

# Nove metode liječenja boli kod životinja

---

**Stupica, Andrej**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*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:178:852492>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-11**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ *VETERINARSKA MEDICINA*

DIPLOMSKI RAD

Andrej Stupica

Nove metode liječenja boli kod životinja

Zagreb, 2024.

Andrej Stupica

Diplomski rad je izrađen na Zavodu za farmakologiju i toksikologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Predstojnica Zavoda za farmakologiju i toksikologiju: prof. dr. sc. Andreja Prevendar Crnić, dr. med. vet.

Mentor: prof. dr. sc. Frane Božić, dr. med. vet.

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. Prof. dr. sc. Andreja Prevendar Crnić
2. Izv. prof. dr. sc. Ozren Smolec
3. Prof. dr. sc. Frane Božić
4. Prof. dr. sc. Mirna Robić (zamjena)

Rad sadržava 44 stranice, 4 slike, 90 literaturnih navoda.

*Prije svega, želim izraziti zahvalnost svom mentoru, prof. dr. sc. Frani Božiću, na podršci i strpljenju tijekom procesa izrade ovog diplomskog rada. Također se zahvaljujem na svim njegovim uputama, smjernicama, savjetima i vremenu koje je izdvojio kako bi mi pomogao u postizanju konačog rezultata.*

*Zahvaljujem se Veterinarskom fakultetu u cijelini jer mi je kroz godine studiranja pružio obrazovanje i potrebne resurse za ostvarivanje ovog cilja, ali i budućih ciljeva koji mi stoje na putu nakon završetka Fakulteta.*

*Posebno se želim zahvaliti svojim roditeljima bez kojih ništa od ovoga ne bi bilo moguće. Hvala vam što ste me šest godina podržavali, shvaćali, bodrili i brinuli se za sve moje želje i ideale tijekom cijelog studija.*

## Popis kratica

OA – Osteoartritis

IASP – International Association for the Study of Pain

KM – Kralježnična moždina

S.C. – Supkutano/potkožno

SŽS – Središnji živčani sustav

PŽS – Periferni živčani sustav

GI – Gastrointestinalni

CO<sub>2</sub> – Ugljični dioksid

NSPUL – Nesteroidni protuupalni lijek

FDA – Food and drug administration

COX – Ciklooksigenaza

EMA – European medicines agency

AP – Akcijski potencijal

NMDA – N-metil-D-asparat

NGF – Nerve growth factor, Čimbenik rasta živaca

TrkA – Tropomiozinski receptor kinaze-A

mAb – Monoklonsko protutijelo

PG – Prostaglandini

## Popis priloga

Slika 1: Usporedba zdravog i osteoartritičnog zgloba .....	2
Slika 2: Faze puta boli.....	5
Slika 3: Neurotifini i njihovi receptori.....	20
Slika 4: Struktura i klasifikacija monoklonskih protutijela .....	23

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>3</b>
2.1. Bol.....	3
2.1.1. Klasifikacija boli.....	3
2.1.2. Procjena boli .....	6
2.2. Tradicionalno liječenje boli .....	8
2.2.1. Opioidi .....	8
2.2.2. Načini primjene opioida.....	9
2.2.3. Učinci i nusučinci opioida .....	9
2.3. Nesteroidni protuupalni lijekovi .....	11
2.3.1. Mehanizam djelovanja .....	11
2.3.2. Najčešće korišteni NSPUL-i .....	12
2.4. Lokalni anestetici.....	17
2.5. Agonisti $\alpha$ -2 adrenoreceptora .....	17
2.6. Ketamin.....	18
2.7. Čimbenik rasta živaca i neurotropini .....	18
2.7.1. NGF i osteoartritis.....	21
2.7.2. Monoklonska protutijela .....	22
2.7.3. Bendivetmab (Librela).....	24
2.7.4. Frunevetmab (Solensia) .....	26
<b>3. ZAKLJUČCI</b> .....	<b>27</b>
<b>4. LITERATURA</b> .....	<b>28</b>
<b>5. SAŽETAK</b> .....	<b>36</b>
<b>6. SUMMARY</b> .....	<b>37</b>
<b>7. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>38</b>

## 1. UVOD

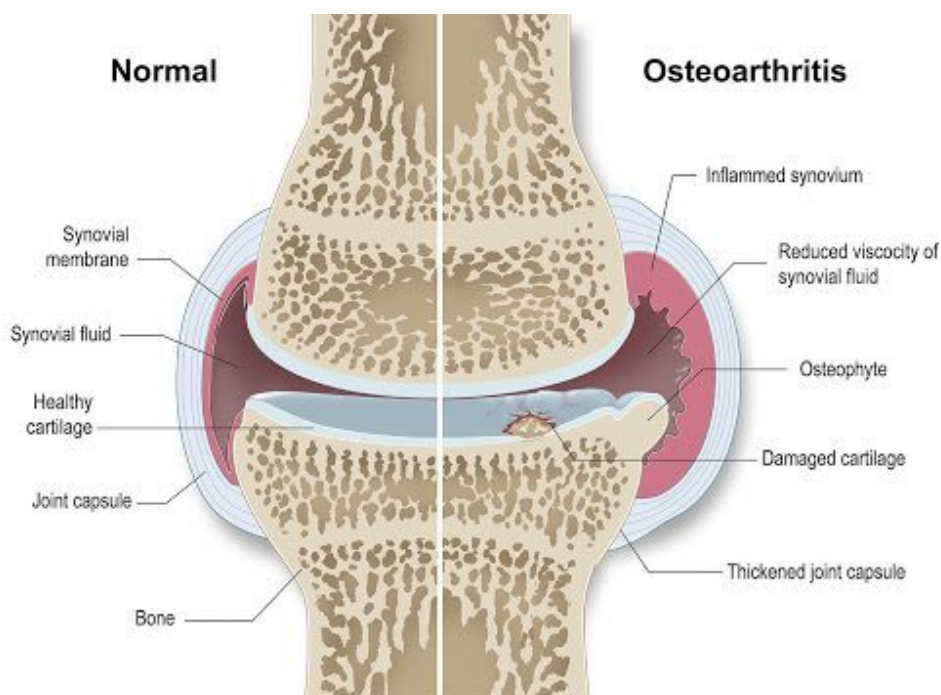
Bol je neugodno osjetilno i/ili emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva (WILLIAMS i CRAIG, 2020.). U kontekstu te definicije, odavno je bilo prijeporno bol kao neugodno emocionalno iskustvo pripisivati životinjama. No presudno je utvrditi da li životinja pati, a ne je li riječ o neugodnom emocionalnom iskustvu. Dakle, jasno je da životinje osjećaju bol kao i čovjek i da tu bol valja liječiti, posebice ako je dugotrajna. Pritom je dugotrajna, kronična bol vrlo često posljedica nekoga kroničnoga procesa, primjerice osteoartritis (OA).

Osteoartritis je progresivna degenerativna bolest zglobova koja se razvija sporo, a osnovna obilježja su joj, uz zglobnu hrskavicu, sinoviju, subhondralne kosti i periartikularne komponente, strukturne promjene zgloba. Navedena obilježja dovode do boli i gubitka funkcije zgloba (DIEPPE i LOHMANDER, 2005., SANDERSON i sur., 2009.). Premda nije provedeno sveobuhvatno istraživanje potencijalne prevalencije OA-a na kosturu pasa, smatra se da bolest kod te životinjske vrste ponajprije zahvaća kuk, koljeno i lakat (JOHNSON i sur., 1994.). Istraživanja su pokazala da OA kod pasa najčešće počinje u ranoj fazi života i to kao razvojna bolest, odnosno kao rezultat pr. displazije kukova. Isto tako, mnogi drugi čimbenici igraju ulogu u njegovom razvoju, uključujući prehranu, genetiku, okoliš, pretilost i dob životinje (van HAGEN i sur., 2005., INNES, 2012., SMITH i sur., 2012.).

Kod mačaka, OA najčešće zahvaća kuk, koljena te skočni i lakatni zglob (LASCELLES, 2010.). Pritom je etiologija bolesti u mačaka mnogo slabije razjašnjena nego kod pasa te se idiopatski OA mačaka smatra uobičajenim. Kao što je to slučaj i kod ostalih vrsta životinja, OA mačaka se etiološki dovodi u vezu s urođenim, traumatskim, infektivnim, prehrambenim i imunološkim uzrocima (LASCELLES, 2010.). Valja istaknuti da se OA pasa i mačaka klinički očituje relativno visokim postotkom u ukupnoj populaciji oboljelih životinja. Procjenjuje se da je u slučaju pasa riječ o 20 – 30 %, a u slučaju mačaka do 40 % (JOHNSON i sur., 1994., LASCELLES, 2010., LASCELLES i sur., 2012.). Pritom, čak 90 % svih mačaka starijih od 12 godina radiografski pokazuje znakove OA-a (LASCELLES i sur., 2010.).



Dakako, OA je iznimno ozbiljan zdravstveni problem i u drugih vrsta životinja. Primjerice u konja, OA, poznat kao degenerativna bolest zglobova, vodeći je uzrok šepavosti (CARON, 2011.), kao i kod čovjeka (MONTAGNOLI i sur., 2017.). Osteoarthritis kod životinja iziskuje ozbiljnu veterinarsku skrb jer uzrokuje kroničnu bol i ugrožava dobrobit životinja pa je glavni razlog ranoga “umirovljenja” sportskih konja (EGENVALL i sur., 2005.; 2006.). Zbog svih navedenih činjenica, životinjama s OA-om nužno je primjenjivati analgetike. Pritom valja istaknuti da tradicionalno liječenje OA različitim vrstama analgetika nije uvijek posve učinkovito, a nerijetko je povezano i s brojnim nusučincima koje ti analgetici polučuju, posebice zbog dugotrajne primjene. Kako bi unaprijedili liječenje i rehabilitaciju sportskih konja, potrebno je utvrditi biomarkere upale koji će pomoći kliničarima u dijagnosticiranju i prognoziranju stadija OA-a (McILWRAITH i sur., 2018.). Čimbenik rasta živaca (engl. nerve growth factor, NGF) smatra se obećavajućim markerom OA-a i kandidatom za terapijsku intervenciju kod konja i drugih životinjskih vrsta, kao što je to omedavna uvedeno u kliničku praksu kod pasa i mačaka.



Slika 1: Usporedba zdravog i osteoartritičnog zgloba  
(izvor: <https://caninearthritis.org/article/arthritis-the-basics/>)

## 2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA

### 2.1. Bol

Bol se, prema Međunarodnoj asocijaciji za proučavanje boli, definira kao “neugodno osjetilno i emocionalno iskustvo povezano sa, ili slično onome 'povezano sa', stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva“ (WILLIAMS i CRAIG 2020.). Javlja se kao složeni fiziološki fenomen kojega je kod životinja izuzetno teško prepoznati i interpretirati (ALEKSIĆ i JOVIĆ, 2011.). Isti autori slažu se s činjenicom da je bol značajan aspekt života, iz čega proizlazi potreba za prevencijom i smanjenjem boli, a u svrhu postizanja dobrobiti životinja. Veterinari su moralno i etički odgovorni za prepoznavanje, procjenu, prevenciju i oslobađanje životinje od boli koja bi nakon tjelesne temperature, pulsa i disanja trebala biti četvrti vitalni znak i sastavni dio procjene stanja životinje u trenutku pregleda. ROLLIN (2011.) tvrdi da bol može biti čak i gora po životinje nego po ljude jer životinje ne mogu racionalizirati prihvaćanje boli oslanjajući se na njezinu prolaznost. Bol je dobro poznati, uobičajeni znak potencijalne ozljede tkiva pa tako predstavlja i zaštitnu funkciju organizma. Primjer “fiziološke“ ili “zaštitne boli“, u smislu fiziološkog odgovora, je refleksno povlačenje šape nakon postavljanja na oštar kamen. U tom pogledu bol sprječava ili barem smanjuje oštećenje tkiva (GRUBB, 2010.). Autorica navodi da bol može biti nefunkcionalna, odnosno “maladaptivna“ kada se javlja kao posljedica pojačavanja intenziteta i produžavanja trajanja boli, ali i kada su fiziološki odgovori u ublaživanju boli neuspješni. Ona može nastati kao posljedica različitih uzroka kao što su izravne ozljede tkiva ili ozljede živčanog sustava, dugotrajna upala te neprimjereno ili nedovoljno dugo liječenje boli.

#### 2.1.1. Klasifikacija boli

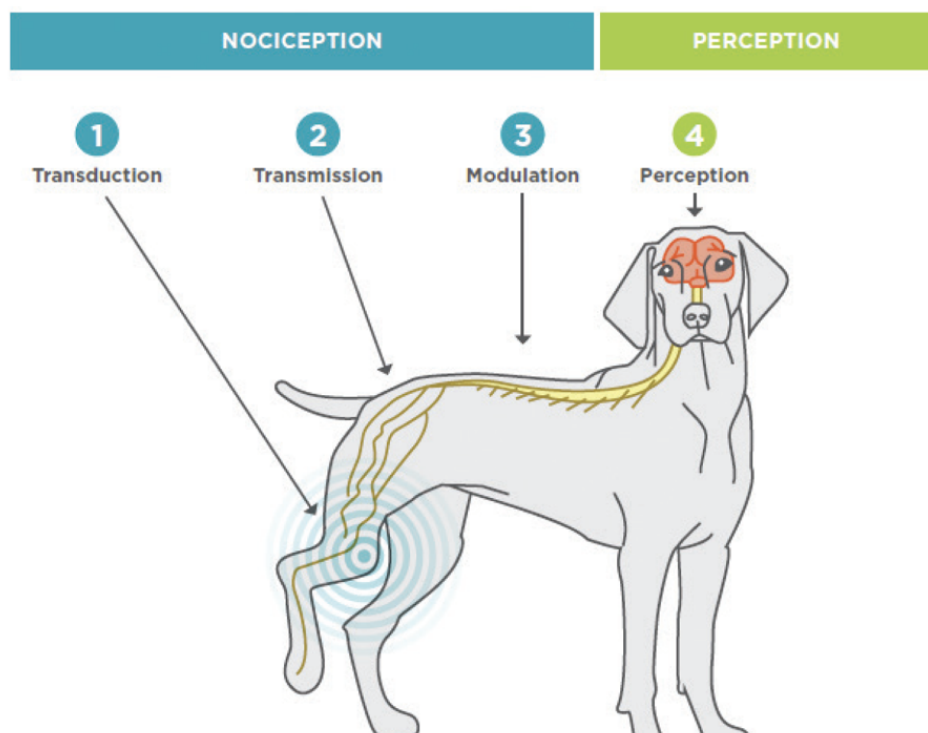
Bol se može klasificirati na različite načine na temelju različitih kriterija. Ona se može klasificirati na temelju vrste oštećenja s obzirom na uzrok koji je doveo do boli. Primjerice, to može biti bol uzrokovana oštećenjem tkiva poput nociceptivne boli ili neuropatska bol uzrokovana oštećenjem živaca (ALAMREW i FESSEHA, 2020.). Isti autori navode i klasifikaciju prema intenzitetu na blagu, umjerenu i jaku bol. Također, bol su klasificirali i prema njezinom trajanju pa navode akutnu, kroničnu i bol uzrokovanu rakom. K tome, bol se može razvrstati i prema njezinom nastanku na organsku i psihogenu bol, kao i prema mjestu nastanka na visceralnu i parijetalnu (SMOLEC i sur., 2021.).

*Prema trajanju;* akutna bol je normalna, predvidljiva reakcija na škodljivi podražaj ili ozljedu tkiva (ALLWEILER, 2020.). Autorica navodi da ljudi opisuju akutnu bol kao oštru, pulsirajuću ili pekuću. Akutna se bol uobičajno poboljšava unutar prva 3 dana nakon nastanka, ali može potrajati i za vrijeme zacjeljivanja (do 3 mjeseca).

*Kronična* bol definirana je kao ona koja traje i nakon završetka cijeljenja, odnosno može trajati više od 3 – 6 mjeseci te je često povezana s progresivnim oboljenjem kao što je OA. Ona nema biološku svhu, ne smatra se funkcionalnom i nema krajnju točku koja bi se mogla razlikovati (ALAMREW i FESSEHA, 2020.).

*Prema uzroku nastanka;* bol se dijeli na *nocicepcijsku* i *neuropatsku* (SMOLEC i sur., 2021.). Autori navode kako je *nocicepcijska bol* posljedica podraživanja osjetilnih receptora (nociceptora) kemijskim, toplinskim i mehaničkim podražajima. Stimulacija nociceptora dovodi do oštre i dobro lokalizirane boli. Prema definiciji IASP-a, *neuropatska bol* je osjetilni i emocionalni doživljaj uzrokovan oštećenjem ili bolešću somatosenzornog dijela živčanog sustava. Ona se klasificira kao centralna ili periferna, ovisno o lokalizaciji poremećaja.

*Prema mjestu nastanka* bol se razvrstava na *visceralnu* i *parijetalnu*, dva različita tipa boli koja se različito osjećaju (JACQUES, 2023.). Autorica ističe da somatska bol dolazi iz kože, mišića i mekih tkiva, dok visceralna bol dolazi iz unutranjih organa ili krvnih žila. Obje boli se smatraju nociceptivnom boli jer se i jedna i druga detektiraju u mozgu nakon prijenosa podražaja nociceptorima u SŽS (slika 2.). Somatska bol se često osjeća lokalno i intenzivno, dok visceralna bol može biti nejasna i teže se lokalizira. Somatska bol se općenito opisuje kao bol u mišićno-koštanom sustavu. U slučaju da traje duže od očekivanog, može postati kronična. Primjer kronične somatske boli je artritis koji uzrokuje bol u zglobovima. Visceralna bol dolazi iz organa ili krvnih žila koje nisu toliko obilno inervirane. Često se opisuje kao općeniti osjećaj bolnosti ili stiskanja. Visceralna bol može utjecati i na druge dijelove tijela što dodatno otežava određivanje njezine lokacije.



Slika 2: Faze puta boli

(izvor: <https://www.veterinaryirelandjournal.com/focus/220-osteoarthritis-pain-and-inflammation-the-new-science-2>)

Kako je već spomenuto, u početku se podražaj detektira na perifernim mjestima te se nakon toga aferentnim živčanim putovima prenosi do leđne moždine gdje dolazi do primarne obrade signala. Nakon toga signal prelazi u mozak koji često pokušava potisnuti signal preko silazne inhibicije KM (FLECKNELL i PEARSON, 2000.).

Autori navode postojanje 2 tipa aferentnih živčanih vlakana odgovornih za prijenos boli. Prva su mijelinizirana A- $\delta$  vlakna koja su povezana s oštrom i lokaziranom boli te brzim prijenosom impulsa. Druga, nemijelinizirana C-vlakna, sporije prenose impulse i povezuju se s tupom i dugotrajnom boli. Kako bi se potaknuo prijenos akcijskog potencijala duž aferentnih živaca, potrebno je otvaranje natrijevih ionskih kanala koje se provodi uslijed primanja različitih mehaničkih, termalnih ili kemijskih podražaja. SMOLEC i suradnici (2021.) tvrde da se podražaj prenosi do stražnjih rogova kralježnične moždine, a daljnje širenje bolnog podražaja nastavlja se spinotalmičkim traktom sve do talmusa. Nakon toga, signal završava svoj put u somatozozornom području velikog mozga gdje dolazi do percepcije i osjećaja boli (slika 2.).

### 2.1.2. Procjena boli

Jedna od prepreka u prepoznavanju i interpretaciji boli jest spoznaja da životinje nisu u mogućnosti verbalno izraziti bol kao što to rade ljudi (FLECKNELL i PEARSON, 2000.). Prema mišljenju autora, potrebno je prepoznati prisustvo boli i procijeniti njezinu ozbiljnost kako bi terapija boli bila optimalna i uspješna, a to je ponekad vrlo teško. Važno je, stoga, ažurno razvijati sustav procjene boli uzimajući u obzir anatomske, fiziološke i etološke raznolikost među životinjskim vrstama. Autori, također, uspoređuju primjenu analgetika u veterinarskoj praksi naspram primjene u humanoj praksi. Na taj način ističu da se kod ljudi, vrsta i doza analgetika te režim primjene, prilagođavaju individualnom procjenom boli. Iz toga proizlazi potreba za razvojem točnijih metoda procjene boli, kao što su na primjer sheme, odnosno skale boli. ALAMREW i FESSEHA (2020.) smatraju da su procjena boli i praćenje, odnosno dokumentiranje uspješnosti terapija, temeljni principi uspješnog upravljanja boli. Kako bi veterinari najbolje procijenili ozbiljnost boli, autori ističu upotrebu skala boli te procjenu ponašajnih i vitalnih, odnosno fizioloških znakova boli kod životinja.

*Vitalni znakovi* poput promjene brzine disanja i otkucaja srca, povišenog krvnog tlaka, usporenih refleksa i proširenih zjenica, mogu se koristiti za procjenu boli. S obzirom na to da svi ti znakovi mogu biti posljedica stresa ili straha uslijed lučenja kortizola iz nadbubrežne žlijezde, oni se ne smiju smatrati jedinim pokazateljima boli. ALLWEILER (2020.) tvrdi da mjerenje vitalnih znakova ne razlikuje izvore boli te da oni mogu biti normalni kod životinja koje trpe kroničnu bol.

*Ponašajni znakovi*, poput gubitka normalnog ponašanja i razvoja drugih znakova abnormalnoga ponašanja, mogu biti suptilni i lako se mogu propustiti. Promjene u normalnom ponašanju životinje gotovo uvijek se povezuju s boli ili nelagodnošću. Autori smatraju kako je potrebno prethodno poznavanje fiziološkog ponašanja životinja kako bi se uopće mogle opisati potencijalne abnormalnosti. Ponašajni pokazatelji, češće se koriste u svrhu otkrivanja prisutnosti boli, nego za točnu procjenu stupnja boli. Prema AVALOS-u i suradnicima (2019.), promjene u ponašanju, pomoću kojih se može procijeniti bol, najčešće su: agresija, vokalizacija, samoozljeđivanje, smanjenje socijalne interakcije, letargija i nemir. Ponašanje životinje za vrijeme trajanja boli vrlo je specifično i jedinstveno pa se ono ne može primijeniti na druge vrste. Za mačke je specifično prikrivanje bolnih ponašanja kada su u interakciji s drugim jednkama, dok psi imaju tendenciju pokazivati pretjerane reakcije na štetne podražaje.

Za akutnu bol kod pasa, karakteristična je agresija. Kod mačaka je zapaženo pretjerano lizanje i kruta postura, a kod pasa s većim intenzitetom boli, uočena je vokalizacija i stalno dodirivanje zahvaćenog područja.

*Skale za ocjenjivanje boli* jedan su od alata koje veterinari mogu koristiti u svrhu procjene boli kod životinja, a preuzete su iz humane medicine. Postoje dvije glavne vrste skala za procjenu boli: subjektivne ili jednodimenzionalne te objektivne ili višedimenzionalne. Kod prvih, promatrač prema svojim dojmovima i iskustvu procjenjuje intenzitet boli na temelju unaprijed definiranih kategorija ili stupnjeva boli. Njihovom primjenom, tijekom procjene boli, uočena je značajna varijabilnost u rezultatima.

Dok subjektivne skale procjenjuju samo jednu karakteristiku (ponašanje ili fiziološke promjene), objektivne ili višedimenzionalne skale procjenjuju oba aspekta. Za procjenu akutne boli kod pasa, koristi se Glasgowska kompozitna skala za mjerenje boli koja se sastoji od 7 varijabli koje se promatraju, a specifična je za veterinarsku medicinu. Melbournska skala boli procjenjuje 6 različitih varijabli koje se označavaju različitim brojevima (SMOLEC i sur., 2021.). Autori navode i postojanje skale boli Sveučilišta u Koloradu koja se koristi za procjenu boli kod pasa i mačaka. Ova skala uključuje i sheme koje pomažu identificirati razinu boli na temelju položaja tijela životinje.

## 2.2. Tradicionalno liječenje boli

### 2.2.1. Opioidi

Opioidi su lijekovi koji djeluju slično opijatima te se, zbog iznimne učinkovitosti i mogućnosti dokidanja djelovanja antagonistima, smatraju temeljem liječenja akutne teške boli kod životinja. Pod pojmom “opijat“ podrazumijevaju se lijekovi koji su dobiveni iz opijuma, alkaloida koji sadrže nezrele sjemenke maka *Papaverum somniferum* (MAKSIMOVIĆ i sur., 2018.). Prvi takav lijek je morfin, izoliran 1806. godine, a smatra se prototipom svih opioidnih analgetika. Daljnjim razvojem sintetskih analoga morfinu, uveden je pojam “opioid“ koji obuhvaća sve lijekove sa sličnim mehanizmom djelovanja. Opioidi se najčešće upotrebljavaju u liječenju umjerene do teške boli, kao dio balansirane, odnosno multimodalne terapije boli u svrhu anestezioloških protokola te kao antitusici. Neki od njih se mogu koristiti i kao sredstvo za smanjenje pokretljivosti crijeva (FLECKNELL i PEARSON, 2000.).

Opioidi djeluju na barem 3 različite vrste receptora: mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ) i delta ( $\delta$ ). Svi ti receptori spregnuti su s G-proteinima koji djeluju na andenilat ciklazu i proizvodnju cikličkog adenzin monofosfata (cAMP) (AL-HASANI, BRUCHAS, 2011.). Putem tih mehanizama smanjuje se oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera koji sudjeluju u prenošenju štetnih, odnosno bolnih podražaja i tako umanjuju nocicepciju. (PASTERNAK i PAN, 2013.). Opioidni receptori nalaze se u SŽS-u, na mjestima povezanim s obradom štetnih podražaja. Prisutnost opioidnih receptora dokazana je i u PŽS-u te na upalnim stanicama. Kliničko djelovanje opioda varira ovisno o vrsti vezanja za  $\mu$ -receptor, a svi opioidi, koji pokazuju agonističku aktivnost na  $\mu$ -receptorima, smatraju se analgeticima. Većina opioda u veterinarskoj praksi pripada skupini selektivnih agonista  $\mu$ -receptora (morfin, petidin, fentanil, metadon) dok se iznimkom smatra buprenorfin, kao parcijalni agonist i butorfanol koji je agonist-antagonist. Kliničko djelovanje također ovisi o individualnoj osjetljivosti životinje na opoide pa u obzir dolazi i prisutnost ili odsutnost boli te opće stanje životinje. Iz toga proizlazi potreba za pažljivim odabirom adekvatnog opioda te prilagođeno doziranje na individualnoj razini (MACHELSKA i CELIK, 2018.).

### 2.2.2. Načini primjene opioida

Osim centralnog, opioidi mogu polučiti i periferni učinak, pri čemu smanjuju hiperalgeziju, a nakon primjerice intra-artikularne primjene. Takva primjena postala je zanimljiva nakon kirurških ortopedskih zahvata te su kod nje zabilježene minimalne nuspojave (MAKSIMOVIĆ i sur., 2018.). Opioidi se također mogu primjenjivati epiduralno i spinalno. Na taj način olakšava se somatska i visceralna bol bez ometanja senzornih ili motoričkih funkcija. Zbog odgođene sistemske apsorpcije (hidrofilnost morfina) i duljeg zadržavanja u leđnoj moždini, osigurava se dugotrajna analgezija koja nastupa 30 – 40 minuta nakon primjene. Moguća je također i topikalna primjena opioida putem natopljene spužvice tokom spinalnih kirurških zahvata. Osim navednih načina primjene, opioidi se mogu primjenjivati i preko sluznice usne šupljine: oralno transmukozalno. Takav način primjene zanimljiv je kod mačaka u postoperativnom stadiju i kada se bol kontrolira sistemskom primjenom opioida (SIMON i STEAGALL, 2016.).

Sve češće se u kliničkom okruženju služi transdermalnom primjenom opioida. U tu svrhu upotrebljava se fentanil, vrlo snažan  $\mu$ -agonist, koji se zbog svoje lipofilnosti polako apsorbira kroz obrijanu kožu pacijenta. Takvim načinom primjene osigurava se kontinuirana dostava lijeka koja minimalizira varijacije koncentracije opioida u plazmi, izbjegava se metabolizam prvog prolaska kroz jetru te se time smanjuje i učestalost doziranja. Na taj način se također eliminira potreba za kateterima ili IV-kanilama te se poboljšava pokretljivost pacijenta. Kao nedostaci primjene navode se potencijalna iritacija kože, varijabilna apsorpcija te potreba za brijanjem dlake radi postavljanja flastera (HOFMEISTER i EGGER, 2004.).

### 2.2.3. Učinci i nusučinci opioida

Osim analgezije, djelovanjem posredstvom specifičnih receptora, poglavito posredstvom  $\mu$ -receptora, opioidi polučuju brojne učinke od kojih nisu svi poželjni. Potiskuju disanje, djeluju antitusično, djeluju kardiovaskularno i na gastrointestinalni motilitet, a utječu i na aktivnost lokomotornog sustava koja se kod psa, ovisno o dozi, smanjuje. Isto tako, ovisno o primijenjenoj dozi, uzrokuju depresiju disanja i to prvenstveno u anesteziranih pacijenata pa je zbog toga potreban konstantan nazdor tijekom primjene. Antitusičnom djelovanju opioida, poglavito butorfanola, kodeina i morfina, posreduju  $\mu$ - i  $\kappa$ -receptori u produženoj moždini. Pritom butorfanol, ne samo da djeluje kao antitusik, nego je i antiemetik s istovjetnim djelovanjem kod ljudi i pasa (MOORE i sur., 1994.).



Ovisno o odabranoj vrsti, dozi i načinu primjene, opioidi mogu djelovati i kao emetici, u pravilu posredstvom  $\delta$ -receptora, a kao što je već istaknuto antiemetičko djelovanje polučuju posredstvom  $\mu$ - i  $\kappa$ -receptora. Ovisno o stanju gastrointestinalnog (GI) trakta, opioidi mogu djelovati kao antidijaroiici ili mogu uzrokovati konstipaciju. Naime, inhibiraju lučenje neurotransmitera (acetilkolin, serotonin, vazoaktivni intestinalni peptid) iz enteričnih neurona koji utječu na motilitet GI trakta. Na taj se način prvenstveno smanjuje motilitet kolona i jejunuma. U isto vrijeme dolazi do povećanja tonusa sfinktera želuca, što kliničarima otežava endoskopsku pretragu (MAKSIMOVIĆ i sur., 2018.). Kao posljedica primjene opioida, u psa su zabilježene moguće nuspojave: nemir, hipotenzija, mioza, slinjenje, povraćanje (morfin), začep, urinarna retencija, svrbež te suhe sluznice usta (CAPIK i sur., 2016.). Dakako da su nusučinci u pravilu posljedica dugotrajne primjene opioida pa se može razviti i tolerancija slijedom tahifilaksije (BENYAMIN i sur., 2008.; JAMISON i MAO, 2015.).

### 2.3. Nesteroidni protuupalni lijekovi

Nesteroidni protu-upalni lijekovi (NSPUL) u praksi se koriste za kontrolu akutne i kronične boli te u terapiji nekih neuroloških i onkoloških bolesti kod životinja i ljudi. Iako se oni kontinuirano istražuju s ciljem poboljšanja sigurnosti i učinkovitosti, nuspojave, u smislu GI iritacije, renalne i hepatičke toksičnosti, poremetnji homeostaze i reprodukcije i dalje postoje (BERGH i BUDSBERG, 2005.). NSPUL-i su svrstani u heterogenu skupinu slabih organskih, karboksilnih (aspirin, karprofen, flunixin) i enolnih kiselina (fenilbutazon, meloksikam). Oni imaju protu-upalno, antipiretsko i analgetsko djelovanje (FLECKNELL i PEARSON, 2000.). Kako njihova primjena ne polučuje učinke na SŽS, u smislu sedacije ili disforije, vrlo su pogodni za liječenje akutne i kronične boli kod životinja (MACHELSKA i CELIK, 2018.).

NSPUL-i su licencirani kod pasa i mačaka za terapiju akutne i kronične boli i upale, primjerice OA i degenerativne bolesti zglobova te se smatraju lijekovima izbora za te indikacije. No polučuju brojne nusučinke, poglavito nakon dugotrajne primjene, pa se nastoje istražiti nove mogućnosti liječenja kronične boli kod životinja s OA. Pritom valja istaknuti da su NSPULi škodljivi poglavito za mačke, a zbog farmakokinetičke specifičnosti NSPUL kod te životinjske vrste (GRUBB, 2010.).

#### 2.3.1. Mehanizam djelovanja

Osnovni mehanizam djelovanja NSPUL-a je kočenje aktivnosti ciklooksigenaze (COX), enzima koji katalizira sintezu lipidnih medijatora upale, prostaglandina (PG), prostaciklina i tromboksana iz arahidonske kiseline. Poznate su tri inačice ciklooksigenaze, od kojih su za razvoj lokalne upale najvažnije dvije: konstitutivna COX-1 i inducibilna COX-2. COX-1 igra ulogu u održavanju integriteta GI sluznice, funkciji bubrega i agregaciji trombocita. Ona katalizira stvaranje PG fiziološki u niskoj koncentraciji, koji imaju iznimno kratki poluvijek, ali važnu gore spomenutu fiziološku funkciju. Inducibilna COX-2 nastaje tijekom upalne reakcije te katalizira sintezu PG u visokoj koncentraciji, što potiče razvoj upale. Slijedom toga se može zaključiti da selektivni NSPUL-i koji koče aktivnost COX-2 bez utjecaja na COX-1 (tzv. *koksibi*) djeluju protu-upalno, a da pritom ne polučuju nuzdjelovanje. Koksibi se često koriste u liječenju boli uzrokovane OA-om, reumatoidnim artritismom, kao i postoperativno (HAWKEY, 2006.). No većina NSPUL-a je neselektivna te inhibira aktivnost COX-1 i COX-2 pa tako polučuje brojne nusučinke (CHAIAMNUAY i sur., 2006.).

## 2.3.2. Najčešće korišteni NSPUL-i

### 2.3.2.1. *Karprofen*

Kod pasa, jedan od najčešće propisanih NSPUL-a u svrhu terapijanja boli i upale, jest karprofen. Kod mačaka se uglavnom ne primjenjuje. On je neopioidni analgetik i selektivni inhibitor COX-2. Iako je selektivan za COX-2, zabilježeni su slučajevi povezani sa bubrežnim i GI nuspojavama u smislu povraćanja, proljeva, inapetence, a u težim slučajevima i GI ulkusima i krvarenjima s melenom (SORAH, 2020.). Karprofen je učinkovit kod akutnih i kroničnih bolnih stanja pa se koristi i tijekom operacija, kod otitisa, različitih ortopedskih bolova te kod boli vezane uz neoplazme (osteosarkom u psa). Primjenjuje se parenteralno i na usta. Ima visoku oralnu bioraspodivnost, brzo se apsorbira, djelovanje započinje u roku od 2 sata, a poluživot eliminacije iznosi oko 8 sati. Metabolizira se u jetri, glukoronidacijom, te se većinom izlučuje izmetom (MORRIS i sur., 2020.). Kirurške su studije na psima pokazale da je karprofen, u preporučenim dozama, bio jednako učinkovit kao opioidni lijekovi.

### 2.3.2.2. *Ketoprofen*

Ketoprofen se primjenjuje s ciljem smanjenja mišićnoskeletne boli uzrokovane oštećenjem mekih tkiva te boli koja je posljedica OA-a. Može se koristiti i kao sredstvo za smanjenje vrućice kod životinja. Najčešće se primjenjuje kod trkaćih konja, krava, pasa i mačaka (KNYCH i sur., 2023.). Ketoprofen je jak neselektivni inhibitor COX izoenzima te ima dobro protu-upalno i analgetsko djelovanje. Uglavnom se koristi oralno u obliku tableta, te parenteralno. U pasa i mačaka, koristi se kao kratkotrajna terapija postoperacijske boli, ali se u slučaju kronične boli, kao kod OA-a, može primjenjivati duže, uz potencijalne nuspojave. U konja se ketoprofen ne bi smio primjenjivati više od pet dana, a može poslužiti i kao alternativa fluniksina kod endotoksemija. U usporedbi s fluniksinom, ketoprofen u konja uzrokuje manje nuspojave (FORNEY, 2022.). Na temelju jednog japanskog istraživanja dokazano je da mlade mačke puno bolje, i uz manje nuspojave, podnose primjenu ketoprofena (TAKATA i sur., 2012.). Istraživanja su pokazala da nakon transdermalne primjene zdravim psima pre- i postoperativno ketoprofen postiže sistemsku terapijsku koncentraciju sa zakašnjenjem u usporedbi s oralnom primjenom, ali mu je djelovanje produženo (RAVURI i sur., 2022.).

#### 2.3.2.3. Fenilbutazon

Fenilbutazon, poznat pod imenom "bute", odobren je za liječenje mišićnoskeletne boli kod konja. Za male životinje se više ne smatra sigurnim, a za mačke je toksičan. Kod konja se primjenjuje u obliku paste, prašaka i tableta te injekcijski. Jedini je NSPUL koji se metabolizira u aktivni oblik oksifenilbutazon koji se brzo eliminira (FLECKNELL i PEARSON, 2000.). Kod konja se najčešće upotrebljava za liječenje boli uzrokovane laminitisom, hromošću i artritismom. Ako se koristi kod psa, potrebno ga je kombinirati s gastroprotektantima kao što su sukralfat, ranitidin, omeprazol i misoprostol. Ako se koristi za liječenje kronične boli, potrebno je učestalo kontroliranje krvnih i bubrežnih parametara. Zbog svojeg jakog svojstva kiselosti, ne smije se primjenjivati intramuskularno i potkožno. Lako se daje oralno, a intravenska aplikacija mora biti spora. Najčešće zabilježene nuspojave u konja su vrijed GI trakta, a kod psa se može razviti i osip te poremećena perfuzija bubrega. Zbog navedenih nuspojava ne bi ga se smjelo primjenjivati u kombinaciji s drugim NSPUL-ima ili kortikosteroidima (FORNEY, 2022.).

#### 2.3.2.4. Flunixin Meglumine

Flunixin meglumine se rutinski upotrebljava kod farmских životinja. Neselektivni je inhibitor COX s dobrim anagletskim, antipiretskim i protu-upalnim djelovanjem (HASSAN i sur., 2016.). Indiciran je i kod konja s endotoksičnim šokom, stanjem generaliziranog sistemskog odgovora na endotoksin (lipopolisaharid) koji oštećenjem endotela i leukocita uzrokuje proizvodnju eikozanoida (KNYCH i sur., 2020.).

#### 2.3.2.5. Meloksikam

Meloksikam je odobren za upotrebu kod pasa i mačaka za smanjivanje boli, upale i vrućice. Primjena je također indicirana za liječenje boli kod OA-a te preoperativno u smislu premedikacije i manipulacije boli nakon kirurških zahvata. Dostupan je u obliku žvakačih tableta, otopine za primjenu na usta te injekcijske otopine za pse, a za mačke samo u obliku oralne i injekcijske otopine što omogućava točnije doziranje, pogotovo kod dugotrajne upotrebe (KHALIL i ALDOSARI, 2020.). Meloksikam je najvjerojatnije selektivni inhibitor COX-2. Nakon primjene se potpuno resorbira iz GI sustava te ima dug poluživot eliminacije kod pasa. Istraživanja na laboratorijskim životinjama su pokazala da meloksikam tijekom

dugotrajne upotrebe nema štetan učinak na zglobnu hrskavicu (FLECKNELL i PEARSON, 2000.). U mačaka, meloksikam ima gotovo isto, ako ne i jače analgetičko djelovanje u usporedbi s butorfanolom i učinkovit je u liječenju boli u mačaka s OA-om. Razlog je u tome što meloksikam kod mačaka nema produženi poluživot eliminacije u usporedbi sa psima jer mačke nemaju enzim glukoronidazu pa se kod njih meloksikam metabolizira putem jetrenih oksidativnih procesa. Iako nema standardiziranih uputa za nadzor, odnosno “monitoring“, mačkama koje primaju terapiju NSPUL-ima tijekom dužeg razdoblja, preporuča se uzorkovanje urina, kontroliranje henatokrita, ukupnih proteina, kreatinina te jeternih enzima i to tjedan prije i poslije početka terapije (ROBERTSON, 2008.).

Meloksikam se kod mačaka također može koristiti u svrhu premedikacije s ciljem bolje analgezije te smanjenja potrebe za ostalim analgeticima. On se u tu svrhu može primjenjivati samo kod životinja s adekvatnom bubrežnom funkcijom kako se ne bi poremetila glomerularna filtracija i protok krvi kroz bubrege. U usporedbi s butorfanolom, dokazano je da su mačke, kojima je perioperativno bio apliciran meloksikam, bile manje tromе i imale manji prag na ljestvici boli te je analgezija bila pouzdanija tijekom 24 sata nakon operacije s manje negativnih nuspojava (CARROL i sur., 2005.).

#### 2.3.2.6. *Tolfenaminska kiselina*

Tolfenamnska kiselina je NSPUL koji se primjenjuje se u svrhu analgetske terapije kod bolesti lokomotornog sustava u pasa te za simptomatsko liječenje groznice u mačaka (KRAUSE i TACKE, 2010.). Prema kliničkoj učinkovitosti i sigurnosti, može se usporediti s ketoprofenom, karprofenom i meloksikamom. Na tržištu je dostupna u injekcijskom obliku za intramuskularnu i supkutanu primjenu te kao pripravak za oralnu primjenu. Zbog svojih potencijalnih nuspojava njezina je primjena ograničena na 3 – 5 uzastupnih dana nakon čega je potrebna stanika barem još toliko vremena.

#### 2.3.2.7. *Robenakoksib*

Robenakoksib je relativno novi NSPUL za pse i mačke te je jedan od posljednjih koksiba licenciranih za upotrebu. Selektivni je inhibitor COX-2. Na tržištu je dostupan u obliku injekcijske otopine i tableta za peroralnu upotrebu. Zbog kisele strukture i visokog afiniteta za plazmatske bjelančevine koje prenose lijek do mjesta upale, dugo se zadržava na mjestu upale iako je njegovo vrijeme eliminacije iz krvi kratko. Na upalnom mjestu postiže vrhunske

koncentracije te ima dugotrajno djelovanje nakon samo jedne primjenjene doze. U perioperativnoj primjeni, robenakoksib je pokazao superiorni učinak u odnosu na, već dobro poznati, meloksikam. Njegova dugotrajna primjena kod mačaka s OA-om, također se pokazala sigurnom (KONGARA i CHAMBERS, 2018.). Slijedom povećanoga dotoka krvi u upalno područje dolazi do blagoga pada pH-a, što robenakoksibu omogućuje lakše prodiranje u stanice nego u fiziološkim uvjetima. Zbog navedene acidobazne promjene dolazi do takozvanog “ionskoga zarobljavanja“ i sporijeg otpuštanja lijeka, što rezultira povećanjem koncentracije robenkoksiba unutar stanica. Supkutano injiciran mačkama nakon ovariohisterektomije, robenakoksib polučuje jače analgetsko djelovanje tijekom 24 sata nego opiod buprenorfin. Također, kod mačaka pokazuje visoki sigurnosni profil nakon dugotrajne primjene (28 dana). Drži se da je razlog tome izrazita selektivnost za COX-2, brza eliminacija te duže zadržavnje na mjestu upale (KIM i GIORGI, 2013.).

#### 2.3.2.8. Celekoksib

Celekoksib je selektivni inhibitor COX-2 i svrstava se u skupinu novih NSPUL-a. On se od drugih, klasičnih NSPUL-a, razlikuje po tome što uzrokuje slabije nuspojave (KRASSELT i BAERWALD, 2019.). Često se primjenjuje kod ljudi za liječenje OA-a, a istraživanja na psima s OA-om pokazala su da je celekoksib uspješno smanjio bol te povećao pokretljivost zahvaćenih zglobova. Također, dokazane su manje vrijednosti upalnih biljega u sinovijalnoj tekućini kod pasa s kroničnim OA-om (TELLEGEN i sur., 2023.). Celekoksib se smatra potencijalnim kandidatom za liječenje karcinoma mliječne žlijezde kod pasa zbog svoje sposobnosti induciranja apoptoze tumorskih stanica i zaustavljanja staničnog ciklusa u tumorskim stanicama CF33 (SAITO i sur., 2014.). Celokoksib je također djelotvorno potisnuo melanomske stanice kod pasa (SEO i sur., 2014.).

#### 2.3.2.9. Firokoksib

Firokoksib je selektivni inhibitor COX-2. Posebno je razvijen za upotrebu u veterinarskoj praksi i to kod pasa i konja. Na tržištu je dostupan u obliku žvakaćih tableta za pse te kao oralna pasta za konje za kontrolu boli i upale povezane s OA-om. Nakon oralne primjene, firokoksib se brzo resorbira te izlučuje putem hepatičkog metabolizma i fekalne ekskrecije. Ima kratak poluvijek izlučivanja od 8 sati pa zbog svoje lipofilnosti postiže velik volumen distribucije u tijelu. Iako je tijekom istraživanja na 1000 pasa bilo zabilježeno vrlo

malo nuspojava od strane GI trakta, utvrđeno je da firokoksib pokazuje embriotoksično i fetotoksično djelovanje kod štakora i zeca. Iz toga proizlazi činjenica da je njegova primjena kontraindicirana kod gravidnih pasa i pasa u laktaciji (KIM i GIORGI, 2013.). Dokazano je da je firokoksib kod kuja nakon ovarihisterektomije bio učinkovitiji od butorfanola. Primjena ferokoksiba u svrhu kontrole boli, također je bolja u multimodalnoj kombinaciji nego samostalno (CAMAGRO i sur., 2011.).

#### *2.3.2.10. Derakoksib*

Derakoksib je selektivni antagonist enzima COX-2. Prvi je odobreni koksib za veterinarsku upotrebu, a indiciran je za liječenje ortopedske boli koda pasa. No može se primjenjivati kod upale uzrokovane različitim uzrocima (HOWE, 2023.). Na tržištu postoji u obliku tableta za žvakanje. Ima visok afinitet vezanja za proteine te poluvijek eliminacije od 3 sata nakon hepatičke biotransformacije. Nakon visokih doza, derakoksib gubi selektivnost za COX-2 i počinje inhibirati COX-1, što može dovesti do zasićenja metabolizirajućih enzima. Poluvijek eliminacije kod mačaka i konja je duži nego kod pasa, što se može povezati s nižom koncentracijom hepatičkih enzima koji sudjeluju u biotransformaciji. Tijekom dugotrajne terapije kroz 6 mjeseci, derokoksib se pokazao sigurnim i dobro podnošljivim kod pasa i bez značajne nefrotoksičnosti (KIM i GIORGI, 2013.).

#### *2.3.2.11. Mavakoksib*

Mavakoksib je selektivni inhibitor COX-2, odobren za upotrebu u Europi i Australiji. Koristi se kod pasa za kontrolu boli i upale povezane s degenerativim bolestima zglobova. Ima slična strukturalna svojstva kao celekoksib, ali zbog zamjene jedne metilne skupine s fluoridnim atomom, vrijeme eliminacije produženo je na 17 dana, a kod starijih pasa s OA-om iznosi čak 44 dana. Na tržištu se nalazi u obliku tableta, a zbog duge eliminacije režim doziranja je jedinstven (EDWARDS, 2021.). Pritom kod životinja postoje individualne razlike koje se trebaju uzeti u obzir kao značajan faktor tijekom uporabe ovog lijeka. Kod životinja s usporenom eliminacijom, mavakoksib može preouzročiti kumulativne nuspojave. Unos hrane značajno utječe na apsorpciju lijeka pa je njegova biodostupnost gotovo dva puta veća u gladnih nego nahranjenih pasa. Za razliku od većine drugih NSPUL-a, slaba je baza (pKa 9.57) i izvrsno je topljiv u mastima te ima veliki volumen distribucije. Iz tijela se izlučuje u nepromijenjenom obliku putem fecesa nakon žučne ekskrecije (KIM i GIORGI, 2013.).

### 2.3.2.12. Cimikoksib

Cimikoksib je također selektivni inhibitor COX-2. Europska medicinska agencija (EMA) licencirala ga je 2013. godine za upotrebu kod pasa s ciljem tretiranja boli povezane s ortopedskim operacijama i operacijama mekih tkiva, a isto tako i u svrhu liječenja dugotrajne kronične boli povezane s OA-om. Za liječenje OA-a primjenjuje se jednom dnevno na usta, u obliku tableta. Istraživanja pokazuju da mu je učinkovitost usporediva s djelovanjem karprofena kod OA-a i firokoksiba u svrhu perioperativne kontrole boli. Nuspojave se očituju blagim, prolaznim povraćanjem i proljevom. Kod ljudi može uzrokovati iritaciju kože pa je nakon rukovanja tabletama preporučljivo oprati ruke (EMA, 2016.). Opsežno se metabolizira (>99 %) i izlučuje iz organizma bilijarnim putem, odnosno izmetom, a poluvijek eliminacije iznosi 7 sati. Istraživanja na psima su pokazala da dugotrajna primjena (26 tjedana) u peterostrukoj dozi od preporučene polučuje nuspojave od strane GI trakta te da uzrokuje nekrozu bubrežnih papila. Studija na kunićima pokazala je da cimikoksib djeluje genotoksično te se ne smije upotrebljavati kod gravidnih kuja i kuja u laktaciji (KIM i GIORGI, 2013.).

### 2.4. Lokalni anestetici

Lokalni anestetici su lako dostupni te igraju važnu ulogu kod multimodalnog analgetičnog protokola. Slabe su baze s pKa od 7.5 – 8.5, razvrstani u dvije skupine, amide (pr. lidokain, bupivakain) i estere (pr. prokain). Djeluju tako da blokiraju akcijski potencijal unutar neurona, inhibirajući naponske kanale za natrij (BARLETTA i REED, 2019.). Inhibiranjem natrijevih kanala u živcima sprječavaju depolarizaciju i širenje akcijskoga potencijala, čime se sprječava prijenos boli. Šta se tiče liječenja kronične boli, lokalni anestetici nisu uveliko korišteni iako mogu poslužiti za smanjenje boli srednjega trajanja (do nekoliko tjedana) kao profilaktičko sredstvo s ciljem sprečavanja prelaženja akutne u kroničnu bol tijekom postoperacijskog razdoblja oporavka (GRUBB i LOBPRISE, 2020.).

### 2.5. Agonisti $\alpha$ -2 adrenoreceptora

Agonisti  $\alpha$ -2 adrenoreceptora izazivaju pouzdanu sedaciju ovisno o dozi, analgeziju i relaksaciju mišića kod pasa i mačaka koja se može dokinuti primjenom selektivnih antagonista. Klinički se primjenjuju zbog indukcije anestezije. Romifidin je odobren za upotrebu kod konja, dok se za upotrebu kod pasa i mačaka odobravaju ksilazin, detomidin i medetomidin. Kako bi



se, osim sedacije i analgezije, inducirala i imobilizacija, ovi se lijekovi tradicionalno primjenjuju u relativno visokim dozama. Trenuto se koriste u relativno niskim dozama, samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima (opioidi, benzodiazepini) u svrhu indukcije sedacije za dijagnostičke i kirurške postupke. Također, koriste se i kao dodatak injekcijskim (propofol, ketamin) i inhalacijskim (izo/sevofluran) anestetima i tako smanjuju dozu potrebnu za adekvatnu anesteziju (LEMKE, 2004.).

## 2.6. Ketamin

Ketamin je disocijativni anestetik koji djeluje kao nekompetativni antagonist receptora N-metil-D-aspartata (NMDA), posredstvom kojih inače djeluju ekscitatorni neurotransmitori, primjerice glutaminska kiselina. Taj je receptor uključen u indukciju i prijenos boli nakon traume ili upale pa njegovi antagonisti djeluju analgetski (FLECKNELL i PEARSON, 2000.). U veterinarskoj praksi koristi se već 50 godina, primarno s ciljem postizanja anestezije. Antagonističnim djelovanjem na NMDA receptore, ketamin smanjuje centralnu osjetljivost (antiheperalgetični efekt) te aktivira nizvodnu inhibitornu živčanu aktivnost (antinociceptivno djelovanje). Poznato je i da ketamin proizvodi kratkotrajnu (do 20 minuta) lokalnu anesteziju. Na tržište dolazi u obliku injekcijske otopine koja je licencirana za intramuskularnu, intravensku i supkutanu aplikaciju, a postoji i peroralni pripravak u obliku spreja koji se može primijeniti gotovo kod svih vrsta životinja. Ketamin kod konja predstavlja najčešće korišteni injekcijski anestetik. Jedan od načina primjene je takozvani "microdosing" koji se pokazao uspješnim kod protokola analgezije i opće anestezije te u tim dozama nije pokazao nuspojave, osim minimalnog stimulacijskog efekta na kardiovaskularni sustav (GAYNOR i sur., 2015.).

## 2.7. Čimbenik rasta živaca i neurotropini

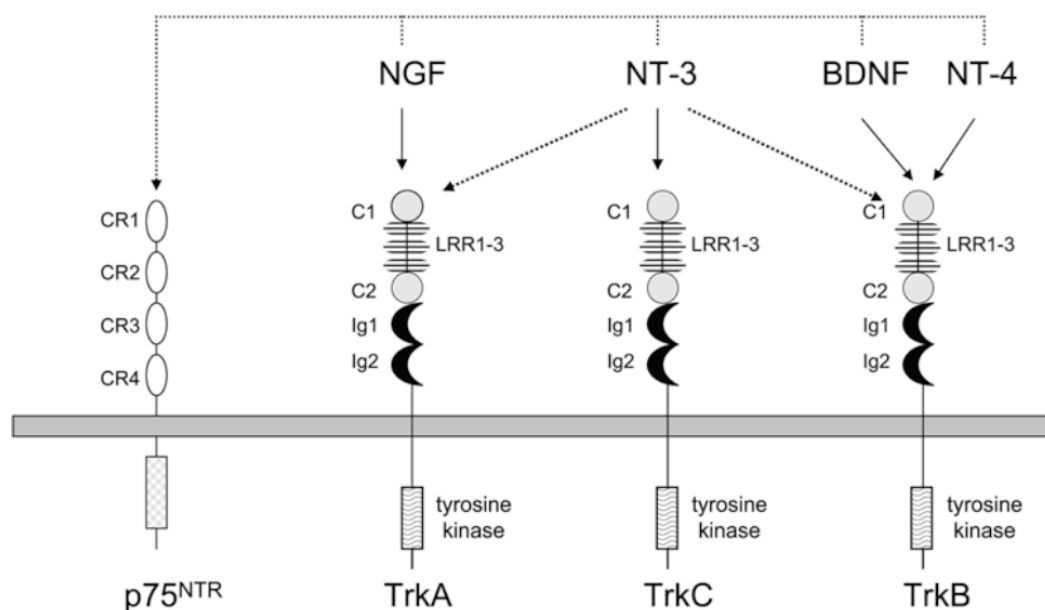
Čimbenik rasta živaca je prvi otkriveni i najpoznatiji član obitelji neurotrofnih faktora poznatih pod zajedničkim imenom neurotropini. U tu skupinu spada još i faktor izveden iz mozga (BDNF), neurotrophin-3 i neurotrophin-4. Njegovo otkriće, početkom 1950-ih godina, pripisuje se Riti Levi-Montalcini. Dugi niz godina zauzima ključnu ulogu u području razvojne i odrasle neurobiologije zbog svojih mnogih regulatornih funkcija za preživljavanje, rast i diferencijaciju živčanih stanica u perifernom i središnjem živčanom sustavu (MANNI i sur., 2013.). Isti autori navode da je tijekom 1970-ih godina opisano i postojanje njegovog prekursora (proNGF), polipeptida, koji je dvostruko veći od NGF. Prekursor NGF uključuje

takozvanu “pro“-regiju na N-terminalnom i “zrelu“ NGF regiju na C-terminalnom dijelu. Opaženo je da i proNGF i NGF mogu retrogradnim transportom preko neurona doći do mozga. NGF je neurotrofički protein bitan za rast, diferencijaciju i preživljavanje simpatičkih i senzornih, aferentnih neurona tijekom razvoja, dok u odrasloj dobi igra ključnu ulogu u modulaciji nocicepcije. Dosadašnji podaci potvrđuju njegovu ulogu u modulaciji nocicepcije putem učinaka na oslobađanje različitih upalnih medijatora, aktivnosti nociceptivnih ionskih kanala/receptora, ekspresije nociceptivnih gena te putem rasta neurona. Uloga NGF-a u nocicepciji i stvaranju ili održavanju kronične boli, dovela je do toga da NGF postane novi cilj za razvijanje analgetika u svrhu liječenja kronične boli kao što je OA (BARKER i sur., 2020.).

Neurotfini su na početku identificirani kao faktori preživljavanja za simpatičke i senzorne neurone, a kasnije pokazuju učinkovitost u kontroli brojnih aspekata preživljavanja, razvoja i funkcije neurona u PŽS i SŽS. Od čimbenika rasta razlikuju se prema dvama glavnim obilježjima: reguliraju funkcije već diferenciranih neurona i sintetiziraju se na mjestima udaljenih od tijela neurona. Porijeklom su iz perifernih tkiva ili drugih neurona koji su u vezi s aksonima osjetljivim na NGF. Njihova sinteza na periferiji potječe uglavnom iz ne-neuronskih stanica kao odgovor na bolne podražaje, dok su u SŽS-u sintetizirani od strane neurona (SKAPER, 2018.). Isti autor navodi da se tijekom razvoja uspostavlja retrogradni protok koji prenosi neurotrofne faktore do tijela stanice. Ako neuroni ne uspostave retrogradni protok, dolazi do njihove degeneracije. Taj se protok mora održavati tijekom cijelog života neurona kako bi održao diferencirano, funkcionalno stanje. To se smatra osnovom takozvane neurotrofne hipoteze.

Čimbenik rasta živaca je zapravo citokin (BONINI i sur., 2003.) koji je privukao veliku pozornost nakon otkrića da je značajno uključen u regulaciju upalne i neuropatske boli (ISOLA i sur., 2011.). On djeluje kao topljivi signalni protein i obnaša svoju biološku aktivnost posredstvom vezanja na dva različita receptora na površini stanica; visoko-afinitetni specifični tropomizonski receptor kinaze-A (Trk) i nisko afinitetni receptor p75NTR koji je član superobitelji receptora faktora tumorske nekroze (ENOMOTO i sur., 2018.). Postoje 3 podtipa Trk receptora (A, B, C) od kojih TrkA pokazuje najveći afinitet za vezanje NGF. Kompleks NGF/TrkA retrogradno se transportira do tijela neurona u spinalnim ganglijima, mjestu koji se smatra komunikacijskom točkom između PŽS-a i SŽS-a. Posljedično dolazi do modulacije i/ili povećane ekspresije različitih receptora na površini stanica i ionskih kanala uključenih u nocicepciju. Navedena situacija rezultira pojavom periferne senzibilizacije u vidu pojačane

osjetljivosti na bolne podražaje zbog povećanja ekscitabilnosti primarnih aferentnih vlakana. NGF/Trk signalizacija, također, potiče transkripcijske promjene koje rezultiraju povećanim oslobađanjem pronociceptivnih neuropeptida kao što je tvar P, BDNF-a te peptida povezanog s genom kalcitonina (CGRP). Na periferije, NGF se, također, veže na mastocite što rezultira oslobađanjem upalnih medijatora poput histamina, serotonina i samog NGF-a. To dodatno doprinosi razvoju periferne senzibilizacije i senzibilizacije susjednih nociceptora (ENOMOTO i sur., 2018.).



Slika 3: Neurotifini i njihovi receptori

(izvor: Neurotrophic Factor: An Overview, SKAPER, 2018)

Dočim Trk receptor iskazuje veći afinitet za zreli NGF, receptor p75<sup>NTR</sup> pokazuje veći afinitet za proNGF i može potaknuti neurotrofičnu i apoptotsku signalizaciju uključenu u regulaciju preživljavanja neurona i plastičnost sinapsi. Niskoafinitetni p75<sup>NTR</sup> receptor iskazuje svoju aktivnost i putem modulacije funkcije Trk receptora s ciljem formiranja visokoafinitetnih mjesta za lakše vezanje NGF-a. On inhibira aktivaciju Trk receptora ne-preferiranim neurotiffinima, pojačava aktivaciju Trk optimalnim koncentracijama NGF-a te promovira retrogradni transport neurotropina. Nakon vezanja NGF-a na vanstanični dio, Trk receptor se dimerizira, autofosforilira, a kompleks NGF/Trk se internalizira u endosome gdje se dalje retrogradno transportira. Citoplazmatski dijelovi Trk receptora sadrže nekoliko tirozinskih dijelova koji, također, služe kao supstrat za fosforilaciju. Takvi ostatci služe kao

vezna mjesta za adaptivne proteine i enzime koji naposljetku prenose signal neurotorpina (SKAPER i sur., 2018.).

Isti autori navode da se NGF proizvodi i u mnoštvu stanica koje se ne smatraju “klasičnim“ mjestima ili ciljevima za inervaciju od strane neurona koji ovise o NGF-u. U tu skupinu uključene su i stanice imunohematopoetske linije. Tako na primjer, kod ljudi, NGF potiče proliferaciju B i T limfocita, hematopoetskih stanica i djeluje kao kemotaktični faktor za polimorfonuklearne leukocite. Mastociti još su jedan tip stanica na koje djeluje NGF. Dokazano je da NGF inducira hiperplaziju mastocita vezivnog tkiva kod novorođenih štakora, razvoj mastocita iz koštane srži, mišića te iz stanica slezene. Kod štakora je uočeno da mastociti, podrijetlom iz peritoneuma, izražavaju funkcionalni TrkA (ali ne i ostale članove obitelji Trk), sintetiziraju, pohranjuju i oslobađaju NGF. Kod štakora s reumatoidnim sinovitisom, uočen je veći broj mastocita i sadržaj NGF-a.

Tijekom studija NGF-a u SZS-u i njegovom potencijalnom učinku na liječenje Alzheimerove bolesti kod ljudi, znanstvenici su se susreli s preprekom kako NGF dostaviti izravno u neronske stanice mozga. Budući da NGF vrlo slabo prolazi kroz krvno moždanu barijeru (kada se daje sistemski), bilo je potrebno pronaći novi put primjene koji bi osigurao sigurno dopremanje NGF-a do mozga. Studije na laboratorijskim životinjama, pokazale su da se NGF može sigurno dostaviti u mozak putem olfaktornog puta ili putem očne primjene. Prema tome, spomenuti načini dostave predstavljaju obećavajući i neinvazivan put za dostavu NGF-a do neuronskih stanica mozga (MANNI i sur., 2013.).

### 2.7.1. NGF i osteoartritis

Osteoartritis je kronična, s dobi povezana, sporoprogresivna, degenerativna bolest zglobova koja je okarakterizirana promjenama u strukturi cijelog zgloba, uključujući zglobnu hrskavicu, sinovijalnu membranu, subhondralnu kost i periartikularne komponente, ali i stvaranje osteofita. S vremenom, OA rezultira boli i gubitkom funkcije zgloba. Kod pasa, OA najčešće zahvaća kukove, koljena i laktove, a kod mačaka i skočni zglob. Bolest je neizlječiva pa tako uz bol, smanjenje pokretljivosti samo smanjuje kvalitetu života. Također, dolazi i do kontinuiranog nociceptivnog unosa informacija u SZS-u što rezultira perifernom i centralnom senzibilizacijom i tako pridonosi povećanoj percepciji boli (ENOMOTO i sur., 2018.). Isti autori napominju da se farmakološko liječenje boli povezane s OA-om trenutno temelji na primjeni NSPUL-a koji, kada se koriste kao monoterapija, nisu uvijek učinkoviti te rezultiraju neželjenim nuspojavama. Izražavanje NGF-a povećava se u mnogim upalnim stanjima pa tako

i kod OA. Uočeno je da su pacijenti s OA-om koljena pokazali povećane koncentracije NGF-a u sinovijalnoj tekućini proporcionalno porastu težine bolesti. Također, uočeno je da NGF može uzrokovati bol u zglobovima putem prije spomenute senzibilizacije noniceptora. To je dokazano jednokratnom intra-artikularnom aplikacijom NGF-a u normalno koljeno štakora, što je uzrokovalo dugotrajno povećanje ponašanja boli (asimetrični hod) i oticanje zgloba. Uočeno je i povećanje ekspresije i oslobađanje NGF-a od strane hondrocita kao odgovor na kompresiju hrskavice. Dugotrajni OA kojega prati kronična bol, još uvijek predstavlja značajan problem širom svijeta te su stoga potrebni novi analgetici s novim mehanizmom djelovanja.

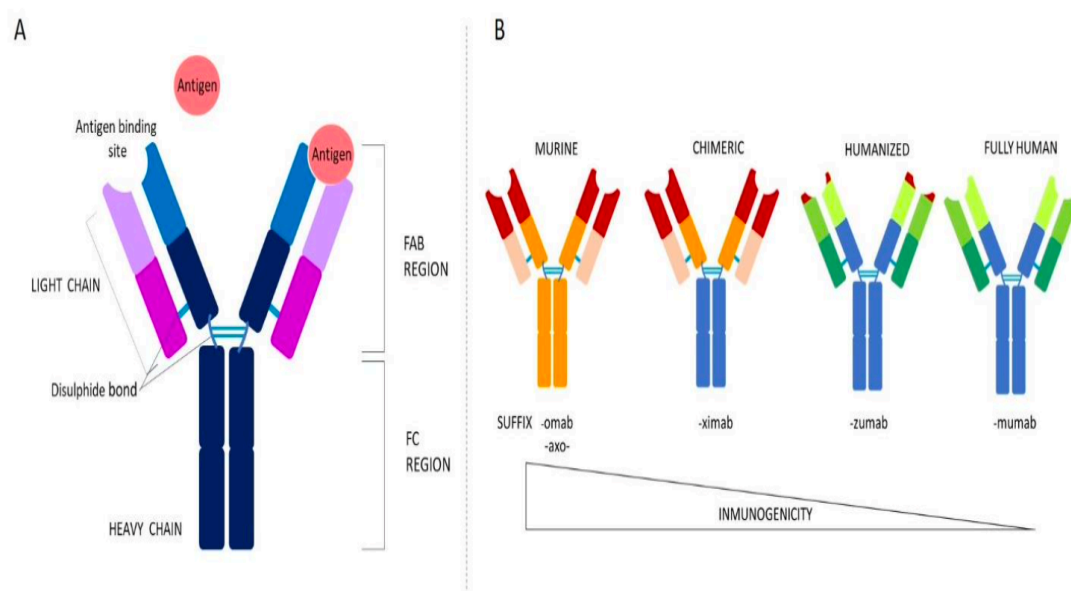
Nedavno su nove, farmakološke molekule, koje djeluju inhibirajući na NGF, pokazale vrlo uspješan učinak na poboljšanje simptoma vezanih uz OA. Trenutačni rezultati ukazuju na to da terapija monoklonskim protutijelima (engl. monoclonal antibodies, mAb) za NGF ima pozitivne analgetske učinke i da se dobro podnosi tijekom tromjesečne primjene kod pasa i mačaka. Osim toga, smatra se da učinkovitost jedne injekcije traje barem 4–6 tjedana te da je jakost učinka ista ili čak veća od one s NSPUL-ima. Također, u ovom je trenutku posebno važno istaknuti da terapija mAb specifičnim za NGF osigurava prikladnu analgeziju ne-opioidnoga tipa, s obzirom na to da su opioidi jaki analgetici, ali s brojnim nusučincima (PECCHI i sur., 2014.).

### 2.7.2. Monoklonska protutijela

Monoklonska protutijela djeluju na specifične, ciljane molekule koje su uključene u signalne puteve boli i njezine obrade te kao takve pokazuju obećavajuća terapijska svojstva za kontrolu boli. Tako uz mAb protiv NGF-a, postoje i mAb protiv faktora tumorske nekroze (TNF), interleukina-6 (IL-6) i CGRP-a. Monoklonska protutijela su glikoproteini koji pripadaju superobitelji imunoglobulina (Ig). Spadaju u skupinu bioloških agenasa, medicinskih proizvoda izoliranih iz različitih prirodnih izvora, što je suprotno od većine lijekova koji su kemijski sintetizirani. Monoklonska protutijela proizvode se iz jednoklonih B-limfocita kod miševa ili putem rekombinantnog bioinženjeringa. To su monovalentna protutijela koja se specifično i ciljano vežu za stanice, receptore ili citokine, a veza rezultira blokiranjem aktivnosti cilja. Monoklonska protutijela dijele zajedničku strukturu koja se zasniva na postojanju dva teška i dva lagana lanca koja su povezana disulfidnim vezama, tvoreći oblik slova Y. Kombinacijom hipervarijabilnih regija svakog teškog i lakoga lanca formira se mjesto

vezanja antigena (Fab), dok je konstantni fragment (Fc) odgovoran za efektorsku funkciju i sastoji se od dvije konstantne domene (SÁNCHEZ-ROBLES i sur., 2021.).

Isti autori navode da postoje 4 vrste mAb, a s obzirom na njihovo podrijetlo: mišja, kimerička, humanizirana i ljudska.



Slika 4: Struktura i klasifikacija monoklonskih protutijela

(izvor: Monoclonal Antibodies for Chronic Pain Treatment: Present and Future, SÁNCHEZ-ROBLES i sur., 2021.)

-*Mišja* monoklonska protutijela su prva otkrivena mAb te su kao takva uvedena u kliničku primjenu. Europska agencija za lijekove definirala ih je kao biološki lijek koji sadrži određenu aktivnu tvar već odobrenog biološkog lijeka u europskom prostoru. Mišja mAb označavaju se imenom koje završava s -omab (pr. capromab) te se zbog njihove imunogenosti često pojavljuju alergijske reakcije i stvaranje protutijela protiv lijeka. Također, postoje hibridna mišja/štakorska mAbs koja se označavaju slogom -axo (pr. catumaxomab).

-*Kimerička* se mAbs označavaju imenom koje završava s -ximab (pr. rituximab). Njihovim razvojem pokušava se prevladati imunogenost i efektorska funkcija koju posjeduju mišja mAbs. Tako su kod ljudi razvijena kimerička mišja-ljudska mAbs koja su otprilike 65 % ljudska i 35 % mišja. Ona pokazuju produženi vijek i smanjenu imunogenost.

-*Humanizirana* mAbs identificiraju se imenom koje završava s -zumab (pr. tanezumab). Kod njih su samo hipervarijabilne regije teških i laganih lanaca mišje pa to rezultira mAbs-om koja su gotovo 95 % ljudska.

-*Ljudska* mAbs označavaju se imenom koje završava s -umab (pr. fulranumab). Ta vrsta mAbs stvorena je korištenjem životinja koje nose ljudske Ig gene pa je tako manje antigena i bolje se podnosi u usporedbi s drugim klasama.

Kada se mAb primjenjuju sistemski, pokazuju bifazična farmakokinetička svojstva tj. pokazuju relativno brzu distribucijsku fazu, a kasnije sporiju fazu eliminacije (OVACIK i LIN, 2018.). Isti autori navode da je za mAb specifična ograničena distribucija u vaskulaturi i intersticijskom prostoru zbog njihove veličine polariteta. Zbog niske oralne biodostupnosti (uglavnom <2 %), mAb se ne savjetuje primjenjivati na usta. Njihova niska oralna biodostupnost pripisuje se ograničenoj penetraciji kroz intestinalni epitel i osjetljivosti na enzimatsku razgradnju proteazama u intestinalnom lumenu. Zbog toga ih valja primjenjivati parenteralno, gdje je s.c. put primjene najčešće korišten u praksi. Budući da kroz krvne kapilare mogu proći samo tvari manje od 16 kDa, mAb ulaze u cirkulaciju putem limfne drenaže. Nakon primjene, maksimalne koncentracije u plazmi postižu se u razmaku 3 – 7 dana, a biodostupnost kod ljudi, nakon s.c. primjene varira od 50 – 90 %. Obično pokazuju niski volumen distribucije koji ponajviše ovisi o njihovom polaritetu i veličini. Na distribuciju utječu i ostali čimbenici poput karakteristika samog lijeka (afinitet vezanja za specifične antigene), stopa internalizacije, hidrofilnost i tkivno-specifične karakteristike poput strukture membrana. Budući da su to velike molekule s molekulskom masom od 150 kDa, eliminacija mAb putem bubrega ne smatra se značajnom zbog niskog praga glomerularne filtracije koji iznosi oko 50 kDa. Glavni metabolički i eliminacijski put tako predstavlja proteolitička razgradnja koja rezultira manjim aminokiselinama i peptidima.

### 2.7.3. Bendivertmab (Librela)

Godine 2020. EMA je odobrila upotrebu mAb bendivertmab specifičnoga za NGF (Librela; Zoetis) kod pasa. Lijek je namijenjen za kontrolu boli kod pasa s OA-om. Njegova uporaba je odobrena kao jednokratna, mjesečna, supkutana injekcija za pse starije od 12 mjeseci, u dozi od 0.5-1.0 mg/kg (BRUNIGES i sur, 2022.). Isti autori navode da je jedina zabilježena nuspojava bila rijetka reakcija na mjestu injekcije, u vidu otekline i temperiranosti, 2 sata nakon injekcije. Bilježi se da su laboratorijski psi pasmine Beagle dobro podnosili

primjenu bedinvetmaba (1 mg/kg s.c. jedamput mjesečno) tijekom 6 mjeseci, kao i kada je bedinvetmab istodobno primijenjen s NSPUL-a tijekom dva tjedna (KRAUTMAN i sur., 2021.). Isti autori tvrde da je bedinvetmab modificiran kako bi se eliminirale efektnoske funkcije imunoglobulina. Nakon s.c. primjene, on se apsorbira i postaje dio ednogenoga bazena cirkulirajućih protutijela. Njegov poluvijek eliminacije iznosio je 9.5 dana, a eliminacija se odvija putem endogenih proteaza. Ostaci u obliku aminokiselina koriste se za biosintezu novih molekula ili podliježu metaboličkoj oksidaciji. Autori su tijekom tri provedena istraživanja, kao jedino značajno otkriće nusučinaka, uočili pojavu blage otekline, temperiranosti ili crvenila na mjestu injiciranja, ali su to pripisali tehničom postupku aplikacije, a ne izravnom nusučinku bedinvetmaba. U studijama su, također, dokazali da psi, koji su primali bedinvetmab, nisu bili posebno osjetljivi na povremenu i kratkotrajnu primjenu NSPUL-a. Ti rezultati upućuju na činjenicu da bi se bedinvetmab mogao kratkotrajno kombinirati i s NSPUL-ima kao dio multimodalne terapije boli. U rizike veterinarskih lijekova i cjepiva, ubrajaju se imunogenost i anafilaktoidne reakcije. U tom slučaju, autori su zabilježili pojavu stvaranja protutijela na lijek u 1.4 % (2/138) pasa koji su sudjelovali u studiji. Anafilaktoidne reakcije nisu bile primijećene.

Prema podacima istraživanja na psima koje je objavila EMA, lijek je postigao makismalnu koncentraciju u plazmi nakon 5 – 7 dana, ovisno o dozi. Nakon s.c. primjene, bioraspoloživost je iznosila 84 %, a poluvijek eliminacije iznosio je oko 12 dana. Kao i ostali endogeni peptidi, bedinvetmab se katabolizira normalnim putovima. On se ne metabolizira posredstvom enzima citokroma P450 pa je tako malo vjerojatno da će doći do interakcije s drugim lijekovima koji se metaboliziraju takvim putem. ZOETIS (2023.), u svojim terenskim istraživanjima pokazuje da je primjena bedinvetmaba uspješno smanjila bol kod pasa s OA-om i tako poboljšala njihovu pokretljivost i opću kvalitetu života. Također, napominju da učinkovitost možda neće biti vidljiva sve do prelaska druge doze, dok neki psi mogu pokazati poboljšanje već 7 dana nakon prve doze. Europski veterinari, koji su koristili bedinvetmab (Librelu), ocijenili su svoje ukupno zadovoljstvo ocjenom 8.6 od 10, najvišom ocjenom od svih lijekova koji se koriste za kontrolu boli kod OA-a.



#### 2.7.4. Frunevetmab (Solensia)

Frunevetamab je aktivna tvar u Solensiji, jedinom registriranom lijeku za liječenje OA-a kod mačaka. Solensia je 2021. godine dobila odobrenje EMA-e za upotrebu kod mačaka u obliku injekcijskog pripravka koji se primjenjuje jednom mjesečno. Frunevetmab je klasificiran kao mAb protiv NGF-a, koje blokira vezanje NGF-a za receptor, a slijedom toga i sposobnost NGF-a da prenosi signale boli do mozga (PRICE, 2023.). Solensia je injekcijski pripravak koji veterinari primjenjuju mačkama s.c. jedamput mjesečno (ESTES, 2023.). Isti autor navodi da je vidno smanjenje boli moguće uočiti već nakon jednog tretmana. Prema provedenoj studiji, koja je trajala tri mjeseca, skoro 80 % vlasnika mačaka primijetilo je vidno poboljšanje znakova boli. Visoka razina sigurnosti u usporedbi s drugim lijekovima jedna je od ključnih prednosti lijeka. Za razliku od tradicionalnih NSPUL-a, Solensia ima minimalni utjecaj na jetru, bubrege i GI sustav. Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježene su minimalne nuspojave koje su se rješavale same i nisu zahtijevale liječenje ili prestanak tretmana. STORRER i suradnici (2023.) su opisali kožne nuspojave kod pet mačaka nakon primjene frunevetmaba, uključujući i histopatološki nalaz kod jedne mačke. Sve mačke su pokazivale umjeren do jak pruritus koji je doveo do samoozljeđivanja vrata i glave, a lezije su varirale od površinskog dermatitisa do alopecija i ulceracija. Histopatološki nalaz pokazao je ulceraciju s površinskom dermalnom fibrozom te neutrofilnom upalom. Nisu uočili eozinofilnu upalu koja bi specifično ukazivala na alergijsku reakciju. Ove nuspojave, nastupile su između 3. i 18. dana poslije prve doze.

Bilježi se da je najviša koncentracija lijeka u plazmi, nakon s.c. primjene, postignuta nakon otprilike 3 – 7 dana, a poluvijek eliminacije je u prosjeku iznosio 11 dana (KRAUTMANN i sur., 2021.). Isti autori navode da je bioraspodivnost frunevetmaba u prosjeku iznosila 60.3 %, što se smatra dovoljnim za potkožnu primjenu. Autori su, također, testirali klinički relevantna, imunogena svojstva frunevetmaba u vidu stvaranja protutijela na sam lijek. Opazili su da je kod mačaka tretiranih frunevetmabom pojavnost imunogenosti bila 1.5 % (4/259), dok je kod placebo životinja iznosila 2.3 % (3/131) što upućuje na moguće lažno-pozitivne nalaze. Iako lijek ima potencijala za poticanje stvaranja specifičnih protutijela, vrlo je niska vjerojatnost za uzrokovanje klinički značajne imunogenosti pa se tako frunevetmab smatra sigurnim i učinkovitim za dugotrajnu upotrebu kod mačaka s degenerativnim bolestima zglobova.

### 3. ZAKLJUČCI

1. Životinje osjećaju bol kao i čovjek te je valja liječiti, poglavito kada dugo traje.
2. Dugotrajna, kronična bol u pravilu prati kronične upalne procese koštano-mišićnoga sustava životinja, kao što je to primjerice osteoartritis.
3. Kroničnu upalu i bol kod životinja tradicionalno se liječi brojnim lijekovima s analgetskim djelovanjem, od kojih najčešće nesteroidnim protu-upalnim lijekovima i opioidnim analgeticima.
4. Potonji analgetici su učinkoviti u liječenju kronične boli, ali polučuju brojne nusčinke te se traga za alternativnim analgeticima koji su učinkoviti, a nisu škodljivi za životinje kojima se primjenjuju.
5. Istraživanja su pokazala da je čimbenik rasta živaca zapravo citokin značajno uključen u regulaciju upalne i neuropatske boli.
6. Monoklonska protutijela koja specifično koče aktivnost čimbenika rasta živaca učinkoviti su i sigurni analgetici kojima se uspješno liječi kronična bol kod pasa i mačaka s osteoartritisom.

#### 4. LITERATURA

AL-HASANI, R., M. R. BRUCHAS (2011): Molecular Mechanism of Opioid Receptor-dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology*. 115, 1363–1381. doi: 10.1097/ALN.0b013e318238bba6.

ALAMREW, E., H. FESSEHA (2020): Pain and pain management in veterinary medicine; A review. *Vet. Med. Open J.* 5, 64-73. doi: 10.17140/VMOJ-5-151

ALEKSIĆ, J., S. JOVIĆ (2010): Prepoznavanje i procena bola kod životinja. *Veterinarski glasnik*. 64, 409–419. doi: 10.2298/VETGL1006409A.

ALLWILER, S. (2020): Types of pain. *MSD Veterinary manual*, <https://www.msddvetmanual.com/special-pet-topics/pain-management/types-of-pain> (27.5.2024.)

ANSWINE, J. F. (2018): A Basic Review of Pain Pathways and Analgesia. *Anesthesiology news*, <https://www.anesthesiologynews.com/Review-Articles/Article/10-18/A-Basic-Review-of-Pain-Pathways-and-Analgesia/52868?sub=3815D766B3C2DD788A286DBB8E6B3FEDAC17C333CD5F82DD152ED2EADA9E5&enl=true> (19.5.2024.)

AVALOS, I. H., D. M. ROJAS, M. M. MEDINA, J. M. BURNES, A. C. ALVARADO, A. V. MENDOZA, K. L. GARCIA, A. O. HERNANDEZ (2019): Review of different methods used for clinical recognition and assessment of pain in dogs and cats. *Int. J. Vet. Sci. Med.* 7(1), 43–54. doi: 10.1080/23144599.2019.1680044.

BARKER, P.A., P. MANTYH, L. ARENDT-NIELSEN, L. VIKTRUP, L. TIVE (2020): Nerve Growth Factor Signaling and Its Contribution to Pain. *J. Pain Res.* 13, 1223–1241. doi: 10.2147/JPR.S247472.

BARLETTA, M., R. REED (2019): Local Anesthetics: Pharmacology and Special Preparations. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 49(6), 1109–1125. doi: 10.1016/j.cvsm.2019.07.004.

BENSON, S., A. ODUNAYO (2023): Dogs and the opioid epidemic: emergency protocols for field stabilization, in-hospital treatment and prognosis for canine opioid overdose. <https://www.dvm360.com/view/dogs-and-the-opioid-epidemic-emergency-protocols-for-field-stabilization-in-hospital-treatment-and-prognosis-for-canine-opioid-overdoses> (4.6.2024.)

BENYAMIN, R., A. M. TRESOT, S. DATTA, R. BUENAVENTURA, R. ADLAKA, N. SEHGAL, S. E. GLASER, R. VALLEJO (2008): Opioid complications and side effects. *Pain physician*. 11(2), S105–120.

BERGH, M. S., S. C. BUDSBERG (2005): The coxib NSAIDs: potential clinical and pharmacologic importance in veterinary medicine. *J. Vet. Intern. Med.* 19(5), 633–643. doi: 10.1892/0891-6640(2005)19[633:tcnpca]2.0.co;2.

BONINI, S., G. RASI; M. L. BRACCI-LAUDIERO, A. PROCOLI, L. ALOE (2003): Nerve Growth Factor: Neurotrophin or Cytokine? *Int. Arch. Allergy Immunol.* 131 (2): 80–84. <https://doi.org/10.1159/000070922>.

CAMAGRO, J. B., P. V. M. STEAGALL, B. W. MINTO, S. E. R. D. S. LORENA, E. S. MORI, S. P. L. LUNA (2011): Post-operative analgesic effects of butorphanol or firocoxib administered to dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Vet. Anaesth. Analg.* 38(3), 252–259. doi: 10.1111/j.1467-2995.2011.00609.x.

CAPIK, I., O. NAGY, C. TOTHOVA, I. POLKOWKSA (2016): Comparison of tramadol and buprenorphine analgesia for continuous intravenous propofol anaesthesia in dogs undergoing dental prophylaxis. *Vet. Med.* 61(4), 213–218. doi: 10.17221/8822.

CARON, J. P. (2011): *Osteoarthritis. U: Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*. Elsevier, str. 655–668.

CARROLL, G. L., L. B. HOWE, K. D. PETERSON (2005): Analgesic efficacy of preoperative administration of meloxicam or butorphanol in onychectomized cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 226(6), 913–919. doi: 10.2460/javma.2005.226.913.

CASATI, A., R. SANTORSOLA, E. CERCHIERINI, E. MOIZO (2001): Ropivacaine. *Minerva Anesthesiol.* 67(9), 15–19.

CHAIAMNUAY, S., J. J. ALLISON, J. R. CURTIS (2006): Risks versus benefits of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 63(19), 1837–1851. doi: 10.2146/ajhp050519.

DIEPPE, P. A., L. S. LOHMANDER (2005): Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet.* 365(9463), 965–073. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71086-2.

EDWARDS, S. H. (2021): *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Animals*. <https://www.msddvetmanual.com/pharmacology/inflammation/nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-in-animals> (3. 6. 2024.)

EGENVALL, A., J. C. PENELL, B. N. BONNETT, P. OLSON, J. PRIMGLE (2005): Morbidity of Swedish horses insured for veterinary care between 1997 and 2000: variations with age, sex, breed and location. *Vet. Rec.* 157(15), 436–443. doi: 10.1136/vr.157.15.436.

EGENVALL, A., J. C. PENELL, B. N. BONNETT, P. OLSON, J. PRINGLE (2006): Mortality of Swedish horses with complete life insurance between 1997 and 2000: variations with sex, age, breed and diagnosis. *Vet. Rec.* 158(12), 397–406. doi: 10.1136/vr.158.12.397.

EMA-European Medicines Agency (2016): Cimalgex. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/cimalgex> (23.4.2024.)

ENOMOTO, M., P. W. MANTYH, J. MURRELL, J. F. INNES, B. D. X LASCELLES (2018): Anti-nerve growth factor monoclonal antibodies for the control of pain in dogs and cats. *Vet. Record.* 184(1), 1-14. doi: 10.1136/vr.104590.

ESTES, K. (2023): Solensia: A Breakthrough Treatment For Feline Osteoarthritis. <https://fairhavenvet.com/solensia-a-breakthrough-treatment-for-feline-osteoarthritis/> (19.4.2024.)

FIGUEIREDO, J. P., W. W. MUIR, J. SMITH, G. W. WOLFROM (2005): Sedative and Analgesic Effects of Romifidine in Horses. *Intern. J. Appl. Res. Vet. Med.* 3(3), 249–258.

FLACKNELL, P., A. WATERMAN-PEARSON (2000): Pain management in animals. 1. izdanje. W.B. Saunders, str. 9–48.

FORNEY, B. (2022): Ketoprofen for Dogs, Cats, and Horses. Wedgewood. <https://www.wedgewood.com/medications/ketoprofen/> (4.6.2024.)

GAYNOR, J. S., W. W. MUIR 3rd (2015) Handbook of veterinary pain management. 3. izd., Elsevier, str. 280–282.

GRUBB, T. (2010): What Do We Really Know About the Drugs We Use to Treat Chronic Pain? *Top. Companion Anim. M.* 25 (1), 10-19. doi:10.1053/j.tcam.2009.10.001.

GRUBB, T., H. LOBPRISE (2020): Local and regional anaesthesia in dogs and cats: Overview of concepts and drugs (Part 1). *Vet. Med. Sci.* 6(2), 209–217. doi: 10.1002/vms3.219.

HASSAN, F., S. ALTAF, M. IJAZ, M. T. MOHY-UD-DIN (2016): A Review on Flunixin Meglumine. *Int. J. Med. Res.* 1(2), 136–138.

HAWKEY, C. J. (2006): NSAIDs, coxibs, and the intestine. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 47(1), S72–75. doi: 10.1097/00005344-200605001-00013.

HOFMEISTER, E. H., C. M. EGGER (2004): Transdermal fentanyl patches in small animals. *J Am. Anim. Hosp. Assoc.* 40(6), 468–78. doi: 10.5326/0400468.

HOON, M. T., S. PRATT, W. GOODWIN (2023): Local Anesthetic Agents in Companion Animal Veterinary Practice. <https://todaysveterinarypractice.com/pharmacology/local-anesthetic-agents-in-companion-animal-veterinary-practice/> (5. 6. 2024.)

HOWE, S. (2023): Deramaxx™ (deracoxib). <https://www.petmd.com/pet-medication/deracoxib-deramaxx> (4. 6. 2024.)

INNES, J. F., K. M. TOBIAS, S. A. JOHNSTON (2012): *Veterinary surgery: small animal*. Philadelphia: Saunders, 1078–1112.

ISOLA, M., V. FERRARI, A. MIOLO, F. STABILE, D. BERNARDINI, P. CARNIER, R. BUSETTO (2011): Nerve growth factor concentrations in the synovial fluid from healthy dogs and dogs with secondary osteoarthritis. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.*, 24(04): 279-284. doi: 10.3415/VCOT-10-04-0051.

JACQUES, E. (2023): The Difference Between Somatic and Visceral pain. *Verywell health* <https://www.verywellhealth.com/differences-in-feeling-somatic-vs-visceral-pain-2564645> (22.5.2024.)

JAMISON, R. N., J. MAO (2015): Opioid Analgesics. *Mayo Clin. Proc.* 90(7), 957–968. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.04.010.

JOHNSON, J., C. AUSTIN, G. BREUR (1994): Incidence of Canine Appendicular Musculoskeletal Disorders in 16 Veterinary Teaching Hospitals from 1980 through 1989. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* 7(2), 56–69. doi: 10.1055/s-0038-1633097.

KHALIL, N. Y., K. F. ALDOSARI (2020): Meloxicam. *Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol.* 45, 159–197. doi: 10.1016/bs.podrm.2019.10.006.

KIM, T., M. GIORGI (2013): A Brief Overview of the Coxib Drugs in the Veterinary Field. *Am. J. Anim. Vet. Sci.* 8(2), 89–97. doi: 10.3844/ajavssp.2013.89.97.

KNYCH, H. K., D. S. McKEMIE, P. H. KASS, S. D. STANLEY, J. BLEA (2024): Ketoprofen in horses: Metabolism, pharmacokinetics, and effects on inflammatory biomarkers. *Drug Test. Anal.* 16(3), 289–302. doi: 10.1002/dta.3543.

KNYCH, H. K., R. M. ARTHUR, D. S. McKEMIE, R. W. BADEN, K. SEMINOFF, P. H. KASS (2021): Pharmacokinetics and anti-inflammatory effects of flunixin meglumine as a sole agent and in combination with phenylbutazone in exercised Thoroughbred horses. *Equine Vet. J.* 53(1), 102–116. doi: 10.1111/evj.13260.

KONGARA, K., J. P. CHAMBERS (2018): Robenacoxib in the treatment of pain in cats and dogs: safety, efficacy, and place in therapy. *Vet. Med.* 9, 53–61. doi: 10.2147/VMRR.S170893.

KRASSELT, M., C. BAERWALD (2019): Celecoxib for the treatment of musculoskeletal arthritis. *Expert Opin. Pharmacother.* 20(14), 1689–1702. doi: 10.1080/14656566.2019.1645123.

KRAUSE, M., S. TACKE (2010): Clinical application of tolfenamic acid (Tolfedine®) in dogs and cats. *Kleintierpaxis.* 55(9), 484–489.

KRAUTMANN, M., R. WALTERS, P. COLE, J. TENA, L. M. BERGERON, J. MESSAMORE, D. MWANGI, S. RAI, P. DOMINOWSKI, K. SAAD, Y. ZHU, M.

GUILLOT, L. CHOUINARD (2021): Laboratory safety evaluation of bedinvetmab, a canine anti-nerve growth factor monoclonal antibody, in dogs. *Vet. J.* 276, 105733. doi: 10.1016/j.tvjl.2021.105733.

LASCELLE, B. D. X., J. B. HENRY 3rd, J. BROWN, I. ROBERTSON, A. T. SUMRELL, W. SIMPSON, S. WHEELER, B. D. HANSEN, H. ZAMPROGNO, M. FREIRE, A. PEASE (2010): Cross-sectional study of the prevalence of radiographic degenerative joint disease in domesticated cats. *Vet. Surg.* 39(5), 535–544. doi: 10.1111/j.1532-950X.2010.00708.x.

LASCELLES, B. D. X. (2010): Feline degenerative joint disease. *Vet. Surg.* 39(1), 2. doi: 10.1111/j.1532-950X.2009.00597.X.

LASCELLES, B. D. X., Y. H. DONG, D. J. MARCELLIN-LITTLE, A. THOMSON, S. WHEELER, M. CORREA (2012): Relationship of orthopedic examination, goniometric measurements, and radiographic signs of degenerative joint disease in cats. *BMC Vet. Res.* 8,10. doi: 10.1186/1746-6148-8-10.

LEMKE, K. A. (2004): Perioperative use of selective alpha-2 agonists and antagonists in small animals. *Can. Vet. J.* 45(6), 475–480.

MACHELSKA, H., M. O. CELIK (2018): Advances in Achieving Opioid Analgesia Without Side Effects. *Front. Pharmacol.* 9, 1388. doi: 10.3389/fphar.2018.01388.

MAKSIMOVIĆ, A., I. LUTVIKADIĆ, S. FILIPOVIĆ, D. HADŽIJUNUZOVIĆ-ALAGIĆ (2018): Analgetici, sedativi i anestetici u veterinarskoj medicini sa referentnim protokolima. 1. izdanje. Veterinarski fakultet Sarajevo, Udžbenička literatura, str. 23–26. <https://doi.org/10.46419/vs.52.2.11>.

MANNI, L., M. L. ROCCO, P. BIANCHI, M. SOLIGO, M. GUARAGNA, S. P. BARBARO, L. ALOE (2013): Nerve growth factor: basic studies and possible therapeutic applications. *Growth factors.* 31(4), 115–122. doi: 10.3109/08977194.2013.804073.

MCLLWRAITH, C. W., C. E. KAWCAK, D. D. FRISBIE, C. B. LITTLE, P. D. CLEGG, M. J. PEFFERS, M. A. KARSDAL, S. EKMAN, S. LAVERTY, R. A. SLAYDEN, L. J. SANDELL, L. S. LOHMANDER, V. B. KRAUS (2018): Biomarkers for equine joint injury and osteoarthritis. *J. Orthop. Res.* 36(3), 823–831. doi: 10.1002/jor.23738.

MONTAGNOLI, C., R. TIRIBUZI, L. CRISPOLTONI, A. PISTILLI, A. M. STABILE, F. MANFREDA, G. PLACELLA, M. RENDE, G. G. CERULLI (2017):  $\beta$ -NGF and  $\beta$ -NGF receptor upregulation in blood and synovial fluid in osteoarthritis. *Biol. Chem.* 398(9), 1045–1054. doi: 10.1515/hsz-2016-0280.

MOORE, A. S., W. M. RAND, J. BERG, D. A. L'HEUREUX, R. A. DENNIS (1994): Evaluation of butorphanol and cyproheptadine for prevention of cisplatin-induced vomiting in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* (205)3, 441–443.

MORRIS, T. H., S. W. PAINE, P. W. ZAHRA, E. C. LI, S. A. COLGAN, S. L. KARAMATIC (2020): Pharmacokinetics of carprofen and firocoxib for medication control in racing greyhounds. *Aust. Vet. J.* 98(12), 578–585. doi: 10.1111/avj.13014.

NARANG, A., G. S. PREET (2019): Corticosteroids: Use or Misuse in Veterinary Medicine. *Int. J. Curr. Microb. Appl. Sci.* 8(8), 1183–1189. doi: 10.20546/ijcmas.2019.808.139.

OVACIK, M., K. LIN (2018): Tutorial on Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Its Considerations in Early Development. *Clin. Transl. Sci.* 11(6), 540–552. doi: 10.1111/cts.12567.

PAPICH, M. G. (2016): *Saunders handbook of veterinary drugs : small and large animal.* 4. izd., Elsevier, str. 215–216, 481–483.

PASTERNAK, G. P., Y. X. PAN (2013): Mu Opioids and Their Receptors: Evolution of Concept. *Pharmacol. Rev.* 65(4), 1257–1317. doi: 10.1124/pr.112.007138.

PECCHI, E., S. PRIAM, M. GOSSET, A. PIGENET, L. SUDRE, M. C. LAIGUILLON, F. BERENBAUM, X. HOUARD (2014): Induction of nerve growth factor expression and release by mechanical and inflammatory stimuli in chondrocytes: possible involvement in osteoarthritis pain. *Arthritis Res. Ther.* 16(1), R16. doi: 10.1186/ar4443.

PRICE, M. (2023): Solensia™ (frunevetmab injection) for Cats <https://www.petmd.com/pet-medication/solensia-for-cats> (1. 6. 2024.)

PUNTARIĆ, A., Đ. BOŽIĆ LUBURIĆ, I. VARENINA, N. BILANDŽIĆ, M. KR PAN, M. HRUŠKAR (2021): Sedativi u veterinarskoj medicini i njihovo određivanje. *Veterinarska stanica.* 52(2), 196–208. doi: 10.46419/vs.52.2.11.

PYE, C., N. BRUNIGES, M. PEFFERS, E. COMERFORD (2022): Advances in the pharmaceutical treatment options for canine osteoarthritis. *J. Small Anim. Pract.* 63(10), 721–738. doi: 10.1111/jsap.13495.

RAVURI, H. G., N. SATAKE, A. BALMANNO, J. SKINNER, S. KEMPSTER, P. C. MILLS (2022): Pharmacokinetic Evaluation of a Novel Transdermal Ketoprofen Formulation in Healthy Dogs. *Pharmaceutics.* 14(3), 646. doi: 10.3390/pharmaceutics14030646.

ROBERTSON, S. A. (2008): Managing pain in feline patients. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 38(6), 1267–1290. doi: 10.1016/j.cvsm.2008.06.008.

ROLLIN, B. E. (2011): Animal Pain; What It is and Why It Matters. *J Ethics.* 15, 425–437. doi: 10.1007/s10892-010-9090-y.



RUBEN, D. (2024): Ketamine (Ketaset®, Vetalar®, Vetaket®) for Dogs and Cats. <https://www.petplace.com/article/drug-library/drug-library/library/ketamine-ketaset-vetalar-vetaket-for-dogs-and-cats> (23. 4. 2024.)

SAITO, T., D. TAMURA, R. ASANO (2014): Usefulness of selective COX-2 inhibitors as therapeutic agents against canine mammary tumors. *Oncol. Rep.* 31(4), 1637–1644. doi: 10.3892/or.2014.3010.

SÁNCHEZ-ROBLES, E. M., R. GIRÓN, N. PANIAGUA, C. RODRÍGUEZ-RIVERA, D. PASCUAL, C. GOICOECHEA (2021): Monoclonal Antibodies for Chronic Pain Treatment: Present and Future. *Int. J. Mol. Sci.* 22(19). doi: 10.3390/ijms221910325.

SANDERSON, R. O., C. BEATA, R. M. FILIPO, J. P. GENEVOIS, C. MACIAS, S. TACKE, A. VEZZONI, J. F. INNES (2009): Systematic review of the management of canine osteoarthritis. *Vet. Rec.* 164(14), 418–423. doi: 10.1136/vr.164.14.418.

SEO, K., Y. COH, R. B. REBHUN, J. AHN, S. HAN, H. LEE, H. YOUN (2014): Antitumor effects of celecoxib in COX-2 expressing and non-expressing canine melanoma cell lines. *Res. Vet. Sci.* 96(3), 482–486. doi: 10.1016/j.rvsc.2014.03.003.

SIMON, B. T., P. V. STEAGALL (2016): The present and future of of opioid analgesics in small animal practice. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 40(4), 315–326. doi: 10.1111/jvp.12377.

SINCLAIR, M. D. (2003): A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can. Vet. J.* 44(11), 885–897.

SKAPER, S. D. (2018): Neurotrophic Factors: An Overview. *Methods Mol. Biol.* 1727, 1–17. doi: 10.1007/978-1-4939-7571-6\_1.

SMITH, G. K., D. F. LAWLER, D. N. BIERY, M. Y. POWERS, F. SHOFRER, T. P. GREGOR, G. T. KARBE, M. B. McDONALD-LYNCH, R. H. EVANS, R. D. KEALY (2012): Chronology of hip dysplasia development in a cohort of 48 Labrador retrievers followed for life. *Vet. Surg.* 41(1), 20–33. doi: 10.1111/j.1532-950X.2001.00935.x.

SMOLEC, O., P. UGLEŠIĆ, M. PEĆIN, B. TOHOLJ i sur., (2021): Neurofiziologija boli u kirurških pacijenata. *Veterinarska stanica* 52 (2).

SORAH, E. (2020): Carprofen for Dogs: Osteoarthritis and Pain Management. *Today's veterinary practice.* <https://todaysveterinarypractice.com/pharmacology/carprofen-for-dogs-osteoarthritis/> (4. 6. 2024.)

STORRER, A., J. T. MACKIE, M. N. GUNEW, J. ASLAN (2023): Cutaneous lesions and clinical outcomes in five cats after frunevetmab injections. *J. Feline Med. Surg.* 25(11), 1098612X231198416. doi: 10.1177/1098612X231198416.

TAKATA, K., Y. HIKASA, H. SATOH (2012): Comparison of gastrointestinal adverse effects of ketoprofen between adult and young cats. *J. Vet. Med. Sci.* 74(12), 1545-1550. doi: 10.1292/jvms.11-0563.

TELLEGEN, A. R., I. RUDNIK-JANSEN, L. UTOMO, S. VERSTEEG, M. BEUKERS, R. MAARSCHALKERWEERD, D. VAN ZULIEN, N. J. VAN KLAVEREN, K. HOUBEN, E. TESKE, P. R. VAN WEEREN, N. KRASSEMAKERS-DEGEN, G. MIHOV, J. THIES, N. EIJKELKAMP, L. B. CREEMERS, M. A. TRYFONIDOU (2023): Sustained release of locally delivered celecoxib provides pain relief for osteoarthritis: a proof of concept in dog patients. *Osteoarthritis and cartilage.* 31(3), 351–362. doi: 10.1016/j.joca.2022.11.008.

THOMPSON, D. (2005): Alpha-2 Agonists. [https://www.vasg.org/alpha\\_2\\_agonists.htm#TOP](https://www.vasg.org/alpha_2_agonists.htm#TOP) (27. 5. 2024.)

VAN HAGEN, M. A. E., B. J. DUCRO, J. VAN DEN BROEK, B. W. KNOL (2005): Incidence, risk factors, and heritability estimates of hind limb lameness caused by hip dysplasia in a birth cohort of boxers. *Am. J. Vet. Res.* 65(2), 307–312. doi:10.2460/ajvr.2005.66.307.

WALTERS, R. R., J. F. BOUCHER, F. DE TONI (2021): Pharmacokinetics and Immunogenicity of Frunevetmab in Osteoarthritic Cats Following Intravenous and Subcutaneous Administration. *Front. Vet. Sci.* 8, 687448. doi: 10.3389/fvets.2021.687448.

WILLIAMS, A. C DE C., K. D., CRAIG (2016): Updating the definition of pain. *Pain.* 157, 2420–2423. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000613.

ZOETIS (2023): Zoetis Announces U.S. FDA Approval of Librela (bendivetmab injection) to Control Osteoarthritis (OA) Pain in Dogs. <https://news.zoetis.com/press-releases/press-release-details/2023/Zoetis-Announces-U.S.-FDA-Approval-of-Librela-bendivetmab-injection-to-Control-Osteoarthritis-OA-Pain-in-Dogs/default.aspx> (27. 5. 2024.)

## 5. SAŽETAK

Nove metode liječenja boli kod životinja

Andrej Stupica

Širok izbor lijekova dostupan je za liječenje kronične boli, a kombinacija tih lijekova općenito je najučinkovitiji način postizanja analgezije u pacijenata s dugotrajnom boli. Među ostalim, nesteroidni protu-upalni lijekovi (NSPUL) su najčešće korištena skupina lijekova za liječenje kronične boli kod ljudi i životinja. Činjenica da NSPUL djeluju protu-upalno je važna jer mnoga bolna stanja uključuju bol zbog upale. Stoga su ovi lijekovi jedni od rijetkih dostupnih u veterinarskoj medicini koji, ne samo da pacijentu ublažavaju bol, već također liječe bol na njenom izvoru, odnosno upalu. U svijetu je nekoliko NSPUL-a odobreno za upotrebu kod pasa, ali ih je malo odobreno za dugoročnu upotrebu kod mačaka i to samo u određenim zemljama. Unatoč širokoj upotrebi i očitoj dobrobiti u mnogim slučajevima, NSPUL nisu uvijek dovoljno učinkoviti kada se koriste kao monoterapija. Uz to, postoje problemi vezani uz sigurnost i podnošljivost njihove uporabe kod pasa i mačaka. Stoga kronična bol ostaje klinički izazovan entitet za liječenje, i doista, kronična bol poput boli povezane s OA jedan je od najčešćih razloga za eutanaziju pasa. Dakle, postoji hitna potreba za razvojem učinkovitih lijekova protiv boli povezane s OA kod pasa i mačaka.

Pretklinička i klinička istraživanja u proteklih nekoliko desetljeća jasno su pokazala važnu ulogu čimbenika rasta živaca (NGF) u senzibilizaciji nociceptora u širokom rasponu akutnih i kroničnih bolnih stanja uključujući postoperativnu i OA bol. Obrazloženje za uporabu anti-NGF terapije u nekoliko bolnih stanja je snažno. Trenutačni dokazi pokazuju da terapija anti-NGF monoklonskim protutijelima (mAb) ima pozitivne analgetske učinke i dobro se podnosi do tri mjeseca kod pasa i mačaka koji pate od boli povezane s OA. Dodatno, čini se da učinkovitost jedne injekcije traje najmanje četiri do šest tjedana, a veličina učinka je jednaka ili veća od one koja se očekuje kod NSPUL-a. Prema tome, terapija anti-NGF mAb alternativa je farmakološkim opcijama upravljanja boli koje su trenutno dostupne.

Ključne riječi: Kronična bol, Osteoartritis, Životinje, Analgetici

## 6. SUMMARY

### New methods of treating pain in animals

Andrej Stupica

A variety of medications are available to treat chronic pain, and a combination of these medications is generally the most effective way to achieve pain relief in patients with long-term pain. Among others, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most commonly used group of drugs for the treatment of chronic pain in humans and animals. The fact that NSAIDs have an anti-inflammatory effect is important, as many pain conditions are associated with inflammation-related pain. Therefore, these drugs are among the few drugs available in veterinary medicine that not only relieve the patient's pain, but also treat the pain at its source, i.e. the inflammation. Several NSAIDs are approved for use in dogs worldwide, but only a few are approved for long-term use in cats and only in certain countries. Despite their widespread use and obvious benefit in many cases, NSAIDs are not always sufficiently effective as monotherapy. In addition, there are issues related to the safety and tolerability of their use in dogs and cats. Therefore, the treatment of chronic pain remains a clinical challenge, and indeed chronic pain, such as pain associated with OA, is one of the most common reasons for euthanasia of dogs. There is therefore an urgent need for the development of effective drugs for OA-related pain in dogs and cats.

Preclinical and clinical research over the past decades has clearly demonstrated the important role of nerve growth factor (NGF) in sensitising nociceptors in a variety of acute and chronic pain conditions, including postoperative and OA pain. The rationale for the use of anti-NGF therapy in various pain conditions is compelling. Current evidence shows that anti-NGF-MAb therapy has positive analgesic effects in dogs and cats suffering from OA-related pain and is well tolerated for up to three months. In addition, the efficacy of a single injection appears to last at least four to six weeks, and the magnitude of the effect is expected to be equal to or greater than that of NSAIDs. Therefore, anti-NGF-MAb therapy is an alternative to currently available pharmacologic pain treatment options.

Key words: Chronic pain, Osteoarthritis, Animals, Analgesics

## 7. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 19. 5. 1998, u Celju. Osnovnu školu pohađao sam u domaćem selu Šmarje pri Jelšah, a nakon toga upisao sam opću, I. gimnaziju u Celju koju završavam 2017. godine. Tijekom osnovne i srednje škole aktivno treniram košarku u lokalnom klubu KK Jelša. Godine 2017. upisujem Veterinarski fakultet u Zagrebu, gdje kasnije odabirem smjer kućni ljubimci. Stručnu praksu u okviru predmeta Stručno-klinički rad završio sam u Veterinarskom centru Kropec, u Rogaškoj Slatini gdje sam iskusio terenski rad i rad u ambulanti.