

# Grapirant- lijek protiv kronične boli u pasa

---

Šarić, Tea

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:178:382489>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET

Tea Šarić

Grapiprant- lijek protiv kronične boli u pasa

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2023.

Sveučilište u Zagrebu  
Veterinarski fakultet  
Klinika za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju

PREDSTOJNIK KLINIKE:

Prof.dr.sc. Dražen Vnuk

MENTOR:

Prof. dr. sc. Mario Kreszinger

Članovi povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. doc. dr. sc. Marko Pećin
2. izv. prof. dr. sc. Ozren Smolec
3. prof. dr. sc. Mario Kreszinger (mentor)
4. doc. dr. dc. Andrija Musulin (zamjena)

## ZAHVALE

*Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Mariu Kreszingeru na prilici, podršci i pomoći tijekom pisanja ovog rada te tijekom studiranja.*

*Posebnu zahvalu dugujem asistentici Mariji Mamić dr. med vet. na savjetima i pomoći prilikom izrade rada.*

*Zahvaljujem i svojoj obitelji i prijateljima na strpljenju i brizi i što su bili uz mene tijekom cijelog studija.*

**POPIS PRILOGA:**

**Slika 1:** Kriteriji ocjenjivanja Canine brief inventory

**Slika 2:** A i B: koljeno njemačkog ovčara, C do E: lakat njemačkog ovčara

**Slika 3:** strukturna formula grapipranta

**Slika 4:** pakiranje Gallipranta®

**Slika 5:** djelovanje Gallipranta®

# Sadržaj

<b>1. Uvod</b> .....	1
<b>2. Pregled dosadašnjih spoznaja</b> .....	2
2.1. Bol .....	2
2.1.1. Akutna bol.....	2
2.1.2. Kronična bol.....	3
2.1.3. Neuropatska bol .....	3
2.1.4. Receptori boli.....	4
2.1.5. Prijenos osjeta boli.....	4
2.1.6. Procjenjivanje boli .....	5
2.2. Osteoartritis .....	6
2.2.1. Patofiziologija osteoartritisa .....	7
2.2.2. Dijagnostika osteoartritisa .....	8
2.2.2.1. Ortopedski pregled .....	8
2.2.2.2. Radiologija .....	9
2.2.2.3. Histološka procjena .....	11
2.2.3. Klinička slika .....	11
2.2.4. Načini tretiranja osim lijekova.....	11
2.2.5. Lijekovi korišteni za tretiranje osteoartritisa .....	12
2.3. Upala .....	13
2.3.1. Akutna upala .....	14
2.3.2. Kronična upala.....	14
2.4. Prostagladinski receptori .....	15
2.4.1. Prostaglandin E2 .....	15
2.4.2. Građa.....	16
2.4.3. Uloga.....	16
2.4.4. Prostaglandin EP4 receptor.....	16
2.5. Što je grapiprant?.....	17
2.5.1. Farmakodinamika .....	19
2.5.2. Farmakokinetika .....	20

2.5.3. Učinkovitost.....	20
2.5.4. Protuindikacije i interakcije sa drugim proizvodima .....	21
2.5.5. Nuspojave .....	21
2.5.6. Tolerancija i farmakokinetika grapipranta administriranog oralno kolijima homozigotnim za MDR1-1Δ .....	22
2.5.7. Sigurnost dugoročnog svakodnevnog oralnog davanja lijeka.....	23
2.6. Grapiprant i drugi lijekovi.....	24
2.6.1. Grapiprant i gabapentin.....	24
2.6.2. Grapiprant i karprofen.....	24
<b>3. Zaključci .....</b>	<b>25</b>
<b>4. Literatura.....</b>	<b>26</b>
<b>5. Sažetak .....</b>	<b>31</b>
<b>6. Summary.....</b>	<b>32</b>
<b>7. Životopis.....</b>	<b>33</b>

## 1. Uvod

Kronična bol je problem kako za pse tako i za vlasnike koje se brinu za tu životinju. Neki psi ne pokazuju jasno simptome pa to stavlja još više pritiska na vlasnika da prepozna bol kako bi životinja što manje patila (GOLDBERG, 2017.). Na veterinarima je da pomognu kako životinjama, tako i vlasnicima da što prije i što jednostavnije pronađu uzrok boli i liječe životinju, a prije svega da što prije i što je više moguće umanje bol. Jedan od najčešćih uzroka kronične boli u pasa je osteoartritis.

Osteoartritis je najčešća kronična bolest lokomotornog sustava. To je degenerativni, progresivni, upalni i bolni proces koji zahvaća cijeli zglob. Ima mnogo mogućnosti nastanka, od gerijatrijskog do traumatskog a točan uzrok nastajanja osteoartritisa nije u potpunosti poznat. Dolazi do abnormalnog napinjanja koje uzrokuje upalu zgloba i oštećenja na tkivima. Konačni rezultat te bolesti je gubitak hrskavice i bolnost zgloba do koje dolazi zbog trljanja površina kosti jedne u drugu zbog nestanka hrskavice (HENTORIN i sur., 2005.).

Mnogo je načina liječenja, ali najčešći je nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSPUL) (HENTORIN i sur., 2005.). Oni imaju široko polje promjene, ali mogu izazvati ozbiljne nuspojave pa ih se zato ne smije dugo koristiti ili međusobno kombinirati (FDA). Nuspojave mogu biti blage kao što je povraćanje ili proljev, ali i ozbiljnije kao što je oštećenje i otkazivanje bubrega (FDA). Kako osteoartritis obično zahtjeva doživotnu terapiju, tu može nastati problem. Zbog toga se uvijek traže novi lijekovi koji bi mogli što uspješnije pomoći u liječenju osteoartritisa uz što manje nuspojave.

Grapiprant je novi lijek iz skupine NSPUL koji spada u priprantsku skupinu. Njegova aktivna tvar grapiprant ima analgetsko i protuupalno djelovanje. Ima mnogo specifičnije djelovanje od ostalih lijekova iz skupine NSPUL, pa time ima i manje nuspojava (SARTINI i GIORGI, 2021.).

Cilj ovog rada je objediniti dosadašnje spoznaje o ovom lijeku, posebno njegovu učinkovitost, indikacije i nuspojave. Kako je osteoartritis jako česta bolest, svaki novi lijek koji bi mogao pomoći u njegovom liječenju je dobrodošao.



## 2. Pregled dosadašnjih spoznaja

### 2.1. Bol

Bol je neugodan fizički i emocionalni podražaj kojega se povezuje sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva (GOLDBERG, 2010.). Bol motivira organizam da se odmakne od njenog vanjskog izvora i spriječi daljnja oštećenja. Svaka vrsta životinja drugačije pokazuje da osjeća bol i to na više načina, kao što su promjene u ponašanju i temperamentu, kliničke promjene ili čak i hormonalne ili biokemijske promjene. Kod pasa se bol najčešće prvo primijeti promjenama u ponašanju, to jest zavijanjem i cviljenjem, odbijanjem kretanja te sagibanjem. Temperament može varirati. Postoje i drugi znakovi koji nisu odmah vidljivi kao što su dehidracija, fotofobija, promjena tjelesne temperature, upale i drugi (GOLDBERG, 2010.).

Kod svake boli potrebno je pronaći uzrok i tretirati ga jer inače mogu nastati neželjene posljedice kao što je imunosupresija i time veća podložnost infekcijama i sporije zarastanje rana (GOLDBERG, 2016.) a što može uzrokovati još više problema i još više naškoditi životinji. Bol uzrokuje patnju kako životinje, tako i vlasnika koji se brine za nju.

Bol se dijeli na akutnu, kroničnu i neuropatsku (GOLDBERG, 2010.).

#### 2.1.1. Akutna bol

Akutna bol se u pasa najčešće javlja zbog traume, operacija ili upalnih procesa (GOLDBERG, 2016.) te može trajati od nekoliko sati do nekoliko dana. Ukoliko traje duže, onda više nije akutna nego kronična. Može varirati od jako blage do jako izražene. Uzrokuje naglo mijenjanje ponašanje životinje u pokušaju da izbjegne ili barem minimizira bol te da optimizira uvjete u kojima će doći do cijeljenja (MATHEWS i sur., 2014.).

Ukoliko se radi o zaštitnoj boli koja sprečava da dođe do daljnjeg oštećenja tkiva, kao na primjer bol kod blagih opekotina zbog koje će se životinja držati dalje od vatre, to je normalno. Ali ukoliko dolazi do izraženog oštećenja tkiva ili oštećenja koje životinji uzrokuje jaku nelagodu, to je potrebno što prije liječiti kako ne bi bilo trajnih posljedica (MUIR, 2014.).

Kod određivanja jačine boli bilo bi idealno znati kako se pas normalno ponaša, no to najčešće nije moguće. Također, lijekovi, nepoznate osobe i drugi psi mogu inhibirati prirodno

ponašanje psa (MATHEWS i sur., 2014.). Objektivni pokazatelji boli u pasa su broj otkucaja srca u minuti, krvni tlak, razina kortizola i katekolamina u plazmi (MATHEWS i sur., 2014.), ali i tu je problem što stres, strah i anestetici utječu na njih.

### 2.1.2. Kronična bol

Kronična bol se opisuje kao bol koja traje dulje od normalnog vremena cijeljenja rane ili kao perzistentna bol kod stanja kod kojih nije došlo do cijeljenja ili je došlo do prestanka boli ali se ona opet javila (GOLDBERG, 2017.). Promjene u ponašanju se razvijaju postupno i mogu biti tako suptilne da ih samo vlasnik vidi, kao što su promjene u uređivanju dlake, promjene u učestalosti uriniranja ili defeciranja ili smanjeno mahanje repom, smanjena znatiželja ili odbijanje igre sa drugim psima ili ljudima (GOLDBERG, 2017.). Najčešći uzroci su osteoartritis i bol prouzročena zbog tumora.

### 2.1.3. Neuropatska bol

Neuropatska bol se javlja zbog oštećenja ili disfunkcije živčanog sustava. To je kronično bolno stanje koje nastaje kao posljedica ozljede ili zbog poremećaja funkcije u perifernom i/ili u središnjem živčanom sustavu. Ne može se objasniti jednom bolesti ili jednim mjestom oštećenja (GOLDBERG, 2010.). To su npr. fantomska bol nakon amputacije, tumori ili kronična bol u ušima. Promjene u ponašanju kao što su konstantno žvakanje, grizenje ili svrbljenje po istom mjestu mogu ukazivati na neuropatsku bol (MATHEWS i sur., 2014.).

Patofiziološki mehanizam nastanka ove boli još uvijek nije potpuno poznat (RO i CHANG, 2005.). Njenom nastanku mogu doprinijeti fizičke i kemijske promjene unutar kralježničnih živaca, kao što su promjene u ravnoteži signala boli koji dolaze u mozak, potiskivanja tog signala od strane mozga i prijenosa boli kroz živce koji ju obično ne prenose (KATHERMAN, 2013.).

Teško se dijagnosticira zato što veterinarski pacijenti ne mogu reći što ih boli, pošto ne mogu govoriti. Jednom kada se dijagnosticira, može se tretirati analgeticima ili akupunkturom. Vlasnik mora promatrati ponašanje životinje cijelo vrijeme terapije kako bi se ustanovila njena

učinkovitost te kako bi se ona po potrebi promijenila. Za dijagnostiku su najvažniji anamneza i neurološki pregled (MATHEWS, 2008.) te najčešće preko anamneze možemo doći do uzroka boli.

#### 2.1.4. Receptori boli

Prvo što se događa nakon podražaja koji izaziva bol je pretvaranje energije iz jednog oblika u drugi. Tako na primjer kod opeklina se toplinska energija mijenja u električnu (električne impulse). To se događa preko receptora. Neki receptori nam govore u kakvom položaju je tijelo dok drugi govore o općem stanju organizma. Oni mogu reagirati na mehaničke promjene kao što su porezotine ili ogrebotine, ili na promjene u naponu, a neki reagiraju ako se na njih veže neka tvar (JUKIĆ i sur., 2011.).

Najvažniji receptori koji registriraju štetne podražaje iz okoline se zovu nociceptori. Oni imaju vrlo visok prag podražljivosti kako bi mogli obavljati tu funkciju, no taj prag je dovoljno nizak da uzrokuje bol prije početka potencijalnog oštećenja tkiva. Tip osjeta ovisi o tome koja su vlakna podražena. Postoje 3 vrste nociceptora: termalni, mehanički i tihi. Termalni se aktiviraju na niskim i visokim temperaturama, mehanički reagiraju na pritisak a tihi se aktiviraju na štetni podražaj tek nakon što njihov prag snizi upala (JUKIĆ i sur., 2011.).

#### 2.1.5. Prijenos osjeta boli

Nakon što dođe do oštećenja tkiva i narušavanja integriteta staničnih membrana, dolazi do oslobađanja unutarstaničnog sadržaja u okolinu čime započinje cijeli niz procesa kojima nastaju ili se dovode tvari kao što su prostaglandini, histamini, leukotrieni, tromboksani, serotonin i druge, a na koje su neka živčana vlakna iznimno osjetljiva. Jedno od ključnih zbivanja u kroničnoj boli, a koje snižava prag podražljivosti, je senzitacija. Periferna senzitacija nastaje zbog promjena u funkciji perifernih receptora pod utjecajem oslobođenih tvari zbog ozljede a centralna senzitacija označava povećanu podražljivost neurona dorzalnog roga kralježnične moždine (JUKIĆ i sur., 2011.).

Primarna aferentna vlakna koja se nalaze u perifernim živcima su glavni put prijenosa informacija prema kralježničnoj moždini. Podražaji putuju u kralježničnu moždinu kao niz električnih signala različitim vlaknima, različitim brzinama i različitim frekvencijama. Ukoliko iz nekog razloga dođe do kompresije živca, ne dolazi odmah do blokade osjeta boli. Prvo se blokiraju debela vlakna i bezbolni osjeti, dok se osjet boli blokira zadnji (JUKIĆ i sur., 2011.).

Mozak dobiva informacije o ozljedi putem raznih uzlaznih puteva. Oni imaju različita polazišta, organizaciju i ciljno mjesto u velikom mozgu (JUKIĆ i sur., 2011.).

#### 2.1.6. Procjenjivanje boli

Kako veterinarski pacijenti ne mogu govoriti, vrlo je bitna dobra komunikacija sa vlasnikom. Često je vlasnik taj koji mora prepoznati simptome boli pošto je on taj koji životinju najbolje poznaje. Kako bi dobili što točnije rezultate, potrebno je vlasniku što više pomoći. U tu svrhu su napravljeni upitnici koji upućuju vlasnika kako da sam procjeni jačinu boli u životinje.

Canine brief inventory je originalno dizajniran da bi se pomoglo u procjenjivanju boli uzrokovane osteoartritisom, ali može se koristiti i za procjenu boli uzrokovane tumorom kosti. Ocjenjuje koliko je jaka bol (engl. severity domain) te koliko ta bol ometa psa u svakodnevnom životu (engl. interference domain) (BROWN, 2017.).

Canine Orthopedic Index (COI) je dizajniran da procjeni ishod ortopedskih bolesti i ocjenjuje 4 faktora: ukočenost, hod, funkciju i kvalitetu života (BROWN, 2014.).

<b>Canine Brief Pain Inventory</b>	
<b>Jačina</b>	<b>Ometanje</b>
Najgora bol	Opća aktivnost
Najslabija bol	Uživanje u životu
Prosječna bol	Dizanje do ustajanja
Bol sada	Hodanje
	Trčanje
	Penjanje

**Slika 1:** Kriteriji ocjenjivanja Canine brief inventory

(Izvor: BROWN, D. C. (2017.), The Canine Brief Pain Inventory User Guide)

## 2.2. Osteoartritis

Osteoartritis (također poznat kao degenerativna bolest zglobova, hipertrofični artritis i degenerativni artritis) je čest problem kod pasa, osobito kod starijih i velikih pasmina. To je progresivno pogoršanje upale zgloba do kojeg dolazi zbog propadanja hrskavice. U zdravom zglobu hrskavica djeluje kao jastuk koji omogućuje neometano kretanje zgloba kroz cijeli opseg pokreta. Ukoliko zbog čimbenika kao što su dob, ozljeda, stres koji se ponavlja ili neka bolest dođe do pojave osteoartritisa, ovaj jastučić hrskavice počinje se raspadati. Gubitak ovog zaštitnog jastuka rezultira boli, upalom, smanjenim rasponom pokreta i razvojem koštanih trnova. Može se javiti u bilo kojoj dobi, ali najčešće se javlja u starijih pasa. Iako bilo koji zglob u tijelu može razviti osteoartritis, stanje najčešće zahvaća udove (koljena i laktovi) i kukove (PETIT i GERMAN, 2015.).

Obično se opisuje kao multikauzalna bolest koja ima izraženu genetsku komponentu ali na njega najviše utječe način života. U pasa je to sekundarna bolest, javlja se nakon što dođe do pojave

primarnog poremećaja (neke abnormalnosti na kostima) kao što su ruptura križnih ligamenata ili luksacija patele (ALAM i sur., 2011.).

Postoji više faktora zbog kojih pas može biti predisponiran na osteoartritis. To su pasmina, dob, spol i tjelesna kondicija. Mužjaci su predisponiraniji od ženki, što može biti zbog hormona ili zbog veće tjelesne mase u odnosu na ženke (HAYS i sur., 2007.). Također, kastrirane životinje imaju veću šansu razviti osteoartritis (HART i sur., 2014.).

Statistički je pronađena prevalencija od 2.5% u populaciji pasa u Ujedinjenom Kraljevstvu, što je jako veliki broj ako se uzme u obzir ukupan broj pasa u Ujedinjenom Kraljevstvu. Pasmine kod kojih je prevalencija bila najveća su bobtail, rotvajler i dogue de bordeaux (ANDERSON i sur., 2018.).

### 2.2.1. Patofiziologija osteoartritisa

Osteoartritis se razvija u 3 stupnja. U prvom stupnju dolazi do proteolitičkog razbijanja matriksa hrskavice. U drugom stupnju dolazi do fibrilacije i erozije zglobne hrskavice, a razgradni produkti se otpuštaju u sinovijalnu tekućinu. U trećem stupnju dolazi do nastanka upale zbog fagocitoze razgradnih produkata i proizvodnje proteaza i proupalnih citokina.

Za pravilno funkcioniranje zgloba važna je sposobnost hrskavice da se deformira čime stvara optimalnu površinu za jačinu opterećenja, učvršćuje zglob i smanjuje opterećenje drugih dijelova lokomotornog sustava. Sposobnost deformacije hrskavice ovisi s jedne strane o kolagenim nitima koje daju napetost hrskavici, a s druge strane o proteoglikanima koji hrskavici daju elastičnost. Kod osteoartritisa iz brojnih razloga dolazi do poremećaja ravnoteže između jačine opterećenosti zgloba i sposobnosti zglobne hrskavice da to opterećenje kompenzira (BADSBURG, 2004.).

Zbog poremećaja ravnoteže između sinteze i razgradnje makromolekula matriksa zglobne hrskavice, razgradnja matriksa je veća od mogućnosti nadoknade hondrocitima a sadržaj proteoglikana se u osteoartritičnoj hrskavici smanjuje. Dolazi do nakupljanja dodatne vode u preostalim proteoglikanima što dovodi do povećanog sadržaja vode u hrskavici i oticanja hrskavice. Također, rano u pojavi osteoartritisa dolazi do povećanja volumena kolagena, što

pokazuje da dolazi do promjene vlačnih svojstva kolagena. Time se mijenja ravnoteža između jačine opterećenosti i površine opterećenosti zgloba što dovodi do oštećenja hrskavice. Ozlijede koje se stalno ponavljaju su važne za sintezu citokina, a pomak u ravnoteži između proupalnih i protuupalnih citokina može pridonijeti destruktivnom procesu. Proupalni citokini, uključujući interleukin-1 $\alpha$  i  $\beta$  i čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$  (engl. tumor necrosis factor alfa, TNF-  $\alpha$ ) povećavaju sintezu enzima koji razgrađuju matriks i smanjuju sintezu proteina matriksa in vitro čime uzrokuju iscrpljivanje zglobne hrskavice (BADSBURG, 2004.).

Morfološki se osteoartritis vidi primarno degeneracijom zglobne hrskavice (što uključuje fibrilaciju matriksa, pojavu fisura i velike ulceracije) i promjenama u periartikularnim mekim tkivima (BADSBURG, 2004.). To je sve praćeno hipertrofičnim promjenama kosti i zadebljanjem subhondralne koštane ploče.

## 2.2.2. Dijagnostika osteoartritisa

### 2.2.2.1. Ortopedski pregled

Za dijagnostiku bilo kojeg problema za kojeg se sumnja da nastaje zbog lokomotornog sustava potrebno je provesti ortopedski pregled. On počinje što detaljnijim uzimanjem anamneze zato što se često u samoj anamnezi može naći izvor boli. Također, uz ortopedski pregled potrebno je napraviti i neurološki pregled zato što se može dogoditi da nešto na prvu izgleda kao problem povezan sa kostima a zapravo je neurološki problem (MATIČIĆ, 2009.).

Pregled se započinje pregledom životinje u hodu. Nakon toga izvodimo životinju izvan ambulante i vodimo ju u lagani trk. Cijelo vrijeme pazimo hoćemo li vidjeti neke znakove šepanja ili oslanja li se životinja manje na neku nogu, a to se očitije vidi u trku nego u hodu. Također treba obratiti pozornost na tremor mišića, asimetriju zglobova i atrofiju mišića (MATIČIĆ, 2009.).

Nakon toga, kada ustanovimo o kojem se udu ili udovima radi, potrebno je napraviti pregled u stojećem položaju. Pregled počinje propriocepcijom, a zatim se pregledavaju oba uda u isto vrijeme, pazeći na asimetriju koja može izbiti zbog raznih stanja, kao što su tumori, degenerativne bolesti zglobova i upale. Također pri palpaciji treba obratiti pozornost na znakove

kao što su bolnost, otečenost, temperiranost, abnormalna pokretljivost, krepitacije i atrofija mišića (MATIČIĆ, 2009.).

Nakon što se pregleda životinju u stojećem položaju treba ju polegnuti na bok kako bi se područje koje nas zanima što detaljnije pregledalo. Pregledava se uvijek i zdravi ud kako bi znali kako životinja normalno reagira tako da bi mogli što bolje ocijeniti da li ju nešto boli te ima li kakvog drugog problema. Pregledava se od prstiju prema proksimalno, te se područje koje je bilo bolno u palpaciji palpira zadnje (MATIČIĆ, 2009.).

Uvijek se prvo pregledava zdravi ud kako bi znali kako životinja normalno reagira i kako bi imali sa čime usporediti bolesni ud i time bolje prepoznati promjene.

#### 2.2.2.2. Radiologija

Radiološke promjene razlikuju se ovisno o stadiju bolesti. Općenito se najlakše vidi stvaranje entezofita i osteofita, što se događa nakon neovaskularizacije hondrosinovijalnog spoja sa stvaranjem hondrohrskavice kao rezultatom. Entezofiti se razvijaju na površinama koje ne nose težinu i ugrađuju se u susjedne ligamente. Stanjivanje zglobnog prostora se rijetko opaža (GRAEME i DAVIES, 2017.).

Početni stadiji obično su asimptomatski sa normalnim radiografskim nalazom. Prva uočljiva promjena je blagi sinovitis praćen sa povećanom sinovijalnom masom i promjenom oblika infrapatelarne masti. Nakon toga dolazi do žarišne degeneracije zglobne hrskavice. Za vrijeme ove faze zglobni prostor može biti širi (GRAEME i DAVIES, 2017.).

Stvaranje osteofita može početi već 3 dana nakon transekcije kranijalnog križnog ligamenta i može se nakon 2 tjedna od pojave nestabilnosti koljena vidjeti na rubovima trohleje femura. Najranija mjesta stvaranja osteofita u koljenu su proksimalni i distalni krajevi trohlearnih grebena. Kasnije se osteofiti razvijaju na lateralnim i medijalnim površinama kondila femura i kondilima tibije i na pateli. Entezofiti se stvaraju na mjestima nastanka i umetanja križnih i kolateralnih ligamenata nakon osteofitoze trohlearnog grebena. (GRAEME i DAVIES, 2017.)



U koksofemoralnom zglobu može doći do subluksacije zbog sinovijalnog izljeva. Distrakcijski indeks (DI) označava udaljenost glave bedrene kosti od acetabuluma u trenutku distrakcije. Izražava se kao broj između nula i jedan, i što je bliži jedan labavost kukova je veća. Postoji jaka povezanost između distrakcijskog indeksa (DI) i kasnijeg razvoja bolesti. Distrakcijski indeks je specifičan za pasminu, za njemačkog ovčara iznosi 0.3 a za labradora i rottweilera iznosi 0.4. (GRAEME i DAVIES, 2017.)



**Slika 2:** A i B: koljeno njemačkog ovčara, C do E: lakat njemačkog ovčara

(IZVOR: GRAEME, A., S. DAVIES (2017) Radiographic Signs of Joint Disease in Dogs and Cats. Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology. 2018:403–33. doi: 10.1016/B978-0-323-48247-9.00033-4. Epub 2017 Dec 8. PMID: PMC7152260.)

### 2.2.2.3. Histološka procjena

Histološka procjena osteoartritisa danas se smatra zlatnim standardom u dijagnosticiranju te bolesti. Radi se na principu sustava bodova, gleda se više promjena i ovisno o jačini tih promjena se daje određeni broj bodova. Bodovi se daju prema najnaprednijoj promjeni koju se vidjelo u toj kategoriji. Na kraju se zbrajaju bodovi i ukupan zbroj nam govori koliko je jak osteoartritis (COOK i sur., 2010.).

### 2.2.3. Klinička slika

Najčešći vidljiv simptom je bol u zglobovima uz koju može biti prisutno šepanje. Kroničnu bol može biti teško vidjeti jer ona može biti dosta suptilna ali, bez obzira na to, može imati jake posljedice (BADSBURG, 2004.). Ponekad se mogu naći i neki drugi simptomi, kao što su krepitacije, bol, atrofija mišića i natečenost. Ponekad se može vidjeti i u obliku specifičnijih znakova, kao što su odbijanje skoka (BADSBURG, 2004.).

Simptomi svih oblika bolesti zglobova mogu biti slični, zato je vrlo važno otkriti o kojem se točno tipu radi (BADSBURG, 2004.).

### 2.2.4. Načini tretiranja osim lijekova

Glavna zadaća tretiranja osteoartritisa je smanjivanje ili ako je moguće uklanjanje boli i popravljivanje funkcije zgloba. To se ne postiže samo lijekovima, nego je potrebno uključiti i druge oblike terapije (BADSBURG, 2004.).

Velika većina pacijenata sa osteoartritisom je pretiła. Zato je bitno prilagoditi prehranu i uvesti program prehrane prilagođen svakoj jedinki te uvesti program vježbanja (BADSBURG, 2004.).

Ukoliko konzervativno liječenje ne bude uspješno, moguće je osteoartritis tretirati operacijski. To su najčešće razne artroplastične tehnike, kao što su zamjena zglobova protezom, uklanjanje glave i vrata bedrene kosti ili čak amputacija ukoliko lokacija to dopušta (SCHULZ, 2007.).

Kao pomoćna terapija se može primjenjivati akupunktura. To je alternativna metoda koja samo pomaže izlječenju tako što povećava cirkulaciju, olakšava mišićni grč, stimulira živce te oslobađa endorfine i endogeni kortizol. Za tu metodu se tvrdi da pojačava protok krvi u pogođenom području, smanjuje upalu te osigurava dugotrajnu analgeziju (ALTMAN, 1998.).

#### 2.2.5. Lijekovi korišteni za tretiranje osteoartritisa

Lijekovi koji se najčešće koriste za liječenje osteoartritisa u pasa su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPUL). Nesteroidni protuupalni lijekovi imaju svoj karakterističan način djelovanja, a on je inhibicija djelovanja enzima ciklooksigenaze i sinteze prostaglandina. Djeluju protuupalno, analgetski i antipiretski tako da smanjuju vazodilataciju te inhibiraju agregaciju trombocita, ali u isto vrijeme smanjuju osjetljivost krvnih žila na bradikinin i histamin (SMOLEC i sur., 2019.).

Ovi lijekovi imaju široku upotrebu i u humanoj i u veterinarskoj medicini zbog toga što se zadržavaju u tkivima dugo nakon aplikacije. Do toga dolazi zbog povećane koncentracije proteina u transudatu na mjestu upale i nižeg pH na mjestu upale nego u plazmi. Tako se postižu niske koncentracije u tkivima u kojima je perfuzija krvi najveća čime se izbjegava oštećivanje vitalnih organa uz zadržavanje visoke koncentracije u perifernim tkivima gdje se postiže analgetski i protuupalni učinak (SMOLEC i sur., 2019.).

Nije preporučljivo dugotrajno koristiti ove lijekove ili ih koristiti u visokim dozama zato što može doći do ubrzanja degenerativnih osteoartritičnih procesa.

### 2.3. Upala

Upala je imuni odgovor organizma na neki podražaj koji je štetan za organizam. Postoji više uzroka upale, koji mogu a ne moraju biti infektivni. Neinfektivni mogu biti fizički, kao što su opekotine, smrzotine, fizičke ozljede, strana tijela, traume i zračenja. Također mogu biti i kemijski (kao na primjer glukoza, masne kiseline, toksini, alkohol i kemijski iritanti kao što je fluor), biološki u obliku oštećenih stanica, te psihološki. Infektivni uzroci su različiti mikroorganizmi kao što su bakterije, koji se mogu prenositi sa jednog organizma na drugi (CHEN i sur., 2017.). Može biti akutna ili kronična ovisno o trajanju.

U tkivu vidimo nekoliko simptoma koji su specifični za upalu. To su crvenilo (rubor), bol (dolor), toplina (calor), oteknuće (tumor) i gubitak funkcije (functio laesa).

Crvenilo se javlja zbog dilatacije krvnih žila pa tako dolazi do veće količine krvi koja se nalazi u njima. Ta povećana količina krvi također pomaže da više stanica imunog sustava dođe do ozlijeđenog tkiva, te time i ubrzava izlječenje (INFORMEDHEALTH.ORG, 2010.).

Bol se javlja zbog toga što tvari koje sudjeluju u upali djeluju na završetke neurona te uzrokuju osjetljivost i bol u pogođenom području. Pogođeno područje može biti osjetljivo na dodir. (BARHUM, 2022.).

Temperiranost se kao i crvenilo javlja zbog veće količine krvi na tom mjestu (BARHUM, 2022).

Oteknuće se također javlja zbog vazodilatacije i povećane propusnosti krvnih žila, dolazi do povećanog prolaska molekula i stanica kroz stijenke krvnih žila u okolna tkiva što također pridonosi procesu cijeljenja. Zbog lokalne i cirkularne disfunkcije, zahvaćeni dio tijela ne može više u potpunosti ispunjavati svoju funkciju ili je uopće ne može ispunjavati.

### 2.3.1. Akutna upala

Akutni upalni proces traje do nekoliko dana i počinje odmah nakon djelovanja uzročnika. Ukoliko traje dulje od toga, prelazi u kronični oblik. Nakon dodira sa uzročnikom, fagociti ga moraju prepoznati te onda dolazi do aktivacije transkripcijskih čimbenika koji potiču izlučivanje biomedijatora upale i aktivaciju limfocita (ARTUKOVIĆ, 2014.). U akutni upalni proces spadaju dvije reakcije: vaskularne promjene i stanična reakcija.

Svrha vaskularnih promjena je osiguravanje izlaza leukocita i plazmatskih proteina iz krvne žile u mjesto na kojem se nalazi upala i time ubrzavanje procesa cijeljenja. Sastoje se od hemodinamičnih promjena i promjena permeabilnosti krvnih žila. Hemodinamične promjene se očituju početnom kratkotrajnom vazokonstrikcijom arteriola koja traje nekoliko sekunda i nakon toga vazodilatacijom koja se očituje crvenilom i toplinom. Promjene permeabilnosti krvnih žila se javljaju nakon toga i očituju se povećanom propusnosti stjenke krvnih žila na mjestu upale i tako izlaskom tekućine iz krvnih žila. U početku je to transudat a kasnije eksudat (ARTUKOVIĆ, 2014.). U staničnim reakcijama najviše sudjeluju neutrofil i makrofagi. Leukociti uklanjaju čimbenike upalnog procesa i stvaraju čimbenike rasta koji popravljaju oštećenja nakon upale (ARTUKOVIĆ, 2014.).

Akutna upala može imati više ishoda. To su rezolucija, regeneracija, reparacija, recidiv ili progresija u kroničnu upalu (ARTUKOVIĆ, 2014.).

### 2.3.2. Kronična upala

Kronična upala obično traje puno dulje od akutne, nekoliko tjedana ali i do nekoliko godina. Često ima nejasan početak, nejasnu etiologiju i nepredvidiv kraj. Često se u isto vrijeme događaju i drugi procesi, kao što su cijeljenje i destrukcija tkiva i akutna upala. Morfološki, glavna značajka kronične upale je fibroza. Dolazi do nakupljanja produkata upale i oštećene stanice tkiva se zamjenjuju. Pritisak na okolne strukture može rezultirati gubitkom funkcije tog tkiva (ARTUKOVIĆ, 2014.). Zbog starosti procesa dolazi do ograđivanja upaljenog dijela od ostatka organizma vezivnim tkivom. Dugotrajnije izlučivanje biomedijatora može ponekad utjecati i na

tjelesnu temperaturu i apetit te može doći do hipertermije i iscrpljivanja organizma (ARTUKOVIĆ, 2014.).

Postoje 2 glavna oblika kronične upale, difuzni i granulomatozni. Difuzni oblik se vidi kao difuzna infiltracija tkiva upalnim stanicama. Fibroza je izražena, a veličina oštećenja ovisi o količini proliferiranog vezivnog tkiva koje mora nadoknaditi nastali defekt. Mijenja se i oblik, konzistencija i koherencija organa pa tako organi budu deformirani, tvrde konzistencije i čvrste koherencije (ARTUKOVIĆ, 2014.).

Drugi oblik kronične upale je granulomatozna upala. Njena glavna značajka je stvaranje granuloma (nodula). To su bijelo-siva zrnca koji se javljaju sekundarno kao odgovor na antigene, ali mogu se javiti i idiopatski. Da bi on nastao, mora biti prisutan perzistentni slaborazgradivi mikroorganizam koji uzrokuje kronični imuni odgovor i djelovanje protuupalnih medijatora i stanica upale.

## 2.4. Prostagladinski receptori

### 2.4.1. Prostaglandin E2

Prostaglandin 2 (PGE2) spada u skupinu hormona koji se zovu prostaglandini. On je najvažniji medijator upale kod bolesti kao što je osteoartritis (PARK i sur., 2006.). Sintetizira se u korteksu i meduli bubrega (HWA I MARTIN, 2017.) iz arahidonske kiseline pomoću ciklooksigenaze nakon aktivacije fosfolipazom A2 (SMITH i sur., 2011.). Prostaglandin E2 djeluje preko 4 receptora EP1, EP2, EP3 i EP4

Ukoliko se ovaj hormon veže na EP1 ili EP4 receptore dolazi do povećanja ekscitabilnosti i završeci perifernih živaca stvaraju bolni podražaj (HWA i MARTIN, 2017.).

Osim posredovanja boli, ima i druge učinke, ovisno u kojem organu se nalazi. U upali povećava vazodilataciju i permeabilnost krvnih žila, čime pojačava edem i infiltraciju leukocita u tkivo i time ubrzava proces cijeljenja (HWA i MARTIN, 2017.). Sudjeluje i u funkciji probavnog sustava, bubrega i reproduktivnog sustava. U probavnom sustavu stimulira izlučivanje sluzi u

želucu i debelom crijevu, usporava motilitet tankog crijeva i inhibira ekspresiju citokina u debelom crijevu (TAKEUCHI i sur., 2010.).

#### 2.4.2. Građa

Prostaglandinski receptori ili prostanoidni receptori su tip receptora koji se nalaze na staničnoj membrani. Derivati su nezasićenih masnih kiselina. Prostanoidi se sastoje od prostaglandina i tromboksana. Prostaglandini sadrže ciklopentanski prsten i dva sporedna lanca,  $\alpha$  i  $\omega$ , povezana na prsten. Podijeljeni su u tipove A do I ovisno o promjenama na ciklopentanskom prstenu. Od tih tipova, tipovi A, B i C se mogu naći jedino kao umjetno napravljeni tako da ih nema u prirodi (NARUMIYA i sur., 1999.) .

Prostanoidi se također mogu podijeliti u serije 1, 2 i 3, ovisno o broju dvostrukih veza u sporednim lancima. Kod sisavaca, najčešće se nalazi serija 2 (NARUMIYA i sur., 1999.).

#### 2.4.3.Uloga

Imaju puno različitih uloga ovisno u kojem tkivu se nalaze. Najčešća uloga im je reguliranje kontrakcije i relaksacije glatkih mišića. Također mogu reguliranjem otpuštanja neurotransmitera kontrolirati živčanu aktivnost i inducirati san ili stvoriti upalnu reakciju. Na staničnoj razini reguliraju diferencijaciju stanica, onkogenezu i apoptozu. Svaki prostanoid ima svoju jedinstvenu funkciju i time svoje jedinstveno mjesto aktivacije (NARUMIYA i sur., 1999.).

#### 2.4.4. Prostaglandin EP4 receptor

Prostaglandin E2 receptor 4 (EP4) je prostaglandinski receptor za prostaglandin E2 (PGE2). To je jedan od četiri identificirana EP receptora (ostali su EP1, EP2 i EP3) koji se vežu i posreduju u staničnom odgovoru na PGE2. Mogu se vezati i s nekim drugim prostanoidima, ali općenito s manjim afinitetom i odgovorom (WOODWARD i sur., 2011.).

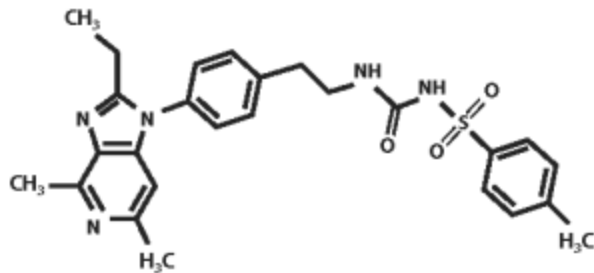
S obzirom na njegovu mogućnost da nakon aktivacije relaksira prethodno kontrahirane glatke mišiće, svrstan je u relaksirajući tip prostaglandinskih receptora. Također ima jako važnu ulogu u zatvaranju ductusa arteriosusa i povezan je sa nastankom hipertrofije u srcu zbog povećanog sintetiziranja proteina (WOODWARD i sur., 2011.).

Ovi receptori su jako izraženi i u kolonu, pa ukoliko oni nedostaju ili su životinje tretirane sa selektivnim EP4 antagonistom može doći do pojave kolitisa induciranog sa dekstran natrij sulfatom (DSS). Lezije povezane sa ovim tipom kolitisa uključuju defektivnu funkciju mukozne barijere i preveliku ekspresiju gena koji potiču upalni odgovor i smanjenu ekspresiju gena povezanih sa cijeljenjem mukoze (KABASHIMA i sur., 2002.). Na kostima potiče preoblikovanje kosti i povećava njihovu gustoću (WOODWARD i sur., 2011.). Također, aktivacija EP4 na očima pomaže kod kornealne vaskularizacije tako da bi EP4 antagonisti mogli biti korisni kod liječenja neovaskularnih bolesti oka (WOODWARD i sur., 2011.).

## 2.5. Što je grapiprant?

Galliprant® je tvorničko ime za veterinarsko-medicinski pripravak za pse koji dolazi u obliku tableta od 20, 60 i 100 mg. Lijek se ne može kupiti bez recepta licenciranog veterinaru. Glavna aktivna tvar u lijeku Galliprantu® je grapiprant koji pripada novoj skupini lijekova, pripranta (u kojoj je trenutno jedini), a koji djeluju na principu antagoniziranja prostaglandinskih receptora. Pokazalo se da ima protuupalno djelovanje i kod akutne i kod kronične boli u štakora. Tvar je FDA odobrila 2016. kao lijek u veterinarskoj medicini kako bi se pomoglo kod kontroliranja boli i upala koje su posljedica razvijanja blagog do srednje jakog osteoartritisa u pasa. Preporučena doza je 2mg/kg (RAUSCH-DERRA i sur., 2016.). Europska komisija izdala je odobrenje za stavljanje u promet VMP-a Galliprant® koje je na snazi u Europskoj uniji od 09.01.2018..





**Slika 3:** strukturna formula grapipranta

(IZVOR: <https://www.drugs.com/vet/galliprant.html> )

Primjenjuje se peroralno, jednom dnevno, na prazan želudac (npr. ujutro) i najmanje jedan sat prije sljedećeg hranjenja. Klinički odgovor se obično vidi unutar tjedan dana, a ako nakon 2 tjedna nema poboljšanja, potrebno je prekinuti terapiju i razmotriti druge načine terapije.

Ukoliko se tableta uzima s hranom, dolazi do smanjenja bioraspodivnosti – kod uzimanja natašte, bioraspodivnost je iznosila 89%, a ukoliko je tableta uzimana sa hranom ona je iznosila samo 33%, što je znatna razlika.

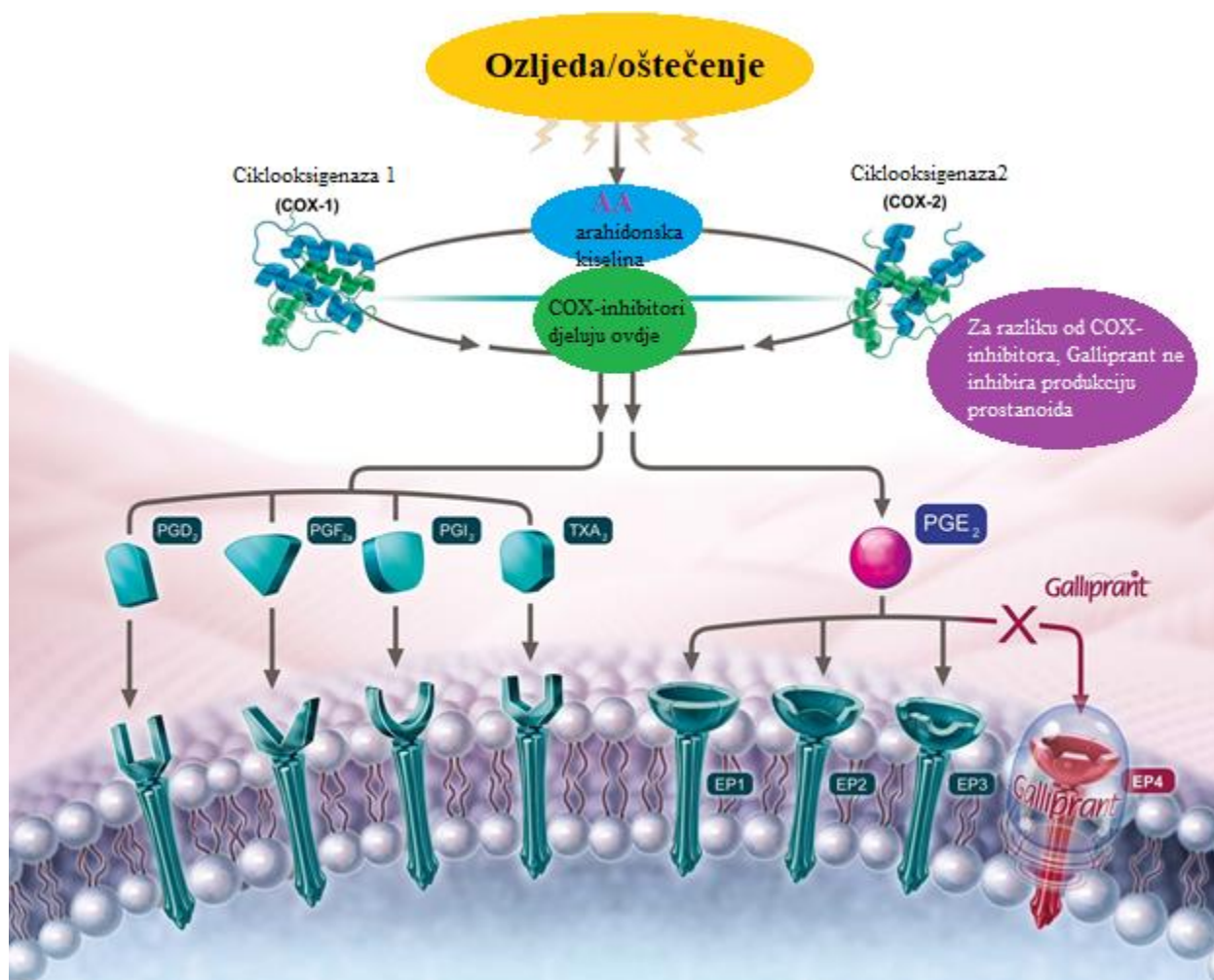


**Slika 4:** pakiranje Gallipranta®

(IZVOR: <https://www.galliprantvet.com/us/en> )

### 2.5.1. Farmakodinamika

Grapiprant je selektivni antagonist prostaglandinskog receptora EP4 čija je aktivnost ovog lijeka potpuno povezana sa selektivnom blokadom ovog receptora. On se veže na prostaglandinski receptor EP4 za koji ima visoki afinitet ali ne ometa druge putove prostaglandina kao ni fiziološke funkcije za koje su oni potrebni. Vežanje grapipranta blokira vežanje PGE<sub>2</sub>, a time i njegov biološki učinak povezan s kaskadom signaliziranja boli i upale (National Center for Biotechnology Information 2022).



Slika 5: djelovanje grapipranta

(IZVOR: <https://www.galliprantvet.com/us/en/how-it-works> )

### 2.5.2. Farmakokinetika

Istraživanja na konjima su pokazala da 72 sata nakon davanja inicijalne doze od 2 mg/kg koncentracija tvari u krvi bude manja od 0.005 ng/ml (National Center for Biotechnology Information 2022.). Vrijeme polueliminacije je 4.6 do 5.67 sati. Primarno se izlučuje fecesom (65%) a sekundarno se izlučuje urinom (20%). Unutar 48-72 sata se izluči 70-80% primjenjene doze te nema akumulacije tvari u životinjama.

### 2.5.3. Učinkovitost

Kako bi se procijenila učinkovitost lijeka, vlasnik mora uočiti i prijaviti kliničke znakove veterinaru, a veterinar mora procijeniti koliko su značajni. Kako bi se procijenila učinkovitost ovog lijeka, provedeno je istraživanje na psima kroz 28 dana. Pola pasa je dobilo grapiprant, a pola je dobilo placebo. 11 pasa (1 iz grapiprantske skupine i 10 iz placebo skupine) je bilo uklonjeno iz istraživanja prije kraja zato što vlasnik nije vidio nikakav učinak terapije. Ukoliko se terapija proglasila neuspješnom prije kraja istraživanja, to se računalo kao neuspješan ishod do kraja istraživanja (RAUSCH-DERRA i sur., 2016.).

Nakon prolaska tih 28 dana, utvrđena je učinkovitost od 48.1% za grapiprant i 31.1% za placebo. Dakle, razlika je bila 16.8% što je statistički značajno (RAUSCH-DERRA i sur., 2016.).

U istraživanju se također gledao i Canine brief inventory, tj jačina boli (PSS- Pain Severity Score) i koliko je bol smetala u obavljanju svakodnevnih funkcija (PIS- Pain Interference Score). Tu je također skupina koja je dobila grapiprant imala značajno bolje rezultate. Došlo je do bitnog smanjanja boli kod tog pacijenata. Za procjenu stanja zgloba se uzelo 7 parametara: hromost u trku, hromost u hod, oslanjanje na ud, voljnost da digne ud, abnormalne ekstenzije ili opseg pokreta (engl. range of motion), bol ili otpor palpaciji ili pomicanju zgloba i oteknuće. Svakom parametru bi se dao rezultat od 1 do 4, i ukupni zbroj bi govorio koliko je napredna bolest u zglobu. I tu je grapiprantska skupina imala bolje rezultate od placebo skupine. Kod pasa kod kojih je taj

rezultat bio iznad 10 na početku testiranja je vidljivo znatno poboljšanje za vrijeme studije (RAUSCH-DERRA i sur., 2016.).

Poboljšanje u kliničkoj slici najčešće se vidi unutar 7 dana, a ukoliko 14 dana nakon primjene grapipranta nema vidljivog poboljšanja, potrebno je, u dogovoru sa veterinarom, razmotriti druge mogućnosti liječenja.

#### 2.5.4. Protuindikacije i interakcije sa drugim proizvodima

Grapirant ne bi trebao biti propisan ukoliko pas tada uzima aspirin, neki drugi NSPUL ili kortikosteroide. Ukoliko je bio primjenjivan neki drugi protuupalni lijek, može doći do pojave pojačanih nuspojava. Zato je potrebno osigurati period u kojemu nije bilo primjene tih lijekova a za određivanje duljine tog perioda se uzima u obzir farmakokinetička svojstva lijekova koji su se prethodno primjenjivali.

Kada se gleda hoće li biti interakcije sa drugim lijekovima, potrebno je uzeti u obzir farmakodinamiku i na što se vežu ti lijekovi. Iako nisu ispitane interakcije sa kardiološkim, antikonvulzivnim lijekovima i lijekovima koji djeluju na ponašanje, zbog farmakodinamike bi trebalo nadzirati pacijenta kod istovremene primjene tih lijekova s grapiprantom.

Potrebno je paziti i na alergiju na sulfonamide pošto je grapirant metilbensulfonamid. Nije ispitano hoće li psi koji su alergični na sulfonamide dobiti reakciju i na grapirant, ali zbog te mogućnosti treba biti na oprezu. Simptomi alergijske reakcije su svrbež, osip i otečenost lica.

Protuindicirano je dati grapirant gravidnim kujama, kujama u laktaciji te psima koji su lakši od 8 funti (3.6 kg) ili mlađi od 9 mjeseci kao i psima koji se koriste za uzgoj zato što na njima lijek još nije ispitan.

#### 2.5.5. Nuspojave

Istraživanje na sigurnost lijeka provedeno je u sklopu istraživanja na učinkovitost. U istraživanju, jednom psu u placebo skupini je otkriven diabetes mellitus na kraju istraživanja, a

jednom psu u grapiprantskoj skupini je otkrivena imunološka hemolitička anemija ali je pas dobro odgovorio na standardizirano testiranje (RAUSCH-DERRA i sur., 2016.).

Nuspojave su bile većinom gastrointestinalnog podrijetla. Najčešće nuspojave su bile povraćanje i proljev. Većinom su bile blage i razriješile su se same bez liječenja. Povraćanje se najčešće javilo samo jednom te je bilo blago, ali dva psa su bila tretirana maropitantom ili kaolin/pektin probiotskim gelom (RAUSCH-DERRA i sur., 2016.).

Ostale nuspojave su bile anoreksija, inapetencija, letargija i ulkus sluznice usne šupljine, ali one su se javljale značajno rjeđe (RAUSCH-DERRA i sur., 2016.).

Ako se uspoređi broj nuspojava u grapiprantskoj skupini sa brojem nuspojava u placebo skupini, vidi se da je u grapiprantskoj skupini bilo znatno više nuspojava pa se može zaključiti da je to povezano sa lijekom a ne slučajno (RAUSCH-DERRA i sur., 2016.).

Ostale nuspojave koje su bile zabilježene su povišeni jetreni enzimi, povišena urea i kreatinin u krvi, hematemeza i hemoragični proljev, ali one su se javile jako rijetko.

Također, treba se uzeti u obzir da je grapiprant još uvijek novi lijek te se još ne zna ima li dugotrajnih posljedica.

#### 2.5.6. Tolerancija i farmakokinetika grapipranta administriranog oralno kolijima homozigotnim za MDR1-1Δ

MDR1 (multidrug resistance 1) je gen koji nosi jako puno pasa tipa koli. On uzrokuje preosjetljivost na mnoge lijekove te je povezan sa osi hipotalmus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Takvi psi nakon unosa lijekova mogu pokazivati simptome blage intoksikacije sa slinjenjem i dezorijentacijom, ali simptomi mogu biti i puno jače izraženi pa može doći i do kome i smrti (FECHT i DISTL, 2008.). Osim kolija, pasmine u kojima je pronađen taj gen su; dugodlaki vipet, standardni i minijturni australski ovčar, šetlandski ovčar, staroengleski ovčar, border koli, silken windhound i njemački ovčar. Jedini način da se prije toga otkrije koji psi nose gen a koji ne, je da ih se testira (HEIT i sur., 2021.).

Kako bi se otkrilo koliko je ovaj lijek siguran za takve pse, Heit i sur. (2021.) su proveli istraživanje. Količi homozigoti za ovaj gen koji su dobili dozu od 2 mg/kg jednom dnevno kroz 28 dana brzo su apsorbirali ovaj lijek, 1 sat nakon unosa lijeka pronađena je maksimalna koncentracija lijeka u krvi, a vrijeme polueliminacije je iznosilo 5 sati. Iz toga proizlazi zaključak da je akumulacija lijeka minimalna kao što se očekivalo, budući se lijek jako brzo metabolizira (HEIT i sur., 2021.).

Psi su imali simptome povraćanja, hipoalbuminemije i hipoproteinemije što je bilo već pronađeno i kod biglova kojima je dana doza od 1, 6 i 50 mg/kg (RAUSCH-DERRA i sur., 2015.).

Klasični oblik intoksikacije sa ovim lijekom je poremećaj CNS-a, zbog sposobnosti tih lijekova da probiju krvno-moždanu barijeru, a taj oblik toksičnosti nije pronađen u ovom slučaju (HEIT i sur., 2021.).

Iz svega toga proizlazi da bi lijek trebao biti siguran za korištenje ukoliko se početna doza smanji za 25-50% (HEIT i sur., 2021.).

#### 2.5.7. Sigurnost dugoročnog svakodnevnog oralnog davanja lijeka

Rauch-Derra i suradnici su proveli istraživanje o sigurnosti dugoročnog davanja lijeka. Psima se davao lijek kroz 9 mjeseci te su se pratili opće stanje, stanje kože i krzna, gastrointestinalna i urogenitalna funkcija 2 do 3 puta dnevno. Pratilo se prije i nakon davanja lijeka te na kraju dana. Tjelesna masa se mjerila jednom tjedno. Krv se analizirala 2 tjedna prije početka tretmana te u 13., 26., i 29. tjednu. Oftalmološki pregled je napravljen na prvi dan, u 20. tjednu te u 38. tjednu.

Klinički je nađeno da što je bila viša doza lijeka, više pasa je povraćalo i imalo vodenkasti proljev, ali niti jedan nalaz nije bio dovoljno značajan da je bilo potrebno tretirati životinju. U nekoliko psa je češće pronađen krvavi mukozni feces, ali bar neke od tih slučajeva je moguće povezati sa ulaskom tih pasa u estrus. Oftalmološki nije pronađeno ništa. Također, neki biglovi su imali i sniženi albumin i ukupne proteine u serumu ali to je statistički relevantno jedino u skupini kojoj je dana najveća doza (RAUSCH-DERRA i sur., 2015.).

## 2.6. Grapiprant i drugi lijekovi

### 2.6.1. Grapiprant i gabapentin

Gabapentin je lijek koji se koristi kao antikonvulziv, sedativ, anksiolitik te za liječenje simptoma kronične boli te neuropatske boli koja ne odgovara na terapiju NSPUL ili opijanima. Kada se koristi u niskim dozama, pomaže kod smanjenja boli (JONES, 2021.).

Ova dva lijeka se mogu koristiti zajedno kako bi se poboljšala kontrola boli kod osteoartritisa. Nuspojave gabapentina su također dosta slične nuspojavama grapipranta, a to su proljev, povraćanje i letargija (JONES, 2021.).

### 2.6.2. Grapiprant i karprofen

Carprofen je lijek iz skupine NSPUL koji se koristi za liječenje boli kod osteoartritisa, ozljeda i poslije operacija. Nije specifičan kao grapiprant tako da može imati više nuspojava. Najčešće nuspojave su kao i kod grapipranta probavnog podrijetla (proljev i povraćanje) (BEUG, 2022.). Također rijetko kada može doći do oštećenja sluznice želuca ili crijeva.

Za razliku od grapipranta, carprofen je odobren za pse starije od 6 tjedana, što je mlađe nego kod grapipranta. Također nema određene minimalne težine pasa koji mogu dobivati lijek.

### 3. Zaključci

1. Ponekad samo vlasnik može prepoznati simptome kronične boli u pasa zbog jako suptilnih promjena ponašanja.
2. Jedan od najčešćih uzroka kronične boli u pasa je osteoartritis.
3. Osteoartritis je degenerativni, progresivni, upalni i bolni proces koji zahvaća cijeli zglob.
4. Liječenju osteoartritisa se osim lijekovima, pristupa i na druge načine kao što su vježbanje i gubitak težine.
5. Terapija osteoartritisa je obično doživotna zbog čega je primjena NSPUL ograničena budući da mogu imati mnogo nuspojava.
6. Grapiprant je novi lijek koji se koristi u liječenju boli kod blagog do umjerenog osteoartritisa.
7. Preporučljivo je uzimati tablete Gallipranta® na prazan želudac zbog veće biorapoloživosti.
8. Pokazalo se da grapiprant statistički značajno smanjuje simptome boli povezane sa osteoartritisom.
9. Grapiprant se može koristiti i kod pasa koji su homozigoti za MDR1-1 $\Delta$  gen.
10. Grapiprant se može sigurno koristiti i po 9 mjeseci.
11. Nuspojave grapipranta su najčešće blage i kratkotrajne.



#### 4. Literatura

1. ALAM, M. R., H. B. LEE, M. S. KIM, N. S. KIM (2011.): Surgical model of osteoarthritis secondary to medial patellar luxation in dogs. *Vet Med* 56 , 123–130
2. ALTMAN, R. D., C. J. LOZADA (1998.): Practice guidelines in the management of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 6, 22-24.
3. ANDERSON K., D. O'NEILL, D. BRODBELT, D. CHURCH, R. MEESON, D. SARGAN, J. SUMMERS, H. ZULCH, L. COLLINS (2018.): Prevalence, duration and risk factors for appendicular osteoarthritis in a UK dog population under primary veterinary care. *Scientific Reports*. 8. 10.1038/s41598-018-23940-z.
4. ARTUKOVIĆ, B. (2014.): Predavanje iz predmeta „Opća veterinarska patologija“ – Upala, zavod za veterinarsku patologiju, Veterinarski fakultet u Zagrebu
5. BUDSBERG, S. C. (2004.): Canine Osteoarthritis: Understanding the etiology, clinical presentation, and diagnosis (Izvor: <https://www.dvm360.com/view/canine-osteoarthritis-understanding-etiology-clinical-presentation-and-diagnosis> )
6. BARHUM, L. (2022): 5 signs of inflammation (Izvor: <https://www.verywellhealth.com/signs-of-inflammation-4580526> )
7. BEUG, J. (2022.): Gabapentin For Dogs: Evaluating The Risks (Izvor: <https://www.dogsnaturallymagazine.com/gabapentin-why-this-vet-will-never-prescribe-it/> )
8. BROWN, D. C. (2014.): The Canine Orthopedic Index. Step 2: Psychometric testing. *Vet Surg.* 2014 Mar;43(3):241-6. doi: 10.1111/j.1532-950X.2014.12141.x. Epub 2014 Feb 11. PMID: 24512284.
9. BROWN, D. C. (2017.): The Canine Brief Pain Inventory User Guide
10. BUDSBERG, S.C.; (2004.): Managing the pain caused by osteoarthritis. *Ettinger's Insights in Internal Medicine* 2:1-5.
11. CHEN, L., H. DENG, H. CUI, J. FANG, Z. ZUO, J. DENG, Y. LI, X. WANG, L. ZHAO (2017.): Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in

organs. *Oncotarget*. 2017 Dec 14;9(6):7204-7218. doi:10.18632/oncotarget.23208. PMID: 29467962; PMCID: PMC5805548.

12. COOK J. L. , K. KUROKI, D. VISCO, J.-P. PELLETIER, L. SCHULZ, F.P.J.G. LAFEBER, (2010.): The OARSI histopathology initiative – recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the dog, *Osteoarthritis and Cartilage*, Volume 18, Supplement 3, Pages S66-S79
13. FDA, Get the Facts about Pain Relievers for Pets (Izvor: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/animal-health-literacy/get-facts-about-pain-relievers-pets> )
14. FECHT S, O. DISTL, (2008.): Review of prevalence, genetic aspects and adverse effects of the *mdr1-1Delta* mutation in dogs. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*. 115(6), 212-9. PMID: 18605373.
15. GOLDBERG, M. E. (2010.): “The Fourth Vital Sign in All Creatures Great and Small” *Journal of the North American Veterinary Technician’s Association* Winter. 31-69.
16. GOLDBERG, M. E. (2017.): A Look at Chronic Pain in Dogs. *British Veterinary Nursing Journal*, February Volume 32, 37-44.
17. GOLDBERG, M. E. (2016.): Pain Management in Physical Rehabilitation. *The Veterinary Nurse*.
18. GRAEME, A., S. DAVIES (2017.): Radiographic Signs of Joint Disease in Dogs and Cats. *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. 403–33. doi: 10.1016/B978-0-323-48247-9.00033-4. Epub 2017 Dec 8. PMCID: PMC7152260.
19. HART, B. L., L. A. HART, A. P. TIGPEN, N. H. WILLITS (2014.): Long-term health effects of neutering dogs: comparison of Labrador Retrievers with Golden Retrievers. *PLoS One* 9, e102241, <https://doi.org/10.1371/journal.pone>.
20. HEIT M. C., K. L. MEALEI, S.B. KING (2021.): Tolerance and Pharmacokinetics of Galliprant™ Administered Orally to Collies Homozygous for *MDR1-1Δ*, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* Volume 44(5), 705-713.
21. HENROTIN Y., C. SANCHEZ, M. BALLIGAND (2005.): Pharmaceutical and

- nutraceutical management of canine osteoarthritis: present and future perspectives. *Vet J.* 170 (1), 113-23. doi: 10.1016/j.tvjl.2004.08.014. PMID: 15993795.
22. HWA, J., K. MARTIN (2017.) The Eicosanoids: Prostaglandins, Thromboxanes, Leukotrienes, & Related Compounds. In: *Basic & Clinical Pharmacology*, 14e. (Katzung BG. eds.). McGraw Hill. 321-338
23. INFORMEDHEALTH.ORG [INTERNET]. (2010.) Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. What is an inflammation? Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279298/>
24. JONES, J. (2021.), Galliprant vs Gabapentin (Izvor: <https://www.relievet.com/blogs/tips/galliprant-vs-gabapentin#:~:text=Galliprant%20targets%20the%20pain%20receptors,and%20the%20body's%20healing%20processes> )
25. JUKIĆ, M., V. MAJERIĆ KOGLER, M. FINGLER, B. VURDELJA, A. BARADA, S. BARETA, S. BOŠNJAK, M. BRAŠ, D. BUTKOVIĆ, S. GRAZIO, F. GRUBIŠIĆ, V. IKIĆ, D. JANČULJAK, A. JURETIĆ, M. JUKIĆ, S. KADOJIĆ, T. KEHLER, J. KOGLER, J. KRALJEVIĆ, I. KUDELIĆ, N. KUDELIĆ, S. KVOLIK, Z. LONČAR, M. LONČARIĆ-KATUŠIN, D. MACAN, V. MATIJEVIĆ, J. MARUŠIĆ, T. NEMČIĆ, P. PERIĆ, Z. PERKO, LJ. PERIĆ, M. PERSOLI GUDELJ, K. PUĆO, L. PULJAK, I. RADOŠ, D. SAPUNAR, H. SKALA, N. ŠARIĆ, J. ŠPIČEK MACAN, A. TONKIĆ, O. TOT, LJ. ZNATOR (2011.): Bol- Uzroci i liječenje, *Neurobiologija boli*. Medicinska naklada, Zagreb. str. 5-23.
26. KABASHIMA, K., T. SAJI, T. MURATA, M. NAGAMACHI, T. MATSUOKA, E. SEGI, K. TSUBOI, Y. SUGIMOTO, T. KOBAYASHI, Y. MIYACHI, A. ICHIKAWA, S. NARUMIYA (2002.): The prostaglandin receptor EP4 suppresses colitis, mucosal damage and CD4 cell activation in the gut. *J. Clin. Invest.* 109 (7), 883-93. doi: 10.1172/JCI14459. PMID: 11927615; PMCID: PMC150928.
27. KATHERMAN, A. E., DVM, DACVIM (Neurology) (2013.): Neuropathic Pain in Dogs and Cats (Izvor: <https://veterinarypartner.vin.com/doc/?id=5990047&pid=19239>).

28. MATHEWS K. A. (2008.): Neuropathic Pain in Dogs and Cats: If Only They Could Tell Us If They Hurt, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 38(6), 1365-1414.
29. MATHEWS, K., P. W. KRONEN, D. LASCELLES, A. NOLAN, S. ROBERTSON, P. VM STEAGALL, B. WRIGHT, K. YAMASHITA (2014.): GUIDELINES FOR RECOGNITION, ASSESSMENT AND TREATMENT OF PAIN, *Journal of Small Animal Practice*, 55
30. MATIČIĆ, D. (2009.): Ortopedski pregled i dijagnostičke metode kod malih životinja, *Klinika za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju*, Veterinarski fakultet u Zagrebu.
31. MUIR, W. W. (2014.): Pain and stress. U: *Handbook of Veterinary Pain Management* (Gaynor, J.S. i W.W. Muir, Eds.) Mosby, St Louis, str. 42-60.
32. NARUMIYA, S., Y. SUGIMOTO, F. USHIKUBI (1999.) Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev*. 79 (4), 1193-226. doi: 10.1152/physrev.1999.79.4.1193. PMID: 10508233.
33. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (2022.): PubChem Compound Summary for CID 11677589, Grapiprant. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11677589#section=Pharmacodynamics>.
34. PARK, J. Y. , M. H. PILLINGER, S. B. ABRAMSON (2006.): Prostaglandin E2 synthesis and secretion: the role of PGE2 synthases. *Clin Immunol*. 119 (3), 229-40. doi: 10.1016/j.clim.2006.01.016. Epub 2006 Mar 15. PMID: 16540375.
35. PETTITT, R. A., A. J. GERMAN (2015.): Investigation and management of canine osteoarthritis. *In Practice* 37, 1–8.
36. RAUSCH-DERRA L, M. HUEBNER, J. WOFFORD, L. RHODES A. (2016.): Prospective, Randomized, Masked, Placebo-Controlled Multisite Clinical Study of Grapiprant, an EP4 Prostaglandin Receptor Antagonist (PRA), in Dogs with Osteoarthritis. *J. Vet. Intern. Med*. 30(3), 756-63. doi: 10.1111/jvim.13948. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27075237; PMCID: PMC4913586.

37. RAUSCH-DERRA, L. C., M. HUEBNER, L. RHODES (2015.): Evaluation of the safety of long-term, daily oral administration of grapiprant, a novel drug for treatment of osteoarthritic pain and inflammation, in healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 76(10), 853– 859.
38. RO, L. S., K. H. CHANG (2005.): Neuropathic Pain: mechanisms and treatments. *Chang Gung Med. J.* 28, 597-605.
39. SARTINI I., M. GIORGI (2021.): Grapiprant: A snapshot of the current knowledge. *J Vet Pharmacol Ther.* 44 (5), 679-688. doi: 10.1111/jvp.12983. Epub 2021 May 31. PMID: 34057218; PMCID: PMC8518515.
40. SCHULTZ, K. (2007.): Disease of the joints. U: Fossum, T.W.:Small animal surgery. Mosby Elsevier. St. Louis (1143-1315)
41. SMITH, W. L. , Y. URADE, P. J. JAKOBSSON (2011.) Enzymes of the cyclooxygenase pathways of prostanoid biosynthesis. *Chem Rev.*111(10), 5821-65. doi: 10.1021/cr2002992. Epub 2011 Sep 27. PMID: 21942677; PMCID: PMC3285496.
42. SMOLEC, O., M. PITA, F. BOŽIĆ, J. ŠURAN, M. LIPAR, M. PEĆIN, B. TOHOLJ, E. OSTER, N. IVKIĆ, P. DMITROVIĆ (2019.) Klinička primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova u pasa. *Veterinarska stanica* br. 50(2)
43. TAKEUCHI K, S. KATO, K. AMAGASE (2010.) Prostaglandin EP receptors involved in modulating gastrointestinal mucosal integrity. *J Pharmacol Sci.*114 (3), 248-61. doi: 10.1254/jphs.10r06cr. Epub 2010 Oct 28. PMID: 21041985. WOODWARD, D. F., R. L. JONES AND S. NARUMIYA (2011) *Pharmacological Reviews* September 1, 2011, 63 (3) 471-538; DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.110.003517>

## 5. Sažetak

### Grapiprant- lijek protiv kronične boli u pasa

Tea Šarić

Kronična bol je veliki problem koji se često javlja u pasa te, osim psima, uzrokuje veliki stres i vlasnicima koji se brinu za njih. Ponekad je jako teško prepoznati kroničnu bol kod pasa zato što su im promjene u ponašanju tako suptilne da ih jedino vlasnik može vidjeti. Jedan od najčešćih uzroka te boli je osteoartritis. Osteoartritis je najčešća kronična bolest lokomotornog sustava. To je degenerativni, progresivni, upalni i bolni proces koji zahvaća cijeli zglob. Liječi se na razne načine: gubitkom težine, vježbanjem i lijekovima. Lijekovi koji se najčešće koriste su nesteroidni protuupalni lijekovi, ali kako njihova primjena može imati mnogo nuspojava zbog čega se ne mogu dugo koristiti (a terapija osteoartritisa je obično doživotna), uvijek se traže novi lijekovi koji bi pomogli sa liječenjem. Grapiprant je novi lijek koji se koristi u tu svrhu. Njegova prednost je što puno specifičnije djeluje na receptore za razliku od ostalih nestereoidnih protuupalnih lijekova. On se pokazao kao dobar lijek u liječenju blagog do umjerenog osteoartritisa sa blagim nuspojavama. Dokazalo se da se može dulje koristiti i također se pokazao kao dobar izbor kod pasa homozigota za MDR1-1 $\Delta$  gen uz smanjenje doze. Zbog toga bi ga se trebalo redovito koristiti u liječenju osteoartritisa kod pasa.

Ključne riječi: pas, grapiprant, osteoartritis, kronična bol, NSPUL

## 6. Summary

Grapiprant - drug against chronic pain in dogs

Tea Šarić

Chronic pain is a big problem that often occurs in dogs, and it also causes a lot of stress to the owners who take care of them. Sometimes it is very difficult to recognize chronic pain in dogs because the changes in their behavior are so subtle that only the owner can see them. One of the most common causes of this pain is osteoarthritis. Osteoarthritis is the most common chronic disease of the locomotor system. It is a degenerative, progressive, inflammatory and painful process that affects the entire joint. It is treated in various ways: weight loss, exercise and medication. The most commonly used drugs are non-steroidal anti-inflammatory drugs, but as their use can have many side effects and cannot be used for a long time (and osteoarthritis therapy is usually lifelong), new drugs are always being sought to help with treatment. Grapiprant is a new drug used for this purpose. Its advantage is that it acts much more specifically on receptors, unlike other non-steroidal anti-inflammatory drugs. It has proven to be a good drug in the treatment of mild to moderate osteoarthritis with mild side effects. It has proven to be able to be used for a longer period of time and has also been shown to be a good choice in dogs homozygous for the MDR1-1 $\Delta$  gene with a dose reduction. For this reason, it should be used regularly in the treatment of osteoarthritis in dogs.

Key words: dog, grapiprant, osteoarthritis, chronic pain, NSAID

## 7. Životopis

Rođena sam 14.2.1995. u Zagrebu. Završila sam Osnovnu školu Pavleka Miškine u Zagrebu. Nakon toga sam upisala Žensku opću gimnaziju Družbe sestara milosrdnica sa pravom javnosti koju sam završila 2013. 2014. sam upisala Veterinarski fakultet. Za vrijeme studija sam više puta volontirala na izložbi „Reptilomanija“.