

# MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA OSTEOARTRITISA U PASA

---

Čalaković, Jasmina

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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:178:373002>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET**

**Jasmina Čalaković**

**MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA  
OSTEOARTRITISA U PASA**

**Diplomski rad**

**Zagreb, 2015.**

Klinika za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju

Predstojnik:

Prof. dr. sc. Boris Pirkić

Mentori:

Prof. dr. sc. Mario Kreszinger

Prof. dr. sc. Berislav Radišić

Članovi komisije za obranu diplomskog rada:

1. Prof. dr. sc. Tomislav Babić
2. Prof. dr. sc. Mario Kreszinger
3. Prof. dr. sc. Berislav Radišić

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem se svojim mentorima prof. dr. sc. Mariu Kreszingeru, te prof. dr. sc. Berislavu Radišiću na savjetima i ukazanoj pomoći pri izradi ovog rada. Također zahvaljujem svima koji su mi na bilo koji način pomogli u izradi ovog rada, a najviše svojoj obitelji koja mi je sve ove godine bila najveća podrška i bez čije bezuvjetne potpore sve ovo ne bi bilo moguće.

## POPIS PRILOGA

Slika 1. Rani i kasni stadij hondropatije

Preuzeto iz : Pankow, WR (1999): Pathology and therapeutical management of chondropathy in canine osteoarthritis, Tierarztliche Umschau, No 1 , Vo 54

Slika 2. Ciklooksigenazni put arahidonske kiseline

preuzeto sa [www.ges.com.ly/students/cox-1-aus-cox2](http://www.ges.com.ly/students/cox-1-aus-cox2)

Slika 3. Ciklus arahidonske kiseline

preuzeto sa [www.studyblue.com/notes/n/cox-and-lox-inhibitors/deck/5720342](http://www.studyblue.com/notes/n/cox-and-lox-inhibitors/deck/5720342)

Slika 4. Alternativni put ciklusa arahidonske kiseline

Preuzeto iz : Waldron, M (2004): The role of fatty acids in the management of osteoarthritis, Clinical Edge™, Oct 2004.

## TUMAČ KRATICA

AA = engl. Arachidonic acid = arahidonska kiselina

CCRL = engl. Cranial Cruciate Ligament Rupture = ruptura prednjeg križnog ligamenta

COX = Ciklooksigenaza

COX-1 = Ciklooksigenaza 1

COX-2 = Ciklooksigenaza 2

COX-3 = Ciklooksigenaza 3

DHA = engl. Docosaheptaenoic Acid = Dokozaheptaenska kiselina

DMOAD = engl. Disease Modifying Osteoarthritis Drugs = Bolest modificirajući osteoartritični lijekovi

EPA = engl. Eicosapentaenoic Acid = Eikosapentaenska kiselina

IL-1 = Interleukin 1

IL-6 = Interleukin 6

5-LOX = 5- Lipooksigenaza

LTB<sub>4</sub> = Leukotrien B<sub>4</sub>

MMP = engl. Matrix Metalloproteinases = metaloproteinaze matriksa

NSAID = engl. Nonsteroidal Anti- Inflammatory Drugs = Nesteroidni protuupalni lijekovi

OA = Osteoarthritis

PGE<sub>2</sub> = Prostaglandin E<sub>2</sub>

PPS = Pentosan polisulfat

PSGAG = Polisulfatni glukozaminoglukan

PUFA = engl. Polyunsaturated Fatty Acids = Polinezasićene masne kiseline

TIMP = engl. Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases = tkivni inhibitori metaloproteinaze matriksa

TNF $\alpha$  = engl. Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  = tumor nekrotizirajući faktor  $\alpha$

TXA<sub>2</sub> = Tromboksan A<sub>2</sub>

# SADRŽAJ

1.	UVOD	7
2.	ANATOMSKA I HISTOLOŠKA GRAĐA ZGLOBA	8
2.1.	Zglobna čahura	8
2.2.	Zglobna šupljina	9
2.3.	Zglobna hrskavica	9
2.4.	Dodatne strukture	11
3.	OSTEOARTRITIS U PASA	12
3.1.	Etiologija OA	13
3.1.1.	Faktori rizika kod psećeg OA:	13
3.2.	Patogeneza OA	15
3.3.	Klinička slika OA	18
3.4.	Dijagnostika OA	18
3.4.1.	Ortopedski pregled	18
3.4.2.	Radiološki pregled	19
3.4.3.	Laboratorijski nalazi	20
3.4.4.	Ostale dijagnostičke metode	20
3.5.	LIJEČENJE OA	20
	Opcije liječenja	20
4.	MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA OA	23
4.1.	Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID- Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)	23
4.1.1.	Acetilsalicilna kiselina	28
4.1.2.	Karprofen	30
4.1.3.	Meloksikam	33
4.1.4.	Ketoprofen	35
4.1.5.	Firokoksib	37
4.1.6.	Tepoksalin	39
4.1.7.	Mavakoksib	42
4.2.	Analgetici	45
4.2.1.	Amantadin	45
4.2.2.	Tramadol	46
4.3.	Glukokortikoidi	47
4.3.1.	Prednizon / Prednizolon	48
4.3.2.	Deksametazon	49
4.4.	Bolest – modificirajući osteoartritični lijekovi (DMOAD– disease modifying osteoarthritis drugs)-hondroprotektivi	51
4.4.1.	Polisulfatni glukozaminoglikan	51
4.4.2.	Glukozamin i hondroitin-sulfat	52
4.4.3.	Novozelandska zelenousna dagnja (Perna canaliculus)	53
4.4.4.	Hijaluronska kiselina (hijaluron)	53
4.4.5.	Pentosan polisulfat	54
4.4.6.	Polinezasićene masne kiseline (PUFA- Polyunsaturated fatty acids)	56
	Slika 4 : Alternativni put arahidonske kiseline	57
4.4.7.	Botulinski toksin tipa a (botoks)	58
5.	ZAKLJUČAK	59
6.	LITERATURA	61
7.	SAŽETAK	67
8.	SUMMARY	68
9.	ŽIVOTOPIS	69

## 1. UVOD

Povećanjem broja kućnih ljubimaca u domaćinstvima (slobodne procjene govore da se u Hrvatskoj taj broj kreće oko 2 000 000), pogotovo u urbanim sredinama (gdje je i jače izražena svijest o njihovoj dobrobiti), poboljšanjem njihovih životnih uvjeta, kvalitetnijom prehranom, te pogotovo primjenom terapijskih metoda koje su u prošlosti bile rezervirane samo za humanu populaciju, znatno im je produžen životni vijek. Kao posljedica svega nabrojanog dolazi do sve brojnije pojave starije, tzv gerijatrijske generacije kućnih ljubimaca koja u koraku prati sva stanja starije humane populacije.

Generalno gledajući, psi stare slično kao ljudi. Njihova tijela teže podnose promjene, dolazi do pogoršanja vida, sluha, skloniji su pojavi dijetalnih ili kožnih problema, inkontinenciji, respiratornim poteškoćama, razvoju ozbiljnijih ili fatalnih stanja poput raka, moždanog udara, zatajenja bubrega, i slično. Vrlo značajan problem u procesu starenja pasa predstavlja i smanjena mobilnost uzrokovana različitim promjenama na lokomotornom sustavu. Jedan od tih problema je i osteoartritis, najčešća bolest zglobova u pasa (INNES, 2012).

Osteoartritis ili osteoartroza je degenerativna bolest zglobova koju karakterizira oštećenje hrskavice i smanjenje gustoće sinovijalne tekućine. Zglobne hrskavice se degeneracijom postupno mijenjaju. Do tada fiziološki glatka površina hrskavice postaje neujednačena i oštećena te se povećava trenje između zglobnih površina. Hrkavica se zbog povećanog trenja počinje brže „trošiti“ i na kraju u potpunosti nestaje. Kako hrskavično tkivo nema sposobnost regeneracije, oštećenja zglobne hrskavice ne zacjeljuju, te se daljnjim opterećenjem zgloba postepeno šire, a kost ispod hrskavice postaje preopterećena. U tom dijelu kosti ispod hrskavice brojni su živčani završeci, te je svaki pritisak na njih bolan. Ujedno prilikom opterećenja oštećene hrskavice manji dijelovi hrskavice se odvajaju, te rade upalu što se očituje dodatnom bolnošću i oticanjem. Sama kost pokušava smanjiti opterećenje povećanjem svoje površine, te se posljedično stvaraju koštana izbočenja te krajevi kosti poprimaju nove oblike što vodi prema deformaciji, gubitku osovine i smanjenoj pokretljivosti.



## 2. ANATOMSKA I HISTOLOŠKA GRADA ZGLOBA

Zglobovi su pokretne veze između kostiju i dio su lokomotornog sustava. Lokomotorni sustav (prema lat. *loco movere*: krenuti s mjesta) predstavlja koštano-zglobno-mišićni sustav koji tijelu omogućuje promjenu položaja u prostoru i sve ostale voljne mehaničke pokrete. Ovaj sustav se sastoji od aktivnog i pasivnog dijela. Aktivni dio čine skeletni mišići, a pasivni kosti i zglobovi.

Strukturna klasifikacija zglobova :

1. Fibrozni zglob – kosti međusobno spojene fibroznom vezivnom tkivom
2. Hrskavični zglob – kosti međusobno spojene hrskavicom
3. Sinovijalni zglob ili pravi zglob

Zglob je specijalizirana i integrirana struktura koja se sastoji od više elemenata vezivnog tkiva :

4. Zglobne čahure (lat. *capsula articularis*)
5. Zglobne šupljine (lat. *cavum articulare*)
6. Zglobne hrskavice (lat. *cartilago articularis*)

### 2.1. Zglobna čahura

Zglobna čahura - obavija cijeli zglob i rubovima se najčešće veže za krajeve zglobnih tijela. Omeđuje i štiti zglobnu šupljinu i zglobna tijela. Građena je od dva sloja:

- a) vanjskog sloja ili fibrozne membrane (lat. *membrana fibrosa*) koja je građena je od gustoga vezivnoga tkiva i daje čvrstoću i elastičnost zglobnoj čahuri.
- b) unutarnjeg sloja ili sinovijalne membrane (lat. *membrana synoviale*) na kojem se nalaze nabori (lat. *plicae synoviales*) i resice (lat. *villi synoviales*) koji se pružaju u zglobnu šupljinu, a sadrže krvne žile, živce i masne stanice. Sinovijalna ovojnica obavija unutarnju površinu fibrozne ovojnice, sveze unutar zgloba i dijelove kosti koji nisu pokriveni zglobnom hrskavicom.

Ovaj sloj se dalje dijeli na dva sloja:

- Unutarnji sloj (lat. *intima synoviale*) koji sadrži dva tipa sinovijalnih stanica - sinoviocit tip A koji nalikuju makrofagima i odgovoran je za fagocitozu, te sinoviocit tip B koji nalikuju fibroblastima i odgovoran je za proizvodnju hijaluronske kiseline i proteina
- Vanjski sloj (lat. *stratum subsynoviale*)  
Sinovijalna membrana luči bijelo-žućkastu, viskoznu tekućinu *sinoviju* (sinovijalnu

tekućinu) koja podmazuje zglobne plohe i olakšava klizanje između njih, te time smanjuje trenje među njima, a i sudjeluje u prijenosu hranjivih tvari do hijaline zglobne hrskavice. Sinovijalne stanice unutar sinovijalne membrane izlučuju i *hijaluronsku kiselinu*. Hijaluronska kiselina u sinovijalnoj tekućini tvori kontinuiranu mrežu koja joj daje viskozna svojstva, a s obzirom na to da ima visok kapacitet vezanja vode, podmazuje zglobne površine pri pokretu i amortizira pokret. Prisutna je u visokoj koncentraciji i ispunjava međustanični prostor između mreže kolagenih vlakana, okružujući sve stanice zglobnih tkiva. Sve dok su pokreti zgloba unutar fiziološkog raspona, zahvaljujući hijaluronskoj kiselini zglob je zaštićen od stresa. Sinovijalna tekućina osim hijaluronske kiseline sadrži još i ugljikohidrate, elektrolite i enzime koji su od vitalnog značaja za ishranu hrskavice (KÖNIG i LIEBICH, 2009).

## **2.2. Zglobna šupljina**

Zglobna šupljina je uski prostor između zglobnih ploha ispunjen sinovijalnom tekućinom, obavijen zglobnom čahurom. Zglobna šupljina ne komunicira s vanjskim prostorom, pa je tlak u njoj manji od atmosferskog, što pridonosi međusobnoj priljubljenosti zglobnih ploha (KEROS i PEĆINA, 2006).

## **2.3. Zglobna hrskavica**

Kod zdravih sinovijalnih zglobova, krajevi kostiju koje formiraju zglob prekriveni su glatkim hrskavičnim tkivom, tj. poluprozirnom hijalinom hrskavicom koja leži neposredno na epifizi kostiju. Hijalina hrskavica je najrašireniji oblik hrskavice u tijelu. Sintetiziraju je sinoviociti, fibroblasti i hondrociti. Nalazimo je na površini zglobova/kostiju, na rubu lopatice, ventralnim rubovima rebara i u respiratornom sustavu (KOZARIĆ, 1998).

Zdrava zglobna hrskavica sastavljena je od hondrocita uklopljenih u hidratizirani proteoglikanski gel (agregirani proteoglikani) i vlaknasti kolagenski okvir (pretežno kolagen tipa II), znan kao ekstracelularni matriks (CARNEY i MUIR, 1988).

*Hondrociti* su metabolički aktivne stanice hrskavice koje izlučuju makromolekularne dijelove poput kolagena, glukozaminoglikana i hijaluronske kiseline i kontroliraju promet ekstracelularnog matriksa, te ovim načinom održavaju homeostaznu ravnotežu sinteze i razgradnje ekstracelularnog matriksa (MORTELLARO, 2003).

*Proteoglikani* se sastoje od proteinske jezgre na koju su kovalentno vezani ugljikohidratni

glukozaminoglikanski bočni lanci (BLISS i sur., 2012). Ti bočni lanci su raspoređeni u pravilnim razmacima na proteinu. Taj spoj čini proteoglikansku podjedinicu. Te podjedinice se nekovalentno vežu sa hijaluronskom kiselinom čime se oblikuju makromolekularni proteoglikanski agregati strukture slične četki za pranje boca. Ti razgranati agregati ogromne molekularne težine nastali suradnjom sa hijaluronskom kiselinom su, zbog svoje visoke gustoće naboja i razgranate konfiguracije, odgovorni za viskoznoelastičnu, polupropusnu narav hrskavice. Osim toga, ta umrežena struktura može primati velike količine vode (proteoglikani mogu apsorbirati 50% svoje težine). No, kolagenski okvir u zdravoj hrskavici ograničava i limitira proteoglikansku sposobnost širenja na 20% njihovog potencijala. Taj tlak oticanja održava hrskavicu nateklom čime pomaže odolijevanju deformaciji koja se javlja kod tlačnog opterećenja na zglobne površine prilikom kretanja. Znači, hijaluronska kiselina u hrskavici omogućuje agregaciju proteoglikana i osigurava strukturnu potporu hondrocitnoj staničnoj membrani retencijom proteoglikanskih molekula.

*Kolagen-* kolagena vlakna (grč. *kolla* - ljepilo, *genin* - proizvoditi) su najbrojnija komponenta vezivnog tkiva koju sintetiziraju stanice vezivnog tkiva (fibroblasti). Nisu elastična, ali su izuzetno otporna na sile razvlačenja. Najbrojnija kolagena vlakna hijaline hrskavice su kolagena vlakna tipa II, koja su u obliku tankih vlakanaca uklopljena u amorfnu ekstracelularnu matriks. U hrskavici ga sintetiziraju hondroblasti gdje je povezan sa hondroitin sulfatom što hrskavicu čini otpornom na razvlačenje (KOZARIĆ, 1998).

Agregirani proteoglikani zglobnoj hrskavici osiguravaju selektivna svojstva propusnosti i tlačnu čvrstoću, dok joj kolagena vlakna pružaju vlačnu čvrstoću.

Zglobna hrskavica nema krvnih žila ili živaca i hrani je difuzijom sinovijalna tekućina u koju hranjive tvari dolaze iz kapilara u sinovijalnoj membrani. Ispod zglobne hrskavice leži subhondralna koštana ploča koja se sastoji od vlaknastog sloja kosti i kalcificiranog sloja hrskavice. Ona podupire dinamičke funkcije zgloba, štiti hrskavicu od osovinskih pritisaka kao mehanički amortizer, te podupire dinamičke funkcije zgloba (KÖNIG i LIEBICH, 2009). Subhondralna kost također sadrži završne arterije i vene koje služe u prehrani i uklanjanju otpadnih proizvoda zglobne hrskavice (GARSTANG i sur., 2006).

## **2.4. Dodatne strukture**

Vanjsku potpornu pomoć zglobovima pružaju okolne tetive (SCHULZ, 2007). Stabilnost zgloba osiguravaju i ligamenti, koji mogu biti ekstrakapsularni, intrakapsularni ili mogu biti dio zglobne čahure, a u nekima su između zglobnih površina smještene pločice od fibrozne hrskavice (meniskus u koljenom zglobu, diskus u čeljusnom zglobu) koje omogućuju veći opseg kretanja. U određenim zglobovima (koljeni zglob) su smješteni i intraartikularni masni jastučići, radi zaštite zgloba (KÖNIG i LIEBICH, 2009).

### 3. OSTEOARTRITIS U PASA

Degenerativna bolest zglobova, za koju se u Europi uvriježio naziv *artroza* ili *osteoartroza*, a u anglosaksonskoj literaturi naziv *osteoarthritis* (OA), najčešći je uzrok poremećaja u kretanju koji susrećemo u maloj praksi. OA je nesumnjivo najčešća i najteže rješiva ortopedska bolest, kako u ljudi, tako i u pasa, pogotovo starijih (čak 20% odraslih pasa je pogođeno OA (MARSHALL, 2010)). Otprilike 45% velikih pasmina pasa boluje od OA, a pojedine pasmine, poput njemačkog ovčara i labrador retrievera, čini se imaju predispoziciju za razvoj ove bolesti. Velike i divovske pasmine također pokazuju povećanu učestalost razvojnih ortopedskih bolesti koje mogu napredovati do OA u kasnijim fazama bolesti (MELE, 2007). Na OA se više ne gleda kao na jednostavnu posljedicu staračkog trošenja zgloba, već kao na kompleksni odgovor na abnormalnu zglobnu mehaniku, sistemske i genetske čimbenike i učinke medijatora upale pri čemu posljedično dolazi do pojačanog remodeliranja zglobnog tkiva. Prema definiciji Američke akademije ortopedskih kirurga (American Academy of Orthopaedic Surgeons), OA se javlja kao rezultat mehaničkih i bioloških zbivanja koja narušavaju ravnotežu između razgradnje i izgradnje zglobne hrskavice i subhondralne kosti (BUDSBERG, 2008).

OA je u početku obilježen ograničenim ili žarišnim stanjivanjem, a kasnije i difuznim erozijama zglobne hrskavice. Slijedom događaja prvo dolazi do smekšavanja (hondromalacije), zatim vlaknaste razgradnje (fibrilacije), napuklina (fisura), stanjenja i sve većih defekata hrskavice koji ne cijele (ulceracije), te konačno do gubitka zglobne hijaline hrskavice. Na mjestima većih oštećenja posljedično dolazi do zgušnjavanja koštanog dijela ispod oštećene hrskavice (sklerozacija i eburnacija subhondralne kosti). Opterećenje u zglobu sve se više prenosi na subhondralnu kost. Pri pojačanim biomehaničkim opterećenjima dolazi do utiskivanja dijela koštane lamele u dubinu i stvaranja cisti u kosti koje su obično ispunjene razorenim hrskavičnim tkivom i zglobnom tekućinom. Na periferiji zgloba (prijelaz hrskavice na kost) dolazi do reaktivnog bujanja nove kosti i stvaranja osteofita. Povremeno se može uočiti otekline uz pojačanu bolnost zahvaćenog dijela, kao posljedica aktivirane upale, a zapravo pokušaja organizma da odstrani oštećene dijelove kosti i hrskavice iz zglobnog prostora. Bolovi nastupe tek kada dođe do potpunog gubitka pokrovne hrskavice u nekim dijelovima zgloba ili kod difuznih oštećenja - tada dolazi do involviranosti koštanih ili okolozglobnih struktura u patološki proces, a kako i pokosnica i okolozglobna meka tkiva imaju bogatu mrežu osjetilnih vlakana, tek tada se pojavi bolnost u zglobu.

U pasa OA je najčešća artikularna bolest, no općenito se promatra kao sekundarni poremećaj razvojnih kongenitalnih bolesti kao što su osteohondritis, deformiteti udova,

degeneracije u razvoju zglobova. Stečeni slučajevi uključuju traumu, rupturu križnog ligamenta, aseptičnu nekrozu, itd. OA se kategorizira kao primarno ili idiopatsko stanje kada je u etiopatogenezi nepoznat jedan ili više faktora (SCHULZ, 2007; INNES, 2012).

### **3.1. Etiologija OA**

Što se tiče uzroka, ne postoji jedna etiologija i njegovi uzroci su multifaktorijalni.

#### **3.1.1. Faktori rizika kod psećeg OA:**

##### **a) Biološki faktori**

- Dob – više od 50% slučajeva je primjećeno u pasa između 8 i 13 godina. Lokomotorne bolesti su vrlo česte u gerijatrijskih pacijenata, a gotovo 20% starih pasa boluje od ortopedskih poremećaja. Starenjem, vodeni sadržaj hrskavice se povećava, a proteinski sastav hrskavice degenerira. Repetitivno korištenje zglobova tijekom godina uzrokuje oštećenje hrskavice koje vodi do zglobne boli i oticanja. Za labrador retrievere starije od 8 godina svojstven je OA više zglobova (lakat, rame, kuk, koljeno (MELE, 2007)).
- Spol – općenito, OA je često povezan sa primarnim (temeljnim) poremećajima koji se pretežno javljaju u mužjaka. Primjerice, fragmentacija krunastog izdanka se javlja u omjeru 3:1 u korist mužjaka.
- Veličina – 45% pasa koji boluju od artritisa su psi velikih pasmina. Od tih 45%, više od 50% su gigantske pasmine, dok je 28% srednjih, a 27% malih pasmina.
- Pretilost – dugo vremena se vjerovalo da je povećano opterećenje na zglob jedini mehanizam kojim pretilost pogoduje razvoju osteoartritisa. Međutim, na temelju novijih istraživanja adipokini koje luči masno tkivo, kao što su tumor-nekrotizirajući faktor (TNF), interleukin-6 (IL-6) i leptin, također vjerojatno igraju ulogu u patogenezi osteoartritisa uzrokujući sistemska proupalna stanja koja utječu na metabolizam zglobova (INNES, 2012 ; SANDERSON, 2012).
- Genetska predispozicija - određene pasmine, poput zlatnih retrievera i labrador retrievera i njemačkih ovčara, pokazuju predispoziciju za razvoj artritisa povrh učestalih primarnih bolesti zglobova u ovih pasmina (MELE, 2007).

##### **b) Mehanički faktori**

- Mikro i makrotraume
- Pretjerano opterećenje zgloba

- Poremećena statika udova
- Deformiteti koljena ili kuka (npr. urođeno iščašenje)
- Nepravilno srasli prijelomi
- Slabost mišića
- Kirurški zahvati na zglobu (npr, intraartikularna operacija koljena
- Nepravilna podešenost zgloba - nepravilno podešavanje, bilo urođeno ili stečeno, proizvodi abnormalnu koncentraciju sila na važnije zglobove, što rezultira OA. Ovdje ubrajamo luksacije ili sublukacije lakta, karpusa, tarzusa i koksofemoralnog zgloba

### **c) Razvojni poremećaji**

- Displazija kuka – razvojna anomalija građe koksofemoralnog zgloba okarakterizirana nestabilnošću kuka, sa bilateralnim promjenama u većini slučajeva. U slučaju displazije kukova ishodišni problem predstavlja labavost, a kao posljedica ove labavosti dolazi do nepravilnog i prekomjernog opterećenja zglobnih površina, ligamenata i ponajviše zglobne čahure. To je bolest koja pogađa sve pasmine, no pretežno se javlja u velikih i divovskih pasmina. Najčešće pogođene pasmine su: njemački ovčar, buldog, bokser, collie, bobtail, zlatni retriever, labrador retriever, bernardinac, malamut i rotvajler. Ovo stanje pogađa jednako i mužjake i ženke (MELE, 2007).
- Displazija lakta - nepravilan i neravnomjeran razvoj koštanih i hrskavičnih segmenata lakatnog zgloba okarakteriziran bolnim, ograničenim i nepravilnim kretanjem lakta popraćen šepanjem. Glavnim uzrocima ove patologije smatraju se prekomjerno hranjenje hranom sa visokim sadržajem kalcija i traumatske epizode. Displaziji lakta naročito su sklone brzorastuće velike pasmine pasa. Mužjaci su pogođeni 75% češće od ženki (MELE, 2007).
- Ruptura prednjeg križnog ligamenta (CCRL) predstavlja najčešći uzrok hromosti stražnje noge i boli u pasa. Mnogi predisponirajući faktori su povezani sa ovim poremećajem, kao što su dob, kondicija, genetika, pretilost, imunološki mehanizmi i inklinacija tibijalne ploče. Razne studije su dokazale da predispoziciju prema ovom stanju pokazuju newfoundlanderi, labrador retrieveri, njemački ovčari i zlatni retrieveri (MELE, 2007).

### 3.2. Patogeneza OA

Dugo vremena osteoartritis je promatran kao rezultat trošenja zglobova kroz vrijeme, sve dok nije prepoznata uloga staničnih mehanizama u patogenezi OA. Unatoč tom otkriću i provođenju opsežnih istraživanja patofiziologija osteoartritisa još uvijek nije u potpunosti objašnjena, ali najvjerojatnije uključuje kombinaciju mehaničkih, bioloških, biokemijskih, molekularnih i enzimatskih procesa (PIIRAINEN, 2013).

Hrskavični matriks nalazi se u trajnom procesu obnavljanja kojim rukovode hondrociti, metabolički aktivne stanice hrskavičnog tkiva. U patofiziološkom slijedu događaja kod OA upravo su hondrociti ti koji imaju ulogu najznačajnijeg faktora produkcije aktivnih enzimskih komponenti odgovornih za bolest. Upravo produkti hondrocita, lizosomalni enzimi i katepsin G, te pogotovo neutralne metaloproteinaze (stromelizin, gelatinaza, kolagenaza (najvažnija zbog toga što najviše razgrađuje kolagen tipa II) dovode do razaranja proteinskog dijela proteoglikana. Kao rezultat te enzimatske aktivnosti dolazi do neto gubitka proteoglikana, što posljedično dovodi do smanjenog hrskavičnog vodenog sadržaja, a time i do gubitka biomehaničkih svojstava matriksa. Metaloproteinaze matriksa (MMP) u zdravim zglobovima sudjeluju u fiziološkom prometu i reparaciji tkiva dok se njihova katabolička aktivnost održava u ravnoteži djelovanjem tkivnih inhibitora metaloproteinaze (TIMP). No, kod OA disbalans enzima u korist MMP-a inicira enzimatsku razgradnju matriksa (PANKOW, 1999). Osim toga MMP-i smanjuju koncentraciju hijaluronske kiseline u sinovijalnoj tekućini tako vodeći do smanjenja viskoznosti sinovijalne tekućine i zglobne lubrikacije (MIDDLETON i HANNAH, 2007).

Aktivirani sinoviociti su jedan od glavnih izvora citokina, te povećanje njihovog broja pogoršava upalu sinovija i drugih zglobnih struktura (SUNAGA, 2012). Izuzetno važnu ulogu u patofiziološkim događanjima u OA imaju citokini. Tu prvenstveno mislimo na interleukin 1 (IL-1) i tumor nekrotizirajući faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), za koje se zna da ne samo da stimuliraju hondrocite u procesu razgradnje matriksa, nego uzrokuju i inhibiciju sinteze proteoglikana. Tako imaju dvostruko djelovanje u razrjeđivanju sadržaja agrekana zglobne hrskavice. Osim toga, oni potiču proizvodnju i ostalih citokina što vodi k ubrzanom oštećenju zglobnoga tkiva. Uz oslobađanje proupalnih citokina, oštećenje sinovijalnih staničnih membrana stimulira i proizvodnju arahidonske kiseline, koja se putem ciklooksigenaznog puta može metabolizirati u tromboksane (tromboksan  $A_2$  -  $TXA_2$ ), prostaglandine (prostaglandin  $E_2$  -  $PGE_2$ ) i toksične radikale kisika, ili putem lipooksigenaznog puta u leukotriene (leukotrien  $B_4$  -  $LTB_4$ ).  $TXA_2$  potiče monocite na otpuštanje TNF  $\alpha$  i IL-1, koji potiču proizvodnju metaloproteinaza i razgradnju hrskavice.  $PGE_2$  potiče lokalnu upalu i bol, resorpciju kosti osteoklastima, pojačano



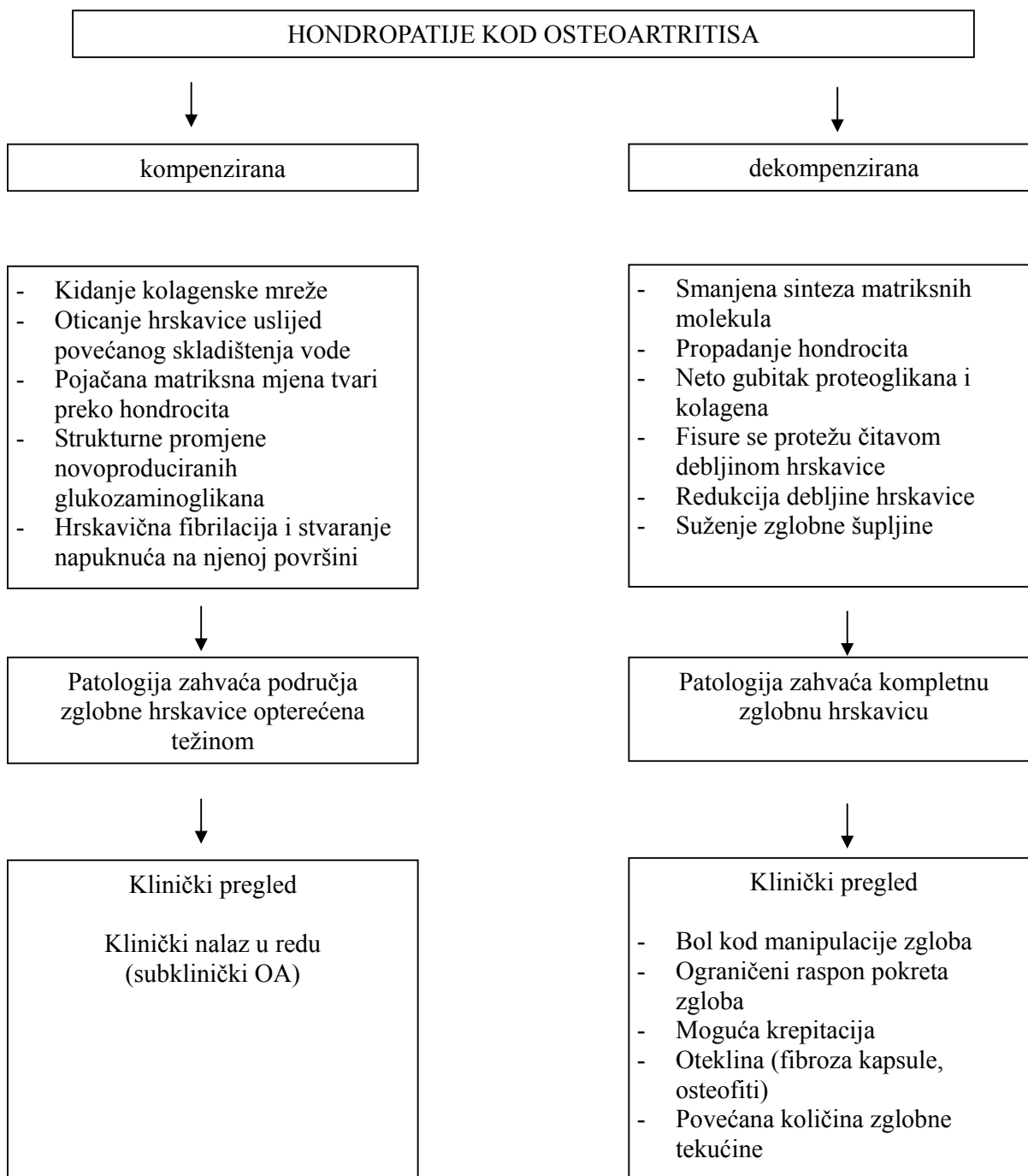
razaranje kolagena tipa II i gubitak proteoglikana. LTB<sub>4</sub> potiče sintezu i otpuštanje IL-1 i TNF  $\alpha$ , a i, kao snažni kemotaksans, povećava neutrofilima potaknuto oštećenje tkiva (MIDDLETON i HANNAH, 2007).

Ukratko, razgradnja zglobne hrskavice (kolagena i proteoglikana) vodi otpuštanju citokina i proupalnih medijatora (iz sinovijalnih stanica, aktiviranih leukocita i makrofaga) u sinovijalnu tekućinu zgloba, a tada ti oslobođeni citokini, zajedno sa čimbenicima rasta, potiču hondrocite na otpuštanje proteolitičkih enzima koji razgrađuju kolagen i proteoglikane zglobne hrskavice. Tako dolazi do procesa koji se sve više razvija i sam sebe održava (KOSOR i GRAZIO, 2013).

Formacija osteofita je također tipična pojava kod osteoartritisa i smatra se pokušajem ograničenja kretanja i boli koja se javljaju kao odgovor na kroničnu upalu i lokalno oštećenje tkiva. Osim zglobnih struktura, osteoartritis također utječe na druga tkiva budući da smanjena uporaba pogođenog ekstremiteta slabi okolne mišiće, ligamente i tetive (PIIRAINEN, 2013). Navedena slabost mišića koja prati OA povezana je sa boli. Stimulacija živčanih receptora unutar oštećenog osteoartritičnog zgloba potiče refleksni luk koji rezultira stalnom stimulacijom mišićnog tkiva. A taj posljedični mišićni spazam i umor mišića uvelike pridonose OA boli. Ta kronična bol koja se javlja tijekom OA nema nikakvu fiziološku zaštitnu ulogu, a manje je osjetljiva na liječenje te stoga zahtijeva temeljito strateško tretiranje (FOX, 2002).

U stadiju tzv. "kompenzirane" hondropatije dolazi do pokušaja regeneracije tkiva pojačanom sintezom matriksnih i kolagenih molekula u hondrocitima, no kako hrskavica nema dovoljan broj matičnih stanica, gubitak hondrocita ne može se nadoknaditi i te stanice nisu sposobne održati matriks. Budući da proteoglikani imaju veliki afinitet prema vodi (mogu apsorbirati i do 50% svoje težine), kolagenski okvir u zdravoj hrskavici ograničava i limitira njihovu sposobnost širenja na 20%, no, kako metaloproteinaze oštećuju i troše kolagensku fibrilnu mrežu, preostali proteoglikani tada nesmetano gomilaju dodatnu vodu, te cijeli proces završava oticanjem hrskavice, tj. zgloba. Novosintetizirani proteoglikani imaju značajno smanjenu molekularnu težinu i promijenjenu glukozaminoglikansku kompoziciju. Tako u stadiju kompenzacije nastaje manje vrijedan matriks. Paralelno sa ovim stadijem odvija se subklinički OA. Kako hondropatija napreduje, dolazi do neto gubitka proteoglikana i hrskavičnog tkiva, propadanja hondrocita i gubitka hijaluronske kiseline. Time hondropatija prelazi u tzv. "dekompenzirani" stadij. Tijekom progresije procesa bivaju zahvaćena pripadajuća meka tkiva zgloba i subhondralne strukture, te OA postaje klinički manifestan (PANKOW, 1999).

Slika 1.: Rani i kasni stadij hondropatije



### **3.3. Klinička slika OA**

Prema simptomima ova bolest je vrlo slična onome što i mi sami, kao vlasnici naših ljubimaca, osjećamo i trpimo, pogotovo u srednjoj i starijoj dobi: jutarnja ukočenost, bolovi zglobova nogu, ruku ili kičme dok se ne razgibamo, želja za ležanjem nakon dužeg stajanja nakon čega bol popušta. Simptomi se s vremenom pogoršavaju do momenta vrlo otežanog kretanja, popraćenog intenzivnim bolovima, kada posežemo za analgeticima. Stoga je dovoljno staviti se u poziciju našeg ljubimca kada primjetimo znakove OA.

Kliničke manifestacije OA u pasa uključuju bol i ograničenu mobilnost jednog ili više zglobova. Vlasnici primjećuju kroničnu naizmjeničnu hromost koja se pogoršava nakon vježbe, produženog odmora ili tijekom hladnog vremena. Palpacija pogođenih zglobova na kliničkom pregledu može otkriti bol, naticanje, ograničeni raspon pokreta, zadebljanje zglobne čahure i krepitaciju. U slučajevima artrozom zahvaćenih kukova psi se rijetko ili uopće ne rastežu stražnjim nogama. Manjak kretanja dovodi do povećanja tjelesne težine, što dodatno opterećuje zglobove i pogoršava bolest. Stupanj OA kojim su psi pogođeni varira od povremene blage hromosti do potpune invalidnosti.

### **3.4. Dijagnostika OA**

Životinje pogođene OA se obično dovode veterinaru zbog hromosti i promjena u hodu. Mnoga stanja u pasa izazivaju promjene fiziološkog korištenja udova, i ona moraju biti diferencirana od onih koja dovode do OA. Detaljna, pažljivo uzeta anamneza i temeljiti pregled, uključujući i neurološku procjenu, moraju biti dio svake pretrage na hromost. Pregled životinje treba popratiti temeljitim ispitivanjem vlasnika. Mora se odrediti kada je hromost prvi puta uočena i u kakvim uvjetima. Važno je odrediti da li je životinja pogođena lokalnim ili sistemskim stanjem koje se može manifestirati kao hromost ili bolest zglobova. Mora se utvrditi prethodno liječenje, ukoliko ga je bilo, njegov učinak i koliko dugo je provedeno, te eventualne nuspojave. Klinička slika se kombinira sa informacijama prikupljenim pregledom i neurološkom pretragom da bi se utvrdila privremena lista diferencijalnih dijagnoza.

#### **3.4.1. Ortopedski pregled**

Ortopedski pregled započinje uzimanjem odgovarajuće anamneze i kliničkim pregledom. Pregledu mora biti priključena i neurološka procjena. Hod i funkcioniranje udova se procjenjuju promatranjem životinje u hodu, kasu ili trku. Pregled uključuje palpaciju miškulature i

zglobova, i usporedbu sa nasuprotnim zdravim udom. Preporučljivo je najprije pregledati i palpirati zdravi ekstremitet. Postavljanje životinje u bočni položaj omogućava lakši pregled i manipulaciju. Na mišićima tražimo znakove oteknuća, artrofija, te rascjepa na njihovim hvatištima ili vezama, i u građi trbuha mišića. Pregledavaju se i limfni čvorovi (poplitealni i aksilarni). Na kostima svakog ekstremiteta palpacijom se traže povećanja, bol i prekid kontinuiteta kosti. Pažljivo se palpiraju i pregledavaju veći zglobovi prednjeg i stražnjeg uda. Svaki zglob se pregledava u punom rasponu pokreta, što se može mjeriti kutomjerom za kosti (goniometrom). Ukoliko je prisutna krepitacija, to se mora obavezno zabilježiti, jer krepitacija često upućuje na stvaranje osteofita ili oštećenja zglobne hrskavice. Također se procjenjuje cjelovitost i labavost ligamenata i tetiva svakog zgloba (LIPOWITZ, 2002).

### **3.4.2. Radiološki pregled**

Jednom kad se identificiraju zahvaćeni zglobovi, radiografski se određuje stupanj degenerativnih promjena. Karakteristične radiografske značajke OA uključuju subhondralnu koštanu sklerozu, subhondralnu tvorbu cisti, suženje zglobnog prostora, te intra- ili periartikularno formiranje osteofita. Subhondralna koštana skleroza je češća kod kroničnog OA. Rendgenski ona izgleda poput homogenog, zbijenog područja ispod zglobne hrskavice, nepropusnog za zračenje. Ovo gusto područje može nastati kao odgovor na pojačani pritisak na subhondralnu kost koja se u fiziološkim uvjetima raspoređi po zglobnoj hrskavici. Subhondralne ciste nisu uobičajena pojava u pasa koji boluju od OA. Javljaju se i tzv subhondralne ciste koje nisu prave ciste jer im nedostaje jasno ograničena kapsula. To su prostori u subhondralnoj kosti, ispunjeni tekućinom ili mukozom, koji se javljaju kao posljedica mikrofraktura subhondralnih trabekula tijekom odgovora na pojačani mehanički pritisak. Sa vremenom ti trabekularni prostori se spajaju i nastaju prostori slični cistama. Radiografski ove lezije izgledaju kao zaobljena svijetla područja okružena tankim slojem sklerozne subhondralne kosti. Suženje širine zglobnog prostora predstavlja prilično konzistentnu radiografsku značajku OA, pogotovo u kroničnim slučajevima. Javlja se zbog gubitka zglobne hrskavice, što omogućava zbijenoj, nepropusnoj za zračenje subhondralnoj kosti da dođe u bliži kontakt što posljedično odaje dojam suženijeg zglobnog prostora. Osteofiti su česta pojava u zglobovima pogođenim sa OA. Oni se formiraju u periartikularnom području zgloba, na hvatištima sinovijalne membrane, a rendgenski izgledaju kao koštani izdanci koji niču sa rubova zglobne površine. Njihova prisutnost ukazuje na abnormalnu aktivnost unutar pogođenog zgloba ili u njegovoj okolini. Osteofiti povezani sa OA se radiografski najčešće viđaju u kuku, koljenu, ramenu i laktu (LIPOWITZ, 2002).

### **3.4.3. Laboratorijski nalazi**

Rezultati kompletne krvne slike, analize urina i kemijske pretrage seruma su u pravilu unutar fizioloških granica u slučajevima OA, osim ako nije istodobno prisutno neko drugo patološko stanje. Analiza zglobne, tj. sinovijalne tekućine čiji uzorak se uzima punkcijom zgloba (artrocenteza) bi se trebala provoditi u svim sumnjivim slučajevima, jer nam pomaže u razlikovanju osteoartritis od upalnih artropatija (INNES, 2012.). Smanjenje viskoziteta sinovijalne tekućine zbog sniženja koncentracije hijaluronske kiseline, povišenje volumena sinovijalne tekućine, te povećan broj mononuklearnih fagocitnih stanica u sinovijalnoj tekućini često potvrđuju prisutnost intra-artikularnog upalnog procesa niskog stupnja (LIPOWITZ, 2002).

### **3.4.4. Ostale dijagnostičke metode**

Ostale dijagnostičke metode poput CT-a, magnetne rezonance, kinematske analize hoda, ultrasonografije (uzv) i nuklearne scintigrafije pružaju nam vrijedne dodatne informacije, pogotovo u slučajevima pogođenim blažim simptomima bolesti.

## **3.5. LIJEČENJE OA**

Budući da je OA neizlječiva, nezaustavljiva progradirajuća bolest, trenutna terapija je prvenstveno palijativna, ciljajući na smanjenje boli i održavanje daljnje degeneracije zgloba. Samo liječenje bi se trebalo promatrati kao višekoračni pristup sa nekoliko važnih sastavnih dijelova :

- ublažavanje boli
- smanjenje upale
- poboljšanje mobilnosti zglobova
- povećanje razine aktivnosti
- prevencija daljnje hrskavične degeneracije
- poboljšanje kvalitete života

Započinjanje bilo kakve terapije zahtjeva temeljitu raspravu sa vlasnikom o svim aspektima liječenja, a veterinar mora svaki slučaj pomno ispitati i prilagoditi individualnim potrebama svakog psa, uzimajući u obzir dob životinje, njeno fizičko stanje i razine normalne aktivnosti te, najvažnije, vlasnikova očekivanja o rezultatima terapije.

Tretiranje OA je postalo višeslojno, pogotovo sa povećanjem prihvaćanja alternativnih metoda liječenja. Pet je općih kategorija liječenja psećeg OA:

1. Kontrola težine/prehrana
2. Modifikacija tjelovježbe/fizikalna rehabilitacija
3. Operativne metode
4. Alternativne metode
5. Primjena lijekova i suplemenata

### **1. Kontrola težine/pravilna prehrana**

Pretilost je dokazani čimbenik rizika za razvoj OA u pasa. Povećano opterećenje na artritični zglob pridonosi dodatnom propadanju hrskavice. Kontrola težine može umanjiti ozbiljnost kliničkih znakova OA smanjenjem povećane količine sile kojoj je zglob izložen. Smanjenje tjelesne težine dokazano dovodi do smanjenja hromosti (vidljivo poboljšanje nakon gubitka težine od 6-9 % ukupne tjelesne težine) i vlasnicima pretilih pasa treba biti predstavljen kao bitan korak liječenja OA (MARSHALL i sur., 2010). Vlasnike se mora informirati o idealnoj težini njihovog ljubimca prema kojoj se može izračunati dnevna kalorijska potreba. Teoretski, smanjenje težine može se postići restrikcijom hrane, povećanom tjelovježbom ili modifikacijom ponašanja. No, u stvarnosti, u većini slučajeva smanjenje unosa kalorija je jedina praktična opcija (MACPHAIL, 2000).

### **2. Modifikacija tjelovježbe/fizikalna rehabilitacija**

Svim psima sa OA je preporučljiva redovita tjelovježba. Načela korištena u fizikalnoj rehabilitaciji u humanoj medicini mogu se primijeniti i u veterinarskoj. Koristi od fizikalne rehabilitacije uključuju smanjenje boli i neugode, povećanje mišićne snage, povećanje raspona pokreta zglobova, poboljšanje funkcije ekstremiteta i smanjenje potrebe za korištenjem lijekova. Međutim, tjelovježba se mora izbjegavati u slučajevima akutnog pogoršanja OA popraćenog sa primjetnom upalom zglobova. U većini slučajeva, nakon perioda odmora, polako se može ponovno uvesti režim tjelovježbe, pri čemu se intenzivnije aktivnosti, poput igre sa loptom, moraju izbjegavati. No, preporučuju se kontrolirane šetnje na uzici i plivanje (iako je manjak kontroliranih studija koje prikazuju efikasnost fizikalne rehabilitacije u veterinarskih pacijenata). Osim vježbi manjeg intenziteta, preporučuju se i drugi oblici fizikalne rehabilitacije poput terapije hladnoćom i toplinom, pasivnih vježbi istezanja, masaže mišića i zglobova, ultrazvuka i električne stimulacije. Plivanje je idealan način vježbanja budući da povećava mišićnu masu i zglobnu fluidnost. Pasivne vježbe istezanja se mogu pokazati vlasnicima čime se omogućuje izvođenje fizikalne terapije u kućnom okolišu. Te pasivne vježbe uključuju nježnu fleksiju i

ekstenziju ekstremiteta u položaju van faze oslanjanja o podlogu. Cilj ovih vježbi je rastezanje mekih tkiva i poboljšanje mobilnosti zgloba (MACPHAIL, 2000).

### **3. Operativne metode**

Uloga kirurgije u tretiranju OA ovisi o stupnju bolesti i o stanju pogođenog zgloba. Traumatske ozljede moraju biti dijagnosticirane i ispravljene rano ukoliko se želi usporiti progresija bolesti. Operativni zahvat je indiciran kada se konzervativno liječenje pokaže neuspješnim ,a primarni cilj kirurškog tretmana je ublažavanje boli i upale i istovremeno održavanje funkcionalnosti zgloba. Napretkom tehnike, kirurških instrumenata i implantata, artroskopija je postala u najvećem broju slučajeva konkretna terapijska metoda u liječenju ozljeda zglobova. Spada u red najčešće obavljanih operativnih zahvata u ortopediji. Tijekom artroskopije, kroz mali rez, u zglob se uvodi optički instrument koji je spojen s izvorom svjetlosti i kamerom. Video kamera prikazuje sliku na monitoru i daje nam kompletnu sliku zglobnih struktura. Artroskopija je okarakterizirana minimalnom kirurškom traumom, smanjenim vremenom trajanja hospitalizacije nakon koje slijedi izrazito brzi oporavak, no učinkovitost tog zahvata je ograničena, budući da u mnogim slučajevima ponovno dolazi do upale zgloba.

Totalna zglobna artroplastika je idealna kirurška tehnika spašavanja funkcije ekstremiteta za ublažavanje kliničkih znakova i potpuni povratak fiziološkom funkcioniranju. Koksofemoralni zglob je trenutno jedini podložan takvom postupku sa dobrim do izvrsnim kliničkim rezultatima. Artrodeza, koja stvara stalno fiksirani zglobni kut i eliminira pokrete između degeneriranih zglobnih ploha čime uklanja bol i neugodu, je s funkcionalnog stajališta vrlo dobra kirurška opcija za distalne zglobove, kao što su tarsus i carpus, a ograničeno dobra solucija zglobove ramena, lakta i koljena (MACPHAIL, 2000).

### **4. Alternativne metode**

Akupunktura se koristi kao pomoćna terapija kod OA ,pri čemu se smatra metodom koja pomaže samoizlječenju tijela stimulacijom živaca, povećanjem cirkulacije, olakšanjem mišićnog grča, te oslobađanjem endorfina i endogenog kortizola. Tvrdi se da osigurava dugotrajniju analgeziju, smanjuje upalu i pojačava protok krvi u pogođena područja (ALTMAN, 1998).

Blagotvorni učinci drugih modaliteta alternativne medicine, poput homeopatije, kiropraktike i herbalizma, nisu dobro istraženi. Konvencionalna medicina ne treba zanemariti koristi alternativnih načina liječenja, no oni bi se trebali koristiti prvenstveno samo kao komplementi tradicionalnim pristupima.

## 4. MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA OA

Uspješno liječenje OA zahtjeva multimodalni pristup koji obično uključuje primjenu sljedećih terapija:

1. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID)
2. Analgetici
3. Glukokortikoidi
4. Bolest-modificirajući osteoartritični lijekovi (DMOAD)

Izbor lijeka ovisi o nizu faktora, kao što su agresivnost i stadij bolesti, druge pridružene bolesti, te prethodno propisivačevo iskustvo sa pojedinim lijekom.

### 4.1. NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI (NSAID- NON STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS)

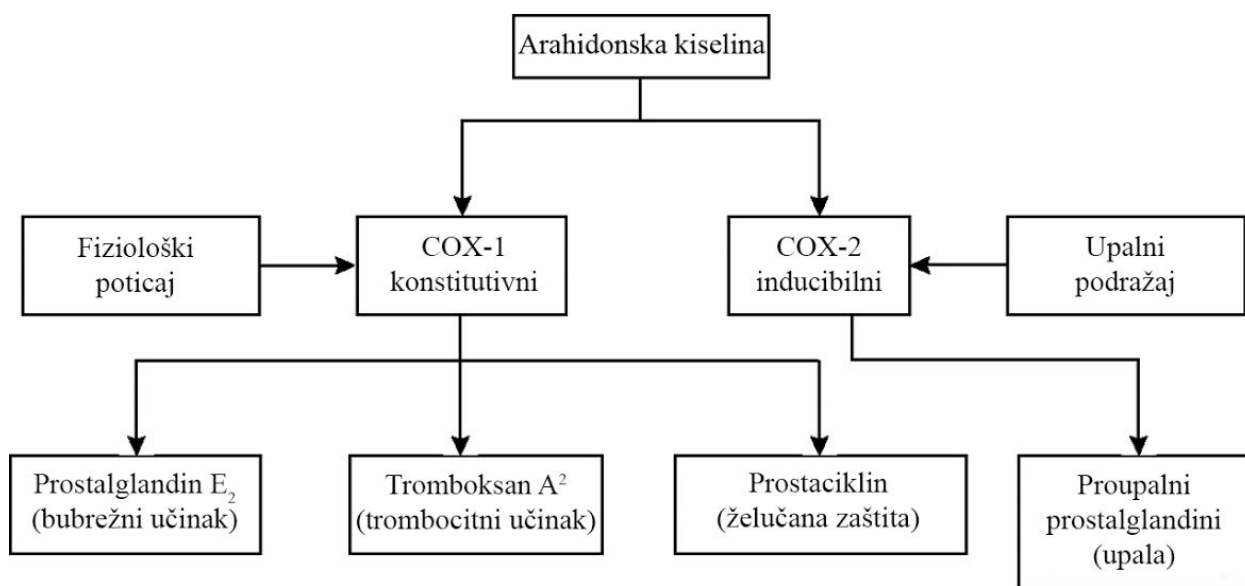
Korištenje nesteroidnih protuupalnih lijekova za osiguravanje simptomatskog ublažavanja boli tradicionalno je uporište konzervativnog liječenja OA. Većinom su derivati slabih kiselina i većina ih se dobro apsorbira iz probavnog sustava pri čemu hrana ne utječe znatno na njihovu bioraspoloživost. Izlučuju se uglavnom putem bubrega glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom, ali gotovo svi se djelomično izlučuju i putem žuči, uz reapsorpciju u crijevu (enterohepatička cirkulacija). Stoga kod uznapredovale jetrene ili bubrežne bolesti može doći do povišenja koncentracije ovih lijekova i povećanog rizika od nuspojava. Većina se ovih lijekova znatno veže za bjelančevine plazme, pretežno za. Terapeutsko djelovanje im se temelji na inhibiciji sinteze prostaglandina blokadom ključnog enzima - ciklooksigenaze (COX) u ciklusu arahidonske kiseline (AA). Ta inhibicija je reverzibilna nakon prestanka korištenja NSAID lijekova (MIMICA-MATANOVIĆ, 2014).

AA se nakon ozlijede stanične membrane otpušta u citoplazmu gdje služi kao supstrat čitavog niza enzima, uključujući ciklooksigenaze i lipooksigenaze (SCOTT, 2007). Prostaglandini nastali u tom ciklusu arahidonske kiseline ne samo da potpomažu upalu, već i povećavaju vaskularnu permeabilnost i potenciraju učinke histamina, bradikinina, serotonina i drugih upalnih medijatora (MACPHAIL, 2000).

Naše razumijevanje farmakodinamike NSAID lijekova se promijenilo 1971. godine kada je Vane otkrio da je njihov osnovni mehanizam djelovanja inhibicija enzima ciklooksigenaze, što posljedično dovodi do inhibicije sinteze proupalnih medijatora prostanoide grupe, tj prostaglandina. Razumijevanje nam je dalje poboljšano 1991. sa prepoznavanjem postojanja dva izoforma ciklooksigenaze- COX-1 i COX-2. Brzo je uočeno da gotovo svi klasični NSAID-ovi



inhibiraju oba izoforma: inhibicija COX-1 izaziva toksične učinke, a inhibicija COX-2 terapijske. COX-1 je klasificiran kao konstitutivni enzim prisutan u većini tkiva i odgovoran je za sintezu prostaglandina u gastrointestinalnom i vaskularnom sustavu, te za sintezu tromboksana u trombocitima. Ima značajnu ulogu u homeostatskim fiziološkim procesima (održanje integriteta gastričke mukoze, reguliranje protoka krvi kroz bubrege i glomerularne filtracije). COX-2 je klasificiran kao inducibilni enzim odgovoran za sintezu prostaglandina  $E_2$  u trombocitima. U fiziološkim uvjetima u tkivima nalazi u minimalnim koncentracijama, ali je značajno povišen na mjestima upale i odgovoran za produkciju protuupalnih medijatora (LEES, 2005). Inhibicijom COX-1 dolazi do oštećenja obrane gastričke sluznice, što rezultira želučanim okolišem koji je mnogo osjetljiviji na endogene faktore poput HCl-a, pepsina i žučnih soli (KRZNARIĆ i KUNOVIĆ, 2012).



Slika 2 . Ciklooksigenazni put arahidonske kiseline  
(COX-1 = ciklooksigenaza 1, COX-2 = ciklooksigenaza 2)

Iznešeno izvješće o ciklooksigenazi iz 1991. je i dalje prihvaćeno od većine zdravstvenih radnika, no sada je izmijenjeno u nekoliko pogleda:

1. Godine 2002. je iz psećeg mozga izoliran treći izoform, ciklooksigenaza 3 (COX-3) (CHANDRASEKHARAN i sur., 2002) i sugerirano je da bi mogao igrati ulogu centralnog medijatora boli. Nadalje je sugerirano da se COX-3 može točnije opisati kao podtip COX-1. Nije jasno ni da li je prisutan u svim vrstama ni koja je njegova stvarna uloga. No ipak, iznešena je zanimljiva sugestija da su određeni stariji NSAID lijekovi selektivni inhibitori COX-3.

2. Suprotno mišljenju iz 1991. godine, nedavno je prepoznato da je COX-2 također

konstitutivni enzim (u mozgu, bubregu, jajniku, maternici, cilijarnom tijelu i kostima). Stoga se može se predvidjeti da se potpuna inhibicija COX-2, pogotovo kroz duže periode, može povezati sa razvojem nuspojava poput pobačaja, fetalnih abnormalnosti, produženim cijeljenjem kostiju i mekih tkiva, kardiovaskularnim poremećajima i bubrežnom toksičnošću (LEES, 2005).

Standardni/klasični NSAID-ovi inhibiraju dva prvotna izoforma ciklooksigenaze (COX-1 i COX-2), dok neki noviji lijekovi inhibiraju pretežno COX-2 (koksibi). Iako koksibi imaju podjednak analgetsko-protuupalni učinak uz manje gastrointestinalnih nuspojava nego stariji NSAID lijekovi, njihovu primjenu bitno ograničavaju ozbiljne kardiovaskularne i cerebrovaskularne komplikacije zbog čega su neki povučeni iz upotrebe (KRZARNIĆ i KUNOVIĆ, 2012). NSAID lijekovi koji preferencijalno inhibiraju COX-2 razvijeni su u pokušaju povećanja njihovog protuupalnog djelovanja, a istovremenog smanjenja neželjenih učinaka na homeostatske mehanizme. Budući da održavanje gastrointestinalne cjelovitosti uvelike ovisi o COX-1, slijedilo je da će COX-2 selektivni NSAID lijekovi vjerojatnije uzrokovati manje gastrointestinalnih komplikacija (SCOTT, 2007). Osim toga, nadalo se da će selektivni COX-2 inhibitori umanjiti pojavu znanih bubrežnih nuspojava povezanih sa primjenom NSAID lijekova. Međutim, dokazi animalnih studija pokazuju da su selektivni COX-2 inhibitori po tom pitanju jednaki tradicionalnim NSAID lijekovima (BORGES i sur., 2013). Ovi rezultati dokazuju da COX-2 inhibitori utječu na funkciju bubrega na sličan način kao i tradicionalni NSAID lijekovi, te stoga se moraju provoditi iste mjere opreza kod propisivanja.

Alternativni metabolički put AA je njena konverzija u leukotriene enzimom 5-lipooksigenaze (5-LOX). Znači, kada NSAID lijekovi inhibiraju ciklooksigenazu, oni možebitno skreću supstrat, arahidonsku kiselinu, prema 5-LOX-u, što posljedično povećava sintezu leukotriena sa vazokonstriktivnim svojstvima, koji uzrokuju prijanjanje neutrofila za krvne žile sluznice želuca. Kao moguće posljedice tada se mogu javiti ishemija mukoze i oslobađanje medijatora iz neutrofila, koji oštećuju tkivo. Dakle, leukotrieni mogu doprinijeti razvoju gastrointestinalnih nuspojava NSAID lijekova (LEES, 2005).



Slika 3. Ciklus arahidonske kiseline

No, određeni broj znanstvenika smatra da NSAID lijekovi imaju značajan negativan učinak na hrskavični matriks koji uzrokuje ubrzanje propadanja zglobne hrskavice osteoartritičnih zglobova, te da ubrzavaju samu bolest za koju se najčešće koriste i propisuju. Oni smatraju da upala koje se odvija pomoću PGE<sub>2</sub> nakon ozlijeđe zdravog ili osteoartritičnog zgloba predstavlja pokušaj imunološkog sustava da popravi nastalu štetu. Korištenjem lijekova koji blokiraju ovaj odgovor, poput NSAID lijekova, iako se smanjuje bol, istodobno se inhibiraju reparativni mehanizmi zgloba. Dugotrajne posljedice te inhibicije mogu biti ubrzanje degenerativnih osteoartritičnih procesa. Neto učinak je ubrzanje raspada zglobne hrskavice. Kao posljedica tog dugoročnog propadanja zgloba javlja se potreba za njegovom kirurškom zamjenom. Zato je preporučeno je da u bolesnika sa simptomatskim osteoartritisom NSAID lijekove treba koristiti u najnižim učinkovitim dozama, te, ukoliko je to moguće, izbjegavati njihovu dugotrajnu upotrebu (HAUSER, 2010).

U novije doba razvijaju se NSAID lijekovi koji su dvojni COX/5-LOX inhibitori, poput Tepoxalina, u nadi da će uravnotežena inhibicija omogućiti bolju učinkovitost nego klasični NSAID lijekovi. Iako su podaci nepotpuni, čini se da noviji COX-2 selektivni NSAID lijekovi i COX/5-LOX dvojni inhibitori predstavljaju značajno poboljšanje u pogledu sigurnosti i učinkovitosti naprema tradicionalnim COX neselektivnim NSAID lijekovima. Međutim, krajnja vrijednost bilo kojeg NSAID lijeka ne može se bazirati na njegovoj COX selektivnosti ili njegovom djelovanju kao dvojnog inhibitora – ona se može dokazati samo pomoću in vivo vrsno specifičnih istraživanja koja trenutno nedostaju za mnoge od dostupnih terapijskih proizvoda.

NSAID lijekovi se moraju oprezno propisivati starijim psima zbog mogućeg postojećeg oštećenja jetara i bubrega (MCPHAIL i sur., 1998 ; BORGES i sur., 2012). U gravidnih kuja i dojlja treba procijeniti rizik i dobrobit, a najbolje ih je izbjegavati, pogotovo pri kraju gravidnosti zbog mogućeg produljenja porođaja. U bolesnika sa oštećenjem jetara i bubrega dozu treba smanjiti za 25-50%, te redovito kontrolirati jetrene i bubrežne funkcije. Istodobnu primjenu sa antikoagulansima mora se strogo pratiti. U srčanih bolesnika treba voditi računa da smanjuju učinak antihipertenziva, te da retencijom natrija mogu pogoršati insuficijenciju miokarda.

Zbog značajne uloge prostaglandina u fiziološkim funkcijama (održanje integriteta gastičke mukoze, reguliranje protoka krvi kroz bubreg i glomerularne filtracije), inhibicijom sinteze prostaglandina tumače se i nuspojave NSAID lijekova. Najčešće i najznačajnije su gastrointestinalne, koje mogu varirati od blagih kao što su flatulencija i dispepsija, pa do za život opasnih kao što su ulkus, krvarenje i perforacija. Nuspojave se mogu pojaviti i na donjem gastrointestinalnom traktu u obliku povećane permeabilnosti crijeva, striktura (suženja) i ulceracija. Bubrežne nuspojave su rjeđe, ali su češće uz već postojeću bolest bubrega. Pojavljuju se u obliku tranzitornog porasta kreatinina ili poremećaja elektrolita, a rijetko kao intersticijski nefritis, papilarna nekroza, akutno reverzibilno ili kronično zatajenje bubrega. Oštećenje jetara obično se sastoji u prolaznom porastu transaminaza, a rijetko fulminantnom (brzoprogresivnom) jetrenom oštećenju. Rijetko se registriraju trombocitopenija, hemolitička anemija, agranulocitoza i aplastična anemija, osip, angioedem, bronhospazam, fotosenzibilnost, hematurija, alveolitis, pankreatitis, očne lezije i aseptični meningitis.

Vlasnici moraju biti informirani o potencijalnim nuspojavama i savjetovani da prestanu primjenjivati lijek ukoliko se razviju bilo kakvi znakovi potencijalne toksičnosti. Rizik od razvoja štetnih učinaka može se umanjiti identifikacijom pacijenata sa visokim rizikom od razvoja toksičnosti i osiguranjem da se istovremeno ne koriste drugi NSAID lijekovi i ili neki kontraindicirani lijekovi (poput glukokortikoida). Nakon prestanka kliničkih znakova, može se nastaviti sa daljnjom primjenom NSAID lijekova, no bilo bi uputno nastaviti je sa istovremenom primjenom gastroprotektornih sredstava. Druge opcije su smanjivanje doze lijeka dodavanjem analgetika drugog razreda ili prebacivanje na drugi NSAID (PIIRAINEN, 2013).

Prilikom prelaska sa jednog NSAID lijeka na drugi, preporučuje se tzv. „period ispiranja“ u trajanju od 5-7 dana kako bi se minimalizirale šanse pojave neželjenih interakcija lijekova.

Pacijenti na NSAID lijekovima moraju se redovito kontrolirati. Kod dugotrajnih primjena doze lijekova treba svesti na najmanju učinkovitu dozu. Screening prije propisivanja mora uključivati puni klinički pregled, temeljito uzimanje anamneze, te naročito identifikaciju

prethodno postojećih bubrežnih i jetrenih bolesti. Kada je očito da će biti potrebno dugotrajnije liječenje, preporučljivo je izvaditi osnovne biokemijske i hematološke vrijednosti, te ih periodički kontrolirati tijekom liječenja.

Neke epidemiološke studije i metaanalize su pokazale povećan rizik od moždanog i srčanog udara i uz primjenu klasičnih, neselektivnih COX inhibitora, stoga je Europska agencija za lijekove (EMA) preporučila da sve upute za ovu skupinu lijekova moraju sadržavati upozorenja o kardiovaskularnim nuspojavama. Osim toga, u uputama stoji preporuka da se primjenjuju u što nižoj dozi i u što kraćem razdoblju (MIMICA-MATANOVIĆ, 2014).

#### **4.1.1. Acetilsalicilna kiselina**

Acetilsalicilna kiselina, vjerojatno mnogima poznatija pod imenom **Aspirin®** farmaceutske tvrtke Bayer, spada među najdostupnije i najupotrebljavanije bezreceptne lijekove današnjice (sa otprilike 40.000 tona potrošnje svake godine). Spada u nesteroidne protuupalne lijekove (nesteroidni antireumatik), ali je klinički puno češće u uporabi kao kardiovaskularni lijek zbog antitrombotičnog učinka nego zbog protupalnog učinka. Acetilsalicilna kiselina (ASK) jedini je lijek iz skupine NSAID lijekova koji ireverzibilno inhibira oba izoenzima ciklooksigenaze, dok svi ostali nesteroidni protuupalni lijekovi ciklooksigenazu 1 i 2 inhibiraju na reverzibilan način (MIMICA-MATANOVIĆ, 2014).

**Aspirin®** je salicilatni lijek koji do dan danas ostaje jedan od najčešće propisivanih lijekova za liječenje OA (MACPHAIL, 2000). Često se koristi kao analgetik, antipiretik i protuupalni lijek. Također, ima svojstvo antiplateleta, odnosno sprječava nastanak tromboze. Mehanizam djelovanja temelji mu se na inhibiciji proizvodnje prostaglandina i tromboksana ireverzibilnom deaktivacijom ciklooksigenaze koja je neophodna za njihovu sintezu. On nepovratno onemogućava sintezu COX-1 i mijenja enzimsku aktivnost COX-2. Inhibicijom ciklooksigenaze istovremeno se inhibiraju fiziološki odgovori u gastrointestinalnom i renalnom sustavu, što posljedično može dovesti do razvoja gastrointestinalnih i bubrežnih poremećaja (KRZNARIĆ i KUNOVIĆ, 2012).

Acetilsalicilna kiselina se veoma slabo otapa u kiseloj sredini probavnog sustava, što može usporiti njenu apsorpciju u visokim dozama za 8 do 24 sata. Pored činjenice da je pH vrijednost u tankim crijevima još viša, tu se aspirin mnogo brže apsorbira zbog veće površine apsorpcije. Od 50% do 80% salicilata u krvi se veže uz bjelančevine dok ostatak ostaje aktivan, u ioniziranom stanju. Zasićenost vezivnih mjesta daje više slobodnih salicilata, te se time povećava otrovnost. Oko 80% terapijske doze salicilne kiseline se metabolizira u jetri. Acetilsalicilna kiselina, kao i svi salicilati, uglavnom se izlučuje iz organizma renalnim putem.

Za razliku od opijata on analgetički djeluje periferno, a ne centralno. Blaga do umjerena

bol se ublažava sposobnošću aspirina da blokira učinak upalnih medijatora. Aspirin® mijenja ionski transport kroz želučanu sluznicu i mijenja njezinu permeabilnost, te omogućava povrat želučne kiseline. Blokada sinteze prostaglandina uzrokuje pojačano lučenje kiseline, a kiselina tada oštećuje mikrovaskulaturu mukoze, uzrokuje njenu upalu i ulceracije. Čirevi dovode do gubitka krvi, mogu perforirati, te rezultirati smrću. Ovaj toksični mehanizam je isti za sve NSAID lijekove, i prisutna su brojna izvješća o gastrointestinalnim ulceracijama i pratećim krvarenjima nakon primjene acetilsalicilne kiseline (KRZNARIĆ i KUNOVIĆ, 2012).

### **Doziranje i način primjene**

Preporučena doza za protuupalno i analgetsko djelovanje u pasa je **25 mg/kg oralno svakih 8 sati** (ona stvara i održava terapijsku serumsku koncentraciju salicilata u zdravih pasa (LIPOWITZ, 1980)). Više doze su prikladne samo za kraće vremenske periode.

Kad se postignu željeni rezultati, količina i učestalost primjene se smanjuje. Doze koje dosežu 50 mg/kg mogu uzrokovati povraćanje (YEARY i BRANDT, 1975), što se može izbjeći istovremenom primjenom lijeka sa hranom (hrana ne utječe na apsorpciju i razinu plazmatske koncentracije).

### **Nuspojave**

Obični Aspirin® dan u terapijskoj dozi može izazvati pojavu petehija i linearnih krvarenja po želučanoj sluznici, no u pravilu u terapijskim dozama ne uzrokuje ozbiljnije nuspojave. Povraćanje, crna stolica ili krvava stolica su tipični klinički znakovi netolerancije. Međutim, dijagnoza se može postaviti tek nakon prestanka primjene lijeka. Ostale toksične manifestacije uključuju kožni osip, edem, gastrointestinalna krvarenja i ulceracije, hipoprotrombinemiju i gluhoću. Prekid davanja lijeka ublažava navedene probleme. U slučaju velikih predoziranja može izazvati hipertenziju, teške acidobazne i elektrolitne poremećaje, bubrežna krvarenja, konvulzije i komu. Terapija u tim slučajevima uključuje ispiranje želuca, alkalizaciju urina sa natrij bikarbonatom za poboljšanje bubrežnog izlučivanja salicilata, te peritonealnu dijalizu za uklanjanje salicilata iz plazme.

Kako bi se smanjio rizik od razvoja gastrointestinalnih komplikacija, razvijena je acetilsalicilna kiselina u obliku želučano otporne tablete. Taj oblik smanjuje endoskopski vidljive želučano-duodenalne ozljede, ali ne smanjuje incidenciju gastrointestinalnog krvarenja, a i terapijske razine serumskih salicilata se postižu puno sporije i osciliraju mnogo više sa obloženim aspirinom (KRZNARIĆ i KUNOVIĆ, 2012). Primjena puferiranih pripravaka ili istovremena primjena misoprostola, sintetskog prostaglandin E1 analoga, u dozi od 2,5 mcg/kg svakih 8 do 12 sati može umanjiti učestalost nuspojava (MACPHAIL, 2000).

### **Kontraindikacije**

Preporučuje se da se acetilsalicilna kiselina ne daje kod lakih osteoartritičnih simptoma

budući da pokazuje kataboličko djelovanje na metabolizam proteoglikana, te se time ubrzava gubitak matriksa što posljedično može izazvati pogoršanje kliničke slike (PANKOW, 1999).

### **Interakcije**

Budući da acetilsalicilna kiselina inhibicijom COX-1-izoenzima utječe na agregaciju trombocita, ne preporučuje se njena istodobna primjena s peroralnim antikoagulansima (time se dodatno povećava rizik od krvarenja (KRZNARIĆ i KUNOVIĆ, 2012).

#### **4.1.2. Karprofen**

Karprofen je nesteroidni protuupalni lijek iz razreda propionske kiseline čiji se mehanizam djelovanja, kao i svih ostalih NSAID lijekova, temelji na inhibiciji ciklooksigenazne aktivnosti, a indiciran je u pasa za ublažavanje boli i upale povezane sa OA, te za kontrolu postoperativne boli povezanih sa operacijama mekih tkiva i ortopedskim operacijama. Jedan je od najduže korištenih licenciranih lijekova za liječenje psećeg osteoartritisa. Trajanje liječenja nije ograničeno, te je u većini europskih zemalja odobren za dugotrajnu uporabu pod veterinarskim nadzorom, u sukladnosti sa primjećanim kliničkim odgovorom.

Osim što, uz meloksikam, predstavlja najučinkovitiji NSAID lijek u suzbijanju simptoma osteoartritisa u pasa (MONTEIRO-STEAGALL i sur., 2013), provedenim istraživanjem gastrointestinalnih nuspojava kod dugotrajne primjene pojedinih NSAID lijekova (karprofen, ketoprofen i meloksikam), dokazano je da karprofen uzrokuje najmanje nuspojava vezanih uz gastrointestinalni trakt (LUNA i sur., 2007).

Na našem tržištu se prodaje pod zaštićenim imenima **Rimadyl®** (Pfizer) i **Rycarfa®** (Krka).

Točan način djelovanja karprofena nije u cijelosti razjašnjen. Premda se s većom selektivnošću veže za COX-2 negoli za COX-1 (RICKETTS i sur., 1998), smatra se da je slab inhibitor njihove aktivnosti (LEES, 2005). Za protuupalni učinak carprofena mogla bi biti važna i inhibicija aktivatora plazminogena A<sub>2</sub>. Podaci također pokazuju da inhibira proizvodnju osteoklast-aktivirajućeg faktora (OAF) , prostaglandina E<sub>1</sub> i prostaglandina E<sub>2</sub>, i to svojim inhibitornim učincima na biosintezu prostaglandina (BENTON i sur, 1997).

U terapijskim koncentracijama karprofen u hondrocitima povećava sintezu proteoglikana. Time se umanjuju razlike u omjeru degeneracijskih i regeneracijskih procesa hrskavičnog matriksa, što usporava napredak gubitka zglobne hrskavice. Dokazano je da pacijenti pogođeni hromošću manje od šest mjeseci reagiraju na liječenje karprofenom brže i uz veći uspjeh od pasa koji su šepali duže vremenske periode (HOLLOWAY i sur, 2012).

Karprofen se u pasa nakon peroralne primjene opsežno resorbira (oko 90%), a najvišu razinu u plazmi postigne za 2-3 sata. Kao i drugi NSAID lijekovi, u visokom postotku se veže za plazmatske proteine (99% (SCHMITT i sur, 1990). Karprofen se u pasa prvenstveno

eliminira biotransformacijom u jetri, zatim brzim izlučivanjem nastalih metabolita fecesom (70-80%) i urinom (10-20%), a u određenoj mjeri podliježe enterohepatičnom kruženju (RUBIO i sur, 1980).

Prije početka primjene karprofena svi psi moraju proći temeljiti sistematski pregled i pregled povijesti bolesti, a trebalo bi obaviti i odgovarajuća laboratorijska ispitivanja da bi se utvrdile hematološke i serumske biokemijske početne vrijednosti, koje bi se trebale periodički provjeravati i tijekom terapije.

### **Doziranje i način primjene**

Sa receptom uvijek dati upute o korištenju. Oprezno razmotriti potencijalne prednosti i rizike korištenja karprofena i ostalih opcija liječenja prije donošenja odluke o terapiji. Koristiti najnižu učinkovitu dozu u najkraćem mogućem periodu.

Početna doza karprofena je **2-4 mg/kg tjelesne težine/dan**. U slučaju povoljnog kliničkog odgovora, doza se nakon sedmodnevnog liječenja smanji na 2 mg/kg tjelesne težine/dan. Trajanje liječenja ovisi o terapijskom odgovoru. Nakon dvotjedne primjene moraju se provesti temeljite pretrage svakog pacijenta.

### **Nuspojave**

Većina pasa reagira dobro na karprofen, no poput svih NSAID lijekova, sposoban je uzrokovati gastrointestinalne, jetrene i bubrežne probleme u nekih pacijenata. Takve nuspojave su česte tijekom primjene znatno većih doza od terapijskih. Najveći rizik za razvoj bubrežne toksičnosti pokazuju dehidrirani pacijenti, pacijenti na istovremenoj diuretskoj terapiji, te pacijenti sa bubrežnim, kardiovaskularnim i jetrenim disfunkcijama.

Potencijalne nuspojave:

Povraćanje, proljev, začep, smanjeni apetit, melena, hematemeza, ulceracije i krvarenja, žutica, akutna jetrena toksičnost, povišenje jetrenih enzima, poremećeni rezultati funkcije jetre, hiperbilirubinemija, bilirubinurija, hipoalbuminemija, ataksija, pareza, paraliza, napadaji, vestibularni znakovi, dezorijentacija, hematurija, poliurija, polidipsija, inkontinencija, infekcije mokraćnih puteva, uremija, akutno zatajenje bubrega, glukozurija, akutna tubularna nekroza i acidoza, sedacija, letargija, hiperaktivnost, nemir, agresivnost, pruritus, pojačani osip, alopecija, pio-traumatski vlažni dermatitis, nekrotizirajući panikulitis, ventralne ehimozе, hemolitička anemija, trombocitopenija, krvarenje iz nosa, otok lica, osip, eritem. U rijetkim slučajevima i smrt.

### **Kontraindikacije**

Karprofen nije preporučljiv psima koji boluju od poremećaja krvarenja. Njegova sigurna upotreba nije dokazana ni u životinja mlađih od 6 tjedana, gravidnih i laktirajućih kuja, kao ni u rasplodnih pasa.



Iako većina pasa dobro reagira na karprofen, primjećeno je da kod nekih životinja može uzrokovati trovanje jetre, te se zbog toga u prvim godinama njegove primjene širile glasine o iznenadnim uginućima životinja. Međutim, nikad nije bilo sa sigurnošću utvrđeno koliko od ovih pojava je bilo povezano sa karprofenom, a pritom u obzir treba uzeti činjenicu da se ovo sredstvo najčešće propisivalo starijim i oboljelim životinjama, ili u slučajevima jakih bolova.

Nekoliko godina kasnije utvrđeno je da je karprofen ipak siguran za korištenje, pri čemu je testiran na velikom broju raznih životinjskih vrsta.

Američka agencija za kontrolu hrane i lijekova (FDA) je primila više od 6000 izvještaja o smrti životinja koje su, po svemu sudeći, bile prouzrokovane lijekom na bazi karprofena koji je proizvodila farmacijska kompanija Pfizer. Kao rezultat tih izvještaja, FDA je tražila od Pfizera da u svojim marketinškim porukama obavijesti svoje potrošače o smrtnim slučajevima kao potencijalnim neželjenim efektima pri upotrebi lijeka. Pfizer je to odbacio, no, kao kompromis, u priložima i na pakovanjima lijeka je morao naznačiti *smrt* kao jedan od neželjenih efekata. Budući da se nuspojave obično pojavljuju relativno rano tijekom liječenja, a i da tijekom studija djelovanja karprofena nije dokazano da narušava jetrenu funkciju, povećana učestalost praćenja specifičnih jetrenih biokemijskih parametara možda nije ni potrebna tijekom dugotrajnijih terapija karprofenom (HOLLOWAY i sur, 2012).

### **Interakcije**

Kompatibilnost lijeka treba se pažljivo pratiti u pacijenta koji iziskuju dodatnu terapiju. To su obično antepileptici, srčani i bihevioralni lijekovi. Istovremenoj primjeni potencijalno nefrotoksičnih lijekova treba oprezno pristupiti, i prikladno je nadgledati. Prijavljeno je i da primjena carprofena može smanjiti potrebnu dozu inhalacijske anestezije (KO i sur.,2000). Ukoliko je potrebna dodatna medikacija protiv boli nakon primjene ukupne dnevne doze carprofena, u obzir bi se trebao uzeti alternativni razred analgetika.

Osjetljivost na nuspojave povezane sa lijekom ovisi o pojedinom pacijentu. Psi koji su pokazali neke nuspojave prilikom korištenja pojedinog NSAID lijeka mogu ih opet pokazati i sa drugim NSAID lijekom. Brojni NSAID lijekovi opsežno su vezani za iste receptore na plazmatskim bjelančevinama. Stoga se pri istodobnoj primjeni mogu javiti toksični učinci ( kompetitivno istiskivanje i posljedično veća razina slobodne frakcije carprofena ), te istodobna primjena drugih NSAID lijekova nije preporučljiva.

Budući da NSAID lijekovi posjeduju potencijal poticanja razvoja gastrointestinalnih ulceracija i perforacija, istodobna primjena karprofena i kortikosteroida bi se trebala izbjegavati. Prilikom prelaska sa jednog NSAID lijeka na drugi, kao i prilikom prelaska sa kortikosteroida na NSAID lijekove, u obzir se mora uzeti i odgovarajuće vrijeme ispiranja.

Na temelju niza provedenih studija zaključeno je da se karprofen može sigurno koristiti u

dugoročnijim terapijama osteoartritisa u pasa. Nadalje, kontinuirana dugoročna terapija će vjerojatnije dovesti do uspješnijih kliničkih rezultata u smislu poboljšanja pacijentova stanja i kvalitete života u usporedbi sa kratkim, povremenim liječenjima (HOLLOWAY i sur, 2012).

#### 4.1.3. Meloksikam

Meloksikam je nesteroidni protuupalni lijek iz skupine oksikama koji djeluje kočenjem sinteze prostaglandina, čime se postižu snažna protuupalna, antioksidativna, analgetička i antipiretička svojstva. Smanjuje infiltraciju leukocita u upaljeno tkivo. Osim toga, u manjoj mjeri inhibira kolagenom potaknuto nakupljanje trombocita. Ispitivanja in vitro i in vivo pokazala su da meloksikam inhibira ciklooksigenazu-2 u većoj mjeri nego ciklooksigenazu-1 (MIMICA-MATANOVIĆ, 2014). Zanimljivost meloksikama je njegova dokazana tendencija akumulacije u upaljenim zglobovima u višim koncentracijama nego u zdravih zglobova (JOHNSTON i NARBE, 2012), a i predstavlja najsigurniji izbor u pasa sa bubrežnim poremećajima (BORGES i sur., 2013).

Na našem tržištu se prodaje pod zaštićenim imenima **Metacam<sup>R</sup>** (Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH) i **Meloxidol<sup>R</sup>** (Genera).

Meloksikam se obično se daje za kontrolu artritične boli u pasa, iako se može dati kod liječenja mnogih drugih bolnih stanja kao što su razne ozlijede, rak, postoperativna bol, dentalne infekcije, i još mnogo toga. Meloksikam smanjuje oslobađanje PGE2 iz osteoartritičnog tkiva i ima neutralni učinak na tkivni hondrocitni sadržaj i sastav matriksa (BUDSBERG, 2013). U pacijenata koji se uzimaju u obzir za dugoročno korištenje meloksikama treba obaviti temeljiti sistematski pregled i početne provjere krvi kako bi se identificirali svi čimbenici koji bi mogli spriječiti upotrebu ovog ili bilo koje drugog NSAID lijeka kao što su bolesti jetre ili bubrega (budući da smanjuju protok krvi kroz bubrege (BORGES i sur., 2013).

Fizikalno-kemijska svojstva kiselih NSAID molekula, poput meloksikama, kombiniraju se sa kiselim okruženjem upalnih mjesta što rezultira njegovim višim koncentracijama u tim dijelovima tijela. Kiseli NSAID lijekovi su topivi i u vodi i u masti, te se u visokom postotku vežu za proteine plazme, i to uglavnom albumine. Krvne žile koje opskrbljuju ta upalna mjesta postaju porozna, što omogućava protein-vezanom i nevezanom dijelu lijeka da proдре u okolno tkivo. Upaljeno tkivo ima blago kiselu ekstracelularnu tekućinu, što smanjuje vezanje za plazmatske proteine, čime se povećava slobodan dio lijeka koji onda može prodrijeti kroz stanične stijenke. Ova povećana koncentracija lijeka unutar stanice potom se može vezati na ciklooksigenazne receptore, posljedično smanjujući proizvodnju prostaglandina, a tako i upale (JOHNSTON i NARBE, 2012).

## **Doziranje i način primjene**

Prvog dana terapije primjenjuje se doza od **0.2 mg meloksikama / kg tjelesne težine**. Liječenje se nastavlja oralnim primjenom doze održavanja od 0,1mg/kg tjelesne težine jednom dnevno (u intervalima od 24 sata). Meloksikam se potpuno apsorbira nakon oralne primjene, a maksimalne koncentracije u plazmi postižu se poslije približno 4,5 sata. Ako se proizvod koristi prema preporučenom doznom režimu, koncentracije meloksikama u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže dosegnute su unutar jednog dana. Približno 97% meloksikama veže se za bjelanjčevine plazme. Otprilike 75% primijenjene doze izlučuje se izmetom, a ostatak mokraćom (JOHNSTON i NARBE, 2012).

## **Kontraindikacije**

Ne primjenjivati u životinja koje boluju od oštećenja funkcije srca ili bubrega i poremećaja krvarenja, ili u slučajevima u kojima postoji dokaz ulcerogenih gastrointestinalnih lezija. Ne primjenjivati ni u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar. Meloksikam se iz organizma uklanja pomoću jetre, te ukoliko jetra pacijenta ne radi normalno zbog neke druge bolesti ili ako je pacijent pod drugim lijekovima koji se također uklanjaju iz tijela jetrom, moguće je preforsirati jetru i pogoršati već postojeću bolest jetre. Ako postoje bilo kakve sumnje o funkciji jetre pacijenta, trebao bi se odabrati drugi razred analgetika. Izbjegavati primjenu u teško dehidriranih, hipovolemičnih ili hipotenzivnih životinja kojima je potrebna parenteralna rehidracija, jer postoji potencijalni rizik za razvoj bubrežne toksičnosti (BORGES i sur., 2013).

## **Nuspojave**

Iako pokazuje dobru gastrointestinalnu podnošljivost u usporedbi s drugim NSAID lijekovima, iritacija želuca i probavne smetnje su uobičajene nuspojave. Najčešće nuspojave primjene meloksikama su: mučnina, gubitak apetita, povraćanje i proljev. Ako se javi bilo koja od gore navedenih nuspojava, treba prekinuti primjenu, a pacijentu napraviti krvne pretrage. U većini slučajeva, reakcija je slaba, ali je važno isključiti da li se radi o nečem više osim osjetljivom želucu (YUAN i sur., 2009).

Pri korištenju NSPUL vrlo je važno obavljati periodična ispitivanja vrijednosti jetrenih enzima i rada bubrega, te općenito pratiti pacijentovo zdravstveno stanje. Za pse se preporučuje kontrola u intervalima od 1-3 mjeseca, minimalno svakih 6 mjeseci.

## **Interakcije**

Ne primjenjivati istodobno s glukokortikosteroidima, drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili s antikoagulacijskim sredstvima.

Kod istodobne primjene meloksikama sa ACE inhibitorima koji se koriste za liječenje hipertenzije i zatajenja srca, oni mogu pokazivati manji učinak.

Preporučuje se bar tjedan dana odmora ukoliko se prelazi na drugi NSPUL. Budući da mu sigurnost nije provjerena u mladim pasa, ne bi se trebao koristiti u štenadi mlađih od 6 mjeseci, kao ni u gravidnih kuja, rasplodnih pasa i kuja u laktaciji.

### **4.1.4. Ketoprofen**

Derivat propionske kiseline sa analgetskim, protuupalnim i antipiretskim učinkom koji se koristi za simptomatsko liječenje osteoartritisa, akutnog i kroničnog reumatoidnog artritisa, ankiloznog spondilitisa, te postoperativne boli. Svoje djelovanje temelji na inhibiciji sinteze prostaglandina i leukotriena neselektivno inhibirajući COX-1 i COX-2 (s nešto jačim učinkom na COX-1). Antipiretski učinci su možebitna posljedica djelovanja na hipotalamus, što rezultira povećanim protokom krvi, perifernom vazodilatacijom, i posljedičnim gubitkom topline. Ketoprofen stabilizira lizosomske membrane, a također u visokim koncentracijama, in vitro, pokazuje inhibitorni učinak na aktivnost bradikinina. Kod pasa se koristi za uklanjanje akutne boli (MILOVANOVIĆ i sur., 2012).

### **Doziranje i način primjene**

Peroralna doza za pse iznosi **2 mg / kg tjelesne težine/dnevno**, a zatim **1 mg / kg tjelesne težine/dnevno**, tijekom 5 dana. Duža primjena ketoprofena kod pasa podrazumijeva korekciju doze na 0,25 mg / kg dnevno, maksimalno 30 dana (HAZEWINKEL i sur., 2003).

Ketoprofen se dobro apsorbira iz gastrointestinalnog sustava, s tim da nakon peroralne primjene vrhunac u plazmi dostiže u roku od 0,5 do 2 sata, pri čemu se 99% veže primarno za albumin. Sporo prodire u sinovijalnu tekućinu i sporo je napušta. Ketoprofen se opsežno metabolizira u jetri. Oko 80% od primijenjene doze ketoprofena se izlučuje urinom, a 10% fecesom. Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom izlučuje se sporije (MIMICA-MATANOVIĆ, 2014). Najveći protuupalni učinak postiže prilikom parenteralne primjene (NEIRINEKX i sur., 2011).

### **Nuspojave**

Najčešći neželjeni efekti ketoprofena su gastrointestinalni neželjeni efekti kao što su probavne smetnje, povraćanje, opstipacija, dijareja, i različiti tipovi abdominalnih tegoba. Ostali neželjeni efekti koji se javljaju manje često su vrtoglavica, nesvjestica, blaža konfuzija, pospanost, edemi, promjene raspoloženja i nesanica. Teži gastrointestinalni neželjeni efekti kao

što su ulcerativni stomatitis, melena, hematemeza, peptički ulkusi, gastrointestinalno krvarenje ili perforacije, gastritis, duodenalni ulkus i želučani ulkus, javljaju se rijetko. Ukoliko se jave teški neželjeni efekti primjenu lijeka treba prekinuti.

Rizik od pojave gastrointestinalnih krvarenja, ulceracija ili perforacija povećan je kod primjene većih doza NSAID lijekova, kod pacijenata sa anamnezom ulkusa, naročito ako je kompliciran hemoragijom ili perforacijom, te kod starijih pacijenata. Liječenje u tim slučajevima treba započeti najnižom postojećom dozom (NARITA i sur., 2005).

Klinička istraživanja i epidemiološki podaci ukazuju da primjena nekih NSAID lijekova (naročito u većim dozama i kroz duži vremenski period) može biti povezana sa povećanim rizikom od arterijske tromboze (npr. infarkt miokarda i moždani udar). Nema dovoljno podataka na osnovu kojih bi se isključio taj rizik za ketoprofen.

Neželjeni učinci mogu se umanjiti primjenom najmanje učinkovite doze u najkraćem mogućem vremenskom roku potrebnom za kontrolu simptoma.

### **Kontraindikacije**

Primjena ketoprofena je kontraindicirana kod pacijenata preosjetljivih na ketoprofen i druge sastojke lijeka. Primjena lijeka je također kontraindicirana: kod pacijenata sa anamnezom astme, urtikarije, rinitisa, bronhospazma, ili alergijskih reakcija uzrokovanih primjenom ketoprofena ili supstanci sličnog djelovanja, kao što su ostali nesteroidini antiinflamatorni lijekovi ili salicilati (npr. acetilsalicilna kiselina); kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom; sa aktivnim peptičkim ulkusom ili anamnezom krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, ulkusom ili perforacijama; kod pacijenata sa krvarenjem iz gastrointestinalnog trakta, cerebrovaskularnim krvarenjem ili drugim aktivnim krvarenjima; kod pacijenata sklonih krvarenju ; sa teškim bubrežnim i jetrenim oštećenjem i kod pacijenata sa astmom i rinitisom, te kod pacijenata pod inhalacijskom anestezijom ( NARITA i sur., 2005).

### **Interakcije**

Budući da se ketoprofen u visokom postotku veže za proteine plazme, ukoliko se istovremeno primjenjuju drugi lijekovi koji se također u većem obimu vežu za protein, kao što su antikoagulansi i sulfonamidi, neophodno je prilagođavanje doza u cilju izbjegavanja povećanja koncentracije ovih lijekova koje je rezultat kompeticije za vezujuća mjesta na plazmatskim proteinima.

Pacijenti koji istovremeno primaju ketoprofen i antikoagulanse zahtijevaju stalni liječnički nadzor zbog povećanog rizika od krvarenja. Također se ne preporučuje istovremena primjena sa kortikosteroidima radi pojačanog rizika od razvoja lezija antruma pilorusa zbog povećane proizvodnje želučane kiseline, koja se javlja kao učinak obje klase lijekova (NARITA i sur., 2007). Ako se istodobno s ketoprofenom primjenjuju srčani glikozidi, izlučivanje ovih lijekova

može biti smanjeno, a njihov štetni učinak povećan.

Ketoprofen treba primjenjivati s oprezom u pacijenata kod kojih postoje anamnestički podaci o hipertenziji, zatajenju srca, dokazanoj ishemijskom slabosti srca, perifernoj arterijskoj bolesti i cerebrovaskularnoj bolesti, ili drugim stanjima koja uzrokuju zadržavanje tekućine u organizmu, jer je kod primjene zabilježeno zadržavanje tekućine i posljedična pojava edema.

U pacijenata sa zatajenjem jetre, koncentracija ketoprofena se može udvostručiti, zbog čega kod njih treba davati najnižu dnevnu dozu.

Kao i svi protuupalni nesteroidni lijekovi, i ketoprofen može prikriti znakove zaraznih bolesti. Što se tiče primjene u gravidnih kuja, kod životinja je dokazano da primjena inhibitora sinteze prostaglandina rezultira povećanim pre i post impantacijskim gubitkom, te embrio-fetalnom smrtnošću. Osim toga, kod životinja kod kojih su primjenjivani inhibitori sinteze prostaglandina tokom perioda organogeneze, izvještavana je povećana incidencija različitih malformacija, uključujući i kardiovaskularne. Stoga se ne preporučuje upotreba u gravidnih, kao ni u laktirajućih kuja, te u rasplodnih životinja.

Kao i kod svih dugotrajnih liječenja nesteroidnim antireumaticima, liječenje ketoprofenom zahtjeva praćenje krvne slike, jetrene i bubrežne funkcije, pogotovo u starijih pacijenata.

Posebno pažljivo pratiti pacijente sa zatajenjem jetre i bubrega, pacijente koji primaju diuretike, te pacijente nakon velikih operacijskih zahvata koji su uzrokovali hipovolemiju, jer kod njih primjena ketoprofena može izazvati smanjenje bubrežnog protoka krvi uzrokovano inhibicijom prostaglandina, te dovesti do bubrežne dekompenzacije. Kod pacijenata sa abnormalnim testovima jetrene funkcije, ili pak anamnezom jetrenih oboljenja, potrebno je vršiti periodičnu procjenu nivoa transaminaza, naročito tokom dugotrajne terapije. Oprez je također potreban u pacijenata sa poremećajem homeostaze, hemofilijom, teškom trombocitopenijom, te u pacijenata koji primaju antikoagulanse. Primjenu lijeka treba prekinuti prije većih operativnih zahvata (MILOVANOVIĆ i sur., 2010).

#### **4.1.5. Firokoksib**

Firokoksib je nesteroidni protuupalni lijek koji spada u skupinu koksiba, noviju skupinu NSAID lijekova koji svoje djelovanje postižu selektivnom inhibicijom ciklooksigenaze 2 što ih čini daleko sigurnijim od starijih lijekova iz NSAID skupine. Budući da je COX-2 odgovoran za stvaranje prostanooidnih medijatora boli, upala i povišene temperature, koksibi njegovom inhibicijom postižu analgetski, protuupalni i antipiretički učinak sličan onomu neselektivnih COX inhibitora, dok je incidencija gastrointestinalnih nuspojava manja. Također, smanjuju sintezu prostaciklina u endotelu jer se ona zbiva putem COX-2. Zbog toga COX-2 inhibitori imaju povećan rizik od razvoja tromboembolijskih incidenata (MIMICA-MATANOVIĆ, 2014).

Koristi se za olakšanje bolova i upala povezanih s osteoartritisom u pasa, te za olakšanje postoperativnih bolova i upala povezanih s operacijama mekih tkiva, ortopedskim i dentalnim zahvatima u pasa. Firokoksib predstavlja prvi specifični COX-2 lijek za veterinarsku uporabu u liječenju psećeg OA (LEES, 2005). Opsežnim istraživanjem provedenim 2006. godine na 1000 pasa pogođenih OA dokazano je značajno poboljšanje stanja pasa nakon primjene firokoksiba, sa minimalnim nuspojavama (RYAN i sur., 2006). Osim visoke učinkovitosti, firokoksib se dokazao i kao siguran izbor lijeka kod dugotrajnijih primjena (AUTEFAGE i sur., 2011).

Na našem tržištu prodaje se pod zaštićenim nazivom **Previcox<sup>R</sup>** (Merial).

### **Doziranje i način primjene**

Nakon **oralne** primjene preporučene doze od **5 mg po kg tjelesne mase/dnevno**, firokoksib se brzo apsorbira, a vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije iznosi oko 1,30 sat. 96 % firokoksiba se veže za proteine plazme. Nakon višekratne oralne primjene, stabilno se stanje postiže trećinom dnevne doze. Izlučuje se uglavnom kroz žuč i probavni trakt.

### **Nuspojave**

Većina pasa vrlo dobro reagira na primjenu firokoksiba (RYAN i sur, 2006). Moguće nuspojave firokoksiba najčešće uključuju probavne probleme kao što su povraćanje, proljev i smanjeni apetit. One su uglavnom prolazne i nestaju po prestanku liječenja. Ostale moguće nuspojave : opetovani proljev, krv u stolici, iznenadni gubitak težine, anoreksija, letargija, žutica, snižavanje biokemijskih parametara bubrega ili jetre, polidipsija, poliurija, promjene na koži. Kao i kod primjene drugih NSAID lijekova, može doći i do težih nuspojava koje u vrlo rijetkim slučajevima mogu izazvati smrt.

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi poremećaja bubrega i jetre u pasa kod kojih je primijenjena preporučena doza lijeka. Moguće je da se u dijelu takvih slučajeva radi o subkliničkim bolestima bubrega ili jetre koje su postojale prije početka liječenja. Stoga se prije primjene i povremeno tijekom primjene preporučuju odgovarajuće laboratorijske pretrage kako bi se ustanovili početni biokemijski parametri za bubrege ili jetru (STEAGALL i sur., 2007).

### **Kontraindikacije**

Ne smije se primjenjivati u gravidnih i kuja u laktaciji (laboratorijskim pokusima na zečevima dokazan je fetotoksični i maternotoksični učinak pri dozama približnim onima preporučenim za liječenje pasa). Ne primjenjivati u životinja mlađih od 10 tjedana ili s manje od 3 kg tjelesne mase, te u životinja koje pate od gastrointestinalnog krvarenja, krvne diskrazije ili poremećaja krvarenja. Primjena kod vrlo mladih životinja ili životinja sa suspektnim ili potvrđenim oštećenjem funkcije bubrega, srca ili jetre može izazvati dodatni rizik. Ako je takva primjena neizbježna, takvi psi trebaju biti pod posebnom prismotrom. Izbjegavati primjenu u dehidriranih, hipovolemičnih ili hipotenzivnih životinja, budući da postoji potencijalna

opasnost od povećane toksičnosti u bubrezima. Treba izbjegavati istovremenu primjenu potencijalno nefrotoksičnih lijekova. Ako postoji rizik od od gastrointestinalnog krvarenja ili ako je životinja ranije pokazala da ne podnosi nesteroidne protuupalne lijekove, proizvod se mora primjenjivati pod strogim veterinarskim nadzorom (MILOVANOVIĆ, 2010).

### **Interakcije**

Prethodno liječenje bilo kojim protuupalnim supstancama može za posljedicu imati dodatne ili pojačane štetne učinke pa je stoga potrebno provesti 24 sata bez takvih lijekova prije početka liječenja. U tom razdoblju bez lijekova, međutim, treba uzeti u obzir farmakokinetička svojstva prethodno upotrijebljenih proizvoda. Firokoksib se ne smije primjenjivati zajedno s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili glukokortikosteroidima. (moguće pogoršanje ulceracija gastrointestinalnog trakta). Pažljivo klinički nadzirati istodobno liječenje molekulama koje utječu na protok tvari kroz bubrege, npr. diuretici ili inhibitori enzima konvertaze angiotenzina (ANONIM., 2004).

Kod istovremene primjene drugih djelatnih tvari s visokim stupnjem vezanja proteina može doći do kompetitivnosti u vezanju s firokoksibom što može dovesti do toksičnih učinaka.

Dugotrajna uporaba nesteroidnih protuupalnih agenata u gerijatrijskih pasa s osteoartritisom nije temeljito proučavana u veterinarskoj medicini, no, studija provedena od strane JOUBERTA 2009. godine dokazala je učinkovitost firokoksiba u liječenju boli povezanom sa osteoartritisom kroz vremenski period od 90 dana. Unatoč korištenju visoko rizične gerijatrijske populacije u ovoj studiji (psi stariji od 7 godina), pokazane su minimalne biokemijske promjene i nuspojave (najčešće prijavljivane nuspojave su bile : proljev, povraćanje, tamni izmet i anoreksija.)

#### **4.1.6. Tepoksalin**

Nesteroidni protuupalni lijek koji se prvenstveno koristi za smanjenje upala i olakšanje bolova uzrokovanih mišićno-koštanim poremećajima, kao što je osteoartritis. Mehanizam djelovanja tepoksalina, kao i ostalih NSAID lijekova, povezan je s inhibicijom ciklooksigenazne aktivnosti. Osim toga, tepoksalin je dokazano i inhibitor lipoksigenaze, čime je klasificiran kao dvojni inhibitor metabolizma arahidonske kiseline (ARGENTIERI i sur., 1994). Sposobnost dvojne inhibicije daje tepoxalinu širi spektar protuupalnog djelovanja od COX inhibitora.

Kada NSAID lijekovi inhibiraju ciklooksigenazu, oni možebitno skreću supstrat, arahidonsku kiselinu, prema 5-LOX-u. To posljedično može dovesti do povećane sinteze leukotriena sa vazokonstriktorskim svojstvima koji uzrokuje prijanjanje neutrofila za krvne žile sluznice želuca. Tada posljedično može doći do razvoja ishemije mukoze i oslobađanja medijatora koji oštećuju tkivo iz neutrofila. Tako leukotrieni mogu doprinijeti



gastrointestinalnim nuspojavama NSAID lijekova. Upravo blokiranjem leukotrienskog puta tepoxalin može spriječiti ovaj štetni mehanizam. Osim inhibicije ciklooksigenaze i 5-lipooksigenaze, tepoxalin inhibira još jedan lipooksigenazni enzim, lipooksigenazu 12 (12-LOX), te blokira oslobađanje interleukina 2 (IL-2), interleukina 6 (IL-6) i tumor nekrotizirajućeg faktora  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Provedena klinička ispitivanja usporedbe tepoxalina sa karprofenom i meloksikamom u terapiji psećeg osteoartritisa dokazala su slične razine učinkovitosti klinički preporučenih doza ovih lijekova u vidu analgezije i smanjenja hromosti. No, prednost tepoxalina pred ovim lijekovima je veća gastrointestinalna, a možda i bubrežna tolerancija (LEES, 2005).

Na svjetskom, a i našem tržištu se prodaje pod zaštićenim nazivom **Zubrin®** (Schering-Plough).

Prednosti tepoksalina (Zubrina<sup>R</sup>):

1. Jedini NSAID dvojni inhibitor u pasa
2. Smanjuje gubitak kolagena (MACRORY, 2009)
3. Nema dokaza o razvoju toksičnosti bubrega ili jetre u sigurnosnim studijama (LOMAS, 2013 ; KNIGHT, 1996)
4. Nikakvi dokazi o negativnom utjecaju na hemostazu ili jetrenu i bubrežnu funkciju u anesteziranih pacijenata (LOPES, 2014)
5. Nema negativan učinak na zdrave životinje istovremeno tretirane sa ACE inhibitorima (FUSELLIER, 2005)
6. Prikladan za kratkoročno i dugoročno liječenje boli
7. Relativan nedostatak gastrointestinalnih nuspojava (KNIGHT, 1996)
8. Dugi poluživot podržava doziranje jednom dnevno
9. Dobro podnošljiv i učinkovit u gerijatrijskih pacijenata
10. Ublažava bolove u pasa koji ne reagiraju na druge razrede NSAID lijekova

### **Doziranje i način primjene**

Za postizanje protuupalnog djelovanja koristi se početna jednokratna doza od **20 mg / kg**, koju slijedi doza od **10 mg/ kg jednom dnevno**, u trajanju od najviše četiri tjedna. Veće inicijalne doze, one od 20 mg / kg, daju se s ciljem povećanja vjerojatnosti da će plazmatski aktivni metaboliti postići minimalnu djelotvornu koncentraciju nakon prve oralne primjene. To bi moglo biti korisno za pse koji pokazuju znakove teškog osteoartritisa.

Tepoksalin je brzo-raspadajuća tableta koja se brzo otapa u dodiru sa slinom u psećim ustima. Stoga ju je teško ispljunuti. Prema navodima proizvođača, usta psa bi se trebala držati zatvorena 4-5 sekundi nakon doziranja kako bi se osigurala disperzija lijeka.

Tepoksalin je lipofilan, te je visoko netopljiv u vodi. Davanje s hranom olakšava njegovo

otapanje u gastrointestinalnim tekućinama, time povećavajući obim njegove oralne apsorpcije. Njegova bioraspoloživost se značajno povećava kod primjene sa masnim obrokom, u usporedbi sa doziranjem sa laganijim obrokom ili na prazan želudac. Stoga se preporučuje primijeniti ga zajedno s hranom ili unutar 1-2 sata nakon hranjenja (HOMER i sur., 2005).

### **Nuspojave**

Iako je općenito siguran i učinkovit, tepoksalin kod nekih pasa može izazvati određene nuspojave : povraćanje i proljev (tijekom kliničkih ispitivanja proizvoda, učestalost ovih gastrointestinalnih reakcija iznosila je 10%), flatulencija, anoreksija, alopecija, eritem, letargija, bubrežni poremećaji, želučani i crijevni čirevi, intestinalno krvarenje, tamna ili stolica boje katrana, inkontinencija, enteritis i peritonitis (posljedica perforacije crijeva), te čak i smrt.

Pri oralnoj primjeni doza od 30 mg / kg i više moguća je pojava obojenosti fekalija, u rasponu boja od bijele do žute, koja se javlja kao posljedica djelovanja neapsorbiranog lijeka.

### **Kontraindikacije**

Tepoksalin ne bi trebao biti korišten u pasa s poznatom preosjetljivosti ili alergijom na lijek. Sigurnost tepoksalina još nije utvrđena u rasplodnih pasa, gravidnih kuja ili kuja koje doje, te u pasa mlađih od 6 mjeseci. Primjenu tepoksalina treba izbjegavati u životinja s poviješću krvarenja, upala, ili perforacije stijenke želuca ili crijevne sluznice. Isto tako, treba ga izbjegavati u životinja koje su dehidrirane i imaju nizak krvni tlak.

Ovaj lijek treba koristiti s oprezom u bolesnika sa zatajenjem srca, bolesću jetre, bolesti bubrega, ili sa povijesću štetnih nuspojava na druge NSAID lijekove.

Prema proizvođaču (Schering-Plough), u studiji sigurnosti na ciljnoj životinji, psi kojima je 28 dana davan tepoksalin, u količini 30 puta većoj od preporučene dnevne doze, nisu pokazali značajan porast jetrenih enzima i parametara bubrega i nije došlo do pojave gastrointestinalnih čireva. Kao i kod drugih NSAID lijekova, tepoksalin može izazvati poremećaje jetre, bubrega, i zgrušavanja krvi (ANONIM., 2006).

### **Interakcije**

Potencijal za pojavu ulkusa povećava se kod istovremene upotrebe kortikosteroida, aspirina ili fenilbutazona. Ostali NSAID lijekovi, diuretici, antikoagulansi i tvari s visokom vezivosti na proteine plazme mogu se natjecati sa tepoksalinom, što može dovesti do razvoja potencijalno toksičnih učinaka.

Trajanje primjene tepoksalina ovisi o stanju koje se liječi, odgovoru na lijek i eventualnom razvoju nuspojava. Obavezno primijeniti čitavu dozu, čak i ako se pas osjeća bolje, osim ako se ne propiše drugačije.

Pse nakon 7-10 dana provođenja terapije tepoksalinom podvrgnuti procjeni tjelesnih parametara s ciljem provjere daljnje potrebe za lijekom i njegove dobre tolerancije. Vlasnike

treba savjetovati da pažljivo promatraju životinju i pripaze na znakove potencijalne toksičnosti lijekova.

#### **4.1.7. Mavakoksib**

Mavakoksib je nesteroidni protuupalni lijek (nesteroidni antiflogistik) iz razreda koksiba koji svoje djelovanje temelji na inhibiciji COX-2 (COX i sur., 2010).

U svijetu je najpoznatiji pod zaštićenim trgovačkim nazivom **Trocoxil<sup>TM</sup>** (Zoetis-Pfizer), koji se koristi za liječenje boli i upala povezanih s degenerativnom bolešću zglobova u pasa starijih od godine dana, u slučajevima kada je potreban kontinuirani tretman dulji od jednog mjeseca.

Trocoxil predstavlja veliki napredak u liječenju artritisa kod pasa budući da ga se, zbog vrlo spore eliminacije iz tijela, treba dati samo jednom mjesečno, što uvelike olakšava njegovu primjenu, a oboljeloj životinji osigurava kontinuirano olakšavanje boli. Utvrđeno je da neprekidno olakšanje boli pomaže usporiti napredak artritisa. Razlog za to je što kronična bol uzrokuje centralnu preosjetljivost živčanog sustava, što dovodi do oslobađanja čimbenika koji povećavaju upalu zglobova i razgradnju hrskavice. Kontinuirano olakšanje bolova pomaže spriječiti ovu pojavu. Zbog toga se simptomi artritisa kod primjene Trocoxila nastavljaju poboljšavati tijekom narednih nekoliko mjeseci.

Životinje je potrebno temeljito klinički pregledati prije početka liječenja Trocoxilom, a preporučuju se i provođenje odgovarajućih laboratorijskih pretraga kako bi se pratili hematološki i klinički kemijski nalazi. Preporučuje se ponoviti klinički pregled mjesec dana nakon početka liječenja Trocoxilom i prije primjene treće doze, s dodatnim odgovarajućim kontroliranjem kliničke patologije tijekom liječenja.

#### **Doziranje i način primjene**

Trocoxil se daje u dozi od **2 mg po kilogramu tjelesne težine** (COX i sur., 2011) neposredno prije ili nakon glavnog obroka. Nakon primjene početne doze, druga doza se daje 14 dana kasnije da bi se osiguralo dostizanje terapijske razine u tkivima. Slijedećih 5 doza se zatim primjenjuje jednom mjesečno. Nakon toga je važno propustiti jedan tretman, prije početka novog kruga liječenja. Time se izbjegava akumulacija lijeka iznad terapijske razine. U većine pasa Trocoxil će pružiti olakšanje bolova i tijekom ovog mjeseca "odmora", te nije potrebna dodatna terapija protiv bolova. Međutim, nekim psima tijekom ovog razdoblja potrebno je osigurati dnevno doziranje sa alternativnim NSAID lijekom.

Godine 2014. u Francuskoj je provedena komparativna studija o učinkovitosti i sigurnosti mavakoksiba i carprofena (PAYNE-JOHNSON i sur.) koja je dokazala da je davanje lijeka u skladu s preporučenim mjesečnim rasporedom doziranja, u razdoblju najduže do 6,5 mjeseci, rezultiralo poboljšanjem hromosti i kvalitete života kod pasa s utvrđenim osteoartritisom, po

procjeni vlasnika. Reakcija na liječenje Trocoxilom bila je bolja od one na carprofen, najvjerojatnije zato što je davan jednom mjesečno, a ne svaki dan.

### **Kontraindikacije**

Terapija ovim preparatom, kao i bilo kojim drugim NSAID lijekom, može prikriti nedijagnosticiranu osnovnu bolest. Stoga se mora koristiti s oprezom u oslabljenih ili starijih životinja ili u životinja sa postojećim srčanim, jetrenim ili bubrežnim tegobama.

Izbjegavati primjenu u dehidriranih, hipovolemičnih ili hipotenzivnih životinja radi potencijalne opasnosti od povećane renalne toksičnosti. Izbjegavati istodobnu primjenu potencijalno nefrotoksičnih medicinskih proizvoda.

U slučaju podvrgavanja životinja koje su pod terapijom Trocoxilom anesteziji i/ili kirurškim postupcima ili u slučaju razvijanja stanja koja mogu dovesti do dehidracije potrebno je osigurati odgovarajući hidracijski i hemodinamički status. U tim slučajevima ključni je cilj intervencije održati bubrežnu perfuziju.

Iako nije utvrđena škodljivost Trocoxila tijekom graviditeta i laktacije, ne preporučuje se davati ga gravidnim, rasplodnim ili životinjama u laktaciji, psima mlađima od 12 mjeseci i/ili lakšima od 5 kg, psima koji pate od gastrointestinalnih poremećaja, uključujući ulceracije i krvarenje i u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar.

### **Nuspojave**

Često su prijavljivane nuspojave probavnog trakta, poput povraćanja i diareje, a rjeđe gubitak apetita, hemoragična diareja i melena. Gastrointestinalna ulceracija rijetko se prijavljuje. Rjeđe su prijavljivane apatija, degradacija biokemijskih parametara bubrega i oštećena funkcija bubrega. U rijetkim slučajevima te nuspojave mogu biti fatalne. Ukoliko dođe do pojave nuspojava nakon primjene Trocoxila, treba prekinuti primjenu i primijeniti opću potpornu terapiju. Posebnu pažnju treba posvetiti održavanju hemodinamskog statusa. Za životinje koje imaju gastrointestinalne ili bubrežne nuspojave možda će biti potrebni odgovarajući gastrointestinalni protektivi i parenteralne tekućine. Budući da Trocoxil ima produljeno trajanje djelovanja (do 2 mjeseca nakon primjene druge doze i sljedećih doza), nuspojave se mogu pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom tog razdoblja. fatalne (PAYNE-JOHNSON i sur., 2015).

## **Interakcije**

Nisu provedene studije interakcija lijeka. Kao i kod primjene drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, Trocoxil ne bi trebalo primjenjivati istovremeno s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili glukokortikosteroidima. NSAID lijekovi imaju svojstvo vezanja za bjelančevine u plazmi i mogu se natjecati s drugim vezanim tvarima, tako da istovremena primjena može uzrokovati toksične efekte. Prethodno liječenje drugim protuupalnim sredstvima može uzrokovati dodatne ili pojačane nuspojave. Da bi se izbjegli takvi učinci, Trocoxil treba primjenjivati kao zamjenu nekog drugog nesteroidnog protuupalnog lijeka, osiguravajući odgovarajuće razdoblje u kojem se lijekovi neće primjenjivati u trajanju od barem 24 sata prije primjene prve doze Trocoxila. Ako se nakon liječenja Trocoxilom primjenjuje neki drugi nesteroidni protuupalni lijek, potrebno je osigurati razdoblje bez liječenja u trajanju od najmanje jednog mjeseca radi izbjegavanja nuspojava.

Pse treba pažljivo nadzirati u slučajevima istovremenog primjenjivanja Trocoxila sa antikoagulansom.

Opasnost od interakcija treba uzeti u obzir tijekom čitavog razdoblja djelovanja, odnosno 1-2 mjeseca nakon primjene Trocoxila.

## 4.2. ANALGETICI

Kliničko iskustvo i revizija eksperimentalnih studija jasno otkriva da NSAID lijekovi ne pružaju potpuno olakšanje psima sa osteoartritisom. Kao rezultat toga, savjetuje se da se liječenju pasa pristupi jednako kao i onome u humanih pacijenata, gdje se u kombinaciji sa NSAID lijekovima koriste pomoćni analgetici.

### 4.2.1. Amantadin

Lijek koji se u humanoj medicini koristi za liječenje Parkinsonove bolesti i za ublažavanje umora povezanog sa multiplom sklerozom. Danas se uglavnom koristi zbog svoje sposobnosti da inhibira takozvani "NMDA receptor", receptor živčanog sustava koji se može vezati za neurotransmitere poput aspartata ili glutamata čime stvara osjećaj kronične boli (JOHNSTON i sur., 2008 ; RYCHEL, 2010). Vezanjem glutamata i aspartata na ovaj receptor, poticaj koji je obično nije bolan postaje bolan. Ukratko, stimulacija NMDA receptora stvara bol i "gašenje" tog receptora je vrlo važno u liječenju kronične boli. Amantadin se koristi kao dodatak analgetiku budući da ne djeluje izravno na kontrolu boli, nego "resetira" receptore leđne moždine, što omogućava drugim analgeticima da rade učinkovitije (JOHNSTON i sur., 2008 ; PLUMB, 2011).

Istraživanje provedeno 2008. godine dokazalo je da primjena amantadina, u obliku pomoćne terapije meloksikamu, dovodi do olakšanja boli i poboljšane sposobnosti izvođenja svakodnevnih aktivnosti u pasa otpornih na prethodnu NSAID terapiju (LASCELLES i sur., 2008).

#### **Doziranje i način primjene**

Primjenjuje se **oralno**, u dozi od **3-5 mg/kg tjelesne težine, jednom dnevno**.

Izlučuje se bubrezima, te se stoga preporučuje oprez u pacijenata sa smanjenom bubrežnom funkcijom (PLUMB, 2011).

#### **Nuspojave**

Moguće nuspojave : proljev, nadutost, i nemir. Predoziranje u ljudi je rezultiralo srčanim problemima (abnormalni ritam i visoki krvni tlak), kao i pojavom konvulzija i respiratornog distresa.

#### **Kontraindikacije**

Budući da je ovaj lijek novost u veterini, mjere opreza koje se koriste u humanoj medicini treba provoditi i u liječenju animalnih pacijenata. Dakle, poseban oprez u pacijenata sa bolestima bubrega i jetre, kod pojave konvulzija, poremećaja u ponašanju, ili kongestivne bolesti srca, te u gravidnih kuja i dojlja.

#### **4.2.2. Tramadol**

Tramadol, centralno djelujući analgetik (sintetski opioid), strukturno srodan kodeinu i morfiju, sa niskim afinitetom za opioidne receptore, koji se koristi za liječenje boli u pasa. Sastoji se od dva enantiomera koji komplementarnim i sinergističkim djelovanjem pridonose analgetskoj učinkovitosti različitim mehanizmima. Osim opioidnog djelovanja, tramadol inhibira ponovnu pohranu serotonina i prihvata norepinefrina, time pojačavajući inhibicijske učinke na prijenos boli u leđnoj moždini (RYCHEL, 2010; BABIĆ-NAGLIĆ, 2014).

Tramadol je postao popularan u veterinarskoj medicini zbog relativno niske učestalosti gastrointestinalnih i kardiovaskularnih nuspojava kod dugotrajnije upotrebe. A jedna od ključnih prednosti za propisivanje ovog lijeka je da proizvodi skoro isti učinak kao morfij, ali pritom ne uzrokuje ovisnost.

Tramadol se može primjenjivati samostalno, za liječenje blage boli, iako pritom možebitno ne pruža adekvatno analgetsko olakšanje bolova (DAVILA i sur., 2013) ili najčešće kao pomoćna terapija NSAID lijekovima, kod liječenja umjerene do jake boli (JOHNSTON i sur., 2008). Tramadol je posebno koristan u pacijenata sa rizičnom kardiopulmonalnom funkcijom, a prikladniji je izbor terapije od NSAID lijekova i u pacijenata koji boluju od gastrointestinalnih i bubrežnih problema.

#### **Doziranje i način primjene**

Istraživanje provedeno 2011. godine (KUKANICH i PAPICH) na hrtovima pokazalo je da je za održavanje potrebne analgetske razine potrebno primijeniti dozu od **5 mg / kg svakih 6 sati** ili **2,5 mg / kg svaka 4 sata**, za razliku od općenito preporučene doze od 2-4 mg / kg dva do tri puta dnevno.

Oralno primjenjene tablete tramadola pokazuju 65%-tnu bioraspoloživost, sa kratkim poluživotom od 1.5 - 2 sata. Brzo se distribuira u tijelu, a za proteine plazme se veže u postotku od oko 20%. Tramadol i njegovi metaboliti se uglavnom izlučuju preko bubrega.

#### **Nuspojave**

Psi relativno dobro podnose primjenu Tramadola. Moguće nuspojave uključuju mučninu, povraćanje, suha usta, gubitak apetita, dahtanje, zamagljen vid, konstipaciju, svrab, sniženi prag za pojavu konvulzija i, u nekih životinja, promijenjeno ponašanje (pospanost, nervoza). Kako bi se smanjila učestalost nuspojava, osobito u vrlo mladih i starih pasa ili onih s bolestima jetre ili bubrega, tramadol u početku treba propisati u nižoj dozi i manjoj frekvenciji (1 mg / kg jednom ili dva puta dnevno (PLUMB, 2011)).

## **Kontraindikacije**

Zbog svojih inhibitorskih učinaka na pohranu serotonina, tramadol se ne smije koristiti u životinja koje primaju inhibitore monoamin oksidaze, u životinja na terapiji selektivnim inhibitorima pohrane serotonina, ili u životinja s novijom povijesti pojave konvulzija.

## **Interakcije**

Tramadol može izazvati sedaciju u kombinaciji s amitrazom, aktivnim sastojkom pojedinih sredstava protiv buha i krpelja, te lijekova za liječenje šuge.

Istodobna primjena sa lijekovima koji deprimiraju centralni živčani sustav može pojačati sedativni učinak tramadola (BABIĆ-NAGLIĆ, 2014).

## **4.3. GLUKOKORTIKOIDI**

Glukokortikoidi (glukokortikosteroidi) su razred steroidnih hormona koje proizvodi kora nadbubrežne žlijezde. Prirodni kortikosteroidi osiguravaju za važne životne funkcije i opću fizičku dobrobit održavanjem razine šećera u krvi, krvnog tlaka i mišićne snage. Sudjeluju u nadzoru ravnoteže minerala i vode u tijelu te rasta. Djeluju i protuupalno, kočenjem upalne reakcije sprečavanjem stvaranja medijatora upale (prostaglandina), stabiliziranjem biološke membrane, kočenjem migracije leukocita, smanjenjem propusnosti krvnih žila i posljedične ekstrasvazacije, kočenjem stvaranja veziva i ublažavanjem znakova vrućice i toksemije. Kortikosteroidi također inhibiraju čitav niz citokina i enzima uključenih u degeneraciju osteoartritične zglobne hrskavice. Točan mehanizam kojim utječu na osteoartritisom zahvaćeni zglob nije u potpunosti poznat, ali smatra se da je njihov učinak većinom posredovan inhibicijom aktivnosti fosfolipaze A, što posljedično dovodi do smanjene proizvodnje ciklooksigenaza i lipooksigenaza (PIIRAINEN, 2013).

Iako su klinički učinkoviti, primjena upotreba glukokortikoida za liječenje OA je kontroverzna. Oni jesu snažni protuupalni agensi, no, postoje dokazi da njihova dugotrajna upotreba pojačava hrskavičnu degeneraciju i uzrokuje pogoršanje kliničkih znakova smanjenjem sinteze kolagena i proteoglikana matriksa (MACPHAIL, 2000). Nadalje, prisutan je znatan rizik za pojavu dobro prepoznatih nuspojava, pogotovo kod dugoročne upotrebe (imunosupresija, diabetes mellitus, Cushingov sindrom, ulceracije, gastritis).

Najčešće nuspojave kod njihove primjene su polidipsija, poliurija i polifagija, a mogu se javiti i osteoporoza, miopatija, pankreatitis, gastrointestinalne ulceracije/perforacije, zadržavanje tekućine, hiperlipidemija, lipoliza, itd.

U pasa su je primjena kortikosteroidnih injekcija obično rezervirana za slučajeve žestokog krajnjeg stadija osteoartritisa koji ne reagira na druge opcije liječenja (NSAID lijekovi) i



životinja znatno pati (HENROITIN i sur., 2005). Kombinirana upotreba glukokortikoida i NSAID lijekova ne donosi nikakvu terapeutsku prednost i snažno je kontraindicirana zbog povećanog rizika od razvoja toksičnih učinaka (SCOTT, 2007).

Iako im je upotreba kontroverzna, sistemska ili intraartikularna primjena može pružiti kratkoročno olakšanje psima rezistentnima na terapiju NSAID lijekovima ili onima u završnim stadijima bolesti (MACPHAIL, 2000). U pasa kod eksperimentalno izazvanog OA koljena transekcijom prednjeg križnog ligamenta, oralno primijenjen prednizon i intraartikularno primijenjen triamcinolon (sintetski glukokortikoid) dokazano štite od pojave hrskavičnih lezija, formiranja osteofita i upalnih promjena sinovijalne membrane (PELLETIER i MARTEL-PELLETIER, 1989). Ova studija sugerira da, ukoliko se pravilno koriste, sistemski i intraartikularno primijenjeni steroidi mogu biti korisni u pojedinim slučajevima osteoartritisa.

Prednizon, deksametazon i ostali kortikosteroidi značajno smanjuju otekline i upale zahvaćenih zglobova. Kod dugotrajne upotrebe moraju se dozirati u najmanjim dozama koje postižu cilj, i, ukoliko je moguće, primjenjivati svaki drugi dan da bi se izbjegla supresija hipotalamusno-hipofizno-nadbubrežne osovine (ABRAHAM i sur., 2006).

#### **4.3.1. Prednizon / Prednizonol**

Prednizon i prednizonol su glukokortikoidni hormoni koji smanjuju upalu i djeluju analgetički na bol slabog do umjerenog intenziteta. Oni mogu biti djelotvorni u liječenju mnogih bolesti i poremećaja, ali se pritom moraju primjenjivati u malim dozama kroz kratke vremenske periode da bi se umanjila mogućnost razvoja nuspojava.

U jetri pacijenta prednizon se pretvara u prednizonol, te životinje sa teškim jetrenim bolestima nisu u mogućnosti provesti ovu pretvorbu.

#### **Doziranje**

Doziranje ovisi o težini bolesti, očekivanom trajanju terapije i reakciji pacijenta na lijek. No, kao neke smjernice se uzimaju peroralna primjena doze od **0,25-1 mg/kg tjelesne težine kroz 12-24h**, tokom 14 dana, a zatim u istoj dozi kroz 48sati (MILOVANOVIĆ i sur., 2010).

Prednizon i prednizonol se najčešće primjenjuju nekoliko tjedana ili čak mjeseci kako bi kronični proces doveli pod kontrolu. Nakon uspostave kontrole, važno je da se doza smanji na primjenu svaki drugi dan. Razlog za to je što nadbubrežne žlijezde mogu prestati proizvoditi vlastite glukokortikode i s vremenom atrofirati, te organizam pacijenta nakon prestanka uzimanja lijeka neće moći odgovoriti na stresne situacije. Posljedično tome može doći do poremećaja cirkulatorne stabilnosti. Korištenje lijekova svaki drugi dan omogućuje nadbubrežnim žlijezdama da ostanu aktivne (ABRAHAM i sur., 2006).

## **Nuspojave**

Moguće nuspojave: promijenjeno ponašanje, u mladih pasa inhibiran rast, dijabetes, Cushingova bolest, zadihanost, pojačan apetit, povraćanje proljev, gastrointestinalna ulceracija, letargija, agresija, produženo zaraštavanje.

Prednizon i prednizolon potiču očuvanje soli u bubrezima, što dovodi do razvoja klasičnih nuspojava prednizona / prednizolona: polidipsiju i poliuriju. U tom slučaju može se smanjiti doza ili se prebaciti na drugi steroid. Povećano zadržavanje soli može predstavljati problem pacijentu sa kongestivnim zatajenjem srca.

Dugotrajna uporaba prednizona/ prednizolona u pasa je povezana s povećanim rizikom za latentne infekcije mjehura.

## **Kontraindikacije**

Kontraindiciran je u životinja sa alergijom na lijek, teškim boletima jetre, gastičkim ulceracijama i bolestima bubrega.

U visokim dozama prednizon / prednizolon može dovesti do povećanih razina šećera u krvi. To u pacijenta na rubu razvoja dijabetesa može "pogurnuti" u dijabetičko stanje. Ovo je obično problem kod jačih steroidnih hormona, no svejedno bi se ovaj lijek trebao izbjegavati u pacijenata sa sećernom bolešću ukoliko je to moguće. Ne preporučuju u gravidnih životinja, jer mogu dovesti do pobačaja (inhibiraju sekreciju luteinskog hormona koji potiče stvaranje žutog tijela koje ima važnu ulogu u očuvanju gravidnosti (KEMPPAINEN i sur., 1983)).

## **Interakcije**

Prednizon se, kao i svi glukokortikoidi, ne bi smjeo koristiti u kombinaciji s NSAID lijekovima radi potencijala za razvoj ozbiljnih bubrežnih i gastrointestinalnih nuspojava (NARITA i sur., 2007).

### **4.3.2. Deksametazon**

Deksametazon je vrlo snažan sintetski kortikosteroid koji se koristi za smirivanje upale i ukočenosti zglobova povezane s artritismom, te za liječenje ozljeda tetiva i hrskavične degeneracije, pri čemu ublažava upalu i suzbija simptome, ali ne i progresiju bolesti. Međutim, njegova primjena je često povezana sa rupturom tetive i otežanim zacjeljenjem tetiva i hrskavice (HOSSAIN i sur., 2008). Ovaj noviji lijek je snažniji od starijih kortikosteroida (čak 20 puta jači od prednizolona), što znači da se u liječenju koriste znatno niže doze. S ovim lijekom vrlo lako može doći do predoziranja, te je vrlo bitno vlasnicima dati jasne upute o doziranju i načinu primjene lijeka. Radi protuupalnog, analgetskog i protualergijskog učinka, te potiskivanja imunološkog sustava preporučuje se za liječenje reumatskih, sustavnih vezivno- tkivnih, alergijskih i kožnih bolesti te bolesti očiju, probavnih organa, dišnih organa, krvi, bubrega,

nekih oblika raka, reakcija odbacivanja nakon presađivanja organa te šoka. U primjeru upalnih reumatskih bolesti preporučuje se osobito za simptomatsko i premostivo liječenje (u razdoblju kada temeljni lijekovi još ne djeluju ili u razdoblju kada uvedenim lijekovima još nije postignut zadovoljavajući učinak).

Na našem tržištu se prodaje pod zaštićenim nazivom **Plivacor<sup>®</sup>** (Genera).

### **Doziranje i način primjene**

Doza i način primjene ovise o stupnju patologije i o pacijentovom odgovoru na lijek.

U pasa se kod supkutane ili intramuskularne primjene primjenjuje u dozi od **0,25 – 2 ml**.

Tijekom dužeg liječenja oralnim putem preporučuje se primjenjivati lijek sa hranom ili neposredno nakon obroka.

Lokalna primjena injektabilnim putem može u početku pružiti dramatično olakšanje kod manifestacije bolesti u nekoliko kronično zahvaćenih zglobova ili kod sinovitisa, te time spriječiti invalidnost olakšavanjem kretanja zglobova koji bi inače postali nepokretni, no upala pokazuje tendenciju još intenzivnijeg ponavljanja nakon prestanka primjene lijeka, te se broj primjena treba ograničiti.

### **Nuspojave**

Moguće nuspojave : gubitak apetita, mučnina, povraćanje, polidipsija, poliurija, umor, slabost, dahtanje, depresija, hiperglikemija, ulceracija gastrointestinalnog sustava, letargija, Cushingova bolest, umor i slabost zbog gubitka mišićnog tonusa, sporije zaraštavanje rana.

### **Kontraindikacije**

Kontraindiciran je u životinja preosjetljivim na lijek, u pacijenata sa neliječenim bakterijskim, gljivičnim i virusnim infekcijama, u gravidnih kuja i dojlja, u životinja sa dijabetesom, osteoporozom, insuficijencijom bubrega, hipertenzijom, kroničnom srčanom slabošću i želučanim čiorom.

Glukokortikoidi umanjuju imuni odgovor, te se lijek ne smije davati najmanje tjedan dana prije i tjedan dana poslije cijepljenja.

### **Interakcije**

Glukokortikoidni hormoni se ne bi smjeli koristiti u kombinaciji s NSAID lijekovima (kombinacija ovih lijekova može dovesti do gastrointestinalnog krvarenja i ulceracija), antikoagulantima i antacidima. Budući da deksametazon može uzrokovati smrtonosne hormonalne i metaboličke promjene u tijelu ukoliko se prekomjerno koristi, ne smije se koristiti tijekom duljeg vremenskog razdoblja. Vlasnici kućnih ljubimaca trebaju postupno smanjivati količinu lijeka. Nagli prekid primjene se ne preporučuje budući da se time mogu izazvati ozbiljne komplikacije. Mora se koristiti s oprezom u pasa sa zglobnim ili tetivnim poremećajima (HOSSAIN i sur., 2008).

#### **4.4. BOLEST – MODIFICIRAJUĆI OSTEOARTRITIČNI LIJEKOWI (DMOAD– DISEASE MODIFYING OSTEOARTHRITIS DRUGS)-HONDROPROTEKTIVI**

Hondroprotektivi ili u novije vrijeme zvani sporo djelujuća bolest-modificirajuća sredstva (DMOAD) su lijekovi koji usporavaju progresiju razgradnje hrskavičnog matriksa i pospješuju regeneraciju hrskavice (BUDSBERG, 2008). Osnovni mehanizam djelovanja temelji im se na povećavanju sinteze glukozaminoglikana i hijaluronske kiseline koje pogođeni zglob ne može sam proizvesti u dostatnoj mjeri. Pripisuje im se i protuupalno djelovanje. Primjenjuju se peroralno, u obliku nutraceutika, ili parenteralno, injiciranjem izravno u zglob, mišić ili intravenski (SANDERSON, 2009). Provedena procjena 17 studija utjecaja nutraceutika na pse i mačke pogođene osteoartritisom (VANDERWEERD i sur, 2012) pokazala je mali učinak svih nutraceutika, osim proizvoda obogađenih omega-3-masnim kiselinama, uključujući i one sa zelenousnom dagnjom.

##### **4.4.1. Polisulfatni glukozaminoglikan**

Polisulfatni glukozaminoglikan (PSGAG) je polusintetski glukozaminoglikan pripremljen od goveđe hrskavice dušnika, a sastoji se od polimernog lanca ponavljajućih disaharidnih jedinica. Primarni glukozaminoglikan u PSGAG je hondroitin sulfat. PSGAG je odobren za intramuskularnu primjenu u pasa i intraartikularnu i intramuskularnu uporabu kod konja za kontrolu znakova povezanih s degenerativnim neinfektivnim ili traumatskim artritisom (INNES, 2012). No, učinkovitost PSGAG je ocijenjena slabom do umjerenom u dva pregledna istraživanja (ARAGON i sur., 2007 ; SANDERSON i sur.,2009).

Nakon intramuskularne injekcije, PSGAG se apsorbira u sistemsku cirkulaciju i konačno ugradi u zdravu i oštećenu hrskavicu. Točan mehanizam djelovanja nije poznat, no in vitro studije pokazuju da PSGAG inhibira prostaglandin E2 i kataboličke enzime poput stromelizina, elastaze, metaloproteaze i hijaluronidaze koje razaraju kolagen, proteoglikane i hijaluronsku kiselinu u zahvaćenom zglobu (NETHERY i sur., 1992). PSGAG također in vitro povećava sintezu hijaluronske kiseline, proteoglikana i kolagena. Toksičnost povezane s davanjem PSGAG je minimalna. Zbog kemijske sličnosti heparinu, predoziranje može inhibirati koagulaciju, pa istodobna upotreba aspirina može produljiti vrijeme krvarenja. Korištenje PSGAG je kontraindicirano u septičkim zglobovima.

Na svjetskom tržištu se prodaje pod nazivom **Adequan<sup>R</sup> Canine** (Novartis), a na europskom pod nazivom **Arteparon<sup>R</sup>** (Luipold-Werk). Adequan je injektabilni polisulfatni glukozaminoglikan. Indiciran je za kontrolu znakova povezanih sa ne-infektivnim

degenerativnim i/ili traumatskim artritisom psećih sinovijalnih zglobova.

### **Doziranje i način primjene**

Intramuskularna aplikacija doze od **4.4 mg/kg tjelesne težine/dva puta tjedno**, do maksimalno 4 tjedna (PLUMB, 2011). Unutar par sati, adequan se akumulira u nepromjenjenom stanju, prvenstveno u fibroznim vezivnim tkivima tetiva, meniskusa i fibroznog prstena, te u zglobnoj hrskavici, nakon čega mu razina postepeno opada tijekom 12 dana. Izvješća tvrde da su vlasnici vidjeti dramatične razlike u njihovih pasa već nakon 2-3 injekcije, a znatne promjene u fizičkoj aktivnosti za oko 6 mjeseci. Intraartikularna primjena Adequana značajno potencira razvoj zglobne sepse u prisutnosti obično subinfektivnog broja bakterija, što dodatno naglašava važnost sterilne intraartikularne primjene.

### **Kontraindikacije**

Kontraidicirana je primjena u pasa preosjetljivima na PSGAG, a i budući da je PSGAG sintetski heparinoid, kontraindiciran je u pasa sa poremećajima krvarenja, pri čemu bi se trebala izbjegavati istodobna primjena sa NSAID lijekovima (JOHNSTON i sur, 2008). Ne preporučuje se primjena u pasa za rasplod, gravidnih kuja i dojilja. Koristiti sa oprezom u pasa sa bubrežnim ili jetrenim bolestima.

### **Nuspojave**

Prolazna bol na mjestu aplikacije, anoreksija, pojačano krvarenje, povraćanje, proljev, depresija/letargija.

### **Interakcije**

Nisu poznate.

#### **4.4.2. Glukozamin i hondroitin-sulfat**

Sastojci suplemenata koji se naširoko koriste u liječenju simptoma osteoartritisa životinja i ljudi (SCHOENHERR, 2005). Zbog nevjerojatnog uspjeha u liječenju bolesnika s osteoartritisom, ovi proizvodi su došli u prvi plan terapije i postali najpopularniji proizvodi za liječenje artritisa u svijetu (PIIRAINEN, 2013).

Glukozamin je glavni amino šećer glukozaminoglikana i hijaluronske kiseline (hijalurona), važnih građevnih jedinica u sintezi i održavanju zglobne hrskavice. Hondroitin-sulfat je dominantni glukozaminoglikan hrskavičnog matriksa koji stimulira sintezu hijaluronske kiseline i proteoglikana, te inhibira degradativno djelovanje hijaluronidaze u zglobu (PANKOW, 1999). Kod OA dolazi do nefiziološkog trošenja zgloba i „izlizivanja“ zaštitne hrskavice na površini zgloba, te tada prilikom međusobnog kontakta susjednih kostiju zgloba dolazi do boli. Glukozamin i hondroitin osiguravaju hondrocitima građevinske jedinice koje su im potrebne za sintezu nove hrskavice i popravak oštećene hrskavice. Ovi spojevi nisu analgetici, oni

popravljaju učinjenu štetu. Ovim proizvodima potrebno je najmanje 6 tjedana za početak procesa zaliječenja hrskavice i većina životinja će morati biti na ovim proizvodima cijeli život da bi se spriječila daljnja razgradnja hrskavice. Međutim, kako ni jedan nije povezan s ozbiljnim nuspojavama ili težim kontraindikacijama, njihova upotreba smatra se općenito sigurnom (PIIRAINEN, 2013). No, moramo biti svjesni da svi ti suplementi ne mogu preokrenuti nastale strukturne promjene u zglobu (SCHOENHERR, 2005).

#### **4.4.3. Novozelandska zelenousna dagnja (*Perna canaliculus*)**

*Perna canaliculus* ili zelenousna dagnja je jestiva školjka pronađena na obalama Novog Zelanda. Meko tkivo se odvoji od ljuske, ispere nekoliko puta, zamrze i liofilizira, te se zatim pretvara u fini prah koji se dodaje u razne proizvode.

Zelenousna dagnja sadrži glukozamin, hondroitin sulfat, aminokiseline, omega-3 masne kiseline (ETA- eikosapentanoična kiselina), vitamine E i C i minerale (Zn, Cu, Mn). Osim navedenih sastojaka meso dagnje sadrži i kompleks termolabilnih tvari koje imaju hondroprotektorna svojstva. Proizvod se može dati kao zaseban dijetetski dodatak ili kao aditiv u psećoj hrani. Ublažava i poboljšava znakove OA u pasa smanjenjem upale, ograničavanjem oštećenja hrskavice i podražavanjem hrskavične regeneracije, te smanjenjem lezija koje se javljaju kao posljedica oksidativnog stresa. Svoje protuupalno djelovanje temelji na inhibiciji metabolizma arahidonske kiseline i posljedičnog smanjenog stvaranja leukotriena i prostaglandina.

Kliničke studije koje su procjenjivale korištenje zelenousne lignje u liječenju OA u pasa subjektivno su izvijestile o blagotvornim učincima na kliničke znakove artritisa. Budući da nisu prijavljene nikakve nuspojave, primjena zelenousne dagnje može predstavljati dobar alternativni izbor terapije u pasa u kojih se ne mogu primjenjivati NSAID lijekovi (ELLIOT i sur, 2007).

#### **4.4.4. Hijaluronska kiselina (hijaluron)**

U zdravih zglobova hijaluronska kiselina je sastavni dio ekstracelularnog matriksa zglobne hrskavice, te važan sastojak sinovijalne tekućine. Endogena hijaluronska kiselina omogućuje viskoznost i elastičnost sinovijalne tekućine, što je od temeljne važnosti za svojstvo podmazivanja i amortizacije udara, te od ključne važnosti za primjerenu strukturu proteoglikana u zglobnoj hrskavici. Kod osteoartritisa koncentracija i molekularna težina hijaluronske kiseline su izrazito smanjene zbog fragmentacije i nedovoljne proizvodnje. To ometa fiziološke funkcije sinovijalne tekućine budući da smanjena lubrikacija povećava pritisak na zahvaćenu hrskavicu, što posljedično dovodi do daljnjeg oštećenja hrskavice (PIIRAINEN, 2013).

Komercijalno dostupna hijaluronska kiselina je pročišćeni glukozaminoglikan iz pijetlove krijeste. To je proizvod koji se administrira intraartikularnim ubrizgavanjem izravno u pogođeni zglob, a primjenjuje se radi povrata viskoziteta sinovijalne tekućine i smanjenja boli uzrokovane kretanjem zgloba.

### **Doziranje i način primjene**

Nema službenih smjernica o doziranju i učestalosti intraartikularne primjene hijaluronske kiseline u pasa, no kada se koristi kao pomoćna terapija kod liječenja psećeg sinovitisa, preporučena doza iznosi **3-5 mg / tjedno** (PLUMB, 2011).

Intraartikularna primjena egzogene hijaluronske kiseline ima protuupalni učinak i vidljivo smanjuje hromost. Mehanizam djelovanja ovog učinka je trenutno nepoznat, no vjeruje se da hondroprotektivno djelovanje možda postiže povećavanjem viskoziteta sinovijalne tekućine i endogene proizvodnju hijaluronske kiseline, stimulacijom hondrocitne sinteze sastavnih dijelova matriksa i inhibicijom hondrocitne sinteze metaloproteinaze matriksa. A protuupalni učinak je možda uzrokovan smanjenom migracijom upalnih stanica i sniženom razinom upalnih medijatora, poput prostaglandina E2 i bradikinina. In vitro studije također ukazuju na to da hijaluronska kiselina može pojačati sintezu hrskavičnog matriksa, otupiti odgovor na IL-1, spriječiti štetu uzrokovanu slobodnim radikalima kisika, inhibirati fagocitozu i zaštititi hondroците od apoptoze. Nekolicina provedenih istraživanja na psima dokazala je djelotvornost primjene hijaluronske kiseline, no većina istraživanja je provedena u ljudi i konja, gdje su izvješća o nuspojavama iznimno rijetka, te se njeno korištenje u pasa smatra relativno sigurnim (PIIRAINEN, 2013).

Još uvijek nije objašnjeno zašto hijaluronska kiselina svoj maksimalni učinak ispoljava nekoliko tjedana nakon injekcije i traje relativno dugo vremena, usprkos činjenici da se iz zglobnog prostora očisti za manje od jednog dana. Jedna od teorija je da primjena egzogene hijaluronske kiseline potiče sintezu endogene hijaluronske kiseline (EVANS, 2005).

#### **4.4.5. Pentosan polisulfat**

Pentosan polisulfat (PPS) je polisaharidni sulfatni ester dobiven iz bukve koji inhibira lizosomalne enzime sposobne za razaranje hrskavice i stimulira fibroblastnu sintezu hijaluronske kiseline. Istraživanje provedeno u pasa sa kroničnim OA pokazalo je da je subkutana primjena PPS-a dovela do smanjenja hromosti, umanjene boli prilikom manipulacije zglobom, i povećanja spremnosti na vježbanje. S time da su najbolji rezultati dobiveni sa dozom od 3 mg/kg, primjenjenom subkutano 4 puta, u razmacima od 5-7 dana (READ i sur., 1996).

Na našem tržištu se prodaje pod zaštićenim imenom **Carthrophen Vet®** (Biopharm Australia). Carthrophen Vet pruža olakšanje boli djelovanjem na patologiju u zglobovima koji

uzrokuje bol, a ne samo na simptome. Također štiti i potiče oporavak zglobne hrskavice oštećene artritичnim procesom. Stoga je klasificiran kao DMOAD i predstavlja jedinstven i racionalan pristup liječenju osteoartritisa u pasa. Carthrophen Vet® je polisulfatni polisaharid biljnog podrijetla dokazane učinkovitosti u čak 80% liječenih pasa (FRANCIS i READ, 1993 ; READ, 1996 ; SMITH i sur., 2001).

#### **Način djelovanja Cartrophen Veta® :**

1. potiče stvaranje hrskavice stimulacijom hondrocitne sinteze hrskavičnog matriksa (ROGACHEFSKY i sur., 1993)
2. poboljšava kvalitetu i kvantitetu sinovijalne tekućine poticanjem sinoviocitne biosinteze hijaluronske kiseline i poboljšavanjem njene količine i molekularne težine ( FRANCIS i sur., 1993)
3. povećava dotok krvi u zglob i subhondralnu kost mobilizacijom tromba i naslaga fibrina, lipida i kolesterola u sinovijalnim tkivima i subhondralnim krvnim žilama (GHOSH i CHERAS, 2001).
4. snažan protuupalni učinak inhibicijom upalnih međustaničnih odgovora izazvanih interleukinom 1 (SUNAGA i sur., 2012)
5. inhibira enzimatsku degradaciju hrskavice kolagenazom stimulacijom tkivnog inhibitora metaloproteinaze (ROGACHEFSKY i sur., 1993)

#### **Doziranje i način primjene**

Subkutano ubrizgavanje doze od **3 mg/kg tjelesne težine/jednom tjedno**, sveukupno 4 puta, u razmacima od 5-7 dana. Nakon toga slijedi „booster“ primjena jednom godišnje, iako to ovisi od slučaja do slučaja (READ i sur., 1996).

Preporuke primjene „booster“ doza :

- blagi znakovi OA – jedna tura svakih 12 mjeseci
- umjereni znakovi OA – jedna tura svakih 6 mjeseci
- kronični i teški znakovi OA – jedna tura svaka 4 mjeseca.

Povećavanje doze neće rezultirati boljim ni bržim odgovorom, te, naprotiv, može dovesti do pogoršanja boli i ukočenosti. Značajan porast spontane aktivnosti, mobilnosti i značajno smanjenje boli i nelagode, te sveukupno poboljšanje općeg stanja često se vidi nakon druge injekcije. No, vrlo je bitno završiti terapiju do kraja. Blagotvorni učinci traju najmanje 3 mjeseca.



## **Nuspojave**

Cartrophen Vet ima nisku učestalost nuspojava, te su one uglavnom blage i prolazne. U vrlo rijetkim slučajevima, 5-15 minuta nakon prve injekcije pas može povraćati ili se ponaša malo mirnije nego inače sljedećih 24 do 48 sati (HANNON i sur., 2003).

## **Kontraindikacije**

Kontraindicirano u pasa sa poremećajima zgrušavanja, trombocitopenijom, traumatskim krvarenjem, infekcijom, naprednom bolešću jetre ili bubrega, te rakom, pogotovo hemangiosarkomom.

## **Interakcije**

Ne preporučuje se istovremena primjena sa kortikosteroidima, ni sa NSAID lijekovima, jer mogu utjecati na trombocitnu adheziju i pojačati antikoagulansno djelovanje Cartrophen Vet<sup>R</sup>-a (PLUMB, 2011). Također, olakšanje boli uzrokovano NSPUL-ovima može dovesti do ranijeg pojačanja fizičke aktivnosti, što može pogoršati tijek bolesti.

Probir adekvatnih slučajeva je vrlo važan u maksimiziranju rezultata. Neuspjeh terapije treba očekivati u slučajevima zglobne nestabilnosti (labavi zglobovi kod displazije kuka, rupture križnih ligamenata, itd), kod postojanja neurološke etiologije i u slučajevima kad je mobilnost zgloba mehanički ograničena. Iako se pregledom provedenih studija utvrdila slaba učinkovitost primjene pentosan polisulfata u liječenju OA (SANDERSON i sur., 2009), njegova primjena može predstavljati korisnu pomoćnu terapiju, no potrebno je provesti još studija koje bi potkrijepile tu tvrdnju.

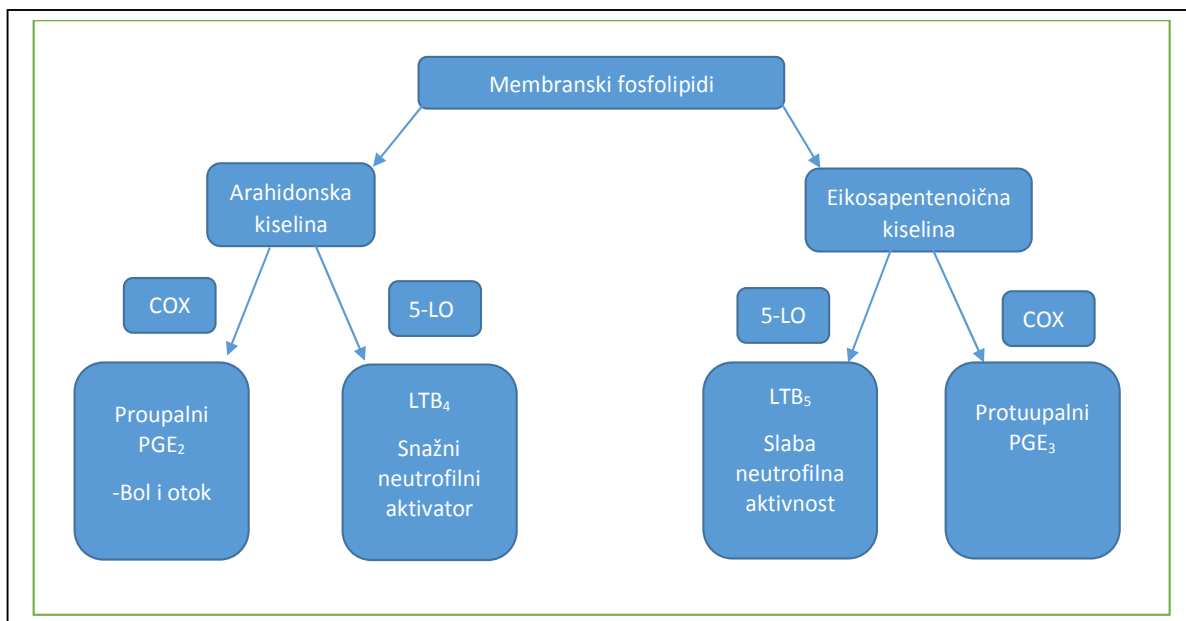
### **4.4.6. Polinezasićene masne kiseline (PUFA- Polyunsaturated fatty acids)**

Suplementacija polinezasićenim masnim kiselinama dokazano poboljšava stupanj zglobne ukočenosti i hromosti u pasa (MACPHAIL, 2000). Suplementacija polinezasićenim masnim kiselinama zamjenjuje arahidonsku kiselinu u sintezi eikosanoida, što posljedično dovodi do stvaranja potencijalno manje upalnih enzima od prostaglandina E<sub>2</sub> i leukotriena.

Glavnu ulogu u smanjenju proizvodnje upalnih medijatora igra dugolančana omega-3-masna kiselina- eikosapentenoična kiselina.

Glavna omega-6-masna kiselina u staničnim membranama je arahidonska kiselina koja služi kao prekursor u proizvodnji snažnih upalnih medijatora kod OA : prostaglandin E<sub>2</sub>, tromboksan A<sub>2</sub> i leukotrien B<sub>4</sub>. Ako je hrana obogaćena sa dugolančanim n-3 polinezasićenim masnim kiselinama, pogotovo eikosapentenoičnom (EPA) i dokosaheksenoičnom kiselinom (DHA), dio arahidonske kiseline u staničnim membranama biti će zamijenjen ovim n-3 masnim kiselinama. EPA tada može biti iskorištena umjesto arahidonske kiseline, što rezultira različitim i manje upalnim setom spojeva - prostaglandinom E<sub>3</sub>, tromboksanom A<sub>3</sub> i leukotrienom B<sub>5</sub>.

Dijetetske n-3 polinezasićene masne kiseline također potiskuju proupalne medijatore interleukin 1, interleukin 2 i tumor nekrotizirajući faktor u krskavičnom tkivu (WALDRON, 2004).



Slika 4 : Alternativni put arahidonske kiseline  
(COX = ciklooksigenaza, 5-LOX = 5-lipooksigenaza, PGE<sub>2</sub> = prostaglandin E<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub> = leukotrien B<sub>4</sub>, LTB<sub>5</sub> = leukotrien B<sub>5</sub>, PGE<sub>3</sub> = prostaglandin E<sub>3</sub>)

Dakle, djelomična zamjena omega-6-masnih kiselina omega-3-masnim kiselinama trebala bi umanjiti upalu i OA. Provedena istraživanja na psima podupiru kliničke prednosti korištenja n-3-masnih kiselina kod OA. Psi su pokazali vidljivo poboljšanje artritičnih znakova unutar samo 2 tjedna. Nadopuna prehrane sa ribljim uljima, koja su bogat izvor EPA i DHA je stoga iznimno preporučljiva kod liječenja OA u pasa. Provedeno istraživanje o učincima ribljeg ulja u pasa sa OA dokazalo je da dodatak ribljeg ulja poboljšava biokemijske parametre povezane sa OA (WALDRON, 2004).

#### **4.4.7. Botulinski toksin tipa a (botoks)**

Botulinski neurotoksin je najsnažniji biološki toksin poznat čovjeku, no, istraživanja su dokazala da primijenjen u terapijskim dozama botox može biti koristan u tretiranju mnogih medicinskih stanja, uključujući i kroničnu zglobnu bol u ljudi.

Analgetska svojstva botoxa inicijalno su se propisivala redukciji mišićne aktivnosti, budući da neurotoksin inhibira oslobađanje acetilkolina na neuromuskularnoj spojnici i uzrokuje lokaliziranu mišićnu paralizu (BORODIC i sur., 2001). No, istraživanja provedena na glodavcima dokazala su da botulinski toksin inhibira oslobađanje čitavog niza neurotransmitera koji se izlučuju nakon stimulacije i ozljede perifernog živca (RAPP i sur., 2006 ; LUCIONI i sur., 2008).

Rezultati istraživanja intraartikularne primjene botoxa u ljudi potaknula su daljnje provođenje studija o učinkovitosti botoxa. Jedno od tih istraživanja proveli su 2010. godine HADLEY, WHEELER i PETERSON na psima sa primarnim OA kronične prirode, i to u trajanju od 12 tjedana. Rezultati istraživanja bili su iznimno dobri i pokazali su da je došlo do smanjenja kronične boli i hromosti u većine pasa uključenih u studiju. Osim pojave blagog crvenila i otoka na mjestu primjene, te pojačane hromosti u dva psa prvih 24-48 sati nakon injekcije, nisu primjećene nikakve sistemske ili trajne nuspojave na botox što sugerira na njegovu sigurnost u primjenjenoj dozi od 0,5 ml (25 jedinica).

Botoks trenutno nije u kliničkoj uporabi u veterinarskoj medicini, iako su rezultati ove pilot studije ohrabrujući i dokazuju da primjena botoxa može pružiti novu terapijsku opciju pacijentima sa stalnom osteoartritičnom zglobnom boli. No, prije uvođenja botoxa u liječenje psećeg OA potrebno je provesti daljnja istraživanja koja bi potvrdila njegovu učinkovitost i sigurnost.

## 5. ZAKLJUČAK

Osteoartritis je kronična, neizlječiva bolest, te je trenutna terapija ove bolesti prvenstveno palijativna, usmjerena na smanjenje boli i usporavanje daljnje progresije bolesti. Iako čitav niz mjera može znatno ublažiti simptome i tijek osteoartritisa, farmakoterapija ipak predstavlja glavni oblik borbe protiv upale i boli povezane sa ovom bolešću.

Nesteroidni protuupalni lijekovi i dalje čine prvi izbor u medikamentoznoj terapiji osteoartritisa. Njihovo terapijsko djelovanje temelji se na inhibiciji sinteze prostaglandina blokadom ključnog enzima u ciklusu arahidonske kiseline, ciklooksigenaze. Zbog značajne uloge prostaglandina u fiziološkim funkcijama organizma, inhibicijom njegove sinteze tumače se i nuspojave NSAID lijekova. Pritom su najčešće i najznačajnije gastrointestinalne, koje mogu varirati od blagih do po život opasnih, poput ulkusa, krvarenja i perforacije. Osim toga, pojedini autori smatraju da primjena NSAID lijekova sprečavanjem upale blokira inhibitorne reparativne mehanizme zgloba, te da dugotrajne posljedice te inhibicije mogu ubrzati degenerativne osteoartritične procese.

Klasični NSAID lijekovi djeluju inhibicijom dva prvotna izoforma ciklooksigenaze, COX-1 i COX-2, dok je novija generacija selektivna i pretežno inhibira COX-2. Iako novija generacija ima podjednak analgetsko-protuupalni učinak, uz manje gastrointestinalnih nuspojava nego stariji NSAID lijekovi, primjenu pojedinih novijih lijekova značajno ograničavaju ozbiljne kardiovaskularne i cerebrovaskularne komplikacije povezane uz njihovu primjenu, zbog čega su neki povučeni iz upotrebe.

Budući da NSAID lijekovi posjeduju potencijal poticanja razvoja gastrointestinalnih, jetrenih i bubrežnih nuspojava preporučuje se izbjegavati njihovu istodobnu primjenu sa drugim protuupalnim lijekovima.

Temeljem svega navedenog stoga je visoko preporučeno da NSAID lijekove treba koristiti u najnižim učinkovitim dozama i u najkraćem vremenskom roku, a ukoliko to nije moguće izbjeći, obavezno periodički kontrolirati osnovne kemijske i hematološke vrijednosti tijekom trajanja terapije.

Većina povoljnih učinaka NSAID lijekova u osteoartritičnim bolesnika čini se ograničenom na ublažavanje boli, a ne na izravnu redukciju upale zglobova. Nade se polažu u selektivne COX-2 NSAID lijekove, meloksikam, firokoksib i mavakoksib koji predstavljaju značajno poboljšanje u pogledu sigurnosti i učinkovitosti naspram tradicionalnim COX neselektivnim NSAID lijekovima.

Budući da samostalno liječenje NSAID lijekovima ne pruža dostatno olakšanje bolova, u zajedničku kombinaciju ulaze pomoćni analgetici.

Još jedan mogući medikamentozni put liječenja OA predstavlja primjena glukokortikoida, razreda steroidnih hormona koji koče upalnu reakciju. Iako su klinički učinkoviti, njihova primjena u liječenju OA ostaje kontroverzna. Oni jesu snažni protuupalni agensi, no sistemske nuspojave i pojačanje hrskavične degeneracije ograničava njihovu upotrebu kao dugoročnu soluciju. Njihova primjena predstavlja dobar izbor kod pasa osjetljivih ili rezistentnih na terapiju NSAID lijekovima.

Posljednjih godina kao alternativna ili pomoćna terapija OA predstavlja se primjena hondroprotektiva za koje se vjeruje da imaju blagotvorne učinke na zdravlje i metabolizam hondrocita i sinoviocita. Među svima njima, najučinkovitiji se dokazao pentosan polisulfat, polisaharidni ester dobiven iz bukve koji dokazano djeluje u čak 80% tretiranih pasa, a pritom pokazuje vrlo nisku učestalost nuspojava što ga čini odličnim pomoćnim sredstvom u terapiji OA. Osim pentosan polisulfata, dokazanu učinkovitost pokazuju proizvodi obogaćeni sa omega-3-masnim kiselinama, koja uzrokuje vidljivo poboljšanje artritičnih znakova u veoma brzom roku.

Još jedan zanimljivi alternativni put liječenja OA u životinja predstavlja primjena botoksa, neurotoksina koji blokira centralnu i perifernu osjetljivost. No, njegovu široku primjenu, osim manjak potrebnih dodatnih studija, ograničava i njegova visoka cijena, te činjenica da većinu pacijenata prije primjene treba anestetizirati, što dodatno komplicira i poskupljuje sam postupak.

## 6. LITERATURA

1. Abraham G, F Demiraj , FR Ungemach (2006) : Comparison of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis susceptibility upon single-dose i.m. depot versus long-acting i.v. triamcinolone acetonide therapy: a direct pharmacokinetic correlation. *J Endocrinol.* 191(2):491-496.
2. Altman RD, CJ Lozada (1998) : Practice guidelines in the management of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 6Suppl A: 22-24.
3. Anonimno (2004) : Previcox, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
4. Anonimno (2006) : Tepoxalin, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
5. Argentieri DC, DM Ritchie, MP Ferro, T Kirchner, MP Wachter, DW Anderson, ME Rosenthale, RJ Capetola (1994) : Tepoxalin: a dual cyclooxygenase/5-lipoxygenase inhibitor of arachidonic acid metabolism with potent anti-inflammatory activity and a favorable gastrointestinal profile. *J Pharmacol Exp Ther.* 271(3):1399-1408.
6. Autefage A, FM Palissier, E Asimus, C Pepin-Richard (2011) : Long-term efficacy and safety of firocoxib in the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec.* 11;168(23):617.
7. Babić-Naglić Đ (2014) : Liječenje mišićno-koštane boli. *Medicus*, Vol 23 No 2, 111-116.
8. Benton HP, PB Vasseur, GA Broderick-Villa, M Koolpe (1997) : Effect of carprofen on sulfated glycosaminoglycan metabolism, protein synthesis, and prostaglandin release by cultured osteoarthritic canine chondrocytes. *Am J Vet Res.* 58(3):286-292.
9. Bliss S, JL Rawlinson, R Todhunter (2012) : Tissues of the musculoskeletal system. Iz : Tobias KM, SA Johnston : *Veterinary surgery : small animals.* Elsevier Saunders, St. Louis, 553-564.
10. Borges M, R Marini Filho, CB Laposy , PT Guimarães-Okamoto , MP Chaves, AN Vieira , A Melchert (2013) : Nonsteroidal anti-inflammatory therapy : Changes on renal function of healthy dogs. *Acta Cir Bras.* 28(12):842-847.
11. Budsberg SC, MS Bergh, LR Reynolds, HK Streppa (2007) : Evaluation of pentosan polysulfate sodium in the postoperative recovery from cranial cruciate injury in dogs: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Vet Surg.* 36(3):234-244.
12. Budsberg SC, AM Stoker, SA Johnston, W Liska, LR Reno, JL Cook (2013) : In vitro effects of meloxicam on metabolism in articular chondrocytes from dogs with naturally occurring osteoarthritis. *Am J Vet Res.* 74(9):1198-1205.
13. Budsberg SC, JW Bartges (2006) : Nutrition and osteoarthritis in dogs: does it help? *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 36(6):1307-1323.
14. Carney SL, H Muir (1988) : The structure and function of cartilage proteoglycans. *Physiol Rev.* 68(3):858-910.
15. Chandrasekharan NV, H Dai, KL Roos, NK Evanson, J Tomsik, TS Elton, DL Simmons (2002) : COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs : cloning, structure and expression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 15; 99(21): 13926-31.
16. Cox SR, SP Lesman, JF Boucher, MJ Krautman, BD Hummel, M Savudes, S Marsh, A Fielder, MR Stegemann (2010) : The pharmacokinetics of mavacoxib, a long-acting COX-

- 2 inhibitor, in young adult laboratory dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 33(5):461-470.
19. Cox SR, S Liao, M Payne-Johnson, RJ Zielinski, MR Stegemann (2011) : Population pharmacokinetics of mavacoxib in osteoarthritic dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 34(1):1-11.
  20. Davila D, TP Keeshen, RB Evans, MG Conzemius (2013) : Comparison of the analgesic efficacy of perioperative firocoxib and tramadol administration in dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy. *J Am Vet Med Assoc.* 15;243(2):225-231.
  21. Elliott D, E Servet, V Biourge (2007) : Nutritional management of canine osteoarthritis. *Vet Focus*, Vol 17, No 3, 43-48.
  22. Evans CH (2005) : Novel biological approaches to the intra-articular treatment of osteoarthritis. *BioDrugs.* 19(6):355-362.
  23. Francis DJ, N Hutadilok, P Kongtawelert, P Ghosh (1993) : Pentosan polysulphate and glycosaminoglycan polysulphate stimulate the synthesis of hyaluronan in vivo. *Rheumatol Int.* 13(2):61-64.
  24. Francis DJ, RA Read (1993) : Pentosan polysulphate as a treatment for osteoarthritis (degenerative joint disease) in dogs. *Aust. Vet. Practit.* 23(2):104-109.
  25. Fox SM (2002) : Pathophysiology of osteoarthritic pain. 1st World Orthopaedic Veterinary Congress, Munich. 85-87.
  26. Fusellier M, JC Desfontis, S Madec, F Gautier, L Marescaux, M Debailleul, M Gogny (2005) : Effect of tepoxalin on renal function in healthy dogs receiving an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Vet Pharmacol Ther.* 28(6):581-586.
  27. Ghosh P, PA Cheras (2001). Vascular mechanisms in osteoarthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 15(5): 693-710.
  28. Hadley HS, JL Wheeler, SW Petersen (2010) : Effects of intra-articular botulinum toxin type A (BotoxR) in dogs with chronic osteoarthritis. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 23(4):254-258.
  29. Hannon RL, JG Smith, D Cullis-Hill, P Ghosh, MJ Cawdery (2003) : Safety of Cartrophen Vet in the dog: review of adverse reaction reports in the UK. *J Small Anim Pract.* 44(5):202-208.
  30. Hauser RA (2010) : The acceleration of articular cartilage degeneration in osteoarthritis by NSAIDs. *Journal of Prolotherapy.* (2)1:305-322.
  31. Hazewinkel HA, WE van den Brom, LF Theijse, M Pollemeier, PD Hanson (2003) : Reduced dosage of ketoprofen for the short-term and long-term treatment of joint pain in dogs. *Vet Rec.* 4;152(1):11-14.
  32. Holloway H, A Robinson, TP Mailand (2012) : Benefits of continuous long-term treatment of canine degenerative joint disease with carprofen. *Revue Méd. Vét.* 163, 2, 95-104.
  33. Homer LM, CR Clarke, AJ Weingarten (2005) : Effect of dietary fat on oral bioavailability of tepoxalin in dogs, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* 28(3) 287-291
  34. Hossain MA, J Park, SH Choi, G Kim (2008) : Dexamethasone induces apoptosis in proliferative canine tendon cells and chondrocytes. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 21(4):337-342.
  35. Johnston SA, RM McLaughlin, SC Budsberg (2008) : Nonsurgical management of osteoarthritis in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 38(6):1449-1470.
  36. Johnston L, R Narbe (2012) : Preferential accumulation of meloxicam in inflamed synovial joints of dogs. *Vet Rec.* 25;170(8):207.

37. Joubert KE (2009) : The effects of firocoxib (Previcox) in geriatric dogs over a period of 90 days. *J S Afr Vet Assoc.* 80(3):179-184.
38. Kempainen RJ, FN Thompson, MD Lorenz, JF Munnell, PK Chakraborty (1983) : Effects of prednisone on thyroid and gonadal endocrine function in dogs. *J Endocrinol.* 96 293-NP.
39. Keros P, M Pećina (2007) : Funkcijska anatomija lokomotornog sustava. Naklada Ljevak, Zagreb.
40. Knight EV, JP Kimball , CM Keenan , IL Smith , FA Wong , DS Barrett , AM Dempster , WG Lieuallen , D Panigrahi , WJ Powers , RJ Szot (1996) : Preclinical toxicity evaluation of tepoxalin, a dual inhibitor of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase, in Sprague-Dawley rats and beagle dogs. *Fundam Appl Toxicol.* 33(1):38-48.
41. Ko JC, DN Lange, RE Mandsager, ME Payton, C Bowen, A Kamata, WC Kuo (2000) : Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isoflurane in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1;217(7):1025-1028.
42. König HE, HG Liebich (2009): Anatomija domaćih sisavaca. Naklada Slap, Jastrebarsko, 22-25.
43. Kosor S, S Grazio (2013) : Patogeneza osteoartritisa. Pregledni članak, ISSN 1848-817x, MEJAD6 43,1-2.
44. Kozarić Z (1997) : Veterinarska histologija. Naklada Karolina, Zagreb, 55-85.
45. Krznarić Ž, A Kunović (2012) : Gastrointestinalne komplikacije primjene NSAR i antikoagulantne terapije. *MEDICUS.* Vol. 21, No. 2, 223 – 229.
46. Kukanich B, MG Papich (2011) : Pharmacokinetics and antinociceptive effects of oral tramadol hydrochloride administration in Greyhounds. *Am J Vet Res.* 72(2):256-262.
47. Lascelles BD, JS Gaynor, ES Smith, SC Roe, DJ Marcellin-Little, G Davidson, E Boland, J Carr (2008) : Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritic pain in dogs. *J Vet Intern Med.* 22(1):53-59.
48. Lees P (2005) : Clinical Pharmacology of NSAIDs : Current status and Future prospects. Hills European Symposium on Osteoarthritis and Joint Health, Genova, 40-47.
49. Lipowitz AJ (2002) : Degenerative Joint Disease. Poglavlje 143 iz : Sletter D : Textbook of Small Animal Surgery (Volume 2), 3rd edition.
50. Lomas AL, SD Lyon , MW Sanderson , GF Grauer (2013) : Acute and chronic effects of tepoxalin on kidney function in dogs with chronic kidney disease and osteoarthritis. *Am J Vet Res.* 74(6):939-944.
51. Lopes C, AB Carregaro, GC Freitas, VS Padilha, R Lukarsewski, FC Paim, ST Lopes (2014) : Effect of tepoxalin on renal function and hepatic enzymes in dogs exposed to hypotension with isoflurane. *Vet Anaesth Analg.* 41(5):459-467.
52. Luna SP, AC Basilio, PV Steagall, LP Machado, FQ Moutinho, RK Takahira, CV Brandao (2007) : Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *Am J Vet Res.* 68(3):258-264.
53. McPhail CM (2000) : Treatment of canine osteoarthritis. *Waltham Focus,* Vol 10 No 2, 25-31.
54. MacPhail CM, MR Lappin, DJ Meyer , SG Smith , CR Webster, PJ Armstrong (1998) : Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 15;212(12):1895-1901.



55. Macrory L, A Vaughan-Thomas, PD Clegg, JF Innes (2009) : An exploration of the ability of tepoxalin to ameliorate the degradation of articular cartilage in a canine in vitro model. *BMC Vet Res.* 22;5:25.
56. Marshall WG, HAW Hazewinkel, D Mullen, G De Meyer, K Baert, S Carmichael (2010) : The effect of weight loss on lameness in obese dogs with osteoarthritis. *Vet Res Commun.* 34(3): 241–253.
57. Mele E (2007) : Epidemiology of osteoarthritis. *Vet Focus*, vol 17, No. 3, 4-10.
58. Middleton RP, SS Hannah (2004) : Osteoarthritis and its origins : Disease development at the cellular and molecular level. *Clinical Edge*, 6-8.
59. Milovanović M, M Jovanović, S Vučković, M Prostran (2010) : Farmakoterapija kancerskog bola kod pasa i mačaka. *Vet. glasnik* 64 (3-4) , 265 - 275.
60. Mimica-Matanović S (2014) : Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. *Medicus.*
61. 23(1):31-46.
62. Monteiro-Steagall BP, PV Steagall, BD Lascelles (2013) : Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. *J Vet Intern Med.* 27(5):1011-1019.
63. Mortellaro CM (2003) : Pathophysiology of osteoarthritis. *Vet Res Commun.* 27 Suppl
64. 1:75-78.
65. Narita T, R Sato, K Motoishi, K Tani, Y Naito, S Hara (2007) : The interaction between orally administered non-steroidal anti-inflammatory drugs and prednisolone in healthy dogs. *J Vet Med Sci.* 69(4):353-363.
66. Neirinckx E, S Croubels, S De Boever, JP Remon, T Bosmans, S Daminet, P De Backer, C Vervaeke (2011) : Species comparison of enantioselective oral bioavailability and pharmacokinetics of ketoprofen. *Res Vet Sci.* 91(3):415-421.
67. Nethery A, I Giles, K Jenkins, C Jackson, P Brooks, D Burkhardt, P Ghosh, J Whitelock, RL O'Grady, HG Welgus, et al (1992) : The chondroprotective drugs, Arteparon and sodium pentosan polysulphate, increase collagenase activity and inhibit stromelysin activity in vitro. *Biochem Pharmacol.* 20;44(8):1549-1553.
68. Pankow WR (1999) : Pathology and therapeutical management of chondropathy in canine osteoarthritis. *Tierarztliche umschau* 54(1).
69. 54. Payne-Johnson M, C Becskei, Y Chaunhry, MR Stegemann (2015) : Comparative efficacy and safety of mavacoxib and carprofen in the treatment of canine osteoarthritis. *Vet Rec.* 14;176(11):284.
70. Pelletier JP, J Martel-Pelletier (1991) : In vivo protective effects of prophylactic treatment with tiaprofenic acid or intraarticular corticosteroids on osteoarthritic lesions in the experimental dog model. *J Rheumatol Suppl.* 27:127-130.
71. Piirainen K (2013): Intra-articular injections in the management of canine osteoarthritis – A review of the literature. Licentiate thesis. Faculty of Veterinary Medicine, University of Helsinki.
72. Plumb DC (2011) : *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 7th EDITION, Wiley-Blackwell.
73. Read RA, D Cullis-Hill, MP Jones (1996) : Systemic use of pentosan polysulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Small Anim Pract.* 37:108-114.
74. Ricketts AP, KM Lundy, SB Seibel (1998) : Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am*

J Vet Res. 59(11):1441-1446.

75. Rogachefsky RA, D.D. Dean, DS Howell, RD Altman (1993) : Treatment of canine osteoarthritis with insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and sodium pentosan polysulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 1(2):105-114.
76. Rubio F, S Seawall, R Pocelinko, B DeBarbieri, W Benz, L Berger, L Morgan, J Pao, TH
77. Wiliams, B Koechlin (1980) : Metabolism of carprofen, a nonsteroid anti-inflammatory agent, in rats, dogs, and humans. *Pharm Sci*. 69(11):1245-1253.
78. Ryan WG, K Moldave, D Carithers (2006) : Clinical effectiveness and safety of a new NSAID, firocoxib: a 1,000 dog study. *Vet Ther*. 7(2):119-26.
79. Rychel JK (2010) : Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Top Companion Anim Med*. 25(1):20-25.
80. Sanderson SL (2012) : The epidemic of canine obesity and its role in osteoarthritis. *Israel Journal of Veterinary Medicine*. 67(4): 195-202.
81. Sanderson RO, C Beata, RM Flipo, JP Genevois, C Macias, S Tacke, A Vezzoni, JF Innes (2009) : Systematic review of the management of canine osteoarthritis. *Vet Rec*. 4; 164(14):418-424.
82. Schmitt M, TW Guentert (1990) : Biopharmaceutical evaluation of carprofen following single intravenous, oral, and rectal doses in dogs. *Biopharm Drug Dispos*. 11(7):585-594.
83. Schoenherr WD (2005) : Fatty acids and evidence-based dietary management of canine osteoarthritis. Hills European Symposium on Osteoarthritis and Joint Health, Genova, 54-59.
84. Schulz K (2007) : Diseases of the joints. Iz : Fossum TW (2007) : Small animal surgery, 3rd edition, Mosby Elsevier, ST. Louis, 1143-1315.
85. Scott H (2007) : Current medical therapies for canine and feline osteoarthritis. *Vet Focus*, Vol 17 No 3, 18-23.
86. Smith JG, RL Hannon, L Brunnberg, V Gebiski, D Cullis-Hill (2001) : A Randomised double blind comparator clinical study of the efficacy of sodium pentosan polysulfate injection and carprofen capsules in arthritic dogs, *Journal of the Osteoarthritis Research Society International*, 2001, 9(b):S21-S22.
87. Steagall PV, FB Mantovani, TH Ferreira, ES Salcedo, FQ Moutinho, SP Luna (2007) : Evaluation of the adverse effects of oral firocoxib in healthy dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 30(3):218-223.
88. Sunaga T, N Oh, K Hosoya, S Takagi, M Okumura (2012) : Inhibitory effects of pentosan polysulfate sodium on MAP-kinase pathway and NF- $\kappa$ B nuclear translocation in canine chondrocytes in vitro. *J Vet Med Sci*. 74(6):707-711.
89. Sunaga T, N Oh, K Hosoya, S Takagi, M Okumura (2012) : Pro-apoptotic effects of tepoxalin, a cyclooxygenase/lipoxygenase dual inhibitor, on canine synovial fibroblasts. *J Vet Med Sci*. 74(6):745-750.
90. Vandeweerd JM, C Coison, P Clegg et al (2012). Systematic review of efficacy of nutraceuticals to alleviate clinical signs of osteoarthritis, *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26(3): 448-456.
91. Waldron M (2004) : The role of fatty acid in the management of osteoarthritis. *Clinical Edge*, 14-16.
92. Yeary RA, RJ Brant (1975) : Aspirin dosages for the dog. *J Am Vet Med Assoc*. 1;167(1):

63-64.

- 93.** Yuan Y, XY Chen, SM Li, XY Wei, HM Yao, DF Zhong (2009) : Pharmacokinetic studies of meloxicam following oral and transdermal administration in Beagle dogs. *Acta Pharmacol Sin.* 30(7): 1060–1064.

## 7. SAŽETAK

### MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA OSTEOARTRITISA U PASA

**Jasmina Čalaković**

**Klinika za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju**

Osteoartritis je kronični, progresivni i nezaustavljivi degenerativni poremećaj složene etiologije okarakteriziran gubitkom zglobne hrskavice i periartikularnom koštanom pregradnjom. Zbog njegove komplicirane etiologije trenutno ne postoji lijek, te su ciljevi liječenja usmjereni na kontrolu boli, održavanje i poboljšanje raspona pokreta i stabilnosti pogođenih zglobova, uz istovremeno ograničavanje funkcionalnog oštećenja. Za postizanje optimalnih rezultata, liječenje osteoartritisa zahtjeva individualizirani pristup svakom pacijentu i višestruke strategije, farmakološke i nefarmakološke prirode. Farmakološki pristup je najviše usmjeren olakšanju bolova povezanih sa OA. Prvi izbor lijekova predstavlja NSAID skupina lijekova koja ima dokazano djelovanje na olakšanje osteoartritične boli. No, zbog kronične prirode OA koja često zahtjeva dugoročnu farmakoterapiju, dokazani visoki potencijal za razvoj nuspojava ograničava korištenje NSAID lijekova na duže staze. Stoga se u današnje vrijeme preporučuje njihova kombinacija sa drugim analgeticima, poput opijata, te hondroprotektivima.

Prevenција predstavlja najbolju opciju u borbi protiv ove bolesti. Ograničavanje rizičnih čimbenika, poput pretilosti, oštećenja zglobova, te nedostatka adekvatne tjeļovježbe, mođe imati značajan utjecaj na smanjenje rizika od razvoja osteoartritisa. No, kada se pacijentu postavi dijagnoza OA, odgovarajući nefarmakološki postupci moraju predstavljati prvu liniju liječenja blagog tijeka bolesti ili kombinaciju sa farmakološkim sredstvima kod progresivnog tijeka bolesti. Ti postupci uključuju obrazovanje vlasnika, gubitak težine, tjeļovježbu, fizikalnu terapiju, te korištenje raznih dodatnih metoda, poput akupunkture. Kirurški postupci bi trebali predstavljati zadnji izbor liječenja osteoartritičnih simptoma kod pacijenata koji ne reagiraju na manje invazivne terapijske metode.

## **8. SUMMARY**

### **MEDICAL THERAPY OF OSTEOARTHRITIS IN DOGS**

**Jasmina Čalaković**

**Clinic for surgery, orthopaedics and ophthalmology**

Osteoarthritis is a chronic, progressive and unstoppable degenerative disorder of complex etiology characterized by loss of joint cartilage and periarticular bone remodeling. Due to its complex etiology, currently there is no cure, and the goals of treatment are aimed at controlling pain, maintaining and improving range of motion and stability of the affected joints, while also limiting the functional impairment. For the best results, the treatment of osteoarthritis requests individualized approach to each patient and multiple strategies, pharmacological and non-pharmacological nature. The pharmacological approach is the most targeted relief of pain associated with OA. The first choice of medicines is a NSAID class of drugs that has a proven effect on osteoarthritic pain relief. However, due to the chronic nature of OA which often requires long-term pharmacotherapy, proven high development potential side effects limit the use of NSAID drugs in the long run. Therefore, today is recommended their combination with other analgesics, such as opiates, and hondroprotective agents.

Prevention is the best option in the fight against this disease. Limiting risk factors, such as obesity, joint damage, and lack of adequate exercise, can have a significant impact on reducing the risk of developing osteoarthritis. However, when a patient is diagnosed OA, appropriate lifestyle interventions must represent the first-line treatment of mild course of disease or a combination of pharmacologic agents in the progressive course of the disease. These procedures include education of the owner, weight loss, exercise, physical therapy, and the use of various additional methods, such as acupuncture. Surgical procedures should constitute a last resort treatment of osteoarthritic symptoms in patients who do not respond to less invasive therapeutic methods.

## **9. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam u Zagrebu, 22. studenog 1983. godine. Nakon završene Srednje veterinarske škole u Zagrebu, 2002. godine upisujem Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, na kojem sam postala absolvent 2008. godine.