lijek odobren za ljudsku upotrebu za liječenje kronične boli, upotrebljava se pomoću intratekalne pumpe.

Možemo zaključiti da je dijagnosticiranje problema kronične boli i ciljana primjena dostupnih alata zajedno s tradicionalnijim metodama liječenja budućnost. No, ne smijemo zanemariti ni nove i jače lijekove koji postaju dostupni na tržištu, premda i njih na stranu, bez validne dijagnoze te pravovremene i ciljane terapije teško da se možemo pomaknuti s mrtve točke.

Procjena dugotrajne boli kod kućnih ljubimaca temeljni su zahtjev za liječenje boli i mora napredovati. Iako je liječenje boli u veterini napredovalo znatno posljednjih godina, postoji mnogo kritičnog posla u području mjerenja kronične boli. Do danas je većina radova bila usmjerena na mišićno-koštano bol i bila je usredotočena na mjerenje upotrebe udova i na razvoj upitnika koje popunjava vlasnik. Nedavna područja istraživanja proširila su se na razvoj mjera aktivnosti, senzornih funkcija i kvalitete života. Veterinari

sada surađuju s vlasnicima kako bi identificirali zdravstvene prioritete za kućne ljubimce. Vlasnici možda nisu svjesni stupnja nelagode koju njihov ljubimac osjeća ili mnogih različitih puteva kojima bolest može ići dok napreduje. Svaki trenutni simptom treba identificirati i raspraviti planove za liječenje. Klijente treba informirati o mogućim različitim razvojem i ishodima dijagnosticiranih stanja. Vlasnike treba naučiti prepoznati ključne pokazatelje boli i simptome koji će utjecati na kvalitetu života (SHEARER, 2011). Vlasnici, također, mogu biti nesvjesni razine skrbi potrebne za pružanje udobnosti svom ljubimcu ili ne razumiju da će njihove potrebe s vremenom rasti.

Ublažavanje boli ključni je aspekt palijativne skrbi. Multidisciplinarni pristup i multimodalni farmakološki tretmani glavni su oslonac liječenja kronične boli u medicini svih vrsta (DOWNING, 2011.). Ovim se pristupom može postići poboljšana kontrola boli, manje doze pojedinačnih lijekova i potencijalno smanjenje nuspojava (DOWNING, 2011). Liječenje boli mora biti usmjereno na sve aspekte puta boli.

Kada govorimo o onkološkim pacijentima, mnogi od njih su starije životne dobi. Iako „starost nije bolest“, popratne bolesti koje često prate normalan proces starenja kod naših ljubimaca svrstavaju ih u drugu kategoriju liječenja pacijenata. Osim toga, vlasnici koji su odabrali put kemoterapije, terapije zračenjem i drugih onkoloških terapija često jako mnogo ulažu i vrlo su posvećeni cjelokupnom zdravlju i dobrobiti svojih ljubimaca. To može otvoriti vrata prihvaćanju drugih terapija za podršku pacijentu tijekom liječenja tumora. Osim toga, bol kod tumora može se donekle razlikovati od drugih izvora boli. Pacijenti s tumorom sigurno mogu imati aspekte tradicionalne postoperativne boli nakon operacija kao što su uklanjanje kožne mase, torakotomije, eksploracije abdomena i amputacije. Međutim, rast tumora, uništenje živaca, opekline zračenjem i kemoterapeutici mogu izazvati druge oblike boli. Ove vrste boli mogu zahtijevati različite pristupe i nove kombinacije kako bi se najbolje odgovorilo na individualizirane potrebe svakog pacijenta. Bez obzira na ove izazove, neophodno je razumijevanje potencijala boli kod veterinarskih pacijenata oboljelih od tumora.

O budućnosti liječenja kronične boli ne možemo govoriti bez da spomenemo nove dostupne lijekove za tretiranje iste.

Synovetin smanjuje sinovitis (upalu sinovijalne sluznice zgloba) i bol povezanu s artritisom lakta kod pasa. Synovetin sadrži radioizotop koji uzrokuje dugotrajno smanjenje



upale i boli povezane s artritisom zgloba lakta u koji je ubrizgan. Sastoji se od homogenog koloida kositra koji emitira elektrone niske energije ograničene na zglobni prostor. Koloid se sastoji od mikročestica koje se zadržavaju u zglobnom prostoru psa. Čestice apsorbiraju i zadržavaju sinoviociti i makrofagi u sinoviji, što rezultira apoptozom i smanjenjem upalnih stanica. Uklanjanje proupalnih stanica smanjuje upalu zglobne sinovije, čime se smanjuje bol povezana sa sinovitisom. Podaci, uključujući radiografske dokaze, podupiru upotrebu synovetina kod osteoartritisa lakatnog zgloba stupnja 1, 2 i 3. (2021 Exubriion Therapeutics, Inc. All Rights Reserved September 2021 EXN-SYN-173). Tramadol i tapentadol dva su potpuno sintetička opioida centralnog djelovanja s atipičnim mehanizam djelovanja, budući da kombiniraju agonizam  $\mu$ -opioidnog receptora s neurotransmitterom (inhibicijom ponovne pohrane serotonina (5-HT) i/ili noradrenalina (NA) (BARBOSA i sur., 2016.). Ta dva lijeka su sintetski i strukturno srodni opioidi. Tramadol je prvi put sintetiziran 1962., nakon što je tada bio testiran 15 godina i dostupan inozemnom tržištu, za liječenje boli (GROND i SALBOTZKI, 2004.) S druge strane, tapentadol je razvijen u kasnom razdoblju 1980-ih, ciljajući na novu klasu analgetika (KNEŽEVIĆ i sur., 2015.). Formulacija tapentadol hidroklorida s trenutnim otpuštanjem koristila se za liječenje umjerene do teške akutne boli, dok je formulacija s produljenim oslobađanjem odobrena za liječenje umjerene do jake kronične i neuropatske boli u 2011. odnosno 2012. godini (KNEŽEVIĆ i sur., 2015.). Unatoč djelomičnom udjelu u mehanizmu djelovanja, tapentadol se na neki način smatra nadogradnjom u odnosu na tramadol. Grapiprant je pionirski član nove klase pipranata, moćan i specifičan antagonist prostaglandinskog E2 receptora 4. Odobren je u veterini kao lijek za kontrolu boli i upale povezane s osteoartritisom kod pasa. Milnacipran je inhibitor ponovne pohrane serotonina i norepinefrina koji se ponekad koristi za liječenje kronične neuropatske boli i fibromijalgije. Mavacoxib je novi nesteroidni protuupalni lijek s preferiranim djelovanjem na izoformu ciklooksigenaze i dugim trajanjem djelovanja.

Kada govorimo o budućnosti liječenja kronične boli važno je spomenuti i terapiju matičnim stanicama. Mezenhimalne matične stanice ispitivane su za liječenje osteoartritisa u pasa (BLACK i sur., 2008.). Iako točan mehanizam djelovanja nije poznat, terapijski učinak mezenhimalnih matičnih stanica za liječenje osteoartritisa pretežno se pripisuje njihovim protuupalnim svojstvima (PERS i sur., 2015.). Pronađena su subjektivna

poboljšanja hromosti, boli i raspona pokreta kod pasa s osteoartritisom lakta i kuka liječenih intraartikularnom autolognom stromalnom vaskularnom frakcijom koja sadrži mezenhimalne matične stanice izvedene iz masnog tkiva (BLACK i sur., 2008.).

Ako niti jedan, ni stariji, ni noviji pristup liječenju ne daje rezultate, a pacijent proživljava kronične bolove, svako u obzir treba uzeti i eutanaziju. Tuga koju vlasnik proživljava nakon smrti svog ljubimca može biti teška. Određivanje jasnog plana za kraj života može biti od velike pomoći vlasnicima. Rasprava o planu za nastavak eutanazije i donošenje prethodnih odluka o brizi o ostacima kućnog ljubimca može biti znatno manje stresno kada za to dođe trenutak. Veterinarskoj praksi može biti teško prihvatiti eutanaziju u kućnom okruženju. Neki vlasnici preferiraju prirodnu smrt svog ljubimca. Ova vrsta smrti može uzrokovati neopravdanu patnju i vlasnike je možda potrebno usmjeriti s tog puta. U mnogim slučajevima kada prirodna smrt može biti izvor patnje, veterinari igraju glavnu ulogu u potpomognutoj smrti. Neki od razloga, odnosno indikacija, za eutanaziju opisani su u studiji koja je provedena između 1993. i 1996. godine na vojnim psima (MOORE i sur., 2001.). Degenerativne bolesti zglobova i kostura bile su vodeći uzrok smrti ili eutanazije u ispitivanoj populaciji, zahvativši 178 (19,2%) pasa, s prosječnom dobi u trenutku smrti od 10,37 godina (MOORE i sur., 2001.). Neoplazija je bila drugi vodeći uzrok smrti ili eutanazije. Treći su razlog bile posljedice bolesti leđne moždine u dobi od 10,35 godina. Staračka stanja bila su četvrti vodeći uzrok smrti ili eutanazije. Psi koji su uginuli ili bili eutanazirani iz gerijatrijskih razloga imali su gotovo 4 puta veću vjerojatnost da će biti stariji od prosječne dobi ispitivane populacije. Kao peti vodeći uzrok gubitka navodi se proširenje i zavrnuće želuca, ili njegove komplikacije (MOORE i sur., 2001.).

Zaključak ovog rada je da svakom sindromu kronične boli moramo pristupiti individualno i temeljito. Primjenom novih metoda i lijekova, uz već postojeće, možemo značajno poboljšati kvalitetu života pacijentima koji proživljavaju kroničnu bol.

## **6. SAŽETAK**

### **Strategije za liječenje kronične boli u pasa**

Za razliku od akutne boli, patofiziologija, uloge i način liječenja kronične boli u pasa su znatno manje istraživani. Pravilno i temeljito liječenje kronične boli, rana dijagnostika i individualni pristup svakom pacijentu mogu imati izrazito veliku ulogu u poboljšanju kvalitete života pacijenta. U ovom diplomskom radu učinjen je pregled literature vezan uz pravilno prepoznavanje kronične boli, precizniju definiciju tipova kronične boli, trenutno dostupne farmakološke i nefarmakološke metode liječenja kronične boli, sprječavanje sindroma kronične, kao i buduće smjernice vezane uz liječenje kronične boli.

Ključne riječi: kronična bol, pas, liječenje, metode, budućnost liječenja

## **7. SUMMARY**

### **Strategies for treating chronic pain in dogs**

In contrast to acute pain, the pathophysiology, role, and treatment of chronic pain in dogs have been much less researched. Proper and thorough treatment of chronic pain, early diagnosis and individual approach to each patient can play an extremely large role in improving the patient's quality of life. In this thesis, a review of the literature was made, related to the correct recognition of chronic pain, a more precise definition of chronic pain types, currently available pharmacological and non-pharmacological methods of chronic pain treatment, prevention of chronic pain syndrome, as well as future guidelines related to the treatment of chronic pain.

Key words: chronic pain, dog, treatment, methods, future of treatment

## 8. LITERATURA

1. 2021 Exubriion Therapeutics, Inc. All Rights Reserved September 2021 EXN-SYN-173
2. ARONOFF, D. M., J. A., OATES, O. BOUTAUD (2005.): New insights into the mechanism of action of acetaminophen: its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin Pharmacol Ther* 79:9-19
3. BARBOSA, J., J., FARIA, O., QUEIROS, R., MOREIRA, F., CARVALHO, R. J., DINIS-OLIVEIRA (2016.): Comparative metabolism of tramadol and tapentadol: a toxicological perspective. *Drug Metab Rev*;48: 577-592.
4. BARSANTI, J., M., WALSER, C., HATHEWAY (1978.): Type C botulism in American Foxhounds *J Amer Vet Assoc*;17:809–13
5. BENNETT, G., T., DEER, S., DU PEN (2000.): Future directions in the management of pain by intraspinal drug delivery. *J Pain Symptom Manage*;20:S44–50.
6. BIZZARRI, C., S., PAGLIEI, L., BRANDOLINI (2001.): Selective inhibition of interleukin-8-induced neutrophil chemotaxis by ketoprofen isomers. *Biochem Pharmacol* 61:1429-1437
7. BLACK, L., L., J., GAYNOR, C., ADAMS (2008.): Effect of intraarticular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on clinical signs of chronic osteoarthritis of the elbow joint in dogs. *Vet Ther*;9:192-200.
8. BOSCAN, P., E., MONNET, K., MAMA (2011.): Effect of maropitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, on anesthetic requirements during noxious visceral stimulation of the ovary in dogs. *Am J Vet Res*; 72: 1576–1579.
9. BROWN, D., C., R., BOSTON, J., C., COYNE, J., T., FARRAR (2009.): A Novel Approach to the Use of Animals in Studies of Pain: Validation of the Canine Brief Pain Inventory in Canine Bone Cancer

10. BRYANT, C. E., B. A., FARNFIELD, H. J., JANICKE (2003.): Evaluation of the ability of carprofen and flunixin meglumine to inhibit activation of nuclear factor kappa B. *Am J Vet Res* 64:211-215
11. CORTI, L. (2014.): Non-Pharmaceutical Approaches to Pain Management, Topics in Companion Animal Medicine
12. COWAN, M. (2017.): Palliative Care and Chronic Pain Management
13. CRAWFORD, P., E., GHADIALI, R., LANE, L., BLUMHARDT, D., CHADWICK (1987.): Gabapentin as an antiepileptic drug in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:682–6. doi:10.1136/jnnp.50.6.682
14. DE BRYNE, N., D., HOLMES, I., SANDLER, E., STILES, D., SZYMANSKY, S., MOODY, S., NEUMANN, A., ANADON (2021.): Cannabis, Cannabidiol Oils and Tetrahydrocannabinol—What Do Veterinarians Need to Know? *Animals*, 11, 892. <https://doi.org/10.3390/ani11030892>
15. EGAWA, H., Y., OKUDA, T., KITAJIMA, J., MINAMI (2001.): Assessment of QT interval and QT dispersion following stellate ganglion block using computerized measurements. *Reg Anesth Pain Med.*;6:539–544.
16. EISENACH, J. C., S., DU PEN, M., DUBOIS (1995.): Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: the Epidural Clonidine Study Group. *Pain*;61:391–9.
17. EVANS, N.A. (2014.): Current Concepts in Anabolic-Androgenic Steroids. *Am. J. Sports Med.*, 32, 534–542
18. FAYAZ, A, P., CROFT, R., LANGFORD, J., DONALDSON, G., JONES (2016.): Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic e278 - Mills et al. review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open*; 6
19. FINCO, D. R (1977.): Medical management of the feline urologic syndrome. In Kirk, R. W. (ed.): *Current Veterinary Therapy VI*. Philadelphia, W. B. Saunders Co.
20. FRANKLIN, S. P., R. D., PARK, E. L., EGGER (2009.): Metacarpophalangeal and metatarsophalangeal osteoarthritis in 49 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 45:112-117
21. GILADI, N., J., MEER, C., KIDAN (1994.): Interventional neurology: botulinum toxin as a potent symptomatic treatment in neurology. *Isr J Med Sci*;30(11):816–9.
22. GINGERICH, D., J., STROBEL (2003): *Vet Ther* 4: 56–66.

23. GOODMAN, L. A., S. A., BROWN, B. T., TORRES (2009.): Effects of meloxicam on plasma iohexol clearance as a marker of glomerular filtration rate in conscious healthy cats. *Am J Vet Res*; 70: 826–830
24. GREENE, S., A. (2010.): *Chronic Pain: Pathophysiology and Treatment Implications*
25. GROND., S., A., SABLITZKI (2004.): Clinical pharmacology of tramadol. *Clinical pharmacokinetics*;43:879-923.
26. GUY, S., S., MEHTA, L., LEFF, R., TEASELL, E., LOH (2014.): Anticonvulsant medication use for the management of pain following spinal cord injury: systematic review and effectiveness analysis. *Spinal Cord* 52:89–96
27. HEIKKILA, H., M., A., K., HEILM-BJORKMAN, ., MORELIUS (2014.): Intra-articular botulinum toxin A for the treatment of osteoarthritic joint pain in dogs: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Vet J.*;200:162–9
28. HIELM-BJORKMAN, A., K., E., KUUSELA, A., LIMAN (2003.): Evaluation of methods for assessment of pain associated with chronic osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2003;222:1552–1558.
29. HURLEY, R. E., M. S., STONE (1994.): Isolated torsion of the splenic pedicle in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*;30:2, 119–22.
30. JENSEN, M. P. (2003.): Pain assessment scales. PainEdu improving pain through education. The National Institute of Pain Control
31. JOHANSEN, M. E. (2018.): Gabapentinoid use in the United States 2002 through 2015. *JAMA Intern Med*;178:292-4.
32. KARAVIS, M. (1997.): The neurophysiology of acupuncture: a viewpoint. *Acupunct Med* 15(1):33-42
33. KLEINMANN, B., T. WOLTER (2017).: Intrathecal administration of infumorph® vs. compounded morphine for treatment of intractable pain using the Prometra® programmable pump intrathecal opioid therapy for nonmalignant chronic pain: A long-term perspective. *Neuromodulation*, 20, 719–726.
34. KNEZEVIC, N. N., T., TVERDOHLEB, I., KNEZEVIC, K. D., CANDIDO (2015.): Unique pharmacology of tapentadol for treating acute and chronic pain. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*;11: 1475-1492.

35. KROIN, J. S., R. J., McCARTHY, R. D., PENN (1996.): Intrathecal clonidine and tizanidine in conscious dogs: comparison of analgesic and hemodynamic effects. *Anesth Analg*;82:627–35.
36. KUKANICH, B., M. G., PAPICH (2011.): Pharmacokinetics and antinociceptive effects of oral tramadol hydrochloride administration in Greyhounds. *Am J Vet Res*; 72: 256–262
37. KUKANICH, B., T., BIDGOOD, O., KNESL (2012.): Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Vet Anaesth Analg*; 39: 69–90.
38. LAMONT, L. A., W. J., TRANQUILLI, K. A., GRIMM (2000.): Physiology of pain. *Vet Clin North Am* 30:703-728
39. LEE, G. I., M. W. NEUMEISTER (2019.): Pain: Pathways and Physiology
40. LEUNG, E. (2015.): Physiology of pain. Pain management and palliative care: a comprehensive guide. New York: Springer New York; p. 3–6.
41. LITTLE, C. J. L., J. G., LANE, G. R., PEARSON (1991.): Inflammatory middle ear disease of the dog: the pathology of otitis media. *Vet Rec*;128:293–6
42. MACFARLANE, D., A. S. TUTE, B. ALDERSON (2019.):Therapeutic options for the treatment of chronic pain in dogs
43. MALMBERG, A.B., T. L., YAKSH (1992.): Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 263:136-146
44. MATTHEWS, K. A. (2008.): Neuropathic pain in dogs and cats: if only they could tell us if they hurt. *Vet Clin North Am* 38:1365-1414
45. MEYER-LINDENBERG, A., K. M., WOHLFARTH, E. N., SWITZER (2003.): The use of botulinum toxin A for treatment of possible essential blepharospasm in a dog. *Aust Vet J*;81(10):612–4.
46. MONTEIRO-STEAGALL, B. P., P. V., STEAGALL, B. D., LASCELLES (2013.): Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. *J Vet Intern Med*; 27: 1011–1019
47. MONTGOMERY, P., A. CONNER BLACK (2017.): The Role of Pain Classification Systems in Pain Management



48. MOORE, G., E., K., D., BURKMAN, M., N., CARTER, M., R., PETERSON (2001): Causes of death or reasons for euthanasia in military working dogs: 927 cases (1993-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(2), 209–214. doi:10.2460/javma.2001.219.20910.2460/javma.2001.219.209
49. OCHI, H., Y., HARA, Y., ASOU (2011.): Effects of long-term administration of carprofen on healing of a tibial osteotomy in dogs. *Am J Vet Res*; 72: 634–641
50. OCHS, G., M., LOEW, J., TONN, K., TOYKA (1998.): Distribution, tolerability and tissue compatibility of intrathecal tizanidine in the sheep. *Acta Anaesthesiol Scand*;42:786–93.
51. PARDRIDGE, W. M. (1986.): 4 Serum bioavailability of sex steroid hormones. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 15, 259–278.
52. PATEL, D. S., S. S., DESHPANDE, C. G., PATEL (2011.): A dual action anti - depressant. *Indo Global J Pharm Sci*; 1: 69
53. PATEL, N. B. (2015.): *Physiology of pain. Guide to pain management in lowresource settings*. Seattle: IASP; 2010.p. 13–7.
54. PERS, Y., M., M., RUIZ, D., NOEL (2015.): Mesenchymal stem cells for the management of inflammation in osteoarthritis: state of the art and perspectives. *Osteoarthritis Cartilage*;23:2027-2035.
55. POZZI, AA, W. W., MUIR, F., TRAVERSO (2006.): Prevention of central sensitization and pain by N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *J Am Vet Med Assoc* 228:53-60
56. PROUDFOOT, C. J., E. M., GARRY, D.F., COTTRELL (2006.): Analgesia mediated by the TRPM8 cold receptor in chronic neuropathic pain. *Current Biol* 16:15911605
57. RAINOV, N. G., V., HEIDECHE, W., BURKERT (2001.): Long-term intrathecal infusion of drug combinations for chronic back and leg pain. *J Pain Symptom Manage*;4:862–71
58. RAUCK, R. L., M., S., WALLACE, A., W., BURTON (2019.): Intrathecal ziconotide for neuropathic pain: a review. *Pain Pract* 9(5):327-337
59. RAY, J., D., JORDAN, C., PINELLI (2012.): Case studies of compounded Tramadol use in cats. *Int J Pharm Compd*; 16: 44–49

60. RICHEBE, P., C., B., RIVAT, B., RIVALAN (2005.): Low doses ketamine: anti - hyperalgesic drug, non-analgesic. *Ann Fr Anesth Reanim*; 24:1349–1359.
61. RINGKAMP, M., P. M., DOUGHERTY, P. M., RAJA, S. N. (2010.): Anatomy and physiology of the pain signaling process. *Essentials of pain medicine*. 4th edition. Amsterdam: Elsevier
62. ROBERTSON, S. A., P. M., TAYLOR, J. W., SEAR (2003.): Systemic uptake of buprenorphine by cats after oral mucosal administration. *Vet Rec* 152:675-678
63. ROBERTSON, S., A. (2008.): Managing pain in feline patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 38: 1267–1290.
64. RUPP., H., B., MAISCH, C. G., BRILLA (1996.): Drug withdrawal and rebound hypertension: differential action of the central antihypertensive drugs moxonidine and clonidine. *Cardiovasc Drugs Ther*; 10:251–62.
65. SESSA, F., M., SALERNO, G., DI MIZIO, G., BEROTZZI, G., MESSINA, B., TOMAIUOLO, D., PISANELLI, F., MAGLIETTA, P., RICCI, C., POMARA (2018.): Anabolic Androgenic Steroids: Searching New Molecular Biomarkers. *Front. Pharmacol*
66. SIMAO, V., A., L., BERLOFFA BELARDIN, G., A., ARAUJOLEITE, L., G., de ALMEIDACHUFFA, I., C., CAMARGO (2015.): Effects of different doses of nandrolonedecanoate on estrous cycle and ovarian tissue of rats after treatment and recovery periods. *Int. J. Exp. Pathol.*, 96, 338–349.
67. SNEDDON, L. (2018.): Comparative physiology of nociception and pain. *Physiology (Bethesda)*;33(1): 63–73
68. STEEDS, C. E. (2016.): The anatomy and physiology of pain. *Surgery - Oxford International Edition*;34(2):55–9
69. STILLABOWER, A. (2020.): Marijuana Is Toxic to Pets. Available online: <https://www.petpoisonhelpline.com/pet-safety-tips/marijuana-toxicity-pets/>
70. THOOLEN, M. J., P. B., TIMMERMANS, P. A., VAN ZWEITEN (1981.): Withdrawal syndrome after continuous infusion of clonidine in the normotensive rat. *J Pharm Pharmacol*;33:232–5.
71. TRACEY, I., M., BUSHNELL (2009.): How neuroimaging studies have challenged us to rethink: is chronic pain a disease? *J Pain*; 10: 1113e20

72. TRANG, T., B., MCNAULL, R., QUIRION (2004.): Involvement of spinal lipoxygenase metabolites in hyperalgesia and opiate tolerance. *Eur J Pharmacol* 491:21-30
73. TRANQUILLI, W. J. (2002.): Physiology of chronic pain, in Greene SA, (ed): *Veterinary Anesthesia and Pain Management Secrets*. Philadelphia, Elsevier, pp 345-348
74. TWYLCROSS, R. G. (1999.): Opioids, in Wall PD, Melzak R (eds): *Pain*. Edinburgh, Churchill-Livingstone, pp 1187-1214
75. VERI, A., M. R., D'ANDREA, P., BONGINELLI (2007.): Clinical usefulness of bisphosphonates in oncology: treatment of bone metastases, antitumoral activity and effect on bone resorption markers. *Int J Biol Markers* 22:24-33
76. VOLLER, K., A., VON HODENBERG, E. U., KOLLE (1986.): Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog and man. *Arzneimittelforschung*; 36: 830–839.
77. WALTON, M., B., E., COWDEROY, LASCELLES, D., INNES, J., F. (2013.): Evaluation of Construct and Criterion Validity for the 'Liverpool Osteoarthritis in Dogs' (LOAD) Clinical Metrology Instrument and Comparison to Two Other Instruments. *PLoS ONE* 8(3): e58125. doi:10.1371/journal.pone.0058125
78. WANG, C. F., G., RUSSELL, G. R., STRICHARTZ, G. K., WANG (2015.): The local and systemic actions of duloxetine in allodynia and hyperalgesia using a rat skin incision pain model. *Anesth Analg*;121:532–44.
79. WIERTELEK, E., S., MAIER, L., WATKINS (1992.): Cholecystokinin antianalgesia: safety cues abolish morphine analgesia. *Science* 256:830-833
80. WONG, D. T., F. P., BYMASTER, D. A., FAU-MAYLE, L. R., MAYLE DA FAU-REID, J. H., REID LR FAU-KRUSHINSKI, J. H., KRUSHINSKI (1993.): LY248686, A new inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake
81. WURHMAN, E., M. F., COONEY (2011.): *Acute pain: assessment and treatment*. Medscape
82. YAM, M. F., Y. C., LOH, C. S., TAN (2018.): General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *Int J Mol Sci*; 19(8) [pii:E2164]

## **9. ŽIVOTOPIS**

Marijana Marinović, rođena 21. kolovoza 1995. godine u Zadru, gdje i završava OŠ Smiljevac 2010. godine. Završetkom osnovne škole upisuje srednju školu, Gimnaziju Jurja Barakovića, gdje stječe srednju stručnu spremu. Srednju školu završava 2014. godine, a nakon toga upisuje Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.