

# AMANTADIN I GABAPENTIN U LIJEČENJU OSTEOARTRITISA U PASA

---

Milaković, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:178:318623>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-02**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET**

**Iva Milaković**

**AMANTADIN I GABAPENTIN U LIJEČENJU OSTEOARTRITISA U  
PASA**

**DIPLOMSKI RAD**

Zagreb, 2021.

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

**PREDSTOJNIK KLINIKE:**

Prof. dr. sc. Boris Pirkić

**MENTOR:**

Prof. dr. sc. Mario Kreszinger

Članovi povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. Doc. dr. sc. Marko Pećin
2. Prof. dr. sc. Tugomir Karadjole
3. Prof. dr. sc. Mario Kreszinger
4. Doc. dr. sc. Andrija Musulin (zamjena)

*Rad je izrađen na klinici za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod stručnim vodstvom mentora prof. dr. sc. Maria Kreszingera.*

# Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. PODACI IZ LITERATURE</b> .....	3
<b>2.1. O OSTEOARTRITISU</b> .....	3
<b>2.2. PODJELA OA</b> .....	5
<b>2.3. PREDISPONIRAJUĆI ČIMBENICI</b> .....	5
<b>2.4. DIJAGNOZA OA</b> .....	8
<b>2.4.1. ORTOPEDSKI PREGLED</b> .....	9
<b>2.4.2. NALAZI FIZIKALNOG PREGLEDA KOD PASA</b> .....	9
<b>2.4.3. RADIOLOŠKI PREGLED</b> .....	10
<b>2.4.4. OSTALE DIJAGNOSTIČKE METODE</b> .....	12
<b>2.5. KLINIČKA SLIKA</b> .....	12
<b>3. PATOFIZIOLOGIJA OA</b> .....	13
<b>4. O BOLI U OSTEOARTRITISU</b> .....	16
<b>4.1. RECEPTORI ZA BOL</b> .....	17
<b>4.2. PROVOĐENJE OSJETA BOLI</b> .....	17
<b>4.3. AKUTNA BOL</b> .....	18
<b>4.4. KRONIČNA BOL</b> .....	18
<b>4.5. NOCICEPTIVNA BOL</b> .....	18
<b>4.6. NEUROPATSKA BOL</b> .....	19
<b>4.6.1. MEHANIZMI NASTANKA NEUROPATSKE BOLI</b> .....	21
<b>5. LIJEČENJE OSTEOARTRITISA</b> .....	23
<b>5.1. KONTROLA TEŽINE</b> .....	24
<b>5.2. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE</b> .....	24
<b>5.2.1. NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI (NSPUL)</b> .....	25
<b>5.2.2. ANALGETICI</b> .....	28
<b>5.2.3. ANTIEPILEPTICI</b> .....	28
<b>6. O AMANTADINU, SPOZNAJE I PODATCI</b> .....	29
<b>6.1. DOSADAŠNJE SPOZNAJE O UČINKU AMANTADINA U LIJEČENJU OA</b> .....	31
<b>6.2. DOZA I NAČIN PRIMJENE</b> .....	32
<b>6.3. NUSPOJAVE</b> .....	33
<b>6.4. INTERAKCIJE S DRUGIM LIJEKOVIMA</b> .....	33
<b>6.5. KONTRAINDIKACIJE</b> .....	33

<b>6.6. SLIČNI LIJEKOVI</b> .....	34
<b>6.7. DOSTUPNOST LIJEKA U HRVATSKOJ</b> .....	34
<b>7. O GABAPENTINU, SPOZNAJE I PODACI</b> .....	36
<b>7.1. DOSADAŠNJA ISTRAŽIVANJA I SAZNANJA O GABAPENTINU</b> .....	38
<b>7.3. NUSPOJAVE</b> .....	41
<b>7.4. SLIČNI LIJEKOVI U OVOJ KLASI(ANTIKONVULZIVI) KOJI SE KORISTE ZA     UBLAŽAVANJE BOLI</b> .....	41
<b>7.5. DOSTUPNOST LIJEKA U HRVATSKOJ</b> .....	42
<b>8. ZAKLJUČCI</b> .....	44
<b>9. LITERATURA</b> .....	45
<b>10. SAŽETAK</b> .....	59
<b>11. SUMMARY</b> .....	60
<b>12. ŽIVOTOPIS</b> .....	61

## **POPIS PRILOGA:**

**Slika 1.** Displazija kuka

**Slika 2.** Displazija lakta

**Slika 3.** Ruptura prednjeg križnog ligamenta

**Slika 4.** Osteoartritis lakta u pasa

**Slika 5.** Osteoartritis koljena u pasa

**Slika 6.** Razlika između zdravog zgloba i OA zgloba

**Slika 7.** Ciklooksigenazni put arahidonske kiseline

**Slika 8.** NMDA receptor

**Slika 9.** Pk- Merz 100 mg obložene tablete

**Slika 10.** Symmetrel kapsule

**Slika 11.** Mjesta i način djelovanja gabapentina i amantadina na sinaptičkoj pukotini neurona.

**Slika 12.** Katena 300 mg

**Slika 13.** Neurontin 300 mg

**Slika 14.** Gralise 300 mg i 600 mg

## **POPIS KRATICA:**

AA- engl. Arachidonic acid = arahidonska kiselina

AMPA-  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kiselina

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

COX- ciklooksigenaza

CT- kompjuterizirana tomografija

DJD- engl. Degenerative Joint Disease = degenerativna bolest zgloba

FDA- engl. Food and drug administration = agencija za hranu i lijekove

GABA- engl. Gamma aminobutyric acid = gama aminomaslačna kiselina

IL- 1-  $\beta$  – interleukin 1 beta

IL- 6 – interleukin 6

IL- 8 – interleukin 8

iNOS- engl. Inducible Nitric Oxide Synthase = inducibilna sintetaza dušičnog oksida

LIP- lipopolisaharid induciranog proteina

MMP- engl. Matrix Metaloproteinases = metaloproteinaze matriksa

MRI- magnetska rezonancija

NMDA- N-metil-D-aspartat

NSPUL- nesteroidni protuupalni lijekovi

OA- osteoartritis

PGE2- prostaglandin E2

SNRI- selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

TCA- triciklički antidepresivi

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



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

VAS- visual analogue scale

WOMAC- Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

## ZAHVALE

*Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Mariu Kreszingeru na pruženoj prilici, pomoći, strpljenju i savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada, kao i tijekom mog studiranja.*

*Također zahvaljujem svojoj obitelji, ponajviše roditeljima na bezuvjetnoj podršci i brizi, koji su od prvog dana bili uz mene i bez kojih ne bih ostvarila svoj veliki uspjeh. Isto tako, zahvaljujem svojim kolegama i prijateljima na ukazanoj podršci i velikom razumijevanju tijekom mog studiranja. Bez njih sve ovo ne bi bilo moguće.*

# 1. UVOD

Porastom broja kućnih ljubimaca, kao i produženjem njihovog životnog vijeka, uslijed poboljšanih životnih uvjeta, kvalitetnije prehrane te primjene suvremenih terapijskih metoda, dolazi do sve brojnije pojave gerijatrijske populacije kućnih ljubimaca. Osteoartritis, kao patologija pretežno starije populacije, kako u ljudi, tako i u pasa i mačaka, poprima sve veći udio u patologiji i sve je značajniji, zahtjevniji i kompleksniji, osobito s aspekta liječenja. Vrlo značajan problem u procesu starenja pasa predstavlja i smanjena mobilnost uzrokovana različitim promjenama na lokomotornom sustavu. Sve navedeno čini da je osteoartritis danas najčešća bolest zglobova u pasa (INNES 2012.).

Osteoartritis (OA) je degenerativna progresivna upalna bolest zglobova (BLAND 2015.). Iznimno je česta dijagnoza kod pasa u veterinarskoj praksi, a postoji široki raspon odobrenih i mogućih tretmana za to stanje ( SANDERSON i sur. 2009.). Riječ je o kroničnoj, progresivnoj degenerativnoj bolesti obilježenoj degeneracijom zglobne hrskavice (SANDERSON i sur. 2009.). Posljedice su bol, smanjena pokretljivost i postupan gubitak funkcije zgloba (KLEINE i sur. 2019.).

Nedavne studije pokazale su da središnji sustav za obradu boli može biti uključen u izazivanje perifernih ili nociceptivnih bolova, poput OA (BINDAWAS i sur. 2015.). Dokazano je da se neuropatski mehanizmi aktiviraju tijekom razvoja OA (MOGHADDAM i sur. 2019.). Stoga se može zaključiti da bi primjena lijekova koji utječu na neuropatsku bol bila korisna za ublažavanje boli povezane s OA (ADÃES i sur. 2015.).

Na tržištu danas postoje brojni lijekovi za ublažavanje boli povezana sa OA, uključujući najčešće korištene nesteroidne protuupalne lijekove (NSPUL), opiodne analgetike, protuupalne lijekove poput omega 3 masnih kiselina te hondroprotektivnih supstanci (MOGHADDAM 2019.). Prvi lijek izbora kod većine pacijenata sa OA tradicionalno su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPUL) (LASCELLES i sur. 2008.). Međutim, klinička iskustva i brojna istraživanja (HOLTSINGER i sur. 1992.; BUDSBERG i sur. 1999.; VASSEUR i sur. 1995.) jasno otkrivaju da NSPUL ne pružaju potpuno ili dostatno ublažavanje boli kod pasa s OA (LASCELLES i MAIN 2002.). Poznato je da se bol protiv OA najbolje rješava takozvanim multimodalnim pristupom (FREEDMAN 2002.). Drugim riječima, nekoliko kombiniranih pristupa upotrebom više različitih skupina lijekova daje bolje rezultate od bilo koje pojedinačne terapije ili lijeka (BROOKS 2001.). Iz tog razloga postoji

potreba da se dodatno koriste i drugi lijekovi s analgetskim učinkom u kombinaciji s NSPUL kod pasa sa OA (LASSCELLES i MAIN 2002.).

Na tragu navedenog, cilj ovog rada je objasniti učinak i razloge korištenja amantadina i gabapentina, suvremenih lijekova u liječenju OA. Upravljanje boli vrlo je važan element kroničnih stanja, a upotreba gabapentina i amantadina za pse i mačke mogući je način liječenja (MUIR 2014.). Gabapentin i amantadin danas se sve šire koriste kao dio analgetskih protokola za ublažavanje kronične boli koja je povezana sa OA (LASCCELLES i sur. 2008.). U ovom radu opisati će se što je to osteoartritis, vrste boli, razloge zbog kojih je kroničnu bol teško liječiti te uporabu gabapentina i amantadina u liječenju iste. Poglavitno, ovaj rad usredotočuje se na dva dostupna lijeka, gabapentin i amantadin, koji se koriste u suvremenom pristupu liječenja OA u pasa i mačaka.

## 2. PODACI IZ LITERATURE

### 2.1. O OSTEOARTRITISU

Osteoartritis (OA) je kronično, progresivno, degenerativno upalno patološko stanje zglobova (JOHNSON i sur. 1994.). Naziva se još i degenerativna bolest zglobova (DJD) ili osteoartroza, no zbog prisutnosti upale u etiopatogenezi danas je šire prihvaćen naziv osteoartritis (SANDERSON 2009.). Jedna od definicija osteoartritisa glasi: „OA je bolest koja je rezultat mehaničkih i bioloških zbivanja koja destabiliziraju sintezu i degradaciju hondrocita i međustanične tvari te subhondralne kosti. To je bolest koja može biti potaknuta nizom čimbenika uključujući nasljedne, razvojne, metaboličke i traumatske, a zahvaća sve strukture diartrodijalnog zgloba“ (GRAZIO i BALEN 2009.) Dakle, OA je bolest cijelog zgloba, mišića, tetiva, ligamenata, sinovije i kosti (EGLOFF i sur. 2012.). Bolest je karakterizirana uništavanjem zglobne hrskavice i stvaranjem koštanih izraslina, odnosno osteofita, a rezultira kroničnom boli i hromošću (SANDERSON 2009.). Osteoartritis je veoma rasprostranjena bolest, kako kod ljudi tako i kod pasa i mačaka (LASCELLES i sur. 2008.). Pogađa najmanje 26 % pseće populacije (JOHNSON i sur. 1994.).

Karakteriziraju ga morfološke, molekularne, biokemijske i biomehaničke abnormalnosti zglobne hrskavice i ostalih zglobnih tkiva (GARNER i sur. 2011.). Može zahvatiti bilo koji sinovijalni zglob, no najčešće se javlja na kukovima, koljenima te laktovima, obzirom da su to ipak zglobovi koji podnose najveća opterećenja (FRANKLIN i sur. 2009.). Iako su gubitak hrskavice, preoblikovanje subhondralne kosti i periartikularne promjene i dalje središnja patološka obilježja OA, klinički se znakovi često odnose na sinovitis, izljev zgloba i rastezanje zglobnih kapsula, mikrofrakture subhondralne kosti i periartikularnu fibrozu (ALLEN i sur. 2017.). Osnovni je dakle patofiziološki mehanizam OA propadanje zglobne hrskavice. Hijalina hrskavica je dio zgloba koji oblaže krajeve kostiju. Kao posljedica postupne degradacije i propadanja hijaline hrskavice zglobnih površina, pojavljuje se trenje eksponirane subhondralne kosti, što je popraćeno snažnom boli i gubitkom fizioloških kretnji zahvaćenog zgloba (GARNER i sur. 2011.). U većini slučajeva, u osteoartritičnim zglobovima mogu se razviti koštane izrasline, koje se nazivaju osteofitima (SANDERSON 2009.).

Početne faze OA nisu lako uočljive, ali kada pogoršanje dođe do sinovijalne membrane i subhondralnih kostiju, pojavljuje se intenzivna bolna upala (WENN i sur. 1993.).

Etiologija osteoartritisa vrlo često ostaje nepoznata, a u temeljne uzroke ubrajaju se nestabilnost zgloba, ozljede i razvojne ortopedske bolesti (RAY 2008). Postoje brojni razlozi pojave osteoartritisa, no glavna uloga pripisuje se upravo mehaničkim čimbenicima. Iako se OA dugi niz godina smatrao isključivo mehaničkom bolešću, zadnjih desetljeća upala zauzima značajno mjesto u patogenezi i progresiji OA (BONNET i WALSH 2005.). Postoje i brojni rizični čimbenici uključeni u razvoj OA, a najvažniji su starija životna dob, pretilost i ozljede (GRAZIO i BALEN 2009.; RAY 2008.).

Kliničkom slikom dominira kronično prisutna bol te ograničena pokretljivost u jednom ili više zglobova. Vlasnici osteoartritisom zahvaćenih pasa i mačaka najčešće primjećuju pojavu povremene hromosti, nevoljkog kretanja, izbjegavanja pogotovo zahtjevnijih pokreta što se pogoršava jačom aktivnošću, ili pak odmaranjem, kao i pri hladnijem i vlažnijem vremenu (KLEINE i sur. 2019.). Simptomi bolesti uglavnom sporo napreduje od povremeno blage hromosti do potpune nepokretnosti (MASSARDO i sur. 1989.).

Dijagnoza se prvenstveno postavlja na osnovi anamneze, kliničkih simptoma (bol, ukočenost) te fizikalnog pregleda (smanjen opseg kretnji, prisutnost izljeva u zglobu, krepitacije), a potvrđuje se radiološkim snimkama (RYCHEL 2010.).

Osteoartritis je bolest koja se ne može izliječiti, no osnovni cilj liječenja pacijenata s OA je smanjenje boli, poboljšanje pokretljivosti i funkcionalnog opterećenja (RYCHEL 2010.). Budući da je OA neizlječiva, nezaustavljiva progredirajuća bolest, danas propisivana terapija prvenstveno je palijativna, ciljajući na smanjenje boli i usporavanje daljnje degeneracije zgloba (FOX 2010.). OA uzrokuje ireverzibilne promjene unutar zgloba. No, ranim prepoznavanjem bolesti, vlasniku i liječniku se otvara više mogućnosti za liječenje s ciljem usporavanja procesa napredovanja i ublažavanje boli i nepokretnosti (RYCHEL 2010.).

Prvi lijek izbora kod većine pacijenata sa OA tradicionalno su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPUL) (LASCELLES i sur. 2008.). Međutim, klinička iskustva i brojna istraživanja (HOLTSINGER i sur. 1992.; BUDSBERG i sur. 1999.; VASSEUR i sur. 1995.) jasno otkrivaju da NSPUL ne pružaju potpuno ili dostatno ublažavanje boli kod pasa s OA (LASCALLES i MAIN 2002.). Smatra se da je vjerojatno razlog tomu nepotpuno suzbijanje isprekidanih perifernih upalnih procesa, kao i činjenica da NSPUL djeluju samo na određene aspekte komplicirane nociceptivne obrade (LASCELLES i sur. 2008.). NSPUL mogu poboljšati pokretljivost mačaka s OA (GUNEV i sur. 2008.; LASCELLES i sur. 2007.), međutim imaju uski terapijski indeks te mogu uzrokovati brojne gastrointestinalne, jetrene i

bubrežne nuspojave (MONTEIRO i sur. 2019.). U pasa s osteoartritičnom boli rezistentnom na NSPUL zapažen je značajno bolji učinak dodatkom lijeka amantadina. U pasa sa spontanim OA otpornim na inhibitore ciklooksigenaze utvrđeno je da je amantadin učinkovit dodatak terapiji (LASCELLES i sur. 2008.). Poboľšana funkcija zglobova pripisuje se učinku ublažavanja boli. Amantadin stoga može biti korisna dodatna ili pomoćna terapija za liječenje pasa i maćaka sa OA (LASCELLES i sur. 2008.).

## **2.2. PODJELA OA**

OA se dijeli na primarni (idiopatski) i sekundarni (LUNDGREN 2019.).

Smatra se da je primarni OA povezan sa procesima starenja, kao i zbog uznapređovalog dugogodišnjeg trošenja zglobova (LUNDGREN 2019.). Nadalje, on može biti lokaliziran, odnosno može zahvaćati do dva zglobova, te generalizirani kad zahvaća tri ili više zglobova. Oba oblika bolesti su multifaktorijalna stanja uzrokovana genotipskim i fenotipskim obilježjima svake pojedine jedinice. Ne može se sa sigurnošću reći koji je točan uzrok primarnog OA, ali je oćito da u njegovu nastanku sudjeluje više ćimbenika (MELE 2007.).

Sekundarni OA rezultat je nekog vanjskog događaja, najćešće traume ili sile koja je jednom oštetila zglobnu hrskavicu. Najćešći uzroci sekundarnog OA u pasa su kronićne degenerativne bolesti zglobova i to: ruptura prednjeg križnog ligamenta, displazija kuka te displazija lakta (LUNDGREN 2019.).

## **2.3. PREDISPONIRAJUĆI ĆIMBENICI**

Osteoartritis je bolest nedovoljno istraženice etiologije, ali postoji mnogo rizićnih ćimbenika koji mogu uvelike pridonijeti njenom nastanku. Dob je jedan od najvaćnijih rizićnih faktora bez obzira o kojem zglobu se radi (FELSON 2000.). U više od 50% pacijenata OA se javlja između 8. i 13.-te godine (MELE 2007.). Porast ućestalosti u starijoj populaciji pasa i maćaka u vezi je s kumulativnim oštećenjima koja nastaju tijekom života zbog djelovanja rizićnih faktora. Neki od njih su gubitak fiziološke debljine hrskavice te smanjivanje mišićne mase. Samim starenjem, povećava se vodeni sadržaj hrskavice, dok proteinski sastav hrskavice degenerira. Konstantno korištenje zglobova tijekom godina ima za

posljedicu oštećenje hrskavice koja naposljetku rezultira bolom i oticanjem zglobova (MELE 2007.). Primjerice, u pasa Labrador retrievera starijih od 8 godina javlja se OA koji zahvaća više zglobova (lakat, rame, kuk, koljeno) (MELE 2007.).

Udio od 45% pasa koji boluju od osteoartritisa su psi velikih pasmina. Psi pasmina Zlatnog retrievera, Labrador retrievera, Newfoundlander te Njemačkog ovčara imaju određenu predispoziciju za razvoj OA (MELE 2007.). No, s druge strane tijekom starenja OA se javlja i kod ostalih veličina i pasmina pasa i mačaka (RYCHEL 2010.).

Nastanku OA u ranoj životnoj dobi značajno doprinose razvojne bolesti i kongenitalne anomalije poput kongenitalne zglobne displazije, dislokacija zgloba kuka, pomak femoralne epifize, Legg-Calve-Perthesova bolest i osteonekroza glave femoralne kosti (STULBERG i sur. 1981.).

Uz dob, prekomjerna tjelesna masa jedan je od najvažnijih čimbenika rizika za razvoj OA, posebice koljena (GRAZIO i BALEN 2009.). Važnost prekomjerne tjelesne mase u patogenezi OA je u relativnom smanjenju mišićne mase u korist masnoga tkiva (VINCENT i sur. 2012.). Naime, kako masno tkivo raste u pretilog pacijenta, povećava se mehaničko opterećenje, a budući da je masno tkivo izvor citokina i adipokina, svojim sistemskim protuupalnim učinkom uzrokuje promjene u metabolizmu zgloba čime doprinosi i sistemskoj upali (SANDERSON 2012.). Životinje s prekomjernim masnim tkivom ne samo da će biti neaktivne, nego će ovo stanje kronične upale vrlo negativno utjecati na zdravlje zglobova. Neke studije su pokazale da će samo smanjenje tjelesne težine smanjiti klinične znakove OA i samim time poboljšati pokretljivost (BUDSBERG i BARTGES 2006.).

Nestabilnost zgloba, nesklad zglobnih ploha te ozljede zgloba predisponirajući su čimbenici za razvoj OA uslijed povećane izloženosti prekomjernom stresu na unutarzglobnu hrskavicu i razvoju kronične upale (RAY 2008.). Razvojni poremećaji kao predisponirajući čimbenici za razvoj OA su displazija kuka, displazija lakta te ruptura prednjeg križnog ligamenta (RYCHEL 2010.). S bilo kojim od ovih procesa bolesti, nastavlja se upala u zglobu, a tijelo pokušava stabilizirati područje koštanom proliferacijom kao jednom od popratnih pojava OA (RYCHEL 2010.). U najčešće uzroke hromosti stražnje noge i boli u pasa ubraja se ruptura prednjeg križnog ligamenta koljena (POND i NUKI 1973.). Istraživanja su dokazala da su psi pasmina Newfoundlander, Labrador retriever, Zlatni retriever te Njemački ovčar predisponirani za razvoj rupture prednjeg križnog ligamenta (MELE 2007.).





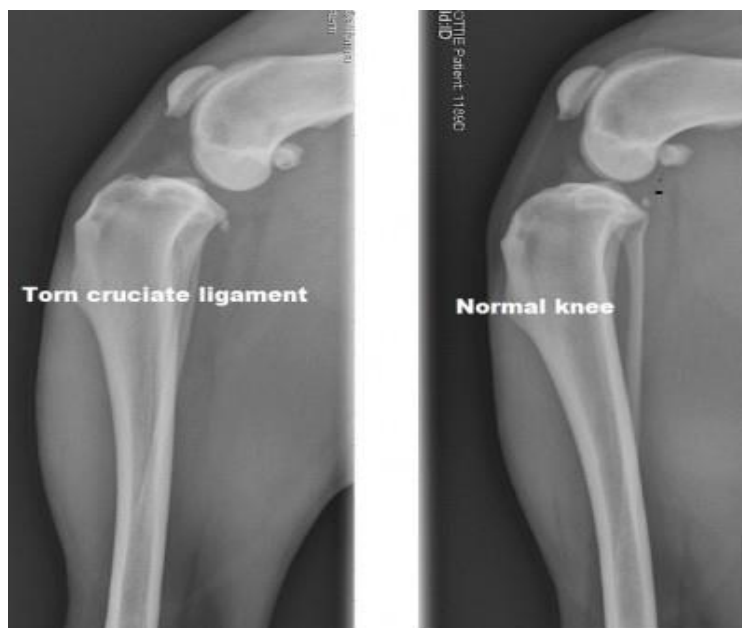
**Slika 1.** Displazija kuka

(Izvor : <https://veterina.com.hr/?p=40445>, STANIN i sur.)



**Slika 2.** Displazija lakta

(Izvor: <http://www.tommyvet.co.rs/site/images/HIRURGIJA/ortopedija/hirurgija-ortopedija-displazija-lakta.png> )



**Slika 3.** Ruptura prednjeg križnog ligamenta

(izvor: [https://animalmedcenter.com/wp-content/uploads/2018/02/noram1\\_vs\\_torn1\\_thumb.jpg](https://animalmedcenter.com/wp-content/uploads/2018/02/noram1_vs_torn1_thumb.jpg))

## 2.4. DIJAGNOZA OA

Dijagnoza OA uobičajeno se postavlja na osnovi anamneze, kliničkih znakova (bol, ukočenost) i fizikalnog pregleda (smanjenog opsega pokreta, prisutnosti izljeva u zglobu, nalazom krepitacija), a potvrđuje se radiološkim snimkama (nalazom suženja zglobne pukotine, sklerozom kosti, osteofitima i koštanim cistama). Iz anamneze je potrebno saznati karakter boli, trajanje, lokalizaciju, kada se javlja ukočenost i koliko traje. Potrebno je ispitati prisutnost drugih simptoma kako bi se druge vrste bolesti mogle isključiti. Isto tako, nužno je saznati prethodno liječenje, ako se provodilo, njegov učinak i koliko je dugo bilo provođeno te eventualne nuspojave (RYCHEL 2010.).

Kliničkim se pregledom nalazi na bol kod manipulacije zglobom, krepitacije i nerijetko smanjen opseg pokreta. Zglobovi mogu biti otečeni zbog izljeva tekućine. Životinje pogođene OA s vremenom kompenziraju bol, pa je temeljita procjena miofascijalne boli osnovni alat u pronalaženju izvora nelagodnosti kod veterinarskog pacijenta (RYCHEL 2010.).

Vrlo često, postoji slaba povezanost između promjena vidljivih na rendgenskoj snimci i simptoma OA. Naime, minimalne promjene vidljive na snimci mogu uzrokovati jaku bol i

ukočenost te obrnuto. Značajne promjene u strukturi zgloba mogu biti prisutne, a da životinja ne pokazuje nikakve simptome bolesti (RYCHEL 2010.).

#### **2.4.1. ORTOPEDSKI PREGLED**

Ortopedski pregled započinje detaljnim uzimanjem odgovarajuće anamneze i kliničkim pregledom. Pregled mora uključiti i neurološku procjenu. Opće stanje životinje se mora odrediti prije samog početka ortopedskog pregleda. Ortopedski pregled započinje pregledom životinje u hodu. Pritom pazimo na očite znakove šepanja ili pokušavamo odrediti na koju se nogu životinja slabije oslanja u hodu te pri sjedanju i ustajanju. Životinju treba izvesti izvan ambulante i povesti je u lagani trk kako bi znakovi šepanja bili očitiji (MATIČIĆ 2009.). Pri pregledu treba obratiti pozornost na atrofiju pojedinih mišića i mišićnih skupina, tremor mišića, asimetriju zglobova i otekline mekih tkiva, temperiranost, abnormalnu pokretljivost, krepitaciju i atrofiju mišića. On započinje palpacijom i neurološkim pregledom, tj. pregledom propriocepcije i osnovnih refleksa na nesediranoj životinji u stojećem položaju. Nakon pregleda u stojećem položaju životinju treba polegnuti na bok kako bi se područje interesa što detaljnije pregledalo. Pregled uvijek započinje od zdravog uda u cilju opuštanja životinje i dobivanja uvida u njezine fiziološke reakcije na palpaciju (MATIČIĆ 2009.). Na mišićima se traže znakovi otekline, atrofije te rascjepa na njihovim hvatištima ili vezama. Isto tako, pregledavaju se limfni čvorovi, poplitealni i aksilarni. Na kostima svakog ekstremiteta provjerava se prisustvo boli. Pažljivo se palpiraju i pregledavaju veći zglobovi prednjeg i stražnjeg uda. Svaki se zglob pregledava u punom rasponu pokreta, što se mjeri goniometrom (MATIČIĆ 2009.). Također se procjenjuje cjelovitost i labavost ligamenata i tetiva svakog zgloba (LIPOWITZ 2002.).

#### **2.4.2. NALAZI FIZIKALNOG PREGLEDA KOD PASA**

Šepanje ili hromost je najčešći znak prisustva OA. Može se pojaviti povremeno (epizodno), progresivno (s vremenom se pogoršava) ili može biti stalna. Ukočenost se uglavnom javlja nakon razdoblja odmora, a smanjuje se zagrijavanjem pri nekom obliku tjelesne aktivnosti. Hromost se često pojačava i nakon razdoblja prekomjernog naprezanja. Nadalje, prilikom fizikalnog pregleda primjetljiva je bol, oteklina, smanjeni opseg pokreta,

zadebljani zglobovi, višak tekućine u zglobnom prostoru te slabljenje mišića (LUNDGREN 2019.).

Za razliku od uobičajeno zamjetne šepavosti u pasa, brojne mačke jednostavno postaju manje aktivne, sakrivaju se ili pokazuju promjene u ponašanju. Isto tako, mogu imati natečenost zglobova, previše tekućine u zglobnom prostoru i smanjeni opseg pokreta (LUNDGREN 2019.).

### **2.4.3. RADIOLOŠKI PREGLED**

Jednom kad se identificiraju zahvaćeni zglobovi, radiografski se određuje stupanj degenerativnih promjena. Karakterističan nalaz na radiološkim snimkama kod OA uključuje subhondralnu koštanu sklerozu, subhondralnu tvorbu cisti, suženje zglobnog prostora, te intra- ili periartikularno formiranje osteofita. Subhondralna koštana skleroza je često primjetna kod kroničnog OA. Radiološki 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 inače u fiziološkim uvjetima raspoređuje po zglobnoj hrskavici (LIPOWITZ 2002.).

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 (LIPOWITZ 2002.). 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 (LIPOWITZ 2002.). 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 na kuku, koljenu, ramenu i laktu (LIPOWITZ 2002).



**Slika 4.** Osteoartritis lakta u pasa

(Izvor : [https://www.theveterinarynurse.com/media/17645/vetn201458462\\_f01.jpg](https://www.theveterinarynurse.com/media/17645/vetn201458462_f01.jpg) )



**Slika 5.** Osteoartritis koljena u pasa

( Izvor: <https://www.madpaws.com.au/wp-content/uploads/2019/02/Canine-Osteoarthritis.jpg>)

#### **2.4.4. OSTALE DIJAGNOSTIČKE METODE**

Kompjuterizirana tomografija (CT), magnetska rezonancija (MRI) mogu biti od koristi pri otkrivanju intenziteta i razlikovanja OA od drugih uzroka boli jer bolje prikazuje i meke tkivne strukture (LUNDGREN 2019.). Unutar zglobna pretraga neposrednim uvidom kamerom, odnosno artroskopija, metoda je kojom se nerijetko utvrđuju pozicije i intenziteti OA promjena (FOX 2010.).

### **2.5. KLINIČKA SLIKA**

Kao glavni simptomi osteoartritisa javljaju se bol i funkcionalno ograničenje zahvaćenog zgloba (KLEINE i sur. 2019.). Kod OA koljena bol nastaje kao posljedica povećanog pritiska na subhondralnu kost, nategnuća zglobne čahure ili sinovitisa. Sam tijek bolesti je progresivan te dovodi do pogoršanja boli i gubitka funkcionalne sposobnosti (MASSARDO i sur. 1989.). Ukočenost se najčešće javlja nakon ustajanja ili nakon dužeg mirovanja, a mogu se čuti kreptacije i škripanje (KLEINE i sur. 2019.).

Vlasnici pacijenata oboljelih od OA najčešće primijete kroničnu, povremenu hromost koja se pogoršava vježbanjem, odmaranjem ili za vrijeme hladnog vremena. Palpacijom pogođenih zglobova prilikom kliničkog pregleda primjećuje se bol, ograničeni raspon pokreta, zadebljanje zglobne čahure te kreptacija (KLEINE i sur. 2019.). Manjak kretanja rezultirati će povećanjem tjelesne težine, koja u konačnici dovodi do dodatnog opterećenja zglobova i pogoršanja samog tijeka bolesti. Vrlo često dolazi do atrofije i slabljenja priležećih mišića, primjerice kvadricepsa kod OA koljena (KLEINE i sur. 2019.). Težina simptoma varira ovisno o kliničkom nalazu, radiološki vidljivim promjena te o lokalizaciji zgloba. Simptomi su najizraženiji kod kuka i koljena, pošto su to ipak najopterećeniji zglobovi (FRANKLIN i sur. 2009.). Stupanj OA kojim su psi pogođeni varira od povremene blage hromosti do potpunog gubitka funkcije zgloba (KLEINE i sur. 2019.). U konačnici, radiološki uznapredovali OA može biti prisutan bez ikakvih simptoma, dok s druge strane značajni simptomi mogu postojati uz minimalne radiološki vidljive promjene u zglobu (RYCHEL 2010.).

### 3. PATOFIZIOLOGIJA OA

Dugo vremena osteoartritis je patofiziološki promatran kao rezultat trošenja zglobova tijekom vremena, sve dok nije prepoznata uloga staničnih mehanizama u patogenezi OA (SANDERSON 2009.). Unatoč tom otkriću, sama patofiziologija OA nije još u potpunosti jasna, ali smatra se da je to proces koji biva potaknut kombinacijom biomehaničkih i biokemijskih događaja (PIRAINEN 2013.).

U fiziološkim uvjetima, zglobovi imaju toliku nisku razinu trenja da je njihovo trošenje zapravo nemoguće osim u slučaju pretjerane upotrebe ili traume. Smatra se da osteoartritis započinje s patološkim promjenama stanica koje stvaraju sastojke hrskavice, kao što su kolagen i proteoglikani. Hrskavica nekontrolirano raste ili se stanjuje, a na njoj površini pojavljuju se napukline. Naime, male šupljine koje nastaju u kosti ispod hrskavice znatno oslabljuju kost (MORTELLARO 2003.). Konačno, glatka, klizava površina hrskavice postaje gruba i izbrazdana, stoga se kretnje u zglobu više ne mogu izvoditi glatko. Svi dijelovi zgloba, uključujući kost, zglobnu čahuru, tetive i hrskavicu propadaju na različite načine čime uvelike mijenjaju zglob (MORTELLARO 2003.).

Proteini ili enzimi koji su izravno ili neizravno odgovorni za upale i bolove u zglobovima prisutni su u sinovijalnoj tekućini te mogu djelovati kao biomarkeri za OA (GRUTTOLA i sur. 2001.). Ti agensi mogu djelovati na kemijsku signalizaciju (citokini) ili na razgradnju hrskavice unutar zgloba ( matriksne metaloproteinaze (MMP) ). Isto tako, mogu i antagonizirati djelovanje protuupalnih medijatora (tkivni inhibitori metaloproteinaza(TIMP)) (ALLEN i sur.2017.). U početnoj fazi OA dolazi do otpuštanja tih biomarkera koji ukazuju na promjene u metabolizmu kosti i hrskavice te na prisutnost upale (CHARNI-BEN i GARNERO 2007.). Kompleksna interakcija koja uključuje citokine, proteolitičke enzime, leukocite, sinoviocite i hondroците, pokreće i pogoršava patološke promjene u osteoartritičnim zglobovima. Posrednici se difundiraju u hrskavicu preko sinovijalne tekućine. Dok se ti degradivni enzimi i citokini obično nalaze u hondroцитima, oni su obično neaktivni ili se stvaraju samo kao odgovor na ozljedu. Citokini nadalje stimuliraju hondroците i sinoviocite da proizvode i oslobađaju više razgradnih enzima (FOX 2013.). To zatim uzrokuje više razgradnje kolagena hrskavice tipa II. i proteoglikana, što rezultira trajnim destruktivnim ciklusom. Ovaj ponavljajući ciklus u konačnici rezultira uništenjem hrskavice, zadebljanjem subhondralne kosti i upalom sinovijalne membrane (BLAND 2015.).

Dakle, erozija hrskavice i propadanje zgloba ključne su komponente OA, a početno cijepanje molekula zglobne hrskavice pripisuje se djelovanju potporodice kolagenaze MMP-a (CHARNI-BEN i GARNERO 2007.). Zajedno s razgradnjom hrskavice i upalom, bol ograničava funkciju zahvaćenog zgloba (ALLEN i sur. 2017.).

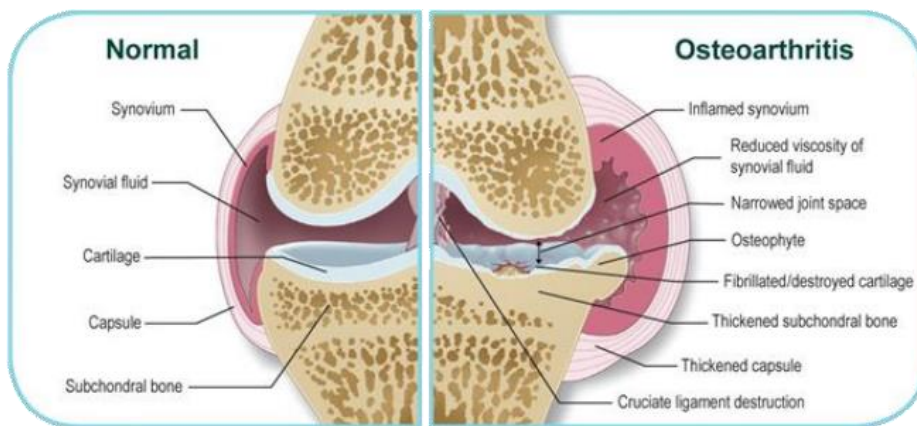
Tradicionalno OA se smatrao degenerativnom bolešću zglobova koja napreduje isključivo kako životinja stari, no otkriveni su brojni drugi patofiziološki mehanizmi koji opovrgavaju prethodno mišljenje. Primjerice, dolazi do neravnoteže između proupalnih i protuupalnih citokina te upale sinovijalne ovojnice. Nadalje, aktiviraju se matriks metaloproteinaze, potiče se stvaranje dušikova monoksida koji inhibira sintezu izvanstaničnog matriksa i stimulira staničnu smrt (apoptozu) (WENN i sur. 1993.).

Posljedično oštećenju hrskavice hondrociti oslobađaju upalne medijatore i razgradne enzime (HARINGMAN i sur. 2004.). Integritet zglobne hrskavice ovisi o ravnoteži proupalnih i protuupalnih citokina (HARINGMAN i sur. 2004.). Hondrociti sudjeluju u stvaranju proupalnih citokina i inducibilne sintetaze dušičnog oksida (iNOS), enzima odgovornog za sintezu dušikova oksida. Proupalni citokini i dušikov oksid inhibiraju sintezu molekula hrskavičnoga matriksa i pojačavaju aktivnost matriks - metaloproteinaze (MMP), a poremećaj ravnoteže vodi ka gubitku integriteta (KOSOR i GRAZIO 2013.). Najznačajniji proupalni citokini su interleukin jedan beta (IL-1 $\beta$ ) i čimbenik tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ) jer potiču proizvodnju ostalih citokina: interleukina - 8 (IL-8), interleukina - 6 (IL-6), lipopolisaharid induciraniog proteina (LIP), ali vlastitu proizvodnju što vodi ubrzanom oštećenju zglobnog tkiva (KOSOR i GRAZIO 2013.). Otpuštanje ovih medijatora aktivira sve veću upalu čime se sve više medijatora otpušta iz sinovijalnih stanica te iz aktiviranih leukocita i makrofaga prisutnih u zglobu (KOSOR i GRAZIO 2013.).

Proteoglikani predstavljaju važan sastojak hrskavice, a zajedno sa kolagenim vlaknima čine izvanstanični matriks (PANKOW 1999.). U fiziološkim uvjetima, razgradnja i sinteza matriksa su u ravnoteži stoga ne dolazi do većih promjena u strukturi hrskavice. S druge strane, u OA ta ravnoteža je značajno narušena zbog aktivacije proteaza koje razgrađuju kolagen i proteoglikane. U početku, hondrociti pokušavaju nadoknaditi gubitak proteoglikana povećanom proizvodnjom komponenti izvanstaničnog matriksa, no na kraju ipak dolazi do pada količine proteoglikana u hrskavici. Posljedično tome, dolazi do povišenja tlaka u hrskavici što uzrokuje kidanje veza između kolagenih vlakana pa hrskavica postaje jako osjetljiva na mehanička opterećenja (PANKOW 1999.). Površina hrskavice naposljetku postaje gruba i neravna, dolazi do apoptoze hondrocita i stanjena hrskavice (FELSON 2000.).



Stvaranje osteofita je tipična pojava kod osteoartrisa te se smatra pokušajem ograničenja kretanja i boli koja se javljaju kao odgovor na upalu i lokalno oštećenje tkiva (PIRAINEN 2013.). OA također utječe i na druga tkiva osim zglobnih struktura, budući da smanjena uporaba zahvaćenog ekstremiteta slabi okolne mišiće, ligamente i tetive (PIRAINEN 2013.). Stimulacija živčanih receptora unutar oštećenog zgloba potiče refleksi luk koji u konačnici rezultira stalnom stimulacijom mišićnog tkiva što uvelike pridonose OA boli. Ta kronična bol koja se javlja tijekom OA nema nikakvu fiziološku zaštitnu ulogu, a manje je osjetljiva na liječenje te upravo zato zahtijeva temeljito strateško tretiranje (FOX 2002.).



**Slika 6.** Razlika između zdravog zgloba i OA zgloba

(Izvor: [https://ahmontgomery.com/storage/app/media/07122019/0000\\_Layer-4.png](https://ahmontgomery.com/storage/app/media/07122019/0000_Layer-4.png) )

## 4. O BOLI U OSTEOARTRITISU

Pojam boli predstavlja vrlo neugodan individualni osjećaj izazvan intenzivnim ili štetnim podražajima (LIU i YUAN 2014.). Međunarodno udruženje za istraživanje boli (International Association for the Study of Pain) u svojoj definiciji bol smatra neugodnim iskustvom povezanim s postojećim ili potencijalnim oštećenjem tkiva (BRADLEY 2004.). Riječ je o jednoj od vitalnih funkcija živčanog sustava te je upozoravajući znak organizma na potencijalno oštećenje (BERGOVEC i sur. 2008.).

Stvaranje boli kao odgovor na ozljedu tkiva uključuje četiri osnovna procesa: transdukciju, prijenos, modulaciju i percepciju. Transdukcija uključuje pretvorbu štetnog podražaja u nociceptivni signal na razini nociceptora. Prijenos je postupak kojim se nociceptivni signali šire duž živčanih vlakana od mjesta izvorne ozljede do središnjeg živčanog sustava (SŽŠ). Modulacija je mehanizam kojim se nociceptivni signali mijenjaju unutar SŽŠ-a bilo olakšavanjem bilo inhibicijom. Percepcija je posljednji i najvažniji dio „iskustva“ boli, što uključuje integraciju kognitivnih i emocionalnih odgovora na štetni podražaj (COHEN i MAO 2014.).

Bolni podražaj moguće je klasificirati na više načina. U odnosu na trajanje može se podijeliti na akutnu i kroničnu bol (BERGOVEC i sur. 2008.). Akutna bol je ona koja se dogodila nedavno te traje od nekoliko dana do nekoliko tjedana. S druge strane, pod pojmom kronične boli smatra se ona koja traje mjesec dana dulje nego što se očekuje za akutnu bolest ili proces cijeljenja ozljede, ona koja je povezana s kroničnim patološkim procesom ili ona koja se ponavlja u intervalima kroz mjesec ili godine (BERGOVEC i sur. 2008.). Kronična bol predstavlja veliki javnozdravstveni problem, a njezino liječenje izazov je kako humane , tako i veterinarske medicine (COHEN i MAO 2014.).

Bol povezana s OA smatra se kroničnom boli, a istraživanja su pokazala da je u ljudi povezana sa senzornim smetnjama koje se mogu naći u takozvanoj neuropatskoj boli (LASCELLES i sur. 2008.). Kronična bol koja se javlja kod OA nema nikakvu fiziološku zaštitnu ulogu te je manje osjetljiva na liječenje, stoga traži temeljito strateško tretiranje (FOX 2002.).

S obzirom na patofiziološke mehanizme razlikujemo tri osnovna tipa boli: nociceptivna, neuropatska i idiopatska bol (BERGOVEC i sur. 2008.). Nociceptivna bol nastaje kao posljedica normalne aktivacije perifernih nociceptora smještenih na mjestu

ozljede tkiva te se putem senzoneuralnih puteva prenosi u središnji živčani sustav. S druge strane, neuropatska bol zaobilazi normalne nociceptivne puteve i uglavnom je posljedica oštećenja živčanog tkiva (BERGOVEC i sur. 2008.). Sama patofiziologija boli u OA još nije u potpunosti razjašnjena (LEE i sur. 2011.). Dugo vremena se smatralo da je bol u OA nociceptivna i upalna (WOOLF 2004. ; KIDD i URBAN 2001.), no danas prevladava mišljenje da i mehanizmi neuropatske boli značajno pridonose nastanku osjeta boli u bolesnika s OA (MEASE i sur. 2013.). Znajući da je OA bolest cijelog zgloba svaka je zglobna struktura potencijali izvor boli, bilo izravno ili neizravno (EGLOFF i sur. 2012.).

#### **4.1. RECEPTORI ZA BOL**

Oštećenjem tkiva aktivirati će se nocicepcijski sustav koji za posljedicu ima aktivaciju osjeta boli (KADOJIĆ 2006.). Razni podražaji, bilo mehanički, kemijski ili toplinski dovesti će do podraživanja slobodnih živčanih završetaka, odnosno receptora za bol pod stručnim nazivom nociceptori. Nociceptori su raspoređeni u koži, potkožnom tkivu, zglobnim čahurama, tetivama, mišićnim ovojnicama, fascijama, seroznim opnama i unutrašnjim organima (KADOJIĆ 2006.).

#### **4.2. PROVOĐENJE OSJETA BOLI**

Postoji određeni receptorski prag za samo stvaranje bolnih signala. Ukoliko je podražaj jači, u procesu depolarizacije i repolarizacije, uključiti će se više živčanih završetaka, a s njime i veći broj signala. Drugim riječima, doći će do prostorne sumacije. S jakošću podražaja povećava se i brzina prijenosa u pojedinim živčanim završecima što predstavlja vremensku sumaciju. Navedene pojave bitne su za određivanje vrste i kvaliteta bolnih osjeta (PEZEROVIĆ i GAMULIN 2005.).

U trenutku kada podražaj postane dovoljno jak da stvori akcijski potencijal na membrani nociceptora, započinje put prijenosa signala s periferije prema višim moždanim centrima koji su odgovorni za sam doživljaj boli (PEZEROVIĆ i GAMULIN 2005.).

Bolni osjeti se provode mijeliniziranim A-delta vlaknima i nemijeliniziranim C vlaknima do središnjih dijelova živčanog sustava. Obje vrste vlakana dovode nocicepcijske

impulse putem spinalnih ganglija u stražnje rogove pripadnog segmenta kralježničke moždine gdje se živčani impulsi združuju i upotpunjuju, prilagođavaju i usklađuju (KADOJIĆ 2006.).

### **4.3. AKUTNA BOL**

Akutna bol kao odgovor na oštećenje tkiva vrlo često se naziva i zaštitnom boli budući da uzrokuje da pacijent odmakne oštećeno tkivo kako bi ga zaštitio od daljnjih ozljeda. Primjerice, pas koji povlači šapu nakon što nagazi na nešto oštro. Uobičajena definicija akutne boli opravdava njezinu normalnu ulogu u zaštiti i zacjeljivanju tkiva : „neugodno osjetilno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva“ (MARSKEY i BOGDUK 1994.).

Zaštitna bol, koja se još naziva i adaptivna ili nociceptivna bol, fiziološka je i potrebna prilagodba za preživljavanje, ali čak i zaštitna bol uzrokuje štetne učinke, a bol koja prelazi razinu potrebnu za zaštitu, nužno je liječiti (MUIR 2014.).

Stoga se analgetici primjenjuju pacijentima s akutnom boli za kontrolu boli izvan one potrebne za zaštitu, odnosno one koja negativno utječe na normalne fiziološke procese i zacjeljivanje (MARSKEY i BOGDUK 1994.).

### **4.4. KRONIČNA BOL**

Kronična bol uglavnom spada u neprilagođenu bol te načelno nije zaštitna. Uobičajena definicija kronične boli odražava njen nedostatak uloge u zaštiti i zacjeljivanju tkiva : „bol koja traje i izvan uobičajenog vremena zacjeljivanja tkiva“ (MARSKEY i BOGDUK 1994.). Najčešći uzrok kronične neprilagođene boli u pasa je upravo OA, a drugi najčešći uzrok je rak (MARSKEY i BOGDUK 1994.).

### **4.5. NOCICEPTIVNA BOL**

Nociceptivna bol uzrokovana je štetnim podražajima koje obrađuje inače normalno funkcionirajući somatosenzorni sustav, primjerice bol povezana s proizvodnjom protuupalnih medijatora nakon slomljene kosti. Riječ je o boli koja je evolucijski korisna omogućavajući životinji da otkrije i reagira na potencijalno štetni podražaj (MOORE 2016.). Navedeni štetni

podražaji mogu biti mehanički, terminalni ili kemijski (BIELEN 2006.). Bitno je naglasiti da sva tri podražaja dovode do promjena u tkivu odnosno do većih ili manjih oštećenja stanica. Kao posljedica tih oštećenja dolazi do nakupljana medijatora akutne upale u izvanstaničnom prostoru. Neki od tih medijatora izazivaju generiranje akcijskih potencijala na nociceptorima dovodeći do osjeta boli, a neki uzrokuju snižavanje praga podražaja. U tom slučaju, u nociceptorima sa sniženim pragom reagiranja može nastati akcijski potencijal na podražaje koji su inače neškodljivi i koji inače ne bi izazvali osjećaj boli (BIELEN 2006.).

#### **4.6. NEUROPATSKA BOL**

Neuropatska bol definira se kao kronično bolno stanje nastalo kao posljedica ozljede ili disfunkcije koja je nastala u perifernom i/ili središnjem živčanom sustavu (ZHUO i sur. 2011.) bez podražaja nociceptora (HARDEN 2005.). Njen nastanak mogu uzrokovati brojni čimbenici: mehanička ozljeda, infekcije, kemoterapeutici, metaboličke i autoimune bolesti (SAPUNAR i PULJAK 2011.). Štoviše, uzrokovana je širokim rasponom stanja koja utječu na bilo koji organ ili tkivo koje posjeduje živčane završetke. Točnije, često se izvješćuje o stanjima poput periferne neuropatije, bolesti kralježničke moždine, kronično mišićno-koštanih bolesti i lezija mozga (BOLDT i sur. 2014. ; GILRON i sur. 2015.).

Nažalost, još uvijek nije u potpunosti poznat jedinstveni patofiziološki mehanizam nastanka neuropatske boli (RO i CHANG 2005.). No, poznato je da i fizičke i kemijske promjene unutar kralježničkih živaca koja prenose bol doprinose njezinom nastanku. Takve promjene uključuju: povećanje kemikalija i receptora koji prenose signale između živaca, neravnotežu između signala boli koji dolaze u mozak i mozga koji potiskuje te signale i promjena koja čine živce koji obično ne prenose signale boli u one koji to čine (KATHERMAN 2013.).

Prvi korak u uspostavljanju neuropatske boli jest razvoj lezije negdje unutar somatosenzornog sustava (MOORE 2016.). Inicirajući podražaj uglavnom je povezan s nociceptivnom boli. U normalnim okolnostima štetni podražaji smanjuju se kako se odigrava cijeljenje, a iskustvo nociceptivne boli s vremenom se smanjuje. Međutim, intenzivna količina nociceptivne boli može aktivirati mehanizme u perifernom i u središnjem živčanom sustavu koji posljedično dovode do razvoja neuropatske boli (MOORE 2016.).

Poznato je više vrsta neuropatske boli. Pretjerani odgovor na bolni podražaj, kao što je lagani ubod iglom, naziva se hiperalgezija. Bol od podražaja koji uopće ne bi trebao biti bolan, naziva se alodinija. Hiperpatija povećava bol nakon ponavljane stimulacije, što uključuje nastavak boli nakon nestanka podražaja i bol koja zrači u susjedna područja (KATHERMAN 2013.). Poremećaji somatosenzornog sustava, poput neuropatske boli, vrlo su česti kod ljudi s kroničnim neurološkim i mišićno-koštanim bolestima, no ta stanja su i dalje nedovoljno procijenjene i istražene bolesti kod veterinarskih pacijenata (BOLDT i sur. 2014. ; GILRON i sur. 2015.). Razlog tome vjerojatno leži u činjenici da se procjena neuropatske boli kod ljudi u velikoj mjeri oslanja na vlastitu prijavu, što veterinarski pacijenti, odnosno psi, nisu u mogućnosti učiniti (MOORE 2016.). Ljudi koji doživljavaju neuropatsku bol opisuju je kao „osjećaj igla“, trnce, peckanje, svrbež, utrnulost (HOCHMAN i sur. 2010.).

U veterinarskoj praksi vrlo je zahtjevno i važno prepoznati i ustanoviti neuropatsku bol obzirom da ona ima veliki utjecaj na samu kvalitetu života (BARON 2006.). Utvrđivanje neuropatske boli usmjerava prema pravilnom odabiru terapije (BARON 2006.). Životinje s neuropatskom boli mogu pokazivati očigledne kliničke simptome kao što su promijenjena reakcija na dodir, fantomsko grebanje, pretjerano lizanje, hromost ili smanjeno oslanjanje na noge. S druge strane, suptilniji znakovi mogu uključivati smanjenu aktivnost, nesklonost penjanju ili spužtanju stepenicama, otežano skakanje, poteškoće sa ustajanjem, probleme s ulaskom ili izlaskom iz automobila, promjene u držanju, te mnoge druge (EPSTEIN i sur. 2015. ; MATHEWS i sur. 2014.). Primjeri neuropatske boli koja se često susreće u veterinarskoj medicini uključuju oštećenje živaca nakon operacije ili traume, bolest degeneracije lumbosakralnog živca, diskospondilitis, kronične promjene povezane s OA (BOLDT i sur. 2014. ; GILRON i sur. 2015.). Budući da nije u potpunosti jasno kako bolesti poput OA mogu dovesti do neuropatske boli, vrlo često se to stanje adekvatno ne liječi (BARON 2006.). Iako OA i druga stanja kronične boli možda izravno ne oštećuju živce, kronična bol, posebice ako se ne liječi, može dovesti do promjena puteva boli koji su svojstveni neuropatskoj boli, a to uključuje ektopičnu aktivnost u aferentnim živcima, perifernu senzibilizaciju, središnju senzibilizaciju i patološku aktivaciju stanica koje obično nisu aktivne u procesu boli (MOORE 2016.). Činjenica je da ove promjene otežavaju liječenje kronične boli. Vrlo često, bol više nije posljedica poticajnog uzroka, već je posljedica tih promjena na putu boli (ADRIAN i sur. 2017.). Lijekovi koji imaju potencijal uspješne borbe pri liječenju neuropatskih bolova u veterinarskoj medicini su gabapentin i pregabalin, na koje

se povremeno navodi triciklički antidepresiv (TCA) (CASHMORE i sur. 2009. ; PLESSAS i sur. 2012.).

#### **4.6.1. MEHANIZMI NASTANKA NEUROPATSKE BOLI**

##### **4.6.1.1. EKTOPIČNA NEURONSKA IZBIJANJA**

Mehanizam nastanka neuropatske boli zasniva se na patološkoj podražljivosti natrijevih kanalića uklopljenih u membranu živčanih stanica, koji su nužni za nastanak i prijenos akcijskih potencijala (BIELEN 2006.). U oštećenim vlaknima dolazi do promjena koje rezultiraju pojavom većeg broja natrijevih kanalića koji su prekomjerno podražljivi, stoga se akcijski potencijal stvara na minimalan podražaj. U tim slučajevima, akcijski potencijali nisu nastali na mjestu uobičajenog nastanka, nego su nastali izvan tog područja, što se onda posljedično naziva ektopičnim neuronskim izbijanjima (BIELEN 2006.).

Ektopična aktivnost djeluje na tri načina: 1. spontana okidanja impulsa kao posljedica pojačane podražljivosti rezultiraju spontanom boli; 2. pojačana podražljivost neurona na mehaničke, kemijske i toplinske podražaje dovodi do simptoma poput boli nakon pokreta ili palpacije; 3. alodinija, odnosno bol nakon podražaja koji u uobičajenim okolnostima nije bolan i 4. hiperalgezija, odnosno pretjerana reakcija na bolni podražaj (SAPUNAR I PULJAK 2011.).

##### **4.6.1.2. PERIFERNA SENZITIZACIJA**

Periferna senzitivizacija je termin koji se odnosi na pojavu kada nociceptori postanu preosjetljivi, odnosno kada im se snizi prag podražaja potreban da bi došlo do generiranja akcijskih potencijala koji nose informaciju o boli (BIELEN 2006.).

#### 4.6.1.3. CENTRALNA SENZITIZACIJA

Centralna senzitivacija je pojam koji se koristi kada neuroni stražnjih rogovia leđne moždine u kojima započinje spinotalmički put pokazuju znakove hiperekscitabilnosti. Kao posljedica hiperekscitabilnosti dolazi do patološke boli koja se očituje spontanim bolovima, hiperalgezijom ili alodinijom (BIELEN 2006.).

Načelno, postoje tri modaliteta prijenosa informacija o boli na razini leđne moždine. Informacije koja dolaze u obliku akcijskih potencijala u leđnu moždinu, prema višim razinama živčanog sustava mogu se prenijeti na „normalan način“, odnosno bez slabljenja ili pojačanja signala. No, nekada je taj prijenos suprimiran ili facilitiran (BIELEN 2006.).

Istraživanja su pokazala da stimuliranje perifernog živca električnim podražajem stanovite frekvencije isprva prenosi prema višim razinama. Ukoliko ta stimulacija duže traje, transmisijski neuron u stražnjim rogovima leđne moždine počinje odašiljati sve više akcijskih potencijala koje traje i neko vrijeme po prestanku stimulacije. Takav tip pojačanja boli naziva se „WIND UP“ fenomen (BIELEN 2006.).

U novijim istraživanjima naglasak se često stavlja na ulogu N-metil-D- aspartat (NMDA) receptora ( BIELEN 2006.). koji se aktiviraju samo u slučaju kada se u sinaptičku pukotinu oslobi veća količina glutamata, dominantnog neurotransmitera za centripetalni prijenos informacija o boli (BIELEN 2006.). Do većeg oslobađanja glutamata doći će kod snažne aktivacije nociceptora, uzrokovane bilo oštećenjem tkiva ili bilo ektopičnim izbijanjima akcijskih potencijala na vlaknima koja služe za prijenos boli. Nadalje, aktivacija NMDA receptora potom dovodi do otvaranja ionskog kanala za kalcij, koji onda ulazi u stanicu i započinje kaskadu intracelularnih biokemijskih procesa koji rezultiraju hiperekscitabilnošću (BIELEN 2006.).

Navedeni mehanizam stimulacije NMDA receptora ima važnost pošto ujedinjuje naizgled suprotstavljene mehanizme boli : nociceptivni i neuropatski. Zaključno, do centralne senzitivacije može doći u obje vrste boli ukoliko je dovoljno intenzivna i dovoljno dugo traje (BIELEN 2006.).



## 5. LIJEČENJE OSTEOARTRITISA

Zbog komplicirane etiologije, osobito patofiziologije OA, na tržištu danas ne postoji lijek kojim bi se OA mogao izliječiti, a glavni ciljevi liječenja usredotočeni su na kontrolu i smanjenje boli, poboljšanje pokretljivosti zgloba uz istovremeno ograničavanje funkcionalnog oštećenja zglobova (RYCHEL 2010.).

U cilju postizanja optimalnih rezultata liječenja OA u pasa, nužan je individualizirani pristup svakom pojedinom pacijentu uz kombinaciju farmakološkog i nefarmakološkog načina liječenja (GRAZIO i sur. 2010.). Optimalnim se pokazalo kombinirati nefarmakološko i farmakološko liječenje, dok je kirurško indicirano u relativno malog broja pacijenata (GRAZIO i sur. 2010.).

Farmakološki pristup liječenju OA u pasa je najviše orijentiran smanjenju bolova povezanih sa OA. Spekter lijekova i modaliteta koji se mogu koristiti za liječenje boli je ogroman, svaki s različitim prednostima i nedostacima (RYCHEL 2010.). Prvi lijekovi izbora u većine pacijenata sa OA su NSPUL, lijekovi koji imaju dokazano djelovanje na olakšanje boli u OA (LASCELLES i sur. 2008.). No, kako je OA kronična bolest koja uglavnom zahtjeva dugoročnu farmakoterapiju, dokazani visoki potencijal za razvoj nuspojava ograničava korištenje NSPUL na duži period (RYCHEL 2010.). Stoga se u današnje vrijeme preporučuje njihova kombinacija sa drugim analgeticima, poput amantadina i gabapentina (LASCELLES i sur. 2008.). Drugim riječima, liječenju OA moramo pristupiti takozvanim multimodalnim pristupom (FREEDMAN 2002.).

Započinjanje bilo kakve terapije u veterinarskoj medicini zahtjeva temeljitu raspravu s vlasnikom o svim aspektima liječenja, a veterinar mora svaki slučaj detaljno ispitati i prilagoditi individualnim potrebama pojedine životinje, pritom uzimajući u obzir dob, pasminu, fizičko stanje pacijenta te očekivanja vlasnika o rezultatima terapije (SANDERSON 2009.). Prepoznavanje pacijenta s neuropatskom boli kao posebne skupine među oboljelima od OA pomoglo bi kliničarima da na ispravan način pristupe njihovom liječenju (BARON 2006.).

Iako su pravilni lijekovi važan i sastavni dio terapije, kontrola tjelesne težine i pravilno vježbanje uvelike doprinose poboljšanju simptoma povezanih s OA (SANDERSON 2009.). Kirurški postupci u pravilu predstavljaju zadnji izbor liječenja kod pacijenata koji ne reagiraju na manje invazivne terapijske metode (COOK i PAYNE 1997.).

## 5.1. KONTROLA TEŽINE

Pretilost u pasa, kao jedan od važnih predisponirajućih čimbenika, uvelike doprinosi razvoju OA (GRAZIO i BALEN 2009.). Povećano opterećenje na artritism zahvaćeni zglob rezultira dodatnim propadanjem hrskavice (INNES 2012.). Smanjenje tjelesne težine, naprotiv, dokazano dovodi do smanjenja hromosti. Stoga, vlasnike pretilih pasa treba uputiti da je kontrola tjelesne mase i liječenje pretilosti vrlo bitan korak prevencije i liječenja OA (MARSHALL i sur. 2010.). Teoretski, smanjenje težine može se postići restriktivskom dijetom, povećanom tjelesnom aktivnosti ili promjenom načina života (MCPHAIL 2000.).

## 5.2. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Temeljem činjenice da je OA neizlječiva bolest, današnja terapija ove bolesti prvenstveno je palijativna, odnosno usmjerena na smanjenje boli i usporavanje daljnje progresije bolesti (FOX 2010.). Iako postoji čitav niz mjera kojima se mogu ublažiti simptomi i tijek OA, farmakološko liječenje glavni je oblik borbe protiv boli i upale povezane sa ovim stanjem (RYCHEL 2010.). Nažalost, promjene koje dovode do kronične boli nisu ni predvidljive ni dosljedne, što bol čini dosta individualnom senzacijom koja vrlo često zahtjeva individualnu terapiju. Međutim, postoji čitav niz lijekova koji su učinkoviti u liječenju kronične boli, a neki koji posebno liječe neuropatsku bol (ADRIAN i sur. 2017. ; MATHEWS 2008. ; MOORE 2016. ; KUKANICH 2013.).

Farmakološka i nutraceutička sredstva koja se koriste za liječenje OA podijeljena su na ona kojima je cilj modificiranje kliničkih znakova te na ona koja su usmjerena na modificiranje same strukture zgloba (HOCHBERG i sur. 1997.). Sredstva za modificiranje strukture zglobova definirana su kao sredstva koja su sposobna odgoditi, stabilizirati ili čak popraviti osteoartritične lezije (RICHETTE i BARDIN 2004.). S druge strane, takozvana sredstva koja modificiraju simptome mogu se opisati kao sredstva koja ne utječu na napredovanje bolesti, ali pomažu u ublažavanju kliničkih znakova, primjerice boli (SANDERSON 2009.).

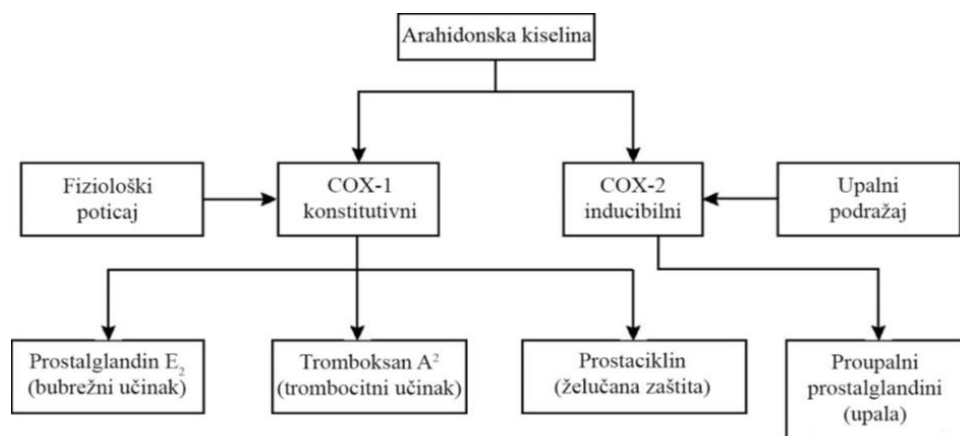
Liječenju OA pristupa se takozvanim multimodalnim pristupom, odnosno kombinacijom lijekova s različitim načinima djelovanja (FREEDMAN 2002.). S obzirom na mehanizam nastanka boli u OA, to mogu biti lijekovi s perifernim djelovanjem kao što su NSPUL, te lijekovi koji djeluju centralno : opiodi, antiepileptici, triciklički antidepresivi (TCA) i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) (MEASE i sur. 2011.). Lijekovi koji ostvaruju centralni učinak imaju različite mehanizme djelovanja i primarno se koriste za druge indikacije (MEASE i sur. 2011.). Njihova primjena u liječenju OA upotpunjuje djelovanje lijekova s perifernim učinkom (MEASE i sur. 2011.).

Na tržištu postoje brojni lijekovi za ublažavanje boli povezana sa OA uključujući nesteroidne protuupalne lijekove (NSPUL), gabapentin, amantadin i tramadol (LASCELLES i sur. 2008.). Prvi lijek izbora kod većine pacijenta sa OA bili bi nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPUL) (LASCELLES i sur. 2008.). Međutim, kliničko iskustvo (HOLTSINGER i sur. 1992. ; BUDSBERG i sur.1999. ; VASSEUR i sur.1995.) i pregled eksperimentalne studije jasno otkrivaju da NSPUL ne pružaju potpuno ublažavanje boli kod pasa s OA (LASCELLES i MAIN 2002.). To je vjerojatno zbog nepotpunog suzbijanja isprekidanih perifernih upalnih procesa, kao i zbog same činjenice da NSPUL djeluju samo na određene aspekte komplicirane nociceptivne obrade (LASCELLES i sur. 2008.). NSPUL mogu poboljšati pokretljivost mačaka s OA (GUNEV i sur. 2008. ; LASCELLES i sur. 2007.), međutim imaju uski terapijski indeks te mogu uzrokovati brojne gastrointestinalne, jetrene i bubrežne nuspojave (MONTEIRO i sur. 2019.).

### **5.2.1. NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI (NSPUL)**

Primjena NSPUL-a za ublažavanje boli kod OA tradicionalno je uporište farmakološkog liječenja OA (LASCELLES i sur. 2008.). Riječ je o derivatima slabih kiselina od kojih se većina dobro apsorbira iz probavnog sustava pri čemu hrana nema znatan utjecaj na njihovu bioraspoloživost (SANDERSON 2009.). Uglavnom se izlučuju putem bubrega glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom, ali gotovo svi se djelomično izlučuju i putem žuči, uz reapsorpciju u crijevu, zbog čega kod uznapredovale bubrežne ili jetrene bolesti može doći do povišenja njihove koncentracije te posljedično povećanog rizika od nuspojava (SANDERSON 2009.). Terapijsko djelovanje temelji im se na inhibiciji sinteze prostaglandina blokadom ciklooksigenaze (COX) u ciklusu arahidonske kiseline (AA). Ta inhibicija je reverzibilna nakon prestanka korištenja NSPUL-a (MIMICA- MATANOVIĆ

2014.). Gotovo svi klasični NPUL-ovi inhibiraju oba dva izoforma ciklooksigenaze- COX-1 i COX-2 (LEES 2005.). Inhibicija COX-1 izaziva toksične učinke, a inhibicija COX-2 terapijske. COX-1 klasificiran je kao enzim prisutan u većini tkiva te je odgovoran za sintezu zaštitnih prostaglandina u gastrointestinalnom i vaskularnom sustavu, te za sintezu tromboksana u trombocitima. COX-2 klasificiran je kao inducibilni enzim odgovoran za sintezu prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) u trombocitima. Značajno je povišen na mjestima upale te potiče produkciju protuupalnih medijatora (LEES 2005.). Prostaglandini nastali u ciklusu AA osim što potpomažu upalu, također povećavaju vaskularnu permeabilnost i potenciraju učinke histamina, bradikininina , serotonina te ostalih biomedijatora upale ( MACPHAIL 2000.).



**Slika 7.** Ciklooksigenazni put arahidonske kiseline (COX-1 = ciklooksigenaza 1, COX-2 = ciklooksigenaza 2)

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

Određeni broj znanstvenika smatra kako NSPUL imaju značajan negativni učinak na hrskavični matriks što uzrokuje ubrzanje propadanja zglobne hrskavice osteoartritičnih zglobova, čime ubrzavaju i samu bolest za koju se najčešće i propisuju (HAUSER 2010.). Oni su mišljenja da upala koja se odvija pomoću PGE<sub>2</sub> nakon ozljede zgloba zapravo predstavlja pokušaj imunološkog sustava da popravi nastalu štetu. Korištenjem NSPUL lijekova inhibiraju se reparativni mehanizmi zgloba što u konačnici može rezultirati ubrzavanjem degenerativnih osteoartritičnih procesa. Upravo radi toga, preporučeno je da u pacijenata sa osteoartritisom NSPUL lijekove treba koristiti u najnižim učinkovitim dozama, te ukoliko je moguće, koristiti ih što kraće vrijeme (HAUSER 2010.).

Budući da prostagandini imaju značajnu ulogu u fiziološkim funkcijama, inhibicijom njihove sinteze, tumače se i brojne nuspojave NSPUL. Najčešće i najvažnije su gastrointestinalne koje čak mogu dovesti i do ulkusa, krvarenja i perforacija. Bubrežne nuspojave su rjeđe, ali mogu biti i češće ukoliko je već prisutna patologija (MCHPAIL i sur. 1998.). U starijih pasa NSPUL lijekovi pripisuju se s oprezom zbog mogućeg postojećeg oštećenja jetara i bubrega (MCPHAIL i sur. 1998. ; BORGES i sur. 2013.). U gravidnih kuja potrebno je procijeniti rizik i dobit, a najbolje ih je izbjegavati, poglavito pri kraju gravidnosti zbog mogućeg produljenja porođaja. U pacijenata sa oštećenjem bubrega i jetre dozu treba smanjiti za 25-50 % te je potrebno kontrolirati jetrene i bubrežne funkcije (MCPHAIL i sur. 1998. ; BORGES i sur. 2013.). Nužno je da vlasnici budu informirani o potencijalnim nuspojavama te savjetovani da prestanu primjenjivati lijek ukoliko se razviju znakovi potencijalne toksičnosti. Preporučuje se smanjivanje doze lijeka dodavanjem analgetika drugog razreda, primjerice amantadina ili gabapentina (PIIRAINEN 2013.).

Zaključno činjenici da samostalno liječenje NSPUL lijekovima ne pruža dostatno olakšanje bolova, u zajedničku kombinaciju ulaze pomoćni analgetici kao što su amantadin i gabapentin, čija će učinkovitosti biti detaljnije obrađena u nastavku.

#### **5.2.1.1 KLASA PIPRANT**

Ova protuupalna sredstva ne suzbijaju COX, već ometaju EP4 receptor, odnosno prostaglandinski receptor koji sudjeluje u stvaranju boli. Trenutno je na tržištu samo jedan piprant pod nazivom Grapiprant (BROOKS 2001.).

Mačke su iznimno osjetljive na ove lijekove budući da ih njihova jetra obrađuje izuzetno sporo (BROOKS 2001.). Životinje pogođene značajnom jetrenom, bubrežnom ili gastrointestinalnom bolešću, imaju na raspolaganju brojne druge mogućnosti za upravljanje boli povezane s OA (LASCELLES i sur. 2008.).

### **5.2.2. ANALGETICI**

Potaknuti kliničkim iskustvom i revizijom eksperimentalnih studija očito je da NSPUL ne pružaju adekvatno olakšanje boli psima sa OA. Stoga se preporučuje da se liječenju pasa pristupi istom strategijom kao i u liječenju ljudi, gdje se u kombinaciji sa NSPUL koriste pomoćni analgetici (LASCELLES i MAIN 2002.).

#### ***Tramadol***

Riječ je o centralno djelujućem analgetiku, odnosno sintetskom opiodu koji se koristi za liječenje boli u pasa. Tramadol inhibira ponovnu pohranu serotonina i prihvata norepinefrina čime pojačava inhibicijske učinke na prijenos boli u leđnoj moždini (BABIĆ- NAGLIĆ 2014.). Postao je popularan u veterini zbog poprilično male prisutnosti gastrointestinalnih i kardiovaskularnih nuspojava kod dugotrajnije primjene. Najčešće se koristi kao pomoćna terapija NSPUL-a (JOHNSTON i sur. 2008.). Tramadol, lijek koji se obično koristi u veterinarskoj medicini, nedavno se pokazao neučinkovitim za liječenje osteoartritisnih bolova kod pasa (BUDSBERG 2018.). To otkriće zapravo ne čudi jer su opioidni učinci tramadola kod pasa minimalni (KUKANICH i PAPICH 2004.). S druge strane, gabapentin i amantadin imaju znatno veći potencijal od tramadola za učinkovito liječenje kronične boli povezane sa OA zbog svojih mehanizama djelovanja (KUKANICH i COHEN 2011.).

Temeljem navedenog, tramadol može pružiti blagu analgeziju koja bi imala dodatnu učinkovitost u multimodalnom protokolu zbog uloge tramadola kao inhibitora serotonina i noradrenalina, modulacijom silaznog inhibitornog puta boli (BUDSBERG 2018.).

### **5.2.3. ANTIEPILEPTICI**

Antiepileptici se koriste za liječenje kroničnih bolnih stanja. Mehanizam njihova djelovanja temelji se na smanjenju o kalciju ovisnog otpuštanja neurotransmitora, kao što je glutamat (MEASE i sur. 2011.). Mease i suradnici došli su do zaključka da antiepileptici imaju značajan utjecaj u smanjenju boli kod OA, a njihov učinak neovisan je o njihovom antidepressivnom djelovanju (MEASE i sur. 2011.).

Lijekovi s centralnim djelovanjem mogli bi se u budućnosti primjenjivati u liječenju kronične boli kod bolesnika s OA kao i ostalih kroničnih bolnih stanja (MEASE i sur. 2011.).

## 6. O AMANTADINU, SPOZNAJE I PODATCI

Riječ je o lijeku koji je u humanoj medicini 1963. godine prvi put prepoznat kao antivirusno sredstvo (DAVIES i sur. 1964.), a kasnije je utvrđeno da je veoma koristan u liječenju Parkinsonove bolesti te umora povezanog sa multiplom sklerozom (SCHWAB i sur. 1972. ; SCHWAB i sur. 1969.). Danas, njegova upotreba uglavnom se temelji na činjenici da inhibira takozvani N-metil-D- aspartat (NMDA) receptor, receptor živčanog sustava koji se može vezati za neurotransmitere poput glutamata ili aspartata čime se stvara osjećaj kronične boli prisutne kod OA (JOHNSTON i sur. 2008.; RYCHEL 2010.). Naime, njegov mehanizam vrlo je sličan mehanizmu Ketamina (LASCELLES i sur. 2008.).

Ketamin je nekompetitivni antagonist NMDA receptora koji se veže za ionski kanal između podjedinica receptora te blokira ulazak u stanicu različitih iona, prvenstveno kalcija (QUIBELL i sur. 2011. ; MADDISON i sur. 2008.). S obzirom da je nekompetitivni antagonist, blokira receptor u otvorenom stanju (QUIBELL i sur. 2011.). U kanalu Ketamin ostaje i nakon disocijacije glutamata s podjedinice NMDA, čak i nakon što se kanal prevede u zatvorenu konformaciju, što izaziva produljenu blokadu kako fiziološke, tako i patološke funkcije receptora (SLEIGH i sur. 2014.). Primijećeno je da Ketamin utječe na naponom kontrolirane kalcijeve kanale, opioidne receptore, monoaminske i muskarinske receptore, te receptore  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionske kiseline (AMPA), koje se u mehanizmu Ketamina smatra i najvažnijima. On uzrokuje disocijativnu anesteziju, točnije funkcijsku disocijaciju između talamoneokortikalnog i limbičkog sustava koju karakteriziraju analgezija i amenzija s gubitkom svijesti ili bez nje (MION i VILLEVIEILLE 2013.).

Vežanjem glutamata i aspartata na NMDA receptor, poticaj koji u normalnim uvjetima nije bolan, postaje bolan (BROOKS 2008.). Kako stimulacija NMDA receptora stvara osjećaj boli, „gašenje“ tog receptora od iznimne je važnosti u liječenju kronične boli koja se javlja kod OA (RYCHEL 2010.). Amantadin naizgled potiče NMDA receptore da zauzmu zatvorene konformacije, a njegove interakcije s NMDA receptorom čine ga izrazito učinkovitim u inhibiranju NMDA odgovora tijekom dugotrajnih depolarizacija koje prate neurološke poremećaje, poput onih koje mogu nastati kod kronične boli (BLANPIED i sur. 2005.). Isto tako, može smanjiti središnju senzibilizaciju, smanjiti toleranciju na opioide kod nekih bolesnika te pojačava učinke NSPUL-a, gabapentina i opioida (LASCELLES i sur. 2008.). Amantadin se koristi kao dodatak analgetiku pošto ne djeluje izravno na kontrolu boli,

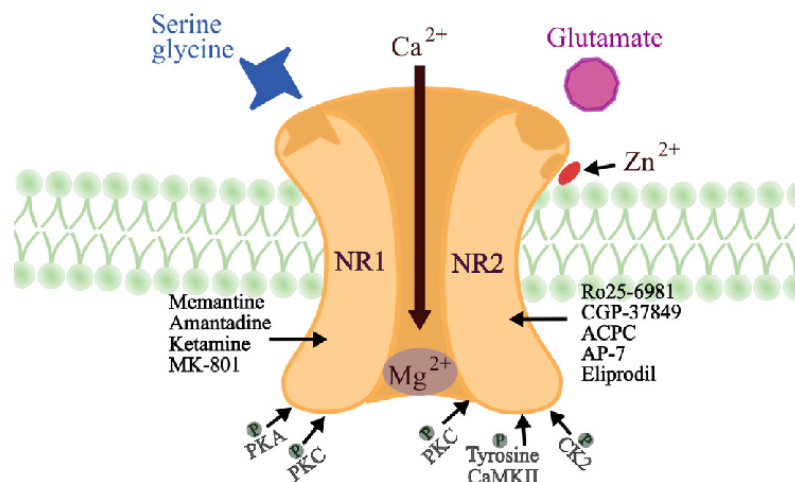
već „resetira“ receptore leđne moždine, čime omogućuje ostalim analgeticima veću učinkovitost (JOHNSTON i sur. 2008. ; PLUMB 2011.).

U pasa s osteoartritičnom boli rezistentnom na NSPUL, funkcija se značajno poboljšala dodatkom amantadina (LASCELLES i sur. 2008.). Poboljšana funkcija posljedica je ublažavanja boli. Zaključno tome, amantadin može biti korisna pomoćna terapija za liječenje pasa i mačaka sa OA boli (LASCELLES i sur. 2008.).

Amantadin je lijek koji se uglavnom dobro podnosi te se može koristiti za smanjenje fenomena pojačane podražljivosti kralježničke moždine u stanjima kronične boli, što većina pacijenata doživljava kao rezultat dugotrajne, neliječene boli (RYCHEL 2010.). Amantadin je sinergičan s NSPUL lijekovima, no može se koristiti i sam za dugotrajno liječenje boli (LASCELLES i sur. 2008.). U nekim slučajevima može uzrokovati uznemirenost ili poremećaj gastrointestinalnog trakta, ali se ipak u većini slučajeva dobro podnosi čak i kod gerijatrijskih pacijenata ( PLUMB 2005.). Amantadin ima veliku ulogu u kontroli boli jer središnja senzibilizacija, koja se često naziva i središnjom plastičnošću, može biti samostalna komponenta umjerene do jake i / ili nedovoljno liječene boli i glavna je komponenta u razvoju neuropatske boli ( ADRIAN i sur. 2017.). Stoga, prvi izbor za poznato oštećenje živaca trebao bi biti gabapentin, dok kod bolova koji su iznenada gori od očekivanih, a bez ostalih znakova pogoršanja bolesti, izbor bi trebao biti amantadin (PLUMB 2005.). Amantadin bi se trebao smatrati dijelom početne multimodalne terapije za svakog pacijenta koji ima umjerenu do jaku kroničnu bol te kao dodatak lijeku za one pacijente koji imaju pogoršanje kronične boli unatoč vjerojatno odgovarajućoj kontroli boli (LASCELLES i sur. 2008.).

Može se koristiti za liječenje artritisa, neurološke boli (bolesti diska), bolesti povezane s rakom (osteosarkom) (BROOKS 2008.).





**Slika 8.** NMDA receptor

( Izvor: <https://www.researchgate.net/profile/Gislaine-Reus/publication/289509878/figure/fig1/AS:614268214968360@1523464363674/NMDA-receptor-as-target-for-antidepressant-The-complex-NMDA-receptor-has-one-site.png>)

## 6.1. DOSADAŠNJE SPOZNAJE O UČINKU AMANTADINA U LIJEČENJU OA

Istraživanje koje je proveo Lascelles sa suradnicima 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 NSPUL terapiju (LASCELLES i sur. 2008.). Psi u navedenom istraživanju imali su OA koljena kao rezultat kranijalne križne patologije (INNES i BARR 1998.) ili kuka kao rezultat displazije kuka, a bolest je smatrana sekundarnim OA (CLEMENTS i sur. 2006. ; HAYS 2007.).

U istraživanju koje su proveli Shipley i suradnici uočeno je da je pokretljivost mačaka značajno poboljšana tijekom trodnevne terapije amantadinom u usporedbi s placebom. Amantadin je rezultirao znatno većim udjelom vlasnika koji su izvještavali da je uvelike poboljšana pokretljivost a time i kvaliteta života kod njihovih mačaka u odnosu na placebo liječenje (SHIPLEY i sur. 2020.). Ovakav ishod je u skladu s mehanizmom lijekova koji blokira prijenos NMDA te na taj način smanjuje alodiniju i hiperalgeziju povezanu s OA boli (RYCHEL 2010.). Navedeni rezultati podupiru uporabu amantadina kao lijeka za kontrolu OA bolova kod mačaka, šireći popis učinkovitih lijekova za ovo stanje (GUEDES i sur. 2018. ; MONTEIRO i sur. 2019. ; GRUEN i sur. 2016.). U ovom istraživanju, amantadin je korišten

kao monoterapija, umjesto kao dodatak drugom analgetiku. Vrlo je moguće da bi upotreba amantadina u kombinaciji s drugim lijekom omogućila otkrivanje veće promjene između skupina liječenja zbog sinergije lijeka (SHIPLEY i sur. 2020.). Nadalje, autori su zaključili da je amantadin povezan sa manje štetnih učinaka od tramadola i gabapentina za simptomatsko liječenje OA kod starijih mačaka (GUEDES i sur. 2018.). Rezultati ovog istraživanja sugeriraju potencijalnu korist amantadina kod mačaka s OA, na što ukazuju poboljšanja u mobilnosti i kvaliteti života koje percipiraju njihovi vlasnici. Opaženi su minimalni štetni učinci, a povraćanje se javilo i u amantadinu i u placebo skupinama liječenja. Buduće, veće studije potrebne su kako bi se potvrdili rezultati ovog istraživanja (SHIPLEY i sur. 2020.).

Autori Fernando i ostali istraživanjem koje su proveli na divovskim pandama oboljelim od OA, ustanovili su da su se klinički simptomi značajnu smanjili dodatkom amantadina karprofenu. Ovo istraživanje podupire prethodna otkrića u humanoj i veterinarskoj medicini da je multimodalna terapija učinkovitija u kontroli boli te da je amantadin pomoćno terapijsko sredstvo koje vrijedi uzeti u obzir kod upravljanja kroničnom boli povezane sa OA ( FERNANDO i sur. 2016.).

Nažalost, nedostaje studija o liječenju kronične boli bilo kojim lijekom ili modalitetom kod veterinarskih pacijenata (SHIPLEY i sur. 2020.).

## **6.2. DOZA I NAČIN PRIMJENE**

Doziranje amantadina od 3-5 mg/ kg jednom dnevno obično se preporučuje u većini dostupne veterinarske literature. No, nedavno farmakokinetičko istraživanje kod hrtova sugerira da bi doziranje svakih 12 sati moglo biti racionalnije ( LAMONT 2008. ; LASCELLES i sur. 2008. ; KUKANICH 2013.).

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

Kod mačaka se primijenjivao u dozi od 5 mg/ kg jednom dnevno (SHIPLEY i sur. 2020.).

Budući da doprinos amantadina ublažavanju boli zapravo nije direktno analgezija, lijek se mora koristiti kao dio multimodalnog protokola s provjerenim i registriranim analgetskim lijekovima poput NSPUL-a, opioda i gabapentina (FERNANDO i sur. 2016.).

Kako bi se smanjila središnja komponenta senzibilizacije kronične boli, trenutno minimalno preporučeno trajanje liječenja u pasa je 21 dan (MOORE 2016.).

### **6.3. NUSPOJAVE**

Moguće nuspojave liječenja amantadinom su proljev, nadutost, i nemir (BROOKS 2008.). Predoziranje u ljudi rezultiralo je srčanim problemima (abnormalni ritam i visoki krvni tlak), kao i pojavom konvulzija i respiratornog distresa (BROOKS 2008.). Nuspojave tijekom liječenja amantadinom javile su se kod ukupno 7/11 mačaka i uglavnom su uključivale povraćanje i miran stav. Povraćanje se dogodilo kod 5/11 mačaka tijekom liječenja placebo, stoga je mala vjerojatnost da je amantadin glavni uzročni čimbenik (SHIPLEY i sur. 2020.).

Amantadin se povezuje s antikolinergijskim učincima, što uključuje suha usta, zadržavanje mokraće te povećani puls (BROOKS 2008.).

Za razliku od gabapentina, sedacija nije zabilježena kao nuspojava amantadina u pasa (LASCELLES i sur. 2008.) i mačaka (SIAO i sur. 2011.), ali je bila očita u liječenju depresije ljudi, rezistentne na druge lijekove (STRYJER i sur. 2003.).

### **6.4. INTERAKCIJE S DRUGIM LIJEKOVIMA**

Trimetoprim-sulfadiazin, kinidin (lijek za srce) i tiazidni diuretici mogu smanjiti izlučivanje amantadina, dajući višu razinu u krvi, čime pojačavaju djelotvornost amantadina (BROOKS 2008.). Ostali antikolinergijski lijekovi, poput antihistaminika, mogu pojačati antikolinergijske učinke amantadina što uključuje suhoću usta, poteškoće s mokrenjem te povećani puls (BROOKS 2008.).

### **6.5. KONTRAINDIKACIJE**

S obzirom da je ovaj lijek novost u veterini, mjere opreza koje su prisutne u humanoj medicini treba primjenjivati i u liječenju veterinarskih pacijenata. Stoga je nužan poseban

oprez kod pacijenata sa bolestima bubrega i jetre, kod pojave konvulzija, poremećaja u ponašanju te u gravidnih kuja i dojilja (BROOKS 2008.).

Amantadin ima uski terapijski raspon, što znači da je točno doziranje izuzetno važno kako bi se izbjegla njegova toksičnost (BROOKS 2008.).

## 6.6. SLIČNI LIJEKOVI

Ketamin, najčešće sastavni dio premedikacije, koristi se za ublažavanje akutne boli, a izvještaji iz humane medicine ukazuju na to da se također može koristiti za liječenje nekih oblika kronične boli (NIESTERS i sur. 2014.). Metadon, snažni opiod, također ima neke antagonističke učinke NMDA-a receptora ( AIYER i sur. 2018.).

## 6.7. DOSTUPNOST LIJEKA U HRVATSKOJ

Amantadin je u Hrvatskoj dostupan pod nazivom „Pk- Merz“ 100 mg obložene tablete te sadrži 100 mg amantadinsulfata. Primarno je indiciran za liječenje simptoma Parkinsonove bolesti kao što su rigor, tremor, hipokinezija i akinezija. U Hrvatskoj je prvi put odobren 12. studenoga 2008. godine. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet je Merz Pharmaceuticals GmbH. (HALMED)

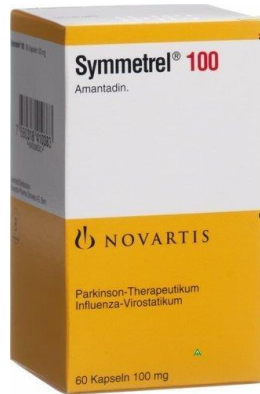


**Slika 9.** Pk- Merz 100 mg obložene tablete

( Izvor: <https://www.brookes.com.pk/wp-content/uploads/pk-merz.jpg> )

Amantadin je u Europi još poznat pod nazivima „Symmetrel“ kapsula (Novaartis), „Amantadin STADA“ tableta (Stada), „Amantadin-ratiopharm“ filmtableta (Ratiopharm),

„Amantadin AbZ“ filmltableta (AbZ), „Amantadin HEXAL“ filmltableta, „Amantadin AL“ kapsula ( Aliud pharma).



**Slika 10.** Symmetrel kapsule

(Izvor:

[https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fmedicalbrandnames.com%2Falzheimers-and-parkinsons%2Fsymmetrel.html&psig=AOvVaw2YgjCCf3sfE1U8uiVvCvCB&ust=1632147944384000&source=images&cd=vfe&ved=0CAsQjRxqFwoTCMipgIafi\\_MCFQAAAAAdAAAAABAD](https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fmedicalbrandnames.com%2Falzheimers-and-parkinsons%2Fsymmetrel.html&psig=AOvVaw2YgjCCf3sfE1U8uiVvCvCB&ust=1632147944384000&source=images&cd=vfe&ved=0CAsQjRxqFwoTCMipgIafi_MCFQAAAAAdAAAAABAD) )

## 7. O GABAPENTINU, SPOZNAJE I PODACI

Gabapentin je prisutan u humanoj medicini kao lijek koji ima antikonvulzivni i analgetski učinak. Mehanizmi njegovog djelovanja još uvijek nisu potpuno razjašnjeni (KUKANICH i COHEN 2011.). Odobren je od strane FDA agencije za upotrebu u postherpesnoj neuralgiji te za liječenje napadaja i određenih neuropatskih stanja boli u ljudi i životinja (CRAWFORD i sur. 1987. ; ROSNER i sur. 1996.). Ima minimalne izravne učinke na receptore gama- aminobutirne kiseline (GABA) (CHENG i CHIOU 2006.).

Radi se o derivatu neurotransmitera gama aminomaslačne kiseline koji blokira o naponu ovisne kalcijeve kanale (MOGHADDAM i sur. 2019.), čime smanjuje središnju senzibilizaciju ( GUY i sur. 2014.). Dodatno, može djelovati na blokadu natrijevih kanala i uklanjanje aktivnosti ektopičnog živca (GUY i sur. 2014.). Primarni mehanizam djelovanja je presinaptička inhibicija kalcijevih kanala (alfa-2- delta-1 podjedinice) i naknadni priljev kalcija, što dovodi do smanjenog oslobađanja ekscitacijskih neurotransmitera (slika) (LUO i sur. 2002. ; TAYLOR i sur.1998.).

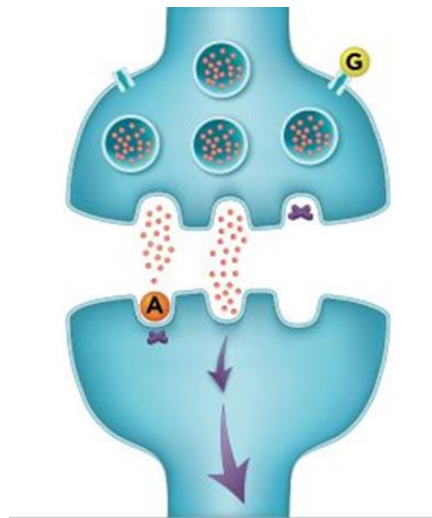
Gabapentin se veže na  $\alpha 2\delta$  podjedinicu naponskih kalcijevih kanala koji djeluju presinaptički kako bi se smanjilo oslobađanje ekscitacijskih neurotransmitera, a isto tako može povećati moždane koncentracije GABA-e ili antagonizirati AMPA ( amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kiselina) receptore (KUKANICH 2013.).

Iako je izvorno razvijen za liječenje epilepsije, gabapentin može pomoći u smanjenju boli povezane sa OA, što je otkriveno u nekoliko istraživanja provedenih na životinjama ( ADÃAES i sur 2015. ; GONG i sur. 2011.). Nadalje, učinkovit je u liječenju kronične boli u dijabetičkoj neuropatiji i fibromialgiji (MOORE i sur 2011. ; CALANDRE i sur. 2016.).

Preporučuje se koristiti kod pasa sa OA, no nažalost malo podataka je dostupno o njegovoj farmakokinetici, sigurnosti i djelotvornosti (GOVENDIR i sur. 2005. ; PLATT i sur. 2006. ; LAMONT 2008. ; CASHMORE i sur. 2009.). Stoga su Kukanich i suradnici proveli istraživanje kojem je u cilju bilo procijeniti farmakokinetiku gabapentina u klinički značajnim dozama.

Ovaj lijek izvrsna je opcija za dugoročno tretiranje bolova u pasa i mačaka sa OA jer je manji rizik od pojave nuspojava nego kod lijekova kao što su NSPUL (ROBERTSON 2008. ; MATHEWS 2008.). Iz načina i mjesta djelovanja gabapentina proizlazi da je posebice učinkovit u tretmanu za neurološku, odnosno kralježničnu bol, budući da mijenja način na

koji se bol prenosi u leđnoj moždini. Stoga, gabapentin treba primjenjivati kod bolesnika sa poznatom neuropatskom lezijom (primjerice ekstrudirani disk, ozljeda živca), sumnjom na neuropatsku leziju ili sa kroničnom boli koja se ne može kontrolirati NSPUL-ovima. Vrlo je koristan i u liječenju OA s obzirom na činjenicu da kronična bol uglavnom ima neuropatsku komponentu koja nije kontrolirana protuupalnim lijekovima ili opioidima. Uglavnom se kombinira s drugim lijekovima kao što su opiodi ili NSPUL, budući da pojačava njihove učinke (KUKANICH i COHEN 2011.).



**Slika 11.** Mjesta i način djelovanja gabapentina i amantadina na sinaptičkoj pukotini neurona. Tijekom depolarizacije kalcij ulazi u presinaptičku membranu, uzrokuje oslobađanje ekscitacijskih neurotransmitera. Gabapentin(G) blokira priljev kalcija; prekida oslobađanje neurotransmitera. Amantadin (A) antagonizira NMDA receptor na postsinaptičkoj strani rascjepa, blokirajući tako prijenos signala boli s tih receptora. Obje ove akcije smanjuju broj impulsa boli iz leđne moždine u mozak.

(Izvor : <https://todaysveterinarypractice.com/wp-content/uploads/sites/4/2018/10/T1811F01Fig02.jpg>)

Gabapentin se koristi u slučaju kroničnog artritisa, boli povezane s karcinomom, hiperalgezije ili alodinije. Nadalje, koristi se za liječenje napadaja, anksioznosti i idopatske epilepsije kod pasa i mačaka (KUKANICH i COHEN 2011.).

## 7.1. DOSADAŠNJA ISTRAŽIVANJA I SAZNANJA O GABAPENTINU

Kukanich i suradnici su proveli istraživanje kojem je glavni cilj bio procijeniti farmakokinetiku gabapentina kod pasa u klinički značajnim dozama. Istraživanje je obuhvatilo zdrave hrtove u dobi od 1.5 do 3 godine i teške 25-42 kg. Njime je utvrđeno da bi doza od 10-20 mg/ kg gabapentina svakih 8 sati održalo koncentraciju od 2 lg/ ml u plazmi kod pasa. Zaključno, gabapentin se brzo apsorbirao i eliminirao kod pasa, stoga su potrebne više doze dnevno kako bi se održale ciljane koncentracije u plazmi (KUKANICH i COHEN 2011.).

Istraživanje koje su proveli Moghaddam i suradnici imalo je za cilj procijeniti učinkovitost gabapentina u usporedbi s duloksetinom u smanjenju boli kod bolesnika s OA koljena. U tom istraživanju jedna skupina pacijenata primala je duloksetin u dozi od 30 mg, druga gabapentin u dozi od 300 mg, a treća acetaminofen u dozi od 1000 mg dnevno. Nakon dva tjedna doza je povećana za duplo. Skupine gabapentina i duloksetina imale su značajno niže VAS ( *eng. visual analogue scale*) boli u usporedbi s acetaminofenom. U prvom mjesecu nakon liječenja, skupina s duloksetinom imala je značajno niži ukupan WOMAC ( *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis questionnaire*) u usporedbi s gabapentinom. Autori Moghaddam i suradnici zaključili su da učinci duloksetina započinju od prvih tjedana liječenja, no gabapentinu trebaju tri mjeseca da pokaže svoju potpunu učinkovitost. To ukazuje na to da se duloksetin čini boljim izborom kod pacijenata s težim oblikom kojima je potrebno rano ublažavanje boli. U slučaju liječenja gabapentinom, potreban je dodatni lijek, poglavito u prvom mjesecu dok se ne pojave učinci gabapentina (MOGHADDAM i sur. 2019.).

Isto tako, otkrili su da i gabapentin i duloksetin imaju slične i prihvatljive učinke na smanjenje boli i poboljšanje funkcije u pacijenta s OA koljena na kraju trećeg mjeseca liječenja. Dok učinci duloksetina započinju od prvih tjedana, djelotvornost gabapentina započinje postupno, a najbolja je na kraju trećeg mjeseca liječenja. (MOGHADDAM i sur. 2019.).

U eksperimentalnim modelima, Adaes i suradnici primijetili su da je upotrebom gabapentina izrazito poboljšana reakcija na bol u periodu od 6 tjedana (ADÆES i sur. 2015.). Nadalje, Gong i suradnici zaključili su da gabapentin može biti koristan u liječenju boli izazvane OA. (GONG i sur. 2011.). Vonsy i suradnici također su primijetili da gabapentin



poboljšava liječenje boli kroz neuronske puteve te se zato može koristiti za liječenje bolesnika s OA ( VONSY i sur. 2009.). Sofat i suradnici su izvijestili o značajnom smanjenju boli i poboljšanju fizičke funkcije nakon 13 tjedana liječenja pregabalinom u usporedbi s placebom i duloksetinom. (SOFAT i sur. 2015.) Nedavno su tramadol i gabapentin pokazali obećavajuće rezultate u poboljšanju pokretljivosti i kvalitete života u gerijatrijskoj skupini mačaka s OA (GUEDES i sur. 2018.).

Istraživanjem kojim se ispituje učinkovitost gabapentina u gerijatrijskoj populaciji mačaka sa OA utvrđena je niža aktivnost s gabapentinom, unatoč poboljšanju kretanja ( GUEDES i sur. 2018.). Sedativni učinci gabapentina kod mačaka (PANKRATZ i sur.2018.; VAN HAAFTEN i sur. 2017.) vjerojatno su pridonjeli smanjenju broja aktivnosti u toj studiji.

Štoviše, Wagner i suradnici nisu pronašli razliku između gabapentina i placeba kako bi se smanjila potreba za postoperativnim opioidima u bolesnika koji su podvrgnuti amputaciji prednjih udova (WAGNER i sur. 2010.). Aghighi i suradnici nisu pronašli razliku u gabapentinu u usporedbi s placebom u liječenju postoperativne boli nakon ekstruzije intervertebralnog diska (AGHIGHI i sur. 2012)

Utvrđeno je da perioperativnom primjenom gabapentina od 10 mg/kg neposredno prije operacije mastektomije te svakih 12 sati nakon operacije tijekom 3 dana, značajno se smanjila postoperativna potreba za opioidima. Sugerira se da središnja neuralna senzibilizacija igra veoma važnu ulogu ne samo u kroničnim stanjima boli, poput neuropatske boli, već i u postoperativnoj boli (CROCIOLLI i sur. 2016.).

Činjenica da su sve tri studije koristile učestalost doziranja svakih 12 sati može objasniti mješovite rezultate jer su prethodne farmakokinetičke studije sugerirale da je odgovarajuće doziranje 10-12 mg/kg svakih 8 sati kod pasa ( RADULOVIC i sur. 1995. ; KUKANICH i COHEN 2011.).

U istraživanju koje se provodilo na psima s Chiari- malformacijama i siringomijelijom, rezultati u poboljšanju kvalitete života bili su bolji u pasa koji su primali gabapentin nego u pasa koji su primali topiramet (PLESSAS i sur. 2015.).

Iako je vjerojatno da gabapentin djeluje učinkovito protiv neuropatske boli na temelju podataka iz literature humane medicine, potrebne su daljnje kontrolirane studije u okvirima veterinarske medicine kako bi se podrobnije razumjela uloga gabapentina u upravljanju neuropatskom boli u veterinarskih pacijenata (MOORE 2016.).

## 7.2. DOZA I NAČIN PRIMJENE

Gabapentin se primijenjuje peroralno, u dozi od 10 do 20 mg/ kg, svakih 8 sati (KUKANICH i COHEN 2011.).

Kako bi se sedacija u pasa ili mačaka svela na najmanju moguću mjeru, gabapentin se može započeti s malim dozama te se polako povećavati do učinkovite doze za svakog pojedinog pacijenta. Najbolje je doziranje svakih 8 sati, no za dugotrajno liječenje ili kod životinja s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega, doziranje dva puta dnevno može biti prikladnije ( RADULOVIC i sur. 1995. ; WOLLMER i sur. 1986.). Budući da je gabapentin vrlo siguran, doze se s vremenom mogu povećavati dokle god bolest nije stavljena pod kontrolu (RYCHEL 2010.).

Nažalost, gabapentin se vrlo često zanameruje pošto ima reputaciju dugotrajnog početka djelovanja i / ili neučinkovitosti. Te karakteristike mogu biti posljedica neadekvatnog doziranja (KUKANICH i COHEN 2011.).

Nakon oralne primjene, gabapentin se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta putem sustava L-aminokiselina, koji je zasićen, što znači da se povećanjem doze gabapentina koncentraciju u serumu ne povećava linearno. U ljudi, dok se doza povećava s 900 na 3600 mg na dan, bioraspoloživost gabapentina pada sa 60 posto na 33 posto (BOCKBRADER i sur. 2010.). Isti farmakokinetički fenomen javlja se i kod pasa (KUKANICH i COHEN 2011.) i mačaka (SIAO 2010.). Iz te spoznaje proizlazi činjenica da doze koje pružaju serumske koncentracije gabapentina primjerene analgeziji mogu biti veće i varijabilnije među pacijentima nego što se smatralo. Nedavno je zabilježeno da se u pasa mogu primjenjivati i doze do 50 mg/ kg (KUKANICH i COHEN 2011.).

Farmakokinetika za pse (KUKANICH i COHEN 2011.) i mačke (SIAO 2010.) ukazuje da će biti potrebna primjena gabapentina svakih 6 do 8 sati, kako bi se osigurale serumske koncentracije gabapentina odgovarajuće za analgeziju.

### **7.3. NUSPOJAVE**

Nuspojave lijeka zabilježene su u 18 % pasa koji su primali gabapentin. Nuspojave su uključivale suhoću usta u 5 slučajeva, pospanost u 2 i umor u 2 slučaja. Većina tih komplikacija bila je zanemariva i nisu rezultirale prekidom liječenja kod bilo kojeg pacijenta (MOGHADDAM i sur. 2019.).

Primarna nuspojava, no i ne nužno štetan učinak terapije gabapentinom kod pasa i mačaka je sedacija (RYCHEL 2010.). Sedacija kao nuspojava obično je povezana s dozom i uglavnom se ublažava samim smanjenjem doze. Sedacija je češća u pacijenata koji primaju druge sedativne lijekove, primjerice Tramadol. Ataksija i slabost ovisne o dozi mogu se javiti u starijih pacijenata sa smanjenom mišićnom snagom (RYCHEL 2010.).

U štakora, mačaka i ljudi gabapentin se primarno izlučuje putem bubrega, a u pasa se metabolizira u jetri (VOLLMER i sur. 1986.). Sukladno tome, gabapentin se brže akumulira, a time i štetni učinci brže nastupaju, kod pasa i mačaka s bubrežnom bolešću, te u pasa sa bolestima jetre. Stoga se tim bolesnicima preporučuje niža početna doza te sporije povećanje doze (KUKANICH i COHEN 2011.; SIAO 2010.).

Gabapentin može uzrokovati nedostatak kalcija, vitamina D, vitamina B1 i folata, od kojih su neki sastavni dio za popravak živaca čime se može usporiti vrijeme oporavka (RYCHEL 2010.).

### **7.4. SLIČNI LIJEKOVI U OVOJ KLASI (ANTIKONVULZIVI) KOJI SE KORISTE ZA UBLAŽAVANJE BOLI**

Pregabalin je odobren od strane FDA za liječenje brojnih sindroma neuropatske boli u ljudi. Doziranje od 1 do 2 mg/kg p.o. svakih 12 sati podržavaju farmakokinetičke studije na psima (SALAZAR i sur. 2009.) i mačkama (ESTEBAN i sur. 2018.). Gabapentin se koristi i za modificiranje ponašanja, poglavito kod mačaka, prije stresnih događaja kao što su odlasci kod veterinara (VAN HAAFTEN i sur. 2017.). U tom slučaju primjenjuju se u dozi od 50 do 150 mg/kg po najmanje 2 sata prije izlaganja stresu.

## 7.5. DOSTUPNOST LIJEKA U HRVATSKOJ

Gabapentin je u Hrvatskoj dostupan u obliku kapsula od 100, 300 te 400 mg gabapentina pod nazivom „Katena“, Belupo. Primarno je indiciran za liječenje epilepsije i periferne neuropatske boli kao što je dijabetička neuropatija te postherpetična neuralgija. U Hrvatskoj je prvi put registriran 30. kolovoza 2004. godine. (HALMED)



**Slika 12.** Katena 300 mg

(Izvor : [https://extrapharmacy.ru/image/cache/catalog/rusmed/products/catena\\_en\\_ExPh-500x500.jpg](https://extrapharmacy.ru/image/cache/catalog/rusmed/products/catena_en_ExPh-500x500.jpg) )

Lijek je dostupan i u obliku tvrdih kapsula od 300 i 400 mg te filmom obloženih tableta od 600 i 800 mg pod nazivom „Neurontin“, Pfizer (HALMED)



**Slika 13.** Neurontin 300 mg

(Izvor: <https://www.getlegal.com/wp-content/uploads/2020/12/Neurontin.jpg> )

Gabapentin je u Europi još poznat pod mnogim nazivima, uključujući „Gabapentin Glenmark“ filmom obložene tablete i kapsule ( Glenmark), „Gralise“ 300 i 600 mg tablete (Almatica Pharma), „Gabapentin“ 100 mg kapsule (Sandoz)



**Slika 14.** Gralise 300 mg i 600 mg

## 8. ZAKLJUČCI

1. Osteoartritis (OA) je kronično, progresivno, degenerativno upalno patološko stanje zglobova.
2. Bol povezana s OA smatra se kroničnom boli, povezana sa senzornim smetnjama prisutnim u neuropatskoj boli.
3. NSPUL lijekovi ne pružaju potpuno ili dostatno ublažavanje boli kod pasa s OA
4. Korištenjem NSPUL lijekova inhibiraju se reparativni mehanizmi zgloba što može rezultirati ubrzavanjem degenerativnih osteoartitičnih procesa.
5. Liječenju OA pristupa se multimodalnim pristupom, odnosno kombinacijom više lijekova s različitim načinima djelovanja.
6. Amantadin ima značajnu ulogu u kontroli neuropatske boli u pasa neutraliziranjem središnje senzibilizacije inhibicijom NMDA receptora.
7. Gabapentin je učinkovit u tretmanu neurološke osobito kralježnične boli u pasa jer ometa i mijenja način prijenosa boli u leđnoj moždini.
8. Amantadin i gabapentin imaju sinergistički učinak s NSPUL lijekovima, posebice tijekom dugotrajnog liječenja kronične boli uzrokovane OA.
9. Amantadin i gabapentin su učinkoviti lijekovi u liječenju OA u pasa jer kronična bol ima i neuropatsku komponentu koja nije uspješno kontrolirana protuupalnim lijekovima ili opioidima.
10. Amantadin i gabapentin trebali bi postati sastavni dio protokola multimodalnog pristupa liječenju OA u pasa.

## 9. LITERATURA

1. ADÃES, S., J. FERREIRA-GOMES, M. MENDONÇA, L. ALMEIDA, J. M. CASTRO-LOPES, F. L. NETO (2015): Injury of primary afferent neurons may contribute to osteoarthritis induced pain: an experimental study using the collagenase model in rats. *Osteoarthr. Cartil.* 23, 914–924.
2. ADRIAN, D., M. PAPICH, R. BAYNES, J. MURRELL, B. D. LASCELLES (2017): Chronic maladaptive pain in cats: a review of current and future drug treatment options. *Vet. J.* 230, 52-61.
3. S. A. AGHIGHI, A. TIPOLD, M. PIECHOTTA, P. LEWCZUK, S. B. KASTNER (2012): Assessment of the effects of adjunctive gabapentin on postoperative pain after intervertebral disc surgery in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 39, 636–646.
4. AIYER, R., N. MEHTA, S. GUNGOR, A. GULATI (2018): A systematic review of NMDA receptor antagonists for treatment of neuropathic pain in clinical practice. *Clin. J. Pain* 34, 450-467.
5. ALLEN, P. I., M. G. CONZEMIUS, R. B. EVANS, K. KIEFER (2017): Correlation between synovial fluid cytokine concentration and limb function in normal dogs and in dogs with lameness from spontaneous osteoarthritis. *Vet. Surg.* 48, 770-779.
6. BABIĆ-NAGLIĆ, Đ. (2014): Liječenje mišićno-koštane boli. *Medicus* 2, 111-116.
7. BARON, R. (2006): Mechanisms of disease: neuropathic pain - a clinical perspective. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2, 95-106.
8. BERGOVEC, M., B. PAPA, A. LOVRENČIĆ-HUZJAN (2008): Bol. U: *Interna medicina*. (Jakšić, B., Ž Reiner, B. Vucelić, ur.). Naklada Ljevak. Zagreb. str. 81-87.
9. BIELEN, I. (2006): Patofiziologija neuropatske boli. U: *Neuropatska bol: patofiziologija, dijagnostika i liječenje*. (Fingler B., M. Braš, ur.). Grafika d.o.o. Osijek. str. 35-45.
10. BINDAWAS, S. M. , V. VENNU, S. ALSNIH (2015) : Differences in health related quality of life among subjects with frequent bilateral or unilateral knee pain: data from the Osteoarthritis Initiative study. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* 45, 128–136.
11. BLAND, S. D. (2015): Canine osteoarthritis and treatments: a review. *Vet. Sci. Dev.* 5, 84–89.

12. BLANPIED, T. A., R. J. CLARKE, J. W. JOHNSON (2005): Amantadine inhibits NMDA receptors by accelerating channel closure during channel block. *J. Neurosci.* 25, 3312–3322.
13. BOCKBRADER, H. N., D. WESCHE, R. MILLER, S. CHAPEL, N. JANICZEK, P. BURGER (2010): A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin. Pharmacokinet.* 49, 661-669.
14. BOLDT, I., I. ERIKS-HOOGLAND, M. W. BRINKHOF, R. DE BIE, D. JOGGI, E. VON ELM (2014): Non-pharmacological interventions for chronic pain in people with spinal cord injury. *Cochrane Database Syst. Rev.* 11, doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009177.pub2>.
15. BONNET, C. S., D. A. WALSH (2005): Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 44, 7-16.
16. BORGES M., R. MARINI FILHO, C. B. LAPOSY, P. T. GUIMARÃES-OKAMOTO, M. P. CHAVES, A. N. VIERA, A. MELCHERT (2013): Nonsteroidal anti-inflammatory therapy: Changes on renal function of healthy dogs. *Acta. Cir. Bras.* 28, 842-847.
17. BRADLEY, L. A. (2004): Recent approaches to understanding osteoarthritis pain. *J. Rheumatol. Suppl.* 70, 54-60.
18. BROOKS WENDY, DVM, DABVP (2001): Medications for Degenerative Arthritis in Dogs and Cats (Izvor: <https://veterinarypartner.vin.com/doc/?id=4951467&pid=19239> )
19. BROOKS WENDY, DVM, DABVP (2008) : Amantadine (Izvor: <https://veterinarypartner.vin.com/doc/?id=4952766&pid=19239> )
20. BUDSBERG, S. C., S. A. JOHNSTON, P. D. SCHWARZ, C. E. DECAMP, R. CLAXTON (1999): Efficacy of etodolac for the treatment of osteoarthritis of the hip joints in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 214, 206–210.
21. BUDSBERG, S. C., J. W. BARTGES (2006): Nutrition and osteoarthritis in dogs: does it Help? *Vet. Clin. Small Anim.* 36, 1307-1323.
22. BUDSBERG, S. C., B. T. TORRES, S. A. KLEINE, G. S. SANDBERG, A. K. BERJESKI (2018): Lack of effectiveness of tramadol hydrochloride for the treatment of pain and joint dysfunction in dogs with chronic osteoarthritis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 252, 427-432.



23. CALANDRE, E. P., F. RICO-VILLADEMOROS, M. SLIM (2016) : Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert. Rev. Neurother.* 16, 1263–1277.
24. CASHMORE, R. G., T. R. HARCOURT-BROWN, P. M. FREEMAN, N. D. JEFFERY, N. GRANGER (2009): Clinical diagnosis and treatment of suspected neuropathic pain in three dogs. *Aust. Vet. J.* 87, 45–50.
25. CHARNI-BEN, T. N., P. GARNERO (2007): Monitoring cartilage turnover. *Curr. Rheumatol. Rep.* 9, 16-24.
26. CHENG, J. K., L. C. CHIOU (2006): Mechanisms of the antinociceptive action of gabapentin. *J. Pharmacol. Sci.* 100, 471–486.
27. CLEMENTS, D. N., S. D. CARTER, J. F. INNES, W. E. R. OLLIER (2006): Genetic basis of secondary osteoarthritis in dogs with joint dysplasia. *Am. J. Vet. Res.* 67, 909–918.
28. COHEN, S. P., J. MAO (2014): Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *Br. Med. J.* 348, doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f7656>.
29. COOK, J. L., J. T. PAYNE (1997): Surgical treatment of osteoarthritis. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 27, 931-944.
30. CRAWFORD, P., E. GHADIALI, R. LANE, L. BLUMHARDT, D. CHADWICK (1987): Gabapentin as an antiepileptic drug in man. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 50, 682–686.
31. CROCIOLLI, G. C., R. N. CASSU, R. C. BARBERO, T. L. ROCHA, D. R. GOMES, G. M. NICACIO (2015): Gabapentin as an adjuvant for postoperative pain management in dogs under-going mastectomy. *J. Vet. Med. Sci.* 77, 1011–1015.
32. DAVIES W. L., R. R. GRUNERT, R. F. HAFF, J. W. MCGAHEN, E. M. NEUMAYER, M. PAULSHOCK, J. C. WATTS, T. R. WOOD, E. C. HERMANN, C. E. HOFFMANN (1964): Antiviral activity of 1-adamantanamine (amantadine). *Science* 144, 862–863.
33. EGLOFF, C., T. HÜGLE, V. VALDERRABANO (2012): Biomechanics and pathomechanism of osteoarthritis. *Swiss. Med. Wkly.* 142:w13583. doi: <https://doi.org/10.4414/smw.2012.13583>.

34. EPSTEIN, M., I. RODAN, G. GRIFFENHAGE, J. KADRLIK, M. PETTY, S. ROBERTSON (2015) : AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 51, 67–84.
35. ESTEBAN, M. A., C. W. DEWEY, W. S. SCHWARK, M. RISHNIW, D. M. BOOTHE (2018): Pharmacokinetics of single-dose oral pregabalin administration in normal cats. *Front. Vet. Sci.* 20, 5:136. doi: <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00136>
36. FELSON, D. T. , R. C. LAWRENCE, P. A. DIEPPE, R. HIRSCH, C. G. HELMICK, J. M. JORDAN, R. S. KINGTON, N. E. LANE, M. C. NEVITT, Y. ZHANG, M. SOWERS, T. MCALINDON, T. D. SPECTOR, A. R. POOLE, S. Z. YANOVSKI, G. ATESHIAN, L. SHARMA, J. A. BUCKWALTER, K. D. BRANDT, J. F. FRIES (2000): Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann. Intern. Med.* 133, 635–646.
37. FERNANDO, N. , E. WU, C. KOU, P. MARTELLI, L. F. KHONG, K. LARSON (2016.): Management of osteoarthritis in a giant panda (*ailuropoda melanoleuca*) with multimodal therapy including amantadine sulphate. *J. Zoo Wildl. Med.* 47, 325-328.
38. FOX, S. M. (2002) : Pathophysiology of osteoarthritic pain. 1st World Orthopaedic Veterinary Congress, Munich. 85-87.
39. FOX, S. M. i D. MILLIS (2010): Multimodal Management of Canine Osteoarthritis. London, UK: Manson Publishing Ltd
40. FOX, S. M.(2013): Canine osteoarthritis & neurobiology. In: Proceedings from the Wester Veterinary Conference
41. FRANKLIN, S. P. , R. D. PARK, E. L. EGGER (2009): Metacarpophalangeal and metatarsophalangeal osteoarthritis in 49 dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 45, 112-117.
42. FREEDMAN, G. M. (2002): Chronic pain. Clinical management of common causes of geriatric pain. *Geriatrics* 57, 36–41.
43. GARNER, B. C., A. M. STOKER, K. KUROKI, R. EVANS, C. R. COOK, J. L. COOK (2011): Using animal models in osteoarthritis biomarker research. *J. Knee Surg.* 24, 251–264.
44. GILRON, I. , R. BARON, T. JENSEN (2015): Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.* 4, 532–545.

45. DE GRUTTOLA, V. G., P. CLAX, D. L. DEMETS, G. J. DOWNIG, S. S. ELLENBERG, L. FRIEDMAN, M. H. GAIL, R. PRENTICE, J. WITTES, S. L. ZEGER (2001): Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. Summary of a National Institutes of Health workshop. *Control Clin. Trials.* 22, 485-502.
46. GONG, K., W. SHAO, H. CHEN, Z. WANG, Z. J. LUO (2011): Rat model of lumbar facet joint osteoarthritis associated with facet-mediated mechanical hyperalgesia induced by intra-articular injection of monosodium iodoacetate. *J. Formos. Med. Assoc.* 110, 145–152.
47. GOVENDIR, M., M. PERKINS, R. MALIK (2005): Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent. *Aust. Vet. J.* 83, 602–608.
48. GRAZIO, S., D. BALEN (2009): Debljina: čimbenik rizika i prediktor razvoja osteoartritisa. *Liječ. Vjesn.* 130, 22-26.
49. GRAZIO, S., B. ČURKOVIĆ, D. BABIĆ-NAGLIĆ, B. ANIĆ, J. MOROVIĆ-VERGLES, T. VLAK, Z. GNJIDIĆ, MARTINOVIĆ, D. KALITERNA, S. NOVAK, T. KEHLER, M. HANIH (2010): Smjernice Hrvatskog reumatološkog društva za liječenje osteoartritisa kuka i koljena. *Reumatizam* 57, 36-47.
50. GRUEN, M. E., A. E. THOMSON, E. H. GRIFFITH, H. PARADISE, D. P. GEARING, B. D. X. LASCELLES (2016): A feline-specific anti-nerve growth factor antibody improves mobility in cats with degenerative joint disease-associated pain: a pilot proof of concept study. *J. Vet Intern. Med.* 30, 1138–1148.
51. GUEDES, A. G. P., J. M. MEADOWS, B. H. PYPENDOP, E. G. JOHNSON, B. ZAFFARANO (2018): Assessment of the effects of gabapentin on activity levels and owner-perceived mobility impairment and quality of life in osteoarthritic geriatric cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 253, 579–585.
52. GUEDES, A. G. P., J. M. MEADOWS, B. H. PYPENDOP, E. G. JOHNSON (2018): Evaluation of tramadol for treatment of osteoarthritis in geriatric cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 252, 565–571.
53. GUNEW, M. N. , V. H. MENRATH, R. D. MARSHALL (2008): Long-term safety, efficacy and palatability of oral meloxicam at 0.01– 0.03 mg/kg for treatment of osteoarthritic pain in cats. *J. Feline Med. Surg.* 10, 235–241.

54. GUY, S., S. MEHTA, L. LEFF, R. TEASELL, E. LOH (2014): Anticonvulsant medication use for the management of pain following spinal cord injury: systematic review and effectiveness analysis. *Spinal Cord* 52, 89–96.
55. HAYS, L., Z. ZHANG, R. G. MATEESCU, G. LUST, R. J. TODHUNTER (2007): Quantitative genetics of secondary hip joint osteoarthritis in a Labrador Retriever-Greyhound pedigree. *Am. J. Vet. Res.* 68, 35–41.
56. HARDEN, R. N. (2005): Chronic Neuropathic Pain. Mechanisms, diagnosis, and treatment. *Neurologist* 11, 111-122.
57. HARINGMAN, J. J., J. LUDI KHUIZE, P. P. TAK (2004): Chemokines in joint disease: the key to inflammation? *Ann. Rheum. Dis.* 63, 1186-1194.
58. HAUSER, R.A. (2010): The acceleration of articular cartilage degeneration in osteoarthritis by NSAIDs. *J. Proloth.* 2, 305-322.
59. HOCHBERG, M. C., R. D. ALTMAN, K. D. BRANDT, R. W. MOSKOWITZ (1997): Design and conduct of clinical trials in osteoarthritis: preliminary recommendations from atask force of the Osteoarthritis Research Society. *J. Rheumatol.* 24, 792-794.
60. HOCHMAN, J. R., M. R. FRENCH, S. L. BERMINGHAM, G. A. HAWKER (2010): The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 62, 1019-1023.
61. HOLTSINGER, R. H. , R. B. PARKER, B. S. BEALE, R. L. FRIEDMAN (1992): The therapeutic efficacy of carprofen (Rimadyl-V) in 209 clinical cases of canine degenerative joint disease. *Vet. Comp. Orthopedics Traumatol.* 5, 140–144.
62. INNES, J. F. i A. R. BARR (1998.): Clinical natural history of the postsurgical cruciate deficient canine stifle joint: Year 1. *J. Small Anim. Pract.* 39, 325–332.
63. INNES, J. F. (2012): Arthritis. In: *Veterinary surgery: small animal.* (Tobias, K. M. and S. A. Johnson, Eds.). Elsevier. St. Luis. pp. 1078-1111.
64. JOHNSON, J. A. , C. AUSTIN, G. J. BREUR (1994) : Incidence of canine appendicularn musculoskeletal disorders in 16 veterinary teaching hospitals from 1980 to 1989. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* 7, 56-59.

65. JOHNSTON, S. A., R. M. MCLAUGHLIN, S. C. BUDSBERG (2008): Nonsurgical management of osteoarthritis in dogs. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 38, 1449-1470.
66. KADOJIĆ, D. (2006): Neurobiologija boli. U: *Neuropatska bol: patofiziologija, dijagnostika i liječenje*. (Fingler, B., M. Braš, ur.). Grafika d.o.o. Osijek. str. 25-34.
67. KATHERMAN, A. E., DVM, DACVIM (Neurology) (2013): Neuropathic Pain in Dogs and Cats (Izvor: <https://veterinarypartner.vin.com/doc/?id=5990047&pid=19239>).
68. KIDD, B. L. i L. A. URBAN (2001): Mechanisms of inflammatory pain. *Br. J. Anaesth.* 87, 3–11.
69. KLEINE, S. A., R. M. GOGAL, C. GEORGE, M. THALIATH, S. C. BUDSBERG (2019) : Elevated synovial fluid concentration of monocyte chemoattractant protein-1 and Interleukin-8 in Dogs with osteoarthritis of the stifle. *Vet. Comp. Ortop. Traumatol* 33, 147-150. doi: [10.1055/s-0039-3399525](https://doi.org/10.1055/s-0039-3399525)
70. KOSOR, S. i S. GRAZIO (2013): Patogeneza osteoartritisa. *Med. Jad.* 43, 33-45.
71. KUKANICH, B. i M. G. PAPICH (2004.): Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. *Vet. Pharmacol Ther.* 27, 239-246.
72. KUKANICH, B. i R. L. COHEN (2011): Pharmacokinetics of oral gabapentin in greyhound dogs. *Vet. J.* 187, 133–135.
73. KUKANICH B. (2013): Outpatient oral analgesics in dogs and cats beyond nonsteroidal antiinflammatory drugs: an evidence-based approach. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 43, 1109–1125.
74. LAMONT, L.A. (2008): Adjunctive analgesic therapy in veterinary medicine. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 38, 1187–1203.
75. LASCELLES, B. D. X. i D. C. MAIN (2002): Surgical trauma and chronically painful conditions—within our comfort level but beyond theirs? *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 221, 215–222.

76. LASCELLES, B. D. X., B. D. HANSEN, S. ROE, V. DEPUJ, A. THOMSON, C. C. PIERCE, E. S. SMITH, E. ROWINSKI (2007) : Evaluation of client specific outcome measures and activity monitoring to measure pain relief in cats with osteoarthritis. *J. Vet. Intern. Med.* 21, 410–416.
77. LASCELLES, B. D. X. , J. S. GAYNOR, E. S. SMITH, S. C. ROE, D. J. MARCELLIN-LITTLE, G. DAVIDSON, E. BOLAND, J. CARR (2008): Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 22, 53–59.
78. LEE, Y. C. , N. J. NASSIKAS, D. J. CLAUW (2011): The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res. Ther.* 13, 211. doi: [10.1186/ar3306](https://doi.org/10.1186/ar3306)
79. LEES, P. (2005): Clinical Pharmacology of NSAIDs: Current status and future prospects. *Proceedings of the 9<sup>th</sup> Hills European Symposium on Osteoarthritis and Joint Health*, 25-27 April Genova, Italy pp. 40-47.
80. LIPOWITZ, A. J. (2002) : Degenerative Joint Disease. U : *Textbook of Small Animal Surgery (Volume 2)*, 3<sup>rd</sup> ed. (Sletter, D., ur.). Saunders, Philadelphia. Str. 2009-2019.
81. LIU, F. i H. YUAN (2014): Role of glia in neuropathic pain. *Front. Biosci. (Landmark Ed)* 19, 798–807.
82. LUNDGREN BECKY. DVM (2019) : *Arthritis in Dogs and Cats: What Can be Done?* (Izvor: <https://veterinarypartner.vin.com/doc/?id=8896028&pid=19239> )
83. LUO, Z. D. ,N. A. CALCUTT, E. S. HIGUERA, C. R. VALDER, Y. H. SONG, C. I. SVENSSON, R. R. MYERS (2002) : Injury type-specific calcium channel alpha 2 delta-1 subunit up-regulation in rat neuropathic pain models correlates with antiallodynic effects of gabapentin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 303, 1199–1205.
84. MACPHAIL, C. M., M. R. LAPPIN, D. J. MEYER , S. G. SMITH , C. R. WEBSTER, P. J. ARMSTRONG (1998) :Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 15, 1895-1901.
85. MADDISON, J. E., S. W. PAGE, D. B. CHURCH (2008): Anesthetic agents. U: *Small Animal Clinical Pharmacology*. Elsevier Health Science. 5, 96-101.

86. MARSHALL, W. G., H. A.W. 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, 241-253.
87. MASSARDO, L. , I. WATT, J. CUSHNAGHAN, P. DIEPPE (1989): Osteoarthritis of the knee joint: an eight year prospective study. *Ann. Rheum. Dis.* 48, 893-897.
88. MATHEWS, K. A. (2008): Neuropathic pain in dogs and cats: if only they could tell us if they hurt. *Vet. Clin. Small Anim.* 38, 1365-1414.
89. MATHEWS, K. , P. W. KRONEN, D. LASCELLES, A. NOLAN, S. ROBERTSON, P.W STEAGALL, B. WRIGHT, K. YAMASHITA (2014): WSAVA: guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *J. Small Anim. Pract.* 55, 10-68.
90. MATIČIĆ, D. (2009): Ortopedski pregled i dijagnostičke metode kod malih životinja, Klinika za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju, Veterinarski fakultet u Zagrebu.
91. MCPHAIL, C. M. (2000): Treatment of canine osteoarthritis. *Waltham Focus* 2, 25-31.
92. MEASE, P. J., S. HANNA, E. P. FRANKES, R. D. ALTMAN (2011): Pain mechanisms in osteoarthritis: understanding the role of central pain and current approaches to its treatment. *J. Rheumatol* 38, 1546-1551.
93. MELE, E. (2007): Epidemiology of osteoarthritis. *Vet. Focus* 3, 4-10.
94. MERSKEY, H., N. BOGDUK (1994): Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2<sup>nd</sup> ed. International Association for the Study of Pain Press. Seattle
95. MIMICA-MATANOVIĆ, S. (2014): Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. *Medicus*
96. MION, G., T. VILLEVIEILLE (2013) : Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS. Neurosci. Ther.* 19, 370–380.
97. MOGHADDAM, A. F., A. AZAMI, K. ISAZADEHFAR, H. MOHEBBI, A. HABIBZADEH, P. JAHANPANA (2019) : Efficacy of duloxetine and gabapentin in pain reduction in patients with knee osteoarthritis *Clin. Rheumatol.* 38, 2873- 2880.

98. MONTEIRO, B. , P. V. M. STEAGALL, B. D. X. LASCELLES, S. ROBERTSON , J.C. MURRELL, P. W. KRONEN, B. WRIGHT, K. YAMASHITA (2019): Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in cats with chronic kidney disease: from controversy to optimism. *J. Small Anim. Pract.* 60, 459–462.
99. MOORE, R. A., P. J. WIFFEN, S. DERRY, H. J. MCQUAY (2011): Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. doi: [10.1002/14651858.CD007938.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007938.pub2) (3.9.2021.)
100. MOORE, S. A. (2016): Managing Neuropathic Pain in Dogs. Department of Veterinary Clinical Sciences, The Ohio State University, Columbus, OH, USA Managing Neuropathic Pain in Dogs. *Front. Vet. Sci.* 3, 1-8.
101. MORTELLARO, C. M. (2003) : Pathophysiology of osteoarthritis. *Vet. Res. Commun.* 27, 75-78.
102. MUIR, W. W.(2014): Pain and stress. U: *Handbook of Veterinary Pain Management*( Gaynor, J.S. i W.W. Muir, Eds.) Mosby, St Louis, pp. 42-60.
103. NIESTERS, M., C. MARTINI, A. DAHAN (2014): Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 77, 357-367.
104. PANKOW, W. R. (1999) : Pathology and therapeutical management of chondropathy in canine osteoarthritis. *Tierarztliche umschau* 54.
105. PANKRATZ, K.E., K. K. FERRIS, E. H. GRIFFITH, B. L. SHERMAN (2018): Use of single-dose oral gabapentin to attenuate fear responses in cage-trap confined community cats: a double-blind, placebo-controlled field trial. *J. Feline. Med. Surg.* 20, 535–543.
106. PEZEROVIĆ, D.Ž., S. GAMULIN (2005): Receptori za bol i uzroci boli. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z (Ur.) *Patofiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada, str. 432-436.
107. 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
108. PLATT, S. R., V. ADAMS, L. S. GAROSI, C. J. ABRAMSON, J. PENDERIS, A. DE STEFANI, L. MATIASEK (2006): Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy. *Veterinary Record* 159, 881–884.



109. PLESSAS, I. N., C. RUSBRIDGE, C. J. DRIVER, K. E. CHANDLER, A. CRAIG I.M. MCGONNELL, I. C. BRODBELT, H. A. VOLK (2012): Long-term outcome of Cavalier King Charles spaniel dogs with clinical signs associated with Chiari-like malformation and syringomyelia. *Vet. Rec.* 171, 501.
110. PLESSAS, I. N. , H. A. VOLK, C. RUSBRIDGE, A. E. VANHAESEBROUCK, N. D. JEFFERY (2015): Comparison of gabapentin versus topiramate on clinically affected dogs with Chiari-like malformation and syringomyelia. *Vet. Rec.* 177, 288.
111. PLUMB, D. C. (2005): *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 5<sup>th</sup> ed. , PharmaVet Inc, Stockholm
112. PLUMB, D. C. (2011) : *Plumb s Veterinary Drug Handbook*, 7<sup>th</sup> ed. , Wiley-Blackwell
113. POND, M. J. i G. NUKI (1973): Experimentally-induced osteoarthritis in the dog (abstract). *Ann. Rheum. Dis.* 32, 387-388.
114. QUIBELL, R., E. E. PROMMER, M. MIHALYO, R. TWYXCROSS, A. WILCOCK (2011): Ketamine. *Therapeutic Review. J. Pain Symptom. Manage.* 41, 640-649.
115. RADULOVIC, L. L., D. TURCK, A. VON HODENBERG, K. O. VOLLMER, W. P. MCNALLY, P. D. DEHART, B. J. HANSON, H. N. BOCKBRADER, T. CHANG (1995): Disposition of gabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs, and monkeys. *Drug Metab. Dispos.* 23, 441–448.
116. RAY, A. , B. K. RAY (2008): An inflammation-responsive transcription factor in the pathophysiology of osteoarthritis. *Biorheology* 45, 399-409.
117. RICHETTE, P. i T. BARDIN (2004): Structure-modifying agents for osteoarthritis: an update. *Joint Bone Spine* 71, 18-23.
118. RO, L. S., K. H. CHANG (2005): Neuropathic Pain: mechanisms and treatments. *Chang Gung Med. J.* 28, 597-605.
119. ROBERTSON, S. A.(2008): Managing pain in feline patients. *Vet. Clin. North Am. Small. Anim.* 38, 1267-1290.
120. ROSNER, H., L. RUBIN, A. KESTENBAUM (1996): Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. *Clin. J. Pain.* 12, 56–58.

121. RYCHEL, J. K. (2010) : Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Top Companion Anim. Med.* 25, 20-25.
122. SALAZAR, V., C. W. DEWEY, W. SCHWARK, B. L. BADGLEY, R. D. GLEED, W. HORNE, J. W. LUDDERS (2009) : Pharmacokinetics of single-dose oral pregabalin administration in normal dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 36, 574-580.
123. SANDERSON, R. O. , C. BEATA, R. M. FLIPO, J. P. GENEVOIS, C. MACIAS, S. TACKE, A. VEZZONI, J. F. INNES (2009) : Systematic review of the management of canine osteoarthritis. *Veterinary Record* 164, 418-424.
124. SANDERSON, S. L. (2012): The epidemic of canine obesity and its role in osteoarthritis. *Israel Journal of Veterinry Medicine.* 67, 195-202.
125. SAPUNAR, D., L. PULJAK (2011) Neurobiologija boli. U: Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M (Ur.) Bol – uzroci i liječenje. Zagreb:Medicinska naklada, str. 5-22.
126. SCHWAB, R. S., D. C. POSKANZER, A. C. ENGLAND, R. R. YOUNG (1972): Amantadine in Parkinson's disease. Review of more than two years' experience. *JAMA* 222, 792–795.
127. SCHWAB, R. S., A. C. ENGLAND, D. C. POSKANZER, R. R. YOUNG (1969): Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA* 208, 1168–1170.
128. SHIPLEY, H., K. FLYNN, L. TUCKER, E. WENDT-HORNICKLE, C, BALDO, D. ALMEIDA, S. ALLWEILER, A. GUEDES (2020.): Owner evaluation of quality of life and mobility in osteoarthritic cats treated with amantadine or placebo. *J. Feline Med. Surg.* 23, 568- 574.
129. SIAO, K. T., B. H. PYPENDOP, J. E. ILKIW (2010.): Pharmacokinetics of gabapentin in cats. *Am. J. Vet. Res.* 71, 817-821.
130. SIAO, K. T., B. H. PYPENDOP, S. D. STANLEY, J. E. ILKIW (2011): Pharmacokinetics of amantadine in cats. *J. Vet. Pharmacol Ther.* 34, 599–604.
131. SLEIGH, J., M. HARVEY, L. VOSS, B. DENNY (2014): Ketamine - More mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends in Anaesthesia and Critical Care* 4, 76-81.

132. SOFAT, N., A. HARRISON, M. D. RUSSELL, S. AYIS, P. D. KIELY, E. H. BAKER, T. BARRICK, F. HOWE (2017) : The effect of pregabalin or duloxetine on arthritis pain: a clinical and mechanistic study in people with hand osteoarthritis. *J. Pain. Res.* 10, 2437–2449.
133. STRYJER, R., R. D. STROUS, G. SHAKED, F. BAR, B. FELDMAN, M. KOTLER, L. POLAK, S. ROSENZWAIG, A. WEIZMAN (2003): Amantadine as augmentation therapy in the management of treatment-resistant depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 18, 93–96.
134. STULBERG, S. D. , D. R. COOPERMAN, R. WALLENSTEN (1981): The natural history of Legg-Calve-Perthes disease. *J. Bone Joint Surg. Am.* 63, 1095–1098.
135. TAYLOR, C. P., N. S. GEE, T. Z. SU, J. D. KOCSIS, D. F. WELTY, J. P. BROWN, D. J. DOOLEY, P. BODEN, L. SINGH (1998): A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res.* 29, 233–249.
136. VAN HAAFTEN, K. A, L. R. E. FORSYTHE, E. A. STELOW, M. J. BAIN (2017): Effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination. *JAVMA* 251, 1175-1181.
137. VASSEUR, P. B. , A. L. JOHNSON, S. C. BUDSBERG, J. D. LINCOLN, J. P. TOOMBS, J. G. WHITEHAIR, E. L. LENTZ (1995): Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal antiinflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 206, 807–811.
138. VINCENT, H. K. , K. HEYWOOD, J. CONNELLEY, R. W. HURLEY. (2012) Obesity and weight loss in the treatment and prevention of osteoarthritis. *PM. R.* 4, 59-67.
139. VOLLMER, K. O., A. VON HODENBURG, E. U. KOLLE (1986): Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog and man. *Arzneimittelforschung* 36, 830-839.
140. VONSY, J. L., J. GHANDEHARI, A. H. DICKENSON (2009): Differential analgesic effects of morphine and gabapentin on behavioural measures of pain and disability in a model of osteoarthritis pain in rats. *Eur. J. Pain* 13, 786–793.
141. WAGNER, A. E., P. M. MICH, S. R. UHRIG, P. W. HELLYER.(2010.): Clinical evaluation of perioperative administration of gabapentin as an adjunct for postoperative analgesia in dogs undergoing amputation of a forelimb. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 236, 751–756.

142. WENN, G. , J. J. NIETFELD, A. J. DITS, F. M. BRENNAN, E. ARNER,M.  
CONVINGTON, M. E. BILLINGHAM, T. E. HARDINGHAM (1993): Elevated Synovial  
Fluid Levels Of Interleukin-6 And Tumor Necrosis Factor Associated With Early  
Experimental Canine Osteoarthritis. *Arthritis And Rheumatism* 36, 819- 826.
143. WOOLF, C. J. (2004): Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific  
pharmacologic management. *Ann. Intern. Med.* 140, 441–451.
144. ZHUO, M. G. WU, L. J. WU (2011): Neuronal and microglial mechanisms of  
neuropathic pain. *Mol. Brain* 4, 31.

## 10. SAŽETAK

### AMANTADIN I GABAPENTIN U LIJEČNJU OSTEOARTRITISA U PASA

Osteoartritis (OA) je kronično, progresivno, degenerativno upalno patološko stanje zglobova obilježeno degeneracijom zglobne hrskavice i stvaranjem osteofita. U veterinarskoj praksi vrlo je zahtjevno i važno prepoznati kronično prisutnu neuropatsku bol u pacijenata s OA. Prvi lijek izbora kod većina pacijenata sa OA su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPUL). NSPUL ne pružaju potpuno ili dostatno ublažavanje boli kod OA, imaju značajan negativan učinak na hrskavični matriks te inhibiraju reparativne mehanizme zgloba. Zbog toga se liječenju OA pristupa multimodalnim pristupom, odnosno kombinacijom više lijekova s različitim načinima djelovanja. Amantadin neutralizira središnje senzibilizacije inhibicijom NMDA receptora, a gabapentin ometa i mijenja način prijenosa boli u leđnoj moždini. Oba lijeka pokazuju sinergijski učinak s NSPUL lijekovima.

Amantadin i gabapentin trebali bi postati sastavni dio protokola multimodalnog pristupa liječenju OA u pasa.

KLJUČNE RIJEČI: Amantadin, gabapentin, kronična bol, NSPUL

## **11. SUMMARY**

### **AMANTADINE AND GABAPENTIN IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS IN DOGS**

Osteoarthritis (OA) is a chronic, progressive, degenerative inflammatory pathological condition of the joints characterized by degeneration of the articular cartilage and the formation of osteophytes. In veterinary practice, it is very demanding and important to recognize chronically present neuropathic pain in patients with OA. The first drug of choice in most patients is nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). However, NSAIDs do not provide complete or sufficient pain relief in OA, have a significant negative effect on the cartilage matrix and inhibit the reparative mechanisms of the joint. Therefore, the treatment of OA is approached by a multimodal approach, that is a combination of several drugs with different modes of action. Amantadine neutralizes central sensitization by inhibiting NMDA receptors, and Gabapentin interferes and changes the way spinal cord pain is transmitted. Both drugs show a synergistic effect with NSAID drugs.

Amantadine and Gabapentin should become an integral part of a protocol for a multimodal approach for the treatment of OA in dogs.

**KEY WORDS:** Amantadine, chronic pain, Gabapentin, NSAID, osteoarthritis

## **12. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 6.10.1994. u Zagrebu. Osnovnoškolsko obrazovanje stekla sam u OŠ Bogumila Tonija u Samoboru. Nakon završene osnovne škole upisala sam opći smjer Gimnazije Lucijana Vranjanina u Zagrebu, koju sam završila 2013. godine. Veterinarski fakultet u Zagrebu upisala sam 2015. godine. Za vrijeme studija prisustvovala sam raznim kongresima i seminarima iz područja struke. Sve godine fakulteta upisivala sam kao redovna studentica. Paralelno uz studij volontirala sam u veterinarskoj ambulanti Dogtor u Samoboru.