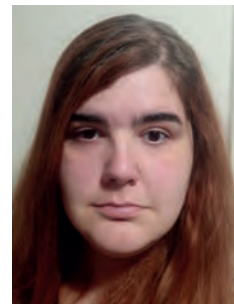


Grapiprant – lijek protiv kronične boli u pasa

Grapiprant – drug against chronic pain in dogs

Šarić, T¹*, M. Kreszinger²



Sažetak

Kronična je bol velik problem koji je čest u pasa te, osim psima, uzrokuje velik stres i vlasnicima koji se brinu za njih. Katkad je jako teško prepoznati kroničnu bol u pasa zato što su im promjene u ponašanju tako suptilne da ih jedino vlasnik može vidjeti. Jedan je od najčešćih uzroka takve boli osteoartritis. Osteoartritis je degenerativni, progresivni, upalni i bolni proces koji zahvaća cijeli zglob, a liječi se na različite načine: gubitkom tjelesne mase, vježbanjem i lijekovima. Lijekovi koji se najčešće primjenjuju jesu nesteroidni protuupalni lijekovi. No kako njihova primjena može imati mnogo nuspojava, zbog čega se ne smiju dulje vrijeme uzimati (a terapija osteoartritisa obično je do-

životna), uvijek se traže novi lijekovi koji bi pomogli u liječenju. Grapiprant je novi lijek koji se primjenjuje u tu svrhu. Njegova je prednost što specifičnije djeluje na receptore, za razliku od ostalih nesteroidnih protuupalnih lijekova. Pokazao se kao dobar lijek u liječenju blagog do umjerenog osteoartritisa s blagim nuspojavama. Dokazano je da se može dulje primjenjivati i također se pokazao dobrim izborom u pasa homozigota za MDR1-1Δ gen uz smanjenje doze. Zbog toga bi se trebao češće primjenjivati u liječenju osteoartritisa u pasa.

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

UVOD

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

Osteoartritis je najčešća kronična bolest lokomotornog sustava. To je degenerativni, pro-

gresivni, upalni i bolni proces koji zahvaća jedan zglob ili više zglobova. Premda točna etiologija osteoartritisa još nije u potpunosti razjašnjena, razlikujemo gerijatrijski i traumatski osteoartritis. Kod osteoartritisa dolazi do abnormalnog napinjanja zgloba što uzrokuje upalu zgloba i oštećenja na tkivima. Konačan je rezultat te bolesti gubitak hrskavice. Zbog toga dolazi do trljanja kosti jedne o drugu i pojave boli u tom zglobu (HENROTIN i sur., 2005.).

Mnogo je načina liječenja, ali najčešći je nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSPUL) (HENROTIN

¹ Tea Šarić, dr. med. vet.

² prof. dr. sc. Mario Kreszinger, Klinika za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

* e-adresa: tea.saric44@gmail.com

i sur., 2005.). Oni imaju širok raspon primjene, no zbog ozbiljnih nuspojava, prema smjernicama američke Agencije za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA), ne preporučuje se njihova dugotrajna upotreba ni kombiniranje dvaju različitih NSPUL-ova. Nuspojave mogu biti blage, poput povraćanja ili proljeva, ali i ozbiljnije, primjerice oštećenje i otkazivanje bubrega (FDA).

Grapiprant je novi lijek iz skupine NSPUL-ova koji pripada priprantskoj skupini. Njegova aktivna tvar grapiprant ima analgetičko i protuupalno djelovanje. Kako se veže isključivo na prostaglandin EP4 receptore (za razliku od ostalih lijekova iz skupine NSPUL-a), ima manje nuspojava (SARTINI i GIORGI, 2021.). Prostaglandinski E2 receptor 4 (EP4) jest prostaglandinski receptor za prostaglandin E2 (PGE2). S obzirom na njegovu mogućnost da nakon aktivacije relaksira prethodno kontrahirane glatke mišiće, svrstan je u relaksirajući tip prostaglandinskih receptora. Također, iznimno je važan u zatvaranju arterijskog voda (lat. *ductus arteriosus*) i povezan je s nastankom hipertrofije u srcu zbog povećane sintetiziranja proteina (WOODWARD i sur., 2011.). Ovi su receptori jako izraženi i u kolonu pa ako oni nedostaju ili su životinje tretirane selektivnim EP4 antagonistom, može doći do kolitisa induciranog dekstran-natrijevim sulfatom (DSS). Aktivacija EP4 na očima pomaže pri kornealnoj vaskularizaciji tako da bi EP4 antagonisti mogli biti korisni u liječenju neovaskularnih bolesti oka (WOODWARD i sur., 2011.).

KRONIČNA BOL

Kronična se bol opisuje kao ona koja traje duže od uobičajenog vremena cijeljenja rane ili kao perzistentna bol u stanjima kod kojih nije došlo do cijeljenja ili je došlo do prestanka boli, ali se ona opet pojavila (GOLDBERG, 2017.). Promjene u ponašanju razvijaju se postupno i mogu biti toliko suptilne da ih samo vlasnik može uočiti (GOLDBERG, 2017.). Najčešći su uzroci osteoartritis i bol prouzročena tumorima.

OSTEOARTRITIS

Osteoartritis (također poznat kao degenerativna bolest zglobova, hipertrofični artritis i degenerativni artritis) čest je problem u pasa, osobito ve-

likih pasmina i pasa starije dobi. To je progresivno pogoršanje upale zgloba do kojega dolazi zbog propadanja hrskavice. U zdravom zglobu hrskavica djeluje kao jastuk koji omogućuje neometano kretanje zgloba kroz cijeli opseg pokreta. Ako zbog čimbenika kao što su dob, ozljeda, stres koji se ponavlja ili neka bolest dođe do osteoartritisa, ovaj se jastučić hrskavice počinje raspadati. Njegov gubitak dovodi do boli, upale, smanjenog raspona pokreta i razvoja koštanih trnova. Češće se pojavljuje u starijih pasa, a stanje najčešće zahvaća udove (koljena i laktovi) i kukove (PETTITT i GERMAN, 2015.).

Osteoartritis se obično opisuje kao multikauzalna bolest koja ima izraženu genetsku komponentu, ali na njega najviše utječe način života. U pasa je to sekundarna bolest, pojavljuje se nakon pojave primarnog poremećaja (neke abnormalnosti na kostima), primjerice rupture križnih ligamenta ili luksacije patele (ALAM i sur., 2011.).

Postoji više čimbenika zbog kojih pas može biti predisponiran za osteoartritis. To su pasmina, dob, spol i tjelesna kondicija. Također, kastrirane životinje imaju veću šansu da razviju osteoartritis (HART i sur., 2014.).

Statistički je pronađena prevalencija od 2,5 % u populaciji pasa u Ujedinjenom Kraljevstvu (što je 2013. bilo oko 200 000 oboljelih pasa). Pasmine kod kojih je prevalencija bila najveća jesu *bobtail*, rotvajler i bordoška doga (ANDERSON i sur., 2018.).

ŠTO JE GRAPIPRANT?

Galliprant® je tvorničko ime za veterinarsko-medicinski pripravak (VMP) za pse koji dolazi u obliku tableta od 20, 60 i 100 mg. Lijek se ne može kupiti bez recepta licenciranog veterinara. Glavna aktivna tvar u ovom lijeku jest grapiprant, koji pripada novoj skupini lijekova, pripranta (u kojoj je trenutačno jedini), a koji djeluju na načelu antagoniziranja prostaglandinskih receptora. Pokazalo se da ima protuupalno djelovanje i kod akutne i kod kronične boli u štakora. Tvar je 2016. godine odobrena od FDA-a kao lijek u veterinarskoj medicini kako bi se pomoglo u kontroliranju boli i upala koje su posljedica razvijanja blagog do srednje jakog osteoartritisa u pasa. Preporučuje-

na doza je 2 mg/kg (RAUSCH-DERRA i sur., 2016.). Europska komisija izdala je odobrenje za stavljanje u promet VMP-a Galliprant®, koje je na snazi u Europskoj uniji od 9. siječnja 2018.

Primjenjuje se peroralno, jedanput dnevno, na prazan želudac (npr. ujutro) i najmanje jedan sat prije sljedećeg obroka. Klinički se odgovor obično vidi unutar tjedan dana, a ako nakon dva tjedna nema poboljšanja, terapiju treba prekinuti i razmotriti druge načine liječenja.

Ako se tableta uzima s hranom, smanjuje se bioraspoloživost – pri uzimanju natašte bioraspoloživost iznosi 89 %, a ako se tableta uzima s hranom, ona iznosi samo 33 % što je znatna razlika.

FARMAKODINAMIKA

Prema sažetku opisa svojstava lijeka, grapiprant je selektivni antagonist prostaglandinskog receptora EP4 te je učinak ovog lijeka povezan sa selektivnom blokadom navedenog receptora. On se veže na prostaglandinski receptor EP4 za koji ima visok afinitet, ali ne ometa druge puteve prostaglandina kao ni fiziološke funkcije za koje su oni potrebni. Vežanje grapipranta blokira vežanje PGE2, a time i njegov biološki učinak povezan s kaskadom signaliziranja boli i upale.

FARMAKOKINETIKA

Prema sažetku opisa svojstava lijeka, vrijeme polueliminacije iznosi 4,6 – 5,67 sati. Primarno se izlučuje fecesom (65 %), a sekundarno urinom (20 %). Unutar 48 – 72 sata izluči se 70 – 80 % primijenjene doze te nema akumulacije tvari u tkivima.

UČINKOVITOST

Kako bi se procijenila učinkovitost ovog lijeka, Rausch-Derra i suradnici su 2016. godine proveli istraživanje na 285 pasa tijekom 28 dana. Polovica pasa dobila je grapiprant, a polovica je dobila placebo. Od 285 pasa 0,8 % iz grapiprantske skupine i 7,6 % iz placebo skupine bilo je uklonjeno iz istraživanja prije kraja zato što vlasnik nije vidio nikakav učinak terapije. Ako se terapija proglasila neuspješnom prije kraja istraživanja, to se smatralo neuspješnim ishodom do kraja istraživanja (RAUSCH-DERRA i sur., 2016.).

Nakon 28 dana utvrđena je učinkovitost od 48,1 % za grapiprant i 31,1 % za placebo. Dakle, razlika je bila 16,8 %, što je statistički značajna razlika (RAUSCH-DERRA i sur., 2016.).

U istraživanju se također pratio i Popis kratkotrajnih bolova u pasa (engl. *Canine brief pain inventory*), odnosno jačina boli (engl. *Pain Severity Score*, PSS) te koliko je bol smetala u obavljanju svakodnevnih funkcija (engl. *Pain Interference Score*, PIS). Skupina koja je dobila grapiprant imala je značajno bolje rezultate te je došlo do znatnog smanjenja boli.

Poboljšanje u kliničkoj slici najčešće se vidi unutar sedam dana, a ako 14 dana nakon primjene grapipranta nema vidljiva poboljšanja potrebno je u dogovoru s veterinarom razmotriti druge mogućnosti liječenja.

PROTUINDIKACIJE I INTERAKCIJE S DRUGIM PROIZVODIMA

Grapiprant se ne bi trebao propisivati ako pas uzima aspirin, neki drugi NSPUL ili kortikosteroide. Ako se istodobno primjenjuju različiti protuupalni lijekovi, nuspojave mogu biti izraženije. Zato je potrebno osigurati period u kojemu nije bilo primjene tih lijekova, a za određivanje duljine tog perioda uzimaju se u obzir farmakokinetička svojstva lijekova koji su se prethodno primjenjivali.

Ako se procjenjuje hoće li biti interakcije s drugim lijekovima, potrebno je uzeti u obzir farmakodinamiku i na što se vežu ti lijekovi. Iako nisu ispitane interakcije s kardiološkim, antikonvulzivnim lijekovima i lijekovima koji djeluju na ponašanje, zbog farmakodinamike bi pri istodobnoj primjeni navedenih lijekova s grapiprantom pacijenta trebalo nadzirati.

Potrebno je paziti i na alergiju na sulfonamide s obzirom na to da je grapiprant metilbensensulfonamid. Nije istraženo hoće li psi koji su alergični na sulfonamide dobiti reakciju i na grapiprant, ali zbog te mogućnosti treba biti na oprezu.

NUSPOJAVE

U istraživanju koje su Rausch-Derra i suradnici proveli, psi koji su primili grapiprant imali su nu-

spojave koje su većinom bile gastrointestinalnog podrijetla. Najčešće su uočeni povraćanje i proljev. Većinom su nuspojave bile blage i liječenje nije bilo potrebno. Povraćanje se najčešće pojavilo samo jedanput i bilo je blago, ali dva su psa bila tretirana maropitantom ili kaolin/pektin probiotičkim gelom (RAUSCH-DERRA i sur., 2016.).

Usporedi li se broj nuspojava u grapiprantskoj skupini s brojem nuspojava u placebo-skupini, vidi se da je u grapiprantskoj skupini bilo znatno više nuspojava, pa se može zaključiti da je to povezano s lijekom, a nije slučajnost (RAUSCH-DERRA i sur., 2016.).

Ostale su zabilježene nuspojave bile povećane vrijednosti jetrenih enzima, ureje i kreatinina u krvi, hematemeza i hemoragični proljev, no one su bile izrazito rijetke.

Ovaj je rad napisan prema diplomskom radu Tee Šarić pod naslovom *Grapiprant- lijek protiv kronične boli u pasa* mentora prof. dr. sc. Maria Kreszingera na Klinici za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

LITERATURA

1. ANDERSON K., D. O'NEILL, D. BRODBELT, D. CHURCH, R. MEESON, D. SARGAN, J. SUMMERS, H. ZULCH, L. COLLINS (2018): Prevalence, duration and risk factors for appendicular osteoarthritis in a UK dog population under primary veterinary care. *Sci. Rep.* 8:5641 Doi: 10.1038/s41598-018-23940-z (15.07.2022.)
2. GOLDBERG, M. E. (2017): A Look at Chronic Pain in Dogs. *British Veterinary Nursing Journal*, February Volume 32, 37-44.
3. HART, B. L., L. A. HART, A. P. TIGPEN, N. H. WILLITS (2014): Long-term health effects of neutering dogs: comparison of Labrador Retrievers with Golden Retrievers. *PLoS One* 9, e102241. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone>.
4. HENROTIN Y., C. SANCHEZ, M. BALLIGAND (2005): Pharmaceutical and nutraceutical management of canine osteoarthritis: present and future perspectives. *Vet J.* 170 (1), 113-23. doi: 10.1016/j.tvjl.2004.08.014. PMID: 15993795.
5. PETTITT, R. A., A. J. GERMAN (2015): Investigation and management of canine osteoarthritis. *In Practice* 37, 1-8.
6. RAUSCH-DERRA L., M. HUEBNER, J. WOFFORD, L. RHODES A. (2016): Prospective, Randomized, Masked, Placebo-Controlled Multisite Clinical Study of Grapiprant, an EP4 Prostaglandin Receptor Antagonist (PRA), in Dogs with Osteoarthritis. *J. Vet. Intern. Med.* 30(3), 756-63.
7. SARTINI I., M. GIORGI (2021): Grapiprant: A snapshot of the current knowledge. *J Vet Pharmacol Ther.* 44 (5), 679-688.

Grapiprant – drug against chronic pain in dogs

Abstract

Chronic pain is a big problem that often occurs in dogs, and it also causes a lot of stress to the owners who take care of them. Sometimes it is very difficult to recognize chronic pain in dogs because the changes in their behavior are so subtle that only the owner can see them. One of the most common causes of this pain is osteoarthritis. Osteoarthritis is a degenerative, progressive, inflammatory and painful process that affects the entire joint. It is treated in various ways: weight loss, exercise and medication. The most commonly used drugs are non-steroidal anti-inflammatory drugs, but as their use can have many side effects and cannot be used for a long time (and osteoarthritis therapy is usually lifelong), new

drugs are always being sought to help with treatment. Grapiprant is a new drug used for this purpose. Its advantage is that it acts much more specifically on receptors, unlike other non-steroidal anti-inflammatory drugs. The drug has demonstrated efficacy in treating mild to moderate osteoarthritis, exhibiting minimal side effects. Its suitability for extended use has been established, and it has been identified as a favorable option for dogs carrying the MDR1-1Δ gene, particularly with a dosage reduction. Therefore, it should be applied more frequently in the treatment of osteoarthritis in dogs.

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