

**UNIVERZITA KARLOVA**

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie



## **TERAPIE EPILEPSIE U PSŮ A KOČEK**

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Ivan Vokřál, Ph.D.

Hradec Králové 2022

Monika Šenková

**Prohlášení:**

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Tato práce nebyla použita k získání jiného či stejného titulu.“

V Hradci Králové

Monika Šenková



**Poděkování:**

Ráda bych poděkovala mému školiteli PharmDr. Ivanu Vokřálovi, Ph.D. za cenné rady, věcné připomínky a vedení této diplomové práce. Dále bych chtěla poděkovat mé rodině a přátelům, kteří mě po celou dobu mého studia podporovali.



## **ABSTRAKT**

**Univerzita Karlova v Praze**

**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

**Katedra farmakologie a toxikologie**

**Studentka:** Monika Šenková

**Školitel:** PharmDr. Ivan Vokřál, Ph.D.

**Název diplomové práce:** Terapie epilepsie u psů a koček

Epilepsie je časté neurologické onemocnění, které postihuje psy a kočky. Jedná se o chronické onemocnění projevující se epileptickými záchvaty. Přesná prevalence epilepsie u psů a koček je v současnosti neznámá. Aktuální odhady však předpokládají, že dosahuje 0,6-0,75 % v obecné populaci psů, u hospitalizovaných psů ve veterinárních ordinacích pak 1-2 %. Odhad pro obecnou populaci koček není znám, avšak pro hospitalizované kočky se uvádí 0,5-3,5 %. U několika psích plemen byla dokázána genetická predispozice k epilepsii, u některých se její genetická predispozice předpokládá. Diagnostika epilepsie je často obtížná a odráží pouze příznaky popisované majitelem zvířete, a tak je důležité, aby majitel s veterinárním lékařem úzce spolupracoval.

Cílem léčby je snížení frekvence, závažnosti, doby trvání a celkové četnosti epileptických záchvatů s žádnými, nebo alespoň minimálními nežádoucími účinky tak, aby se maximalizovala kvalita života zvířete i jeho majitele. V současnosti neexistuje žádný univerzální postup při výběru farmakoterapie, a tak se většinou léčba vybírá individuálně na míru zvířete a majitele. Při zahájení terapie se preferuje monoterapie, v případě jejího neúspěchu se přidává kombinační léčivo. Farmakologických možností je široké spektrum zahrnující fenobarbital, primidon, bromid draselný, benzodiazepiny, fenytoin, imepitoin, levetiracetam, zonisamid, gabapentin, pregabalin, felbamát, topiramát, lakosamid a rufinamid. Reálně se ale nevyužívají všechny. Nejčastěji používanými léčivy jsou fenobarbital, bromid draselný a novější léčiva jako imepitoin, levetiracetam a další. V poslední době roste zájem o alternativní, nefarmakologické možnosti terapie. Cílem této práce bylo přinést komplexní přehled farmakologických a nefarmakologických možností terapie epilepsie u psů a koček.



## **ABSTRACT**

**Charles University**

**Faculty of Pharmacy in Hradec Králové**

**Department of Pharmacology & Toxicology**

**Student:** Monika Šenková

**Supervisor:** PharmDr. Ivan Vokřál, Ph.D.

**Title of diploma thesis:** Therapy of epilepsy in dogs and cats

Epilepsy is a common neurological disorder affecting dogs and cats. This chronic disorder is manifested by recurrent epileptic seizures. The true prevalence of epilepsy in dogs and cats is unknown. It is estimated to be 0,6-0,75 % in general dog population, and 1-2 % in hospitalized dog population. There is no known estimate for general cat population, but it is estimated to be 0,5-3,5 % in hospitalized cat population. Genetic predisposition has been proved in several dog breeds, and in some breeds, it is assumed. Diagnostics of epilepsy could be often difficult, and it reflects only the symptoms described by the pet owner, therefore the close cooperation between the pet owner and the veterinarian is needed.

The aims of the treatment are to decrease seizure frequency, duration, severity, and the total number of epileptic seizures that occurs with none or at least minimal adverse effects, to maximize the dog's and owner's quality of life. Currently, there is no guideline for choice of treatment and a final decision should be made on a case-by-case basis. Monotherapy is preferred for initial therapy, in case of its failure, another drug should be added. There is wide spectrum of antiepileptic drugs including phenobarbital, primidone, potassium bromide, benzodiazepines, phenytoin, imepitoin, levetiracetam, zonisamid, gabapentin, pregabalin, felbamate, topiramate, lacosamide and rufinamide. But not all of them are used in practice. The most used drugs are phenobarbital, potassium bromide and novel drugs such as imepitoin, levetiracetam and others. Recently, the interest in alternative non-pharmacological treatment increases. The aim of this thesis is to provide a complex summary of the pharmacological and non-pharmacological therapeutical options in dogs and cats.





## OBSAH

1 Seznam zkratk	12
2 Úvod a cíl	14
3 Teoretická část	15
3.1 Definice pojmů	15
3.2 Klasifikace epilepsie	16
3.2.1 Klasifikace na základě etiologie	16
3.2.2 Klasifikace na základě sémiologie záchvatů	17
3.3 Fáze epileptického záchvatu	19
3.4 Prevalence epilepsie u psů a koček	20
3.4.1 Plemena psů s potvrzenou genetickou predispozicí k idiopatické epilepsii	20
3.4.2 Plemena psů se suspektní genetickou predispozicí k idiopatické epilepsii	21
3.4.3 Plemena psů s genetickou predispozicí k jiným typům epilepsie	22
3.5 Diagnostika	24
3.5.1 Magnetická rezonance	24
3.5.2 Elektroencefalografie	25
3.5.3 Diagnostika idiopatické epilepsie	25
3.6 Strategie léčby	27
3.6.1 Cíl léčby	27
3.6.2 Kdy zahájit terapii	28
3.6.3 Výběr léčiva	29
3.6.4 Algoritmus léčby	29
3.6.5 Compliance majitele	31
3.7 Farmakoterapie	32
3.7.1 Fenobarbital	32
3.7.2 Primidon	39

3.7.3 Bromid draselný .....	42
3.7.4 Benzodiazepiny .....	46
3.7.5 Fenytoin .....	50
3.7.6 Imepitoin.....	52
3.7.7 Levetiracetam .....	57
3.7.8 Zonisamid .....	62
3.7.9 Gabapentin.....	67
3.7.10 Pregabalin .....	69
3.7.11 Felbamát .....	72
3.7.12 Topiramát .....	76
3.7.13 Lakosamid .....	79
3.7.14 Rufinamid .....	81
3.7.15 Další léčiva .....	83
3.8 Nefarmakologická léčba epilepsie .....	83
3.8.1 Stimulace bloudivého nervu .....	84
3.8.2 Ketogenní dieta.....	84
3.8.3 Akupunktura .....	85
3.8.4 Homeopatie.....	86
3.8.5 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace.....	86
3.8.6 Chirurgický zákrok.....	86
3.8.7 Kanabidiol .....	87
4 Diskuse.....	88
5 Závěr .....	93
6 Literatura.....	94

## 1 Seznam zkratek

ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alaninaminotransferáza
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionová kyselina
AST	aspartátaminotransferáza
ATP	adenosintrifosfát
ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
CBD	kanabidiol
CNS	centrální nervový systém
CSF	mozkomíšní mok
ČR	Česká republika
EEG	elektroencefalografie
EU	Evropská unie
FARS	audiogenní reflexní záchvaty u koček
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
GABA	kyselina $\gamma$ -aminomáselná
GABA <sub>A</sub>	ionotropní receptory pro $\gamma$ -aminomáselnou kyselinu
GABA <sub>B</sub>	metabotropní receptory pro $\gamma$ -aminomáselnou kyselinu
GIT	gastrointestinální trakt
HPLC	vysokoučinná kapalinová chromatografie
i.m.	intramuskulární podání
i.n.	intranasální podání
i.v.	intravenózní podání
IE	idiopatická epilepsie
ILAE	International League Against Epilepsy (Mezinárodní liga proti epilepsii)
inj. sol.	injekční roztok
IVETF	International Veterinary Epilepsy Task Force
KBr	bromid draselný
MCT	triglyceridy se středně dlouhými řetězci
MRI	magnetická rezonance
NMDA	N-methyl-D-asparágová kyselina
p.o.	perorální podání

PB	fenobarbital
rTMS	repetitivní transkraniální magnetická stimulace
s.c.	subkutánní podání
SV2A	synaptický vezikulární protein 2A
TAG	triacylglyceridy
THC	tetrahydrokanabinol
USA	Spojené státy americké
VNS	stimulace bloudivého nervu (vagal nerve stimulation)
VLP	veterinární léčivý přípravek

## 2 Úvod a cíl

Epilepsie je u psů a koček relativně často vyskytované neurologické onemocnění. Přesná prevalence není známá, avšak odhaduje se, že dosahuje 0,6-0,75 % v obecné populaci psů, 1-2 % u hospitalizovaných psů a 0,5-3,5 % pro hospitalizované kočky (Muňana, 2013b). U některých psích plemen se předpokládá vyšší prevalence epilepsie na základě genetické predispozice, ačkoliv potvrzena nebyla u všech.

Diagnostika epilepsie může být obtížná a často se odráží pouze z příznaků popisovaných majitelem zvířete. Majitel může veterináři nejlépe pomoci s určením diagnostiky tak, že pořídí videozáznam samotného záchvatu. Je důležité, aby si majitel zaznamenal co nejvíce skutečností, které předcházely záchvatu, o jeho vlastním průběhu a také skutečnosti po proběhlém záchvatu. Pro diagnostiku jednotlivých typů epilepsie se používá i zobrazovací metoda MRI, která může odhalit strukturální patologie. V případě idiopatické epilepsie se diagnostika provádí na základě vylučovací metody.

Terapie je celoživotní, a ne vždy dosahuje úplného vymizení záchvatů, je spíše symptomatická a neřeší příčinu. Cílem léčby je tedy snížení frekvence, závažnosti, doby trvání a celkové četnosti epileptických záchvatů s žádnými, nebo alespoň minimálními nežádoucími účinky tak, aby se maximalizovala kvalita života zvířete i jeho majitele. Obecně je preferována monoterapie, ale v případě nedostatečné odpovědi na léčbu se přistupuje k přidání dalšího léčiva v tzv. režimu add-on (Bhatti *et al.*, 2015).

Při výběru toho nejlepšího léčiva je potřeba brát v úvahu několik faktorů. Nejen farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti léčiva, jeho bezpečnost, interakční potenciál a dávkovací schéma, nebo celkový stav zvířete, ale také je třeba myslet i na majitele a jeho možnosti. V současné době neexistuje žádný univerzální postup při výběru farmakoterapie, a tak se většinou vybírá léčba individuálně na míru zvířete a majitele.

Cílem této práce je shrnout základní informace o epilepsii a možnostech její terapie u psů a koček. Tato práce poskytuje aktuální a komplexní přehled farmakologických a také nefarmakologických možností terapie epilepsie u psů a koček.

## 3 Teoretická část

### 3.1 Definice pojmů

Epilepsie je komplexní onemocnění mozku, kdy náhle vzniklou abnormální aktivitou v síti neuronů dochází ke vzniku záchvatů, které jsou charakterizovány motorickými, autonomními anebo behaviorálními rysy. Epileptické záchvaty jsou epizodické a u většiny případů netrvají déle než 2-3 minuty.

Podle ILAE (Mezinárodní liga proti epilepsii) je epilepsie definována jako onemocnění mozku charakterizované trvalou predispozicí ke vzniku epileptických záchvatů a neurobiologickými, kognitivními, psychologickými a sociálními důsledky tohoto stavu. Pro definici je vyžadován výskyt alespoň jednoho epileptického záchvatu, který je definován jako přechodný výskyt symptomů v důsledku abnormální nadměrné nebo synchronní neuronální aktivity v mozku (Berendt *et al.*, 2015).

V roce 2010 vznikla veterinární obdoba ILAE IVETF (International Veterinary Epilepsy Task Force). Jedná se o světovou nezávislou organizaci, kterou tvoří skupina veterinárních odborníků specializovaných na oblast epilepsie. Hlavním cílem této skupiny je přednést dosud známé poznatky v terapii epilepsie u zvířat, zejména u psů (IVETF, 2017).

#### Záchvat

Termín záchvat je charakterizován jako jakákoliv náhlá, krátkodobá a přechodná příhoda (Berendt *et al.*, 2015). Záchvaty poté můžeme rozdělit na 2 typy – epileptický záchvat a reaktivní záchvat. U koček na rozdíl od psů byl popsán ještě třetí specifický typ záchvatu – reflexní.

- **Epileptický záchvat**

Epileptický záchvat se projevuje nepřiměřenou synchronní, obvykle sebeomezující elektrickou aktivitou neuronů v mozku. Tato aktivita se projevuje přechodnými příznaky, které mohou být charakterizovány krátkými epizodami křečí nebo motorickými, autonomními či behaviorálními rysy (Berendt *et al.*, 2015).

- **Reaktivní záchvat**

Reaktivní záchvat vzniká v důsledku přechodného působení faktorů na funkce „zdravého“ mozku, po jejichž odstranění záchvat odezní. Takové faktory jsou např. intoxikace (př. těžké kovy, rostliny) nebo metabolické poruchy zahrnující hypertyreózu, hypoglykémii, hyperosmolalitu nebo onemocnění jater či ledvin (Berendt *et al.*, 2015).

- **Reflexní záchvat**

Reflexní záchvat je definován jako reakce na bezprostřední působení specifickým a identifikovatelným podnětem. Takové stimuly mohou být vizuální (např. vystavení pronikavému jasnému světlu), sluchové (např. hudba) nebo hmatové (např. koupel). Záchvat se může projevovat jako generalizovaný záchvat nebo v menší míře jako absence (Heller, 2018). U koček byla zaznamenána četnější záchvatová aktivita v souvislosti se zvuky o vysokých frekvencích (Lowrie *et al.*, 2016).

### **Status epilepticus**

Status epilepticus je akutní stav, který vyžaduje urgentní léčbu. Je definován jako epileptický záchvat, který trvá déle jak 5 minut, nebo 2 a více záchvatů, mezi nimiž nedošlo ke kompletnímu zotavení (Berendt *et al.*, 2015).

### **Klastrové záchvaty**

Klastrové záchvaty lze definovat jako 2 a více záchvatů během 24 hodin. Obecně se dá říct, že výskyt záchvatů v daném období převyšuje průměrný výskyt v delším časové období (Berendt *et al.*, 2015).

## **3.2 Klasifikace epilepsie**

### **3.2.1 Klasifikace na základě etiologie**

IVETF (Berendt *et al.*, 2015) pro veterinární použití navrhuje klasifikace následovně:

- **Idiopatická epilepsie**

Termín idiopatická epilepsie (IE) by měla být chápána jako zobecňující termín, který lze dále klasifikovat do 3 podskupin:

- průkazně genetická
  - Epilepsie vzniklá na základě prokázaného genetického defektu.
- suspektně genetická
  - Epilepsie vzniklá na základě předpokládaného genetického vlivu podpořeného vysokou prevalencí u určitých psích plemen.



- z neznámé příčiny
  - o Epilepsie vzniklá z neznámé příčiny bez známek strukturální změny na mozku.

- **Strukturální epilepsie**

Strukturální epilepsie je charakterizovaná epileptickými záchvaty, které jsou vyprovokovány intrakraniálními nebo cerebrálními patologiemi zahrnující vaskulární, zánětlivá/infekční, traumatická, vrozená/vývojová, neoplastická a degenerativní onemocnění mozku.

### 3.2.2 Klasifikace na základě sémiologie záchvatů

IVETF (Berendt *et al.*, 2015) navrhuje pro veterinární použití novou terminologii:

#### 3.2.2.1 Fokální epileptické záchvaty

Doposud používané pojmenování pro tento typ záchvatů je parciální, fokální, nebo také ložiskové záchvaty, které jsou lateralizované. IVETF doporučuje, aby se zavedl jednotný termín „fokální epileptický záchvat“. Abnormální elektrická aktivita vzniká v lokalizované síti neuronů pouze v rámci jedné hemisféry. Klinické příznaky pak odrážejí funkce dané oblasti (Berendt *et al.*, 2015):

- Motorické (epizodické fokální motorické projevy)
  - o Záškluby obličeje, opakované trhavé pohyby hlavou, rytmické mrkání, záškuby mimického svalstva, opakované záškuby jedné končetiny.
- Autonomní
  - o Dilatace zornic, hypersalivace, zvracení.
- Behaviorální
  - o Neklid, roztěkanost, abnormální dožadování se pozornosti majitele.

#### 3.2.2.2 Generalizovaný epileptický záchvat

Generalizovaný záchvat je charakterizován bilaterálním postižením, zasahuje tedy obě hemisféry mozku, a tedy i obě strany těla. Může se objevit samostatně, nebo se vyvinout z fokálního epileptického záchvatu. Generalizované záchvaty zahrnují konvulzivní (tonické, klonické, tonicko-klonické a myoklonické záchvaty) a nonkonvulzivní (atonické) generalizované záchvaty.

U psů a koček se převážně objevují tonické, klonické a tonicko-klonické záchvaty. Projevují se převážně jako bezprostřední křeč a/nebo ztráta vědomí. Během záchvatu se může objevit i salivace, urinace a defekace. Atonické a myoklonické záchvaty se vyskytují vzácně (Berendt *et al.*, 2015).

- Tonický záchvat
  - Tonický záchvat je charakterizován trvalou svalovou kontrakcí trvající několik vteřin až minut.
- Klonický záchvat
  - Klonický záchvat je myoklonus charakterizován kontrakcí vybraných svalových skupin, která se pravidelně opakuje s frekvencí asi 2-3 vteřin.
- Tonicko-klonický záchvat
  - Tonická fáze je následována rytmickou klonickou fází. Může být pozorována i varianta klonicko-tonicko-klonická.
- Myoklonický záchvat
  - Náhlá, krátká, jednorázová nebo opakovaná kontrakce svalu či skupiny svalů různé topografie (axiální svaly, svaly proximálních nebo distálních končetin, obličejové svaly).
- Atonický záchvat
  - Náhlá ztráta nebo snížení svalového tonu hlavy, trupu, čelisti nebo končetin. Obvykle způsobí kolaps zvířete.

### 3.2.2.3 Fokální záchvat přecházející do generalizovaného

Epileptický záchvat začíná v lokalizované oblasti mozku a následně se rozšíří do obou hemisfér. U psů a koček se záchvat projevuje nejdříve motorickými, autonomními a/nebo behaviorálními projevy (odpovídající fokálnímu záchvatu), které jsou bezprostředně následovány konvulzí a ztrátou vědomí (odpovídající generalizovanému záchvatu). Tento typ záchvatů je u psů pozorován nejčastěji, ačkoliv je jeho diagnostika poměrně zapeklitá. Nástup fokální fáze je často velmi rychlý a pro majitele může být obtížné ji odhalit před nástupem generalizované fáze. Proto se v diagnostice klade velký důraz na majitele, aby dokázal co nejpřesněji popsat události předcházející vlastním křečím (Berendt *et al.*, 2015).

### 3.3 Fáze epileptického záchvatu

Epileptický záchvat je v rámci veterinární terminologie rozdělen na 3 fáze – prodromální, iktální a postiktální. Mezifáze aura, popisována hojně u lidí, se ve veterinární terminologii nedoporučuje používat (Berendt *et al.*, 2015).

#### **Prodromální fáze**

Prodromální, nebo také preiktální fáze je doba předcházející vznik samotného záchvatu. Během této doby se zvíře projevuje specifickým chováním nebo příznaky, které majiteli mohou napovědět přicházející záchvat. U psů jsou nejběžnějšími prodromálními příznaky hodiny až dny neklidu, úzkost, podrážděnost a chování dožadující se pozornosti majitele (Berendt *et al.*, 2015).

U koček příznaky zahrnují nauzeu, zvracení, agresi nebo vyhledávání úkrytu (Heller, 2018).

#### **Iktální fáze**

Iktální fáze je tvořena samotným záchvatem, který je buď fokální, generalizovaný, nebo fokální přecházející do generalizovaného (popsáno v kapitole 3.2) (Berendt *et al.*, 2015).

#### **Postiktální fáze**

Postiktální fáze následuje po iktální fázi, kdy se obnovují normální funkce mozku. Tato fáze by měla být velmi krátká, ale může trvat i několik hodin nebo dní. Zvíře je obvykle dezorientované, můžou se objevit abnormality v chování – např. opakované hlasité štěkání nebo mňoukání, narážení do objektů, únava, ataxie, abnormální chuť k jídlu nebo žízňivost. Může být přítomna i postiktální slepota nebo agrese (Berendt *et al.*, 2015).

#### **Aura**

Aura je fáze mezi prodromální a iktální, která trvá několik vteřin až minut před samotným záchvatem. Během této fáze se u pacienta vyskytují tzv. varovné příznaky předpovídající nástup záchvatu. Projevuje se převážně strachem, agresí či hledáním úkrytu. Termín aura je dobře znám z humánní medicíny, avšak IVETF nedoporučuje, aby se v souvislosti s veterinární epilepsií používal. A to z důvodu nepřesné interpretace příznaků majiteli zvířat, kteří v domnění, že se jedná o „varovné“ příznaky, popisují popravdě příznaky samotného záchvatu (Berendt *et al.*, 2015).

### 3.4 Prevalence epilepsie u psů a koček

Přesná prevalence epilepsie u psů a koček je neznámá. U psů se odhaduje, že dosahuje 0,6-0,75 % v obecné populaci psů, u hospitalizovaných psů ve veterinárních ordinacích pak 1-2 %. Odhad pro obecnou populaci koček není znám, avšak pro hospitalizované kočky se uvádí 0,5-3,5 % (Muňana, 2013b).

V posledních letech byla u psů popsána průkazná, nebo suspektní genetická predispozice u řady plemen. U těchto plemen jsou hlášeny výrazně vyšší prevalence, než je prevalence odhadovaná u obecné psí populace. Poslední studie ukazují, že klinický průběh, sémiologie záchvatů, odpověď na léčbu se mohou výrazně lišit mezi jednotlivými plemeny, ale také v rámci psů stejného plemene z různých geografických oblastí (Hülsmeier *et al.*, 2015).

Plemena s potvrzenou, nebo suspektní predispozicí k epilepsii jsou shrnuta v Tab. 1.

Prevalenci epilepsie u koček se zabývala rozsáhlá retrospektivní studie O'Neill *et al.*, (2020) zahrnující více než 250 000 koček ve Velké Británii. Během studie však nebyly zaznamenány významné rozdíly mezi jednotlivými plemeny.

#### 3.4.1 Plemena psů s potvrzenou genetickou predispozicí k idiopatické epilepsii

##### Lagotto Romagnolo – italský vodní pes

Lagotto Romagnolo je první plemeno psů, u kterého byla popsána IE vzniklá na základě genetické mutace. Plemeno je postiženo benigní familiární juvenilní epilepsií, při níž se první záchvaty začínají objevovat mezi 5. a 9. týdnem a spontánně vymizí do 8 až 13 týdnů života štěněte (Jokinen *et al.*, 2007). Za toto autosomálně recesivní onemocnění je zodpovědná mutace genu *LGI2* (Leucine Rich Repeat LGI Family Member 2). Pro benigní familiární juvenilní epilepsii je příznačná remise, a většina majitelů tak epilepsii bere jen jako pouhé nešťastné období, nebo ji zcela přehlíží. (Seppälä *et al.*, 2011).

Touto genetickou mutací je postiženo pouze toto plemeno a je možné ji testovat. Můžeme tak tento typ epilepsie zcela vymýtit prostřednictvím selektivního chovu.

##### Belgický ovčák

O genetické predispozici epilepsie u plemene belgického ovčáka se uvažovalo již v roce 1968. Od té doby proběhlo mnoho studií snažících se rozluštit příčinu zodpovědnou za dědičnost IE. V nedávné době byla objevena oblast na 37. chromozomu, která je nejvíce spojována s IE. Gen, který je za vznik IE u belgického ovčáka zodpovědný, byl potvrzen *ADAM23* (ADAM Metallopeptidase Domain 23) (Koskinen *et al.*, 2017). Vyšší

prevalence IE je pozorována převážně u variety Groenendael a Tervueren, rozdílná však na základě geografické oblasti – např. v USA se odhaduje prevalence 17 %, v Dánsku až 33 % postižených psů. (Hülsmeier *et al.*, 2015).

### **3.4.2 Plemena psů se suspektní genetickou predispozicí k idiopatické epilepsii**

V této části jsou popsána plemena, u nichž byla zaznamenána vyšší prevalence výskytu IE na základě analýz rodokmenu. U žádného z těchto plemen ještě doposud nebyla jednoznačně potvrzena genová mutace, která by byla zodpovědná za rozvoj IE. U některých plemen ale byly objeveny jiné genetické mutace, které je vzhledem k tématu práce také vhodné zmínit. Všechna plemena jsou poté zmíněna v Tab. 1.

#### **Australský ovčák**

U australského ovčáka se předpokládá genetická predispozice k IE, ačkoliv mutace genu, který by byl zodpovědný za vznik epilepsie, ještě nebyla prokázána. Nicméně je u tohoto plemena běžná mutace genu *ABCBI-1A*, který kóduje P-glykoprotein. V důsledku nefunkčního P-glykoproteinu se nemohou transportovat jeho substráty (slabými substráty jsou např. fenobarbital, levetiracetam a gabapentin), a u psů tak hrozí neurotoxicita, která se může vyvinout v záchvatovou aktivitu (Mari *et al.*, 2021).

#### **Border kolie**

U plemene Border kolie byla provedena analýza rodokmenu, kdy 29 potomků stejného předka postiženého IE bylo také postiženo IE. Tento výsledek ukazuje silnou genetickou predispozici u Border kolie, ačkoliv kauzální genová mutace nebyla doposud objasněna. U plemene Border kolie ale byly popsány mutace *CLN5* genu (zodpovědný za neuronální ceroidní lipofuscinózu, která se může také manifestovat epileptickými záchvaty) a *ABCBI* genu kódující P-glykoprotein. Obě tyto mutace je možné otestovat, a vyloučit tak jejich kauzalitu (Hülsmeier *et al.*, 2015).

#### **Labradorský retrívr**

Identifikace kauzální genové mutace zatím nebyla odhalena. Pro toto plemeno je ale známá přítomnost tzv. zátěží vyvolaného kolapsu, který vzniká např. při zvýšené fyzické zátěži. Je způsoben mutací genu *DNMI* (gen kódující dynamin-1). Kolaps může být zaměňován za epileptické příznaky, avšak tuto genetickou mutaci lze testovat, a vyloučit tak její kauzalitu (Hülsmeier *et al.*, 2015).

## Šeltie

U šeltie je stejně jako u kolií a australského ovčáka popisována mutace *ABCB1* genu, která může v důsledku nefunkčnosti P-glykoproteinu zapříčinit neurotoxicitu projevující se akutními záchvaty (Soussa *et al.*, 2020).

### 3.4.3 Plemena psů s genetickou predispozicí k jiným typům epilepsie

#### Rhodéský ridgeback

Genetický podklad byl u tohoto plemena popsán u juvenilní myoklonické epilepsie. Příčinou tohoto autosomálně recesivního onemocnění je mutace genu *DIRAS1* (DIRAS Family GTPase 1), který pravděpodobně hraje určitou roli při uvolňování acetylcholinu (Mari *et al.*, 2021).

U **bíglů, miniaturních krátkosrstých jezevčků, basetů, čivav a Welsh Corgi Pembroke** byla popsána Lafora – autozomálně recesivní onemocnění způsobené mutací genu *NHLRC1* (NHL repeat-containing protein 1). Toto onemocnění se projevuje jako progresivní myoklonální epilepsie, která se ale více považuje za neurodegenerativní poruchu a strukturálně-metabolickou epilepsii, nežli IE (Mari *et al.*, 2021; Hülsmeier *et al.*, 2015).

**Tab. 1** Plemena psů s potvrzenou, nebo suspektní genetickou predispozicí k epilepsii

<b>Typ genetické predispozice</b>	<b>Název plemene</b>
<b>Plemena s potvrzenou genetickou predispozicí k IE</b>	Italský vodní pes (Lagotto Romagnolo)
	Belgická ovčák
<b>Plemena s potvrzenou genetickou predispozicí k jiným typům epilepsie</b>	Rhodéský ridgeback
	Bígl
	Čivava
	Trpasličí krátkosrstý jezevčík
	Baset
	Welsh Corgi Pembroke
<b>Plemena se suspektní genetickou predispozicí k IE</b>	Australský ovčák
	Bernský salašnický pes
	Border kolie
	Border teriér
	Kavalír král Charles španěl
	Kolie (krátkosrstá, dlouhosrstá)
	Dalmatin
	Anglický špringeršpaněl
	Finský špic
	Zlatý retrívr
	Maďarský ohař
	Irský vlkodav
	Italský spinone
	Labradorský retrívr
	Malý hrubosrstý vendéeský baset
Šeltie	
Pudl	

Vytvořeno na základě publikací Hülsmeier *et al.*, (2015) a Mari *et al.*, (2021).

### 3.5 Diagnostika

Veterinář musí ze všeho nejdřív zjistit, zda má zvíře opravdu epileptické záchvaty, nebo se jedná o záchvaty jiného původu. Majitel zvířete s podezřením na epilepsii by si měl vytvořit podrobný soubor informací, které by pomohly lékaři ke správné anamnéze (kdy došlo k prvnímu záchvatu, jak dlouho trval, jaké činnosti předcházely záchvatu, či u zvířete zaznamenal neobvyklé chování před nebo po záchvatu). Ze všeho nejprospěšnější je, pokud majitel pořídí videozáznam záchvatu, ze kterého může lékař na základě empirických zkušeností stanovit, zda se jedná opravdu o epileptický záchvat, nebo o jiné neepileptické záchvaty (synkopa, paroxysmální dyskineze, idiopatický tremor hlavy, neuromuskulární slabost atd.) Možností je vyplnění standardizovaného dotazníku, který obsahuje otázky týkající se zvířete, jeho anamnézy, a také právě činností před, během, a po záchvatu. Tento dotazník vytvořila IVETF a je součástí jejich publikace (De Risio *et al.*, 2015).

Další diagnostický postup ideálně zahrnuje změření krevního tlaku, analýzu moči, kompletní krevní vyšetření, biochemické vyšetření, analýzu mozkomíšního moku (CSF analýza) a magnetická rezonance (MRI) mozku. Rutinní laboratorní testy obvykle nevedou k přímé diagnóze, ale mohou vyloučit metabolické encefalopatie, také poslouží jako podklad pro případné vedení anestezie pro další diagnostické postupy a dále jako základ pro pozdější monitorování farmakoterapie. U starších koček se navíc doporučuje provést měření koncentrace hormonů štítné žlázy pro vyloučení hypertyreózy, která je jednou z možných etiologií epileptických záchvatů. K vyloučení strukturálních patologií se využívá MRI mozku.

Další možným diagnostickým postupem je elektroencefalografie (EEG), která je ale ve veterinární medicíně značně limitována (Pakozdy, Halasz a Klang, 2014b).

#### 3.5.1 Magnetická rezonance

Magnetická rezonance (MRI) je považována za základní diagnostické vyšetření pro zobrazování intrakraniálních struktur. V případě IE by měl být výsledek MRI negativní, tedy že bylo vše „normální“, ale specifita je omezená, protože diagnóza IE je založena na vylučovacím principu a spolehlivost diagnózy je tak omezena dostupností technologií a odbornými znalostmi v tomto ohledu. (Rusbridge *et al.*, 2015).

MRI vyšetření by mělo být doporučeno, po vyloučení reaktivních záchvatů, u psů, u kterých:

- se první záchvat objevil mezi 6 měsíci až 6 lety života,



- se na základě neurologické abnormality předpokládají intrakraniální patologie,
- byl prodělán status epilepticus nebo klastrové záchvaty,
- se předpokládá diagnóza IE a farmakorezistence na monoterapii antiepileptikem při nejvyšších tolerovaných dávkách (De Risio *et al.*, 2015).

### 3.5.2 Elektroencefalografie

Elektroencefalografie (EEG) je diagnostická metoda, při níž se zaznamenává elektrická aktivita mozku, která se ve veterinární medicíně používá již od počátku 60.let minulého století (Berendt *et al.*, 1999). EEG hraje v diagnostice epilepsie u lidí klíčovou roli, u zvířat je však málo používaná.

Na základě výsledků EEG dokážeme potvrdit záchvatovou aktivitu, určit o jaký typ záchvatu se jedná a optimalizovat podle toho terapii. Doposud EEG nebylo ve veterinární medicíně zavedeno jako rutinní metoda pro diagnostiku epilepsie, avšak IVETF jej doporučuje k dosažení nejvyšší úrovně spolehlivosti správné diagnózy.

V současné době probíhají snahy o rozvoj ve standardizaci EEG záznamu ve veterinární praxi, ale variabilita fyzikálních faktorů (přístrojové vybavení, typ a umístění elektrod, metoda pro zajištění pacienta v klidné poloze atd.) přispěla k různorodým výsledkům. Doposud tak neexistuje konsenzuální doporučení pro EEG záznam ve veterinárním použití (Ukai *et al.*, 2021).

### 3.5.3 Diagnostika idiopatické epilepsie

IE je diagnostikována na základě vylučovacího principu, kdy jsou vyloučeny metabolické, toxické (reaktivní záchvaty), nebo strukturální příčiny mozkových poruch.

#### **Kritéria pro stanovení diagnózy „idiopatická epilepsie“**

Mezi kritéria pro určení diagnózy patří:

- 2 a více nevyprovokovaných epileptických záchvatů s odstupem mezi jednotlivými záchvaty méně jak 24 hodin,
- výskyt prvního záchvatu ve věkovém rozmezí 6 měsíců až 6 let,
- neurologické a fyzikální vyšetření, krevní testy a analýza moči nezjistily žádné klinicky významné abnormality.

Kompletní vyšetření krve by mělo být doplněno biochemickým profilem zahrnující stanovení hladin sodíku, draslíku, chloridů, vápníku, fosfátů, glukózy, ALT, ALP, bilirubinu, močoviny, kreatininu, albuminu, celkové bílkoviny, cholesterolu, TAG

a eventuálně žlučových kyselin. Analýza moči by měla zahrnovat stanovení specifické hmotnosti, cytologii bílkovin, glukózy, pH a sedimentu.

V neposlední řadě se na diagnóze podílí i pozitivní rodinná anamnéza a genetická predispozice.

Pokud pacient splňuje všechna kritéria uvedená výše, suspektní diagnóza IE může být vyslovena. Nicméně ale i u těchto pacientů a především pak u těch, kteří se v nějakém bodě neshodovaly, je doporučováno podstoupit MRI, eventuálně CSF analýzu (De Risio *et al.*, 2015).

IVETF (De Risio *et al.*, 2015) rozdělila diagnostiku IE na 3 úrovně, podle jejich stoupající spolehlivosti, kdy úroveň 3 je nejspolehlivější. Podmínky jsou shrnuty v Tab. 2.

**Tab. 2** Úrovně spolehlivosti diagnostiky IE podle IVETF

Úroveň	Podmínky pro diagnostiku
<b>Úroveň I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 a více nevyprovokovaných epileptických záchvatů s odstupem mezi jednotlivými záchvaty méně jak 24 hodin,</li> <li>- výskyt prvního záchvatu v rozmezí 6 měsíců až 6 let věku zvířete</li> <li>- neurologické a fyzikální vyšetření, krevní testy a analýza moči nezjistily žádné klinicky významné abnormality,</li> <li>- pozitivní rodinná anamnéza, genetická predispozice,</li> <li>- na základě podezření z jaterní encefalopatie může být doporučen ultrazvuk břicha.</li> </ul>
<b>Úroveň II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hodnoty žlučových kyselin nalačno i postprandiálně nevykazují žádné abnormality,</li> <li>- MRI mozku*,</li> <li>- CSF analýza.</li> </ul>
<b>Úroveň III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Identifikace iktálních nebo interiktálních EEG** abnormalit charakteristických pro záchvatová onemocnění podle kritérii extrapolovaných z humánní medicíny.</li> <li>- Poznatky z úrovně I a II.</li> </ul>

\* IVETF vytvořilo standardizovaný postup MRI specifický pro veterinární epilepsie.

\*\* Aktuálně neexistuje standardizovaný protokol pro EEG použití v klinické veterinární praxi.

Vytvořeno na základě publikace: De Risio *et al.*, (2015).

## 3.6 Strategie léčby

### 3.6.1 Cíl léčby

Ideálním cílem léčby by mělo být úplné vymizení záchvatů s ohledem na lepší kvalitu života. Avšak úplné vymizení záchvatů u psů a koček je spíše nepravděpodobné, a tak je realističtější cílem snížení frekvence, závažnosti, doby trvání a celkové četnosti epileptických záchvatů, s žádnými nebo alespoň minimálními nežádoucími účinky tak, aby se maximalizovala kvalita života zvířete i jeho majitele (Bhatti *et al.*, 2015).

IVETF (Bhatti *et al.*, 2015) navrhuje postup, podle něhož by se měli veterinární lékaři řídit:

- Rozhodnout „kdy“ zahájit terapii.
- Vybrat nejvhodnější léčivo a dávkování.
- Vědět proč a kdy monitorovat sérové koncentrace antiepileptik.
- Vědět kdy je vhodné přidat jiné antiepileptikum nebo změnit léčbu.
- Zahrnout compliance majitele.

### 3.6.2 Kdy zahájit terapii

Pro veterinární použití prozatím neexistují oficiální postupy, kdy zahájit léčbu. Využívá se postupů extrapolovaných z humánní medicíny. Při rozhodování terapeutických možností musí lékař zvážit nejen celkový zdravotní stav zvířete, ale také musí brát zřetel na majitele, jeho finanční stav, životní styl a pohodlí spojené s navrhovanou možností terapie. Každá terapie je tak individualizovaná případ od případu.

IVETF (Bhatti *et al.*, 2015) navrhla obecná pravidla pro zahájení dlouhodobé léčby IE u psů. Terapie by měla být zahájena, pokud:

- interiktální období je kratší než 6 měsíců,
- pacient prodělal cluster záchvaty nebo status epilepticus,
- postiktální příznaky jsou obzvláště těžké (agresivita, oslepnutí), nebo trvají déle jak 24 hodin,
- frekvence a/nebo doba trvání epileptických záchvatů se stupňují, popř. pokud se během 3 interiktálních období zhoršila závažnost záchvatů

American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) (Podell *et al.*, 2016) navrhuje obecná pravidla pro zahájení léčby epilepsie u psů, tedy nejen IE, k těmto kritériím ještě přidává přítomnost strukturální léze nebo onemocnění či poranění mozku v anamnéze.

Uvádí se i kritérium výskytu jednoho nebo více záchvatů za měsíc. V neposlední řadě je potřeba respektovat přání majitele zvířete. Pokud majitel velmi lpí na terapii bez ohledu na frekvenci a závažnost záchvatů, terapie může být zahájena i bez komplexní diagnostiky.

Při rozhodování se často doporučuje krátká doba bez podávání léčiv, aby se stanovila výchozí frekvence záchvatů před zahájením farmakoterapie. Toto tvrzení je však kontroverzní, protože existují důkazy, že každý záchvat má potenciál zvýšit epileptogenní

ložiska a včasná léčba by tak dovolila lepší výsledky v kontrole nad záchvaty (Hazenfratz a Taylor, 2018).

Pravidla IVETF jsou extrapolovány i do terapie koček (Heller, 2018).

### 3.6.3 Výběr léčiva

Při výběru toho nejvhodnějšího léčiva je potřeba brát v úvahu několik faktorů. Nejen farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti léčiva, jeho bezpečnost, interakční potenciál a dávkovací schéma, nebo celkový stav zvířete, ale také je třeba myslet i na majitele a jeho možnosti. V současnosti neexistuje žádný univerzální postup při výběru farmakoterapie, a tak se většinou vybírá léčba individuálně na míru zvířete a majitele.

Poměrně dlouhou dobu ve výběru vládly fenobarbital (PB) a bromid draselný (KBr), které jsou svou účinností známé už několik desetiletí a zároveň jsou i finančně relativně dostupné. V poslední době se k nim přidala nová antiepileptika jako imepitoin, levetiracetam a další (Bhatti *et al.*, 2015).

### 3.6.4 Algoritmus léčby

Obecně v léčbě jakéhokoli onemocnění platí, že pro zahájení léčby je upřednostňována monoterapie jedním léčivem oproti kombinaci více léčiv, stejně tomu tak je i ve veterinární medicíně.

Monoterapie přináší oproti kombinační terapii schůdnější podmínky terapie. Nejen že nehrozí lékové interakce mezi kombinačními léčivy, ale majitel aplikuje zvířeti pouze jedno léčivo a nehrozí tak eventuální léková pochybení a další možná úskalí (Muňana, 2013b).

Léčiva 1. volby pro monoterapii epilepsie jsou podle ACVIM (Podell *et al.*, 2016) doporučována PB, KBr a imepitoin, kdy preferovanými jsou PB a imepitoin. Léčivy 2.volby pak jsou levetiracetam a zonisamid. Uvádí se ještě možnost monoterapie primidonem, ale od jeho použití se v současné době upouští.

V případě, že monoterapie nedosahuje adekvátní odpovědi na léčbu, doporučuje se buď změnit monoterapii, nebo k monoterapii přidat další léčivo, tzv. add-on. Léčiva využívaná pro monoterapii a add-on použití jsou shrnuta v Tab. 3, kde jsou znázorněny i možné kombinace.

Adekvátní odpověď na terapii se posuzuje na základě redukce frekvence záchvatů. Terapii můžeme prohlásit za neúspěšnou tehdy, pokud léčivo dosáhlo ustálených

koncentrací, sérové koncentrace léčiva jsou v terapeutickém rozmezí, a i přes to kontrola nad záchvaty není přijatelná.

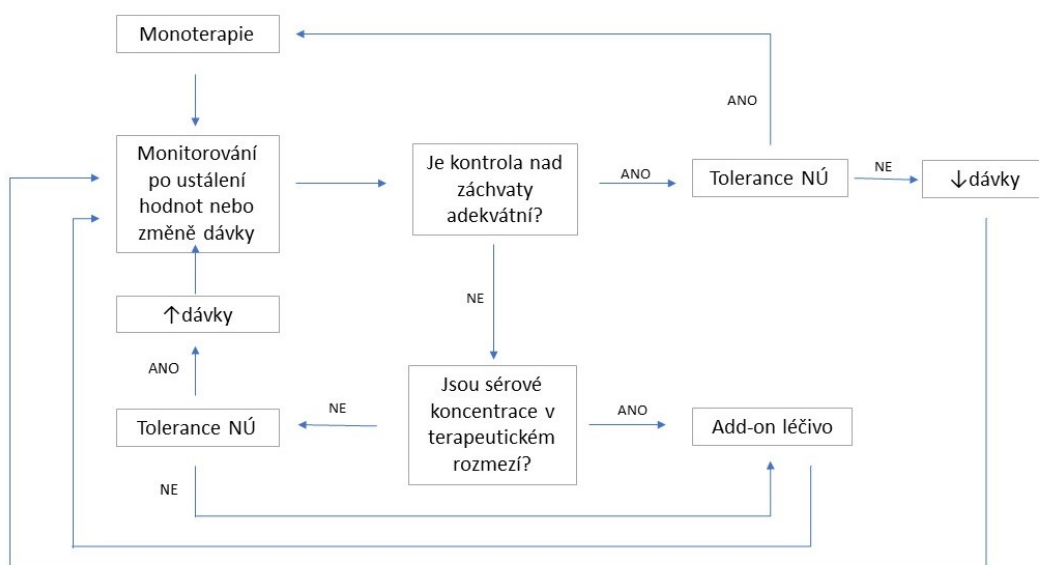
Pokud léčivo dosahuje nižších sérových koncentrací, než je terapeutické rozmezí, a zároveň zvíře toleruje jeho nežádoucí účinky, doporučuje se navýšit dávku léčiva, případně až na maximální možnou. Pokud by ani v takovém případě kontrola nad záchvaty nebyla dostatečná, doporučuje se přidat add-on léčivo.

Pokud léčivo dosahuje sérových koncentrací v terapeutickém rozmezí a kontrola nad záchvaty není dostatečná, doporučuje se přidat add-on léčivo.

Změna léčiva probíhá v případě, že zvíře na léčbu nereaguje a/nebo špatně toleruje nežádoucí účinky.

Obecný algoritmus je znázorněn v Obr. 1.

**Obr. 1:** Algoritmus monoterapie a add-on



Převzato z: Muňana, (2013b), upraveno.

**Tab. 3** Léčiva užívaná v monoterapii a v režimu add-on

<b>Monoterapie</b>		
<b>Léčiva 1. volby</b>	Fenobarbital	Imepitoin
<b>Léčiva 2. volby</b>	Levetiracetam	Zonisamid
<b>Add-on použití</b>		
	<b>1. add-on léčivo</b>	<b>2. add-on léčivo</b>
<b>Fenobarbital</b>	KBr	Zonisamid
		Levetiracetam
	Imepitoin	
	Levetiracetam	
	Zonisamid	
	Gabapentin	
	Pregabalin	
<b>Imepitoin</b>	Fenobarbital	
<b>KBr</b>	Fenobarbital	

Vytvořeno na základě: Podell *et al.*, (2016) a Bhatti *et al.*, (2015)

### 3.6.5 Compliance majitele

Pro majitele zvířat je důležité, aby si uvědomili, jaká úskalí jsou spjatá s epilepsií. Ne všechna zvířata jsou i přes medikaci osvobozena od záchvatů na 100 %. Terapie je v mnoha případech celoživotní. Péče o epileptické zvíře může být náročná a je zapotřebí k ní uzpůsobit životní styl, aby bylo dodrženo správné užívání léčiv v předepsaných intervalech. V neposlední řadě je léčba i finančně náročná. Nejedná se pouze o úhradu samotných léčiv, ale i veškerých vyšetření, která jsou potřebná k monitorování správných hodnot, životních funkcí atd. Kromě toho, antiepileptická léčiva se neobejdou bez nežádoucích účinků. Majitelé proto musí s léčbou souhlasit, a to i se všemi úskalími, která jsou s terapií spjatá (Muňana, 2013b).

Pro majitele je tedy velice těžké se rozhodnout, jestli vůbec na terapii přistoupí. V opačném případě majitelé nejen před zahájením, ale také v průběhu léčby často přistupují k eutanázii, a to převážně kvůli vysokému emočnímu stresu a ekonomické zátěži spojené s péčí a terapií epileptického zvířete (Podell *et al.*, 2016).

### 3.7 Farmakoterapie

Následující podkapitoly se zabývají jednotlivými léčivy, jejich mechanismem účinku, farmakokinetickými vlastnosti, způsobem podání, dávkováním, monitorováním, nežádoucími účinky, interakčním potenciálem, použitím a dostupností ve veterinární péči.

Antiepileptika lze rozdělit do několika generací dle různých kritérií. Rozdělení, které je použito v této práci zohledňuje jejich časový vývoj (shrnutí v Tab. 4). V tomto pořadí jsou i léčiva popisována v následujících podkapitolách.

**Tab. 4** Rozdělení antiepileptik podle generací na základě jejich vývoje

<b>I. generace</b>	<b>II. generace</b>	<b>III. generace</b>
Fenobarbital	Imepitoin	Lakosamid
Primidon	Levetiracetam	Rufinamid
Bromid draselný	Zonisamid	
Benzodiazepiny	Gabapentin	
Fenytoin	Pregabalin	
	Felbamát	
	Topiramát	

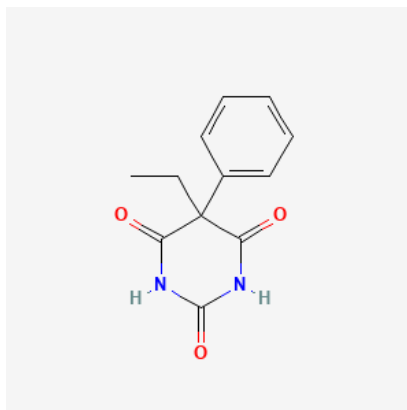
Převzato z: Podell, (2013), upraveno.

#### 3.7.1 Fenobarbital

Fenobarbital (PB) je derivát kyseliny barbiturové, který byl objeven na počátku 20. století. Po desetiletích používání byl až v roce 2009 schválen pro prevenci generalizovaných záchvatů u psů v Evropě (Bhatti *et al.*, 2015). PB má nejdelší historii v chronické léčbě epilepsie ve veterinární medicíně. Hlavně díky tomu, že se jedná o relativně levný a dobře snášený lék, který je možné podávat 2-3× denně a má dobré výsledky v prevenci záchvatů (Podell, 2013). Souhrnné informace o PB jsou uvedeny na konci podkapitoly v Tab. 5.

Chemický název je 5-ethyl-5-fenylpyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion. Jeho struktura je zobrazena na Obr.2.





**Obr. 2** Chemická struktura fenobarbitalu.

Převzato z: (PubChem, 2022j)

### Mechanismus účinku

Primárním mechanismem účinku PB je působení na GABA<sub>A</sub> receptor. Vazbou na specifické místo na GABA<sub>A</sub> receptoru se otevrou postsynaptické chloridové kanály, což vede ke zvýšení intracelulární koncentrace chloridových iontů a následné hyperpolarizaci buněčné membrány. Výsledkem je inhibice funkce neurotransmiterů.

Dalším mechanismem, který by mohl přispívat k antikonvulzivní činnosti, je redukce kalcium-dependentních akčních potenciálů, pozorovaná ve vyšších koncentracích PB (Muňana, 2013b).

### Farmakokinetika

PB je u psů absorbován do 2 hodin po perorálním podání a má vysokou biodostupnost. Maximálních plazmatických koncentrací dosahuje 4-8 hodin po podání (Ravis, Pedersoli a Wike, 1989). Skoro polovina léčiva je vázána na plazmatické bílkoviny. Majoritně je metabolizován játry, avšak přibližně třetina je z těla vylučována v nezměněné formě močí (Podell, 2013).

PB je silným induktorem cytochromu P450, ale zároveň je i jeho substrátem. V důsledku autoindukce cytochromu P450 vzniká při dlouhodobém podávání metabolická tolerance projevující se zrychlenou clearance léčiva. Snižuje se tak jeho eliminační poločas, který se stabilizuje mezi 30.-45.dnem terapie. Eliminační poločas na počátku léčby byl zaznamenán v rozmezí 37-73 hodin po perorálním podání a přibližně 93 hodin po intravenózním (Bhatti *et al.*, 2015).

U koček je PB po perorálním podání také velmi dobře absorbován. Maximálních sérových koncentrací dosahuje v průběhu 1,5 hodiny. Eliminační poločas je podobný jako

u psů. Ustálená rovnováha sérových koncentrací nastává přibližně 16 dní po zahájení léčby, podobně jako u psů, u nichž se uvádí 10-14 dní (Cochrane *et al.*, 1990).

### **Způsob podání**

PB je možné podávat více způsoby. Nejčastějším způsobem je perorální cestou ve formě tablet. Dále je možné parenterální podání zahrnující intramuskulární nebo intravenózní aplikaci.

Předmětem výzkumu je i transdermální alternativa podávání PB. Studie Krull *et al.*, (2019) a Barnes Heller *et al.*, (2019) srovnávaly perorální a transdermální podávání u koček, a i přestože výsledky transdermálního podávání nedosahovaly hodnot jako u perorálního, většina majitelů preferovala transdermální podávání. U zdravých koček bylo podáváno léčivo pomocí 2 různých nosičů – pluronic lecitin organogel a Lipoderm Activemax ve formě krému. Sérové koncentrace byly dosaženy až při zvýšení dávky ze 3 na 9 mg/kg podávaných každých 12 hodin, kdy poté sérové koncentrace dosahovaly více jak 15 $\mu$ g/ml u většiny koček, u obou druhů nosičů. To by naznačovalo, že by transdermální podání mohlo být schůdnou alternativou k perorálnímu podání PB (Heller, 2018). Aktuálně však není transdermální léková forma PB registrovaná, avšak v budoucnosti by mohla tvořit z pohledu uživatele velmi pohodlnou možnost aplikace.

Aktuálně jsou v ČR registrované veterinární léčivé přípravky (VLP) Epityl 60 mg a Phenoleptil o síle 12,5, 25, 50 a 100 mg ve formě tablet. Tyto VLP jsou ale registrované pouze pro psy (ÚSKVBL, 2022).

V praxi se také můžeme setkat s použitím humánních LP Phenaemaletten o síle 15 mg a Phenaemal o síle 100 mg ve formě tablet (SÚKL, 2022).

### **Dávkování**

Doporučená počáteční dávka perorálně podávaného PB pro psy je 2,5-3,0 mg/kg 2 $\times$  denně. Změny v dávkování antiepileptik bývají prováděny buď za účelem zvýšení účinnosti, nebo pro snížení nežádoucích účinků. Nejúčinnější a nejbezpečnější terapeutický interval PB pro psa je 15-30  $\mu$ g/ml, přičemž optimální iniciální interval sérových koncentrací je 20-25  $\mu$ g/ml. Navýšení dávky o 5  $\mu$ g/ml je výhodné, pokud se záchvaty vyskytují se stejnou frekvencí nebo se zhoršují po 30 dnech terapie. Snížení minimální sérové koncentrace o 20 % a více je často indikátorem špatné compliance užívání léčiva (Podell, 2013).

Doporučená dávka perorálně podávaného PB pro kočky je 2,5-5 mg/kg každých 12 hodin. Kočky jsou ale velmi citlivé k sedativním účinkům PB, proto se často začíná na nižších dávkách 1-2 mg/kg podávaných každých 12 hodin. Ideální rozmezí terapeutické sérové koncentrace léčiva pro kočky jsou 20-30 µg/ml. Některé kočky reagují i na nižší dávku, než je minimální doporučená, a proto je monitorování a navyšování dávek většinou doporučováno pouze u koček s nekontrolovatelnými záchvaty (Hazenfratz a Taylor, 2018).

V případě nutnosti, kdy je potřeba dosáhnout rychlého účinku (při status epilepticus, vysoké frekvenci záchvatů...) lze podat PB v nasyčovací dávce 15-20 mg/kg i.v. nebo i.m., případně perorálně rozdělenou do několika dílčích dávek o 3-5 mg/kg v průběhu 24-48 hodin (Bhatti *et al.*, 2015).

U koček se v případě status epilepticus administruje PB po předchozím podání diazepamem, popř. levetiracetamem, a to v dávce 2-3 mg/kg i.v. nebo i.m. a opakuje se každých 30-60 minut, než je možné perorální podání. PB není v tomto případě emergentním léčivem, ale podává se preventivně proti rozvoji další záchvatové aktivity (Hazenfratz a Taylor, 2018).

### **Monitorování**

Vzhledem k značné variabilitě farmakokinetiky PB se doporučuje monitorovat sérové koncentrace po 14 dnech od zahájení léčby, nebo po změně dávkování. Kvůli metabolické toleranci, která na PB během dlouhodobého podávání vzniká, se doporučuje změřit sérové koncentrace také po 6 týdnech terapie. Jestliže je kontrola nad záchvaty adekvátní, doporučují se poté kontrolní měření každých 6 měsíců. V případě remise nebo úplného vymizení záchvatů poté každých 12 měsíců.

Před zahájením léčby by měly být provedeny testy zahrnující kompletní krevní vyšetření a biochemický profil pacienta, které by se měly zopakovat po 3 měsících terapie a poté každých 6 měsíců pro monitorování případného rozvoje hepatotoxicity (Bhatti *et al.*, 2015).

### **Nežádoucí účinky**

Obecně lze říct, že PB je psy při standardním dávkování dobře snášen. Na počátku léčby se můžeme setkat s nežádoucími účinky jako sedace, ataxie, hyperexcitabilita, které obvykle do 1-2 týdnů vymizí (Podell *et al.*, 2016). Nežádoucí účinky spojované s chronickou léčbou zahrnují převážně polydipsii, s tím spjatou polyurií a polyfagii.

Závažnější idiosynkratickou reakcí je rozvoj imunitní cytopenie (anémie, neutropenie a trombocytopenie). Tato reverzibilní dyskrázie se většinou objeví během prvních 6 měsíců užívání léčiva. Může být také přítomna vzácná akutní idiosynkratická hepatotoxická reakce, která se projeví rychlým zvýšením alaninaminotransferázy (ALT) a abnormální hladinou žlučových kyselin (Podell *et al.*, 2016). Léčba by měla být okamžitě přerušena, jestliže se objevila neutropenie nebo došlo k vzestupu ALT. V takovém případě by zvíře mělo být léčeno jiným antiepileptikem, např. KBr. S rozvojem hepatotoxicity nejvíce koreluje sérová koncentrace PB nad 35 µg/ml. Proto by měli všichni pacienti léčení PB podstoupit biochemické vyšetření každých 6 měsíců pro monitorování případného rozvoje hepatotoxicity. Mimo to je také vhodné sledovat hodnoty žlučových kyselin ke zhodnocení funkce jater, pokud se náhle zvýšila hladina ALT nebo klesla hladina sérového albuminu (Podell, 2013)

PB také může být rizikovým faktorem pro rozvoj superficiální nekrolytické dermatitidy u psů. Kromě toho také PB může snižovat hladinu tyroxinu a volného tyroxinu v séru, které mohou být poté nesprávně diagnostikovány jako hypotyreóza. (Podell *et al.*, 2016).

U koček se často užívají nižší terapeutické dávky PB než takové, které by vyvolávaly nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky jsou tedy minimální, ale mohou se projevit jako sedace, ataxie, polyfagie a přibírání na váze. Ve srovnání se psy se u koček méně setkáváme s polyurií a polydipsií.

Krevní dyskrázie se objevuje ojediněle, a když už se objeví, tak s mírným průběhem a po vysazení PB opomine. Hepatotoxicita pozorována u psů, u koček zaznamenána nebyla.

Mezi méně časté nežádoucí účinky u koček patří faciliární, popř. celkový pruritus a imunitně vyvolaná hypersenzitivita zahrnující horečku, kožní erupce a lymfadenopatii. U jednoho případu se po 3 týdnech léčby PB objevila dramatická generalizovaná lymfadenopatie. Avšak všechny tyto nežádoucí účinky jsou reverzibilní a po přerušení podávání PB vymizí (Hazenfratz a Taylor, 2018).

## **Interakce**

PB je silným induktorem cytochromu P450. Studie Hojo *et al.*, (2002) prokázala, že PB ovlivňuje CYP1A, 2B, 2C a 3A izoformy cytochromu P450.

PB snižuje plazmatické koncentrace zonisamidu, topiramátu a benzodiazepinům, které jsou substráty CYP3A4. Ovlivňuje také plazmatické koncentrace levetiracetamu na

úrovni indukce oxidačních enzymů. Při společném užívání s felbamátem bylo naopak pozorováno zvýšení sérových koncentrací PB.

### **Použití**

PB je antiepileptikum, které u psů s IE při pečlivém monitorování sérových hladin léčiva poskytuje vynikající kontrolu (snížení frekvence záchvatů o 60-93 %) nad záchvaty (Bhatti *et al.*, 2015). Používá se jak v monoterapii, tak v add-on terapii.

U koček studie Finnerty *et al.*, (2014) uvádí, že záchyt záchvatů byl dosažen v 93 % případů, při koncentraci PB v rozmezí 15 až 45 µg/ml bez ohledu na etiologii.

**Tab. 5** Souhrn informací o fenobarbitalu při použití u psa a kočky

		<b>Fenobarbital</b>	
		<b>Pes</b>	<b>Kočka</b>
<b>Způsob podání</b>		p.o., i.m., i.v.	p.o., i.m., i.v. transdermální*
<b>Dávkování</b>	<b>p.o.</b>	2,5-3,0 mg/kg/12 hodin	1-2 mg/kg/12 hod (2,5-5 mg/kg/12 hod)
	<b>i.m., i.v.</b>	15-20 mg/kg	2-3 mg/kg/30-60 min
	<b>transderm.</b>	×	9 mg/kg/12 hod
<b>Monitorování</b>		14 dní po zahájení léčby nebo při změně dávkování	
<b>Nežádoucí účinky</b>		sedace ataxie polydipsie polyfagie polyurie hepatotoxicita krevní dyskrazie hyperexcitabilita	sedace ataxie polyfagie přibírání na váze krevní dyskrazie faciliární pruritus
<b>Interakce</b>		Indukce cytochromu P450	
<b>Farmakokinetické vlastnosti</b>		Rychlá absorpce Maximální sérové koncentrace za 2 (1,5) hodiny Ustálená rovnováha za 10-14 (16) dní Metabolismus jaterní Eliminační poločas 37-73 hodin Renální eliminace	
<b>Použití</b>	Monoterapie	✓	✓
	Add-on	✓	✓

\*- transdermální léková forma aktuálně není registrovaná, avšak v budoucnu by mohla tvořit jednu z možností administrace

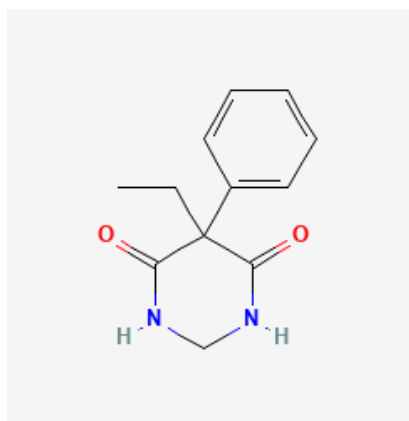
i.m.-intramuskulární podání, i.v.-intravenózní podání, p.o. – perorální podání

Vytvořeno na základě publikací: Podell *et al.*, (2016) a Hazenfratz a Taylor, (2018).

### 3.7.2 Primidon

Primidon je jediné antiepileptikum specificky schválené pro terapii epilepsie psů v USA (Charalambous *et al.*, 2016). V Evropě ale pro veterinární účely schválen není. Souhrnné informace o primidonu jsou uvedeny na konci podkapitoly v Tab. 6.

Jedná se o desoxybarbiturát. Chemický název je o 5-ethyl-5-fenyl-2,3-dihydropyrimidin-4,6(1H,5H)-dion. Jeho struktura je zobrazena na Obr. 3.



**Obr. 3** Chemická struktura primidonu.

Převzato z: (PubChem, 2022m)

#### Mechanismus účinku

Mechanismus působení není dosud plně objasněn (SÚKL, 2021). Nicméně experimentální studie dokázaly, že za antikonvulzivní účinností primidonu stojí z více jak 85 % jeho hlavní metabolit – PB, lze jej tedy považovat za proléčivo (Podell *et al.*, 2016). Primidon nemá žádný vlastní efekt na GABA aktivitu.

#### Farmakokinetika

Primidon je u psů velmi rychle absorbován po perorálním podání, sérových koncentrací dosahuje do 2 hodin od podání. V játrech se poté biotransformuje na metabolity PB a fenylethylmalonamid. Vylučování jak metabolitů, tak primidonu v nezměněné formě probíhá močí. Zdá se, že metabolismus a farmakokinetické vlastnosti jsou u psů a lidí podobné. Jediné rozdíly byly pozorovány u plemene bíglů, u nichž všechny farmakokinetické parametry vykazovaly poloviční hodnoty. Biologický poločas u bíglů byl 5 hodin, zatímco u kříženců 10 hodin. Eliminační poločas PB jako metabolitu byl v průměru 32 hodin, zatímco u kříženců průměrně 70 hodin (Frey, Göbel a Löscher, 1979).

## **Způsob podávání**

Jediný způsob podávání primidonu je perorálně ve formě tablet. Aktuálně není v ČR registrovaný žádný VLP, avšak k dispozici je registrovaný humánní léčivý přípravek Liskantin o síle 250 mg (SÚKL, 2021).

## **Dávkování**

Terapie primidonem u psů by měla začít denní dávkou 10-15 mg/kg, která by se během několika týdnů měla zvýšit na přibližně 35 mg/kg. Pokud by ani tato dávka nezaručila dostatečnou kontrolu nad záchvaty, je možné další navýšení, dokud není dosaženo plazmatických koncentrací PB v rozmezí 30-40 µg/ml (Schwartz-Porsche, Löscher a Frey, 1982). Avšak koncentrace PB převyšující 35 µg/ml se spojována s vyšším rozvojem hepatotoxicity u psů (Podell, 2013).

Pro kočky se uvádí pouze dávka 20 mg/kg podávaná perorálně dvakrát denně, která byla použita pro studii bezpečnosti primidonu u koček (Charalambous *et al.*, 2018).

## **Monitorování**

Monitorování léčby primidonem může být pomocí plazmatických koncentrací jeho hlavního metabolitu PB. Rozsah terapeutických plazmatických koncentrací PB u psů léčených primidonem nebo PB jsou stejné (Podell *et al.*, 2016).

## **Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky jsou spojovány převážně s účinkem PB. Ty zahrnují sedaci, polyurii, polydipsii, ataxii a při vyšších dávkách zvýšené hladiny jaterních enzymů ALT, ALP a AST a tím rozvíjející se hepatotoxicitu (Charalambous *et al.*, 2016).

U koček se během studie zabývající se bezpečnostním profilem zaznamenala ataxie, anorexie a úbytek tělesné hmotnosti (Charalambous *et al.*, 2018).

## **Interakce**

Primidon, stejně jako PB, je induktorem jaterních enzymů, převážně izoformy CYP3A4, CYP2C19 a dalších.

## **Použití**

Porovnávací studie Schwartz-Porsche, Löscher a Frey, (1985) primidonu s PB prokázala, že použití primidonu u většiny psů nemá žádnou výhodu. Primidon byl u psů



hůře tolerován a vykazoval nižší procentní úspěšnost bezzáchvatových období (Podell *et al.*, 2016).

Podobné výsledky jsou pozorovány u koček, kdy účinnost a bezpečnost podávání primidonu byly ve srovnání s ostatními antiepileptiky slabé (Charalambous *et al.*, 2018).

V současné době se primidon ve veterinární praxi běžně nepoužívá, ačkoliv někteří veterináři jej stále používají.

**Tab. 6** Souhrn informací o primidonu při použití u psa a kočky

<b>Primidon</b>		
	<b>Pes</b>	<b>Kočka</b>
<b>Způsob podání</b>	p.o.	p.o.
<b>Dávkování</b>	10-35 mg/kg/24 hod	20 mg/kg/12 hod
<b>Monitorování</b>	Metabolit PB – viz PB	
<b>Nežádoucí účinky</b>	sedace polyurie polydipsie ataxie hepatotoxicita	ataxie anorexie úbytek tělesné hmotnosti
<b>Interakce</b>	Indukce cytochromu P450 (CYP3A4, CYP2C19 a další)	
<b>Farmakokinetické vlastnosti</b>	Rychlá absorpce Maximální sérové koncentrace za 2 hod Metabolismus jaterní (biotransformace na metabolity PB a další) Eliminační poločas 10 hod (PB až 70 hod) Renální eliminace	
<b>Použití</b>	Monoterapie Add-on	(✓) × ×

(✓) – použití primidonu už je zastaralé a opouští se od něj, ale stále je některými veterinárními lékaři předepisován

p.o. – perorální podání

Vytvořeno na základě publikací: Frey, Göbel a Löscher, (1979), Podell *et al.*, (2016) a Charalambous *et al.*, (2018).

### 3.7.3 Bromid draselný

Bromid draselný (KBr), nebo také *Kalium bromatum*, je anorganická sůl, která byla poprvé použita k léčbě epilepsie u lidí již v roce 1857. Ve veterinární medicíně se začala používat až během 80.let 20.století (Podell *et al.*, 2016). Souhrnné informace o KBr jsou uvedeny na konci podkapitoly v Tab. 7.

#### Mechanismus účinku

Bromidy nahrazují chloridy ve všech tělních tekutinách. Jsou v kompetici s transportem chloridů přes buněčnou membránu nervových buněk a inhibují transport sodíku. Tím vzniká hyperpolarizace membrán, která zvyšuje práh pro vznik křečí a zabraňuje šíření epileptických vzruchů. KBr také zesiluje účinek GABA, hlavního inhibičního neurotransmiteru v centrální nervové soustavě. KBr proto bývá často dáván do kombinaci s dalšími léčivými s GABAergní aktivitou (např. PB) pro jeho synergický efekt (ÚSKVBL, 2019).

#### Farmakokinetika

Biodostupnost KBr po perorálním podání je přibližně 46 %. Neváže se na plazmatické proteiny, za to může volně procházet difuzí přes buněčné membrány. Nepodléhá metabolismu v játrech, a je tak vhodnou alternativou pro psy s jaterními dysfunkcemi. Vyznačuje se velmi dlouhým eliminačním poločasem, který u psů dosahuje 25-46 dní. Vylučován je v nezměněné podobě močí a podléhá tubulární reabsorpci, kde kompetuje s chloridovými anionty. V souvislosti s kompeticí je nutné dodržovat dietní režim, aby se zabránilo kolísání koncentrací KBr v séru (Bhatti *et al.*, 2015).

#### Způsob podání

KBr je obvykle podáván jako anorganická draselná sůl, obvykle ve formě roztoku v koncentraci 200-250 mg/ml rozpuštěný ve dvakrát destilované vodě podávaný intravenózně. KBr je znám pro svou iritaci sliznic, a proto kapsle nebo tablety mohou navodit žaludeční iritaci kvůli přímému kontaktu koncentrované dávky léčiva s žaludeční stěnou (Podell, 2013).

V klinické praxi se však používají tablety. Aktuálně jsou v ČR registrované VLP pouze pro psy Libromide o síle 325 mg a Vetbromide o síle 600 mg (ÚSKVBL, 2022).

## Dávkování

Doporučená iniciální perorální dávka pro psy je 20-30 mg/kg podávaná 2× denně při monoterapii, nebo 15 mg/kg podávaná 2× denně při add-on použití. Díky dlouhému eliminačnímu poločasu je možné KBr podávat i jednou denně, avšak pro předcházení nežádoucích účinků se doporučuje rozdělit dávku do dvou (Bhatti *et al.*, 2015).

Další možností je intravenózní podání formou kontinuální infúze, která je z hlediska nežádoucích účinků lépe tolerována. Infúze 3% bromidu sodného při dávkování 800 mg/kg podávaná po dobu 24 hodin dosahuje terapeutických hladin 2000 µg/ml (Podell, 2013).

Pro kočky se uvádí dávkování 15 mg/kg podávané 2× denně, případně 30 mg/kg v jednorázové dávce (Hazenfratz a Taylor, 2018).

## Monitorování

Před zahájením léčby a poté pravidelně každých 6 měsíců by měly být provedeny testy zahrnující kompletní krevní vyšetření a biochemický profil. Sérové koncentrace KBr by měly být monitorovány 3 měsíce po zahájení léčby, nebo po změně dávky. Pokud je dosažena adekvátní kontrola nad záchvaty, doporučuje se kontrola každých 6 měsíců. V případě remise nebo úplného vymizení záchvatů poté každých 12 měsíců. Sérové koncentrace KBr by měly být v rozmezí 2000-3000 µg/ml v monoterapii a 1000-2000 µg/ml v kombinaci s PB (Bhatti *et al.*, 2015).

## Nežádoucí účinky

Obecně je KBr psy dobře snášen. Nejčastějšími nežádoucími účinky samotného bromidu, ale i v kombinaci s PB, jsou polydipsie, polyfagie, zvýšená úroveň letargie a mírná ataxie závislá na zvyšující se sérové koncentraci (Podell, 2013). Vzhledem k iritaci žaludeční stěny se často vyskytuje zvracení, a proto je doporučováno podávat KBr s jídlem. Při kombinaci s PB se také zvyšuje incidence pankreatitidy v porovnání s monoterapií PB (Muňana, 2013b). Intoxikace vedoucí až k stuporu je vzácná, zatímco ataxie pánevních končetin, slabost a změny chování jsou pravděpodobnější při sérových koncentracích nad 3000 µg/ml. Opatrní bychom měli být hlavně při terapii psů s renální insuficiencí kvůli snížené renální eliminaci (Podell, 2013).

KBr byl považován za bezpečný a žádoucí lék v terapii koček hlavně díky nonhepatálnímu metabolismu a také jeho dlouhému eliminačnímu poločas (přibližně 11 dní). Vyskytovaly se mírné nežádoucí účinky – převážně polydipsie, zvracení nebo

sedace. Bohužel ale u téměř 40 % koček léčených KBr se objevily klinické příznaky podobné bronchiálnímu astmatu s chronickým kašlem. Respirační potíže mohou být závažné, a ne vždy vymizí po vysazení KBr, mohou progredovat až do závažné bronchiolitidy / pulmonální fibrózy, nebo až ke smrti kočky.

Vzhledem k relativně nízké účinnosti (35-50 %) a vysokému výskytu nežádoucích účinků je podávání KBr u koček nedoporučováno, zejména pokud bereme v potaz, že jsou dostupná jiná účinnější a bezpečnější antiepileptika (Hazenfratz a Taylor, 2018).

### **Interakce**

KBr není metabolizován játry, ani není vázán na proteiny. Interakční potenciál spočívá převážně v kompetici s chloridovými ionty na úrovni tubulární reabsorpce (Bhatti *et al.*, 2015).

### **Použití**

KBr se využívá v monoterapii nebo v add-on použití. Ve většině zemí EU je KBr schválen pouze pro přídatnou léčbu epilepsie u psů, kteří jsou rezistentní vůči antiepileptikům 1.volby (Bhatti *et al.*, 2015). VLP Vetbromide, který je dostupný v ČR, má schválenou indikaci i pro monoterapii (ÚSKVBL, 2021).

Podávání KBr s PB snížilo počet a závažnost záchvatů u většiny psů ve studiích Schwartz-Porsche a Jürgens, (1991 a Trepanier *et al.*, (1998). Bezzáchvatový stav dosahuje 21-72 % léčených psů. Mnoho psů s refrakterní IE může z terapie KBr profitovat nejen díky redukci frekvence záchvatů, ale také díky tomu, že není metabolizován játry, a nehrozí tak hepatotoxicita jako u PB. Proto je také dobrou alternativou pro psy s jaterní dysfunkcí (Podell, 2013).

**Tab. 7** Souhrn informací o bromidu draselném při použití u psa a kočky**Bromid draselný**

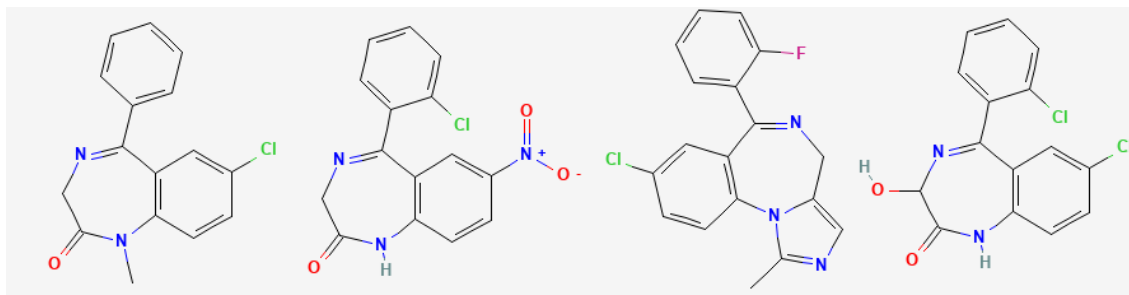
		<b>Pes</b>	<b>Kočka</b>
<b>Způsob podání</b>		p.o., i.v.	(p.o.)
<b>Dávkování</b>	p.o.:		15 mg/kg/12 hod
	monoterapie	20 mg/kg/12 hod	nebo 30 mg/kg/24 hod
	p.o.: add-on	15 mg/kg/12 hod	×
	i.v.	800 mg/kg/24 hod	×
<b>Monitorování</b>		3 měsíce po zahájení léčby nebo při změně dávkování	
<b>Nežádoucí účinky</b>		polydipsie	bronchiální astma
		polyfagie	chronický kašel
		mírná letargie	polydipsie
		ataxie	zvracení
		iritace GIT	sedace
<b>Interakce</b>		Kompetice s chloridovými ionty na úrovni tubulární reabsorpce	
<b>Farmakokinetické vlastnosti</b>		Absorpce 46 % Nonhepatální metabolismus Eliminační poločas 25-46 dní (11 dní) Renální eliminace	
<b>Použití</b>	Monoterapie	✓	×
	Add-on	✓	×

p.o. – perorální podání, i.v. – intravenózní podání, (p.o.) – údajně perorální podání, avšak pro kočky se obecně podávání KBr nedoporučuje

Vytvořeno na základě publikací: Bhatti *et al.*, (2015) a Podell, (2013).

### 3.7.4 Benzodiazepiny

Benzodiazepiny jsou skupinou antiepileptik, které řadíme do I. generace. Ve veterinární medicíně se nejčastěji využívá diazepam jako nejlepší emergentní léčba záchvatů. Souhrnné informace o diazepamu jsou uvedeny na konci podkapitoly v Tab. 9. Dalším využívaným benzodiazepinem je klonazepam, který je hojně využíván u koček při léčbě komplexních parciálních záchvatů (Podell, 2013),



**Obr. 4** Chemická struktura benzodiazepinů (zleva – diazepam, klonazepam, midazolam, lorazepam).

Převzato z: (PubChem, 2022b, 2022a, 2022i, 2022h)

#### Mechanismus účinku

Benzodiazepiny se vážou na specifické místo na GABA<sub>A</sub> receptoru a posilují inhibiční účinek GABA. Vazbou na receptor se otevře chloridový kanál a následný proud chloridových iontů způsobí hyperpolarizaci membrány. Výsledným efektem je útlum CNS (Podell, 2013).

#### Farmakokinetika

Jednotlivé benzodiazepiny se liší farmakokinetickými vlastnosti. V terapii epilepsie se využívají především dlouze působící benzodiazepiny – diazepam a klonazepam, a krátce působící – midazolam a lorazepam (jejich struktury jsou zobrazeny na Obr. 4). Absorpce po perorálním podání dosahuje 80-100 %, výjimku tvoří midazolam s nízkou biodostupností. Benzodiazepiny jsou substráty cytochromu P450, konkrétně izoforem 3A4, 3A5, 2B6, 2C9 a 2C19. Několik benzodiazepinů má aktivní metabolity, které tak ovlivňují délku jejich působení. Tato skutečnost platí při diazepinu a klonazepinu, jejichž eliminační poločas je 20 a více hodin, zatímco působení aktivních metabolitů přetrvává i několikanásobnou dobu (Riss *et al.*, 2008).

## Způsob podání

Perorální podávání není v případě akutních záchvatů doporučováno z důvodu delšího nástupu účinku. Nejpoužívanějším způsobem podání je rektální. Rektální administrace dovoluje majitelům aplikovat léčivo v případě akutních záchvatů v domácích podmínkách. Alternativou je intravenózní, intramuskulární a intranasální podání (Muňana, 2013b).

V současné době nejsou studie, které by potvrzovaly užití midazolamu a lorazepamu v rektální formě. Způsob podání jednotlivých benzodiazepinů je popsán v Tab. 8.

**Tab. 8** Způsob podávání jednotlivých benzodiazepinů

Léčivo	Způsob podání
Diazepam	per rectum, i.v., i.n. (kočky p.o.)
Klonazepam	i.v.
Midazolam	i.n., i.m.
Lorazepam	i.n.

i.m. – intramuskulární, i.n. – intranasální podání, i.v. – intravenózní podání, p.o. – perorální podání

Vytvořeno na základě: (Muňana, 2013b), (Hazenfratz a Taylor, 2018) a (Al-Tahan, Löscher a Frey, 1984).

Aktuálně jsou v ČR registrované VLP Dormazolam 5mg/ml inj.sol. (midazolam), který je ale registrován pro koně a Solupam 5 mg/ml inj.sol. (diazepam) určený pro psy a kočky (ÚSKVBL, 2022). Pro rektální podání není aktuálně registrován žádný VLP, ale může se využít humánních léčivých přípravků, příp. se čípky individuálně připraví pro konkrétního pacienta.

## Dávkování

Doporučené dávka diazepamem při akutním záchvatu je 1 mg/kg, poté může být podána ještě třikrát během 24 hodin. U psů, kteří jsou léčeni PB, se dávka zvýší na 2 mg/kg, protože chronická léčba PB snižuje maximální koncentrace diazepamem (Muňana, 2013b).

U koček se uvádí terapeutické rozmezí diazepamu 0,5-2,0 mg/kg podávané 2-3× denně podáváno perorálně v chronické monoterapii. V případě emergentní léčby se doporučuje 1-2 mg/kg rektální formou na začátku záchvatu a poté ještě třikrát během 24 hodin (Hazenfratz a Taylor, 2018).

### **Monitorování**

Monitorování sérových koncentrací u benzodiazepinů se běžně neprovádí. Nicméně se doporučuje u koček při chronickém perorálním podávání vyšetřit jaterní enzymy po 2 a po 6 týdnech po zahájení léčby kvůli riziku rozvoje hepatotoxicity (Podell, 2013).

### **Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky se většinou projevují při chronickém užívání. Nejčastěji popisované nežádoucí účinky u perorální aplikace zahrnují sedaci a vznik fyzické závislosti. Nevýhodou je také možný relaps záchvatů spojený s abstinenčními příznaky po ukončení podávání benzodiazepinů. Zdá se však, že u koček fyzická závislost nevzniká. Perorální podávání bylo občasně spojováno s rizikem rozvoje hepatotoxicity. Z toho důvodu mnoho veterinářů od chronického užívání perorálního diazepamu upustilo (Hazenfratz a Taylor, 2018).

Mezi další nežádoucí účinky popisovaných u koček patří polydipsie, polyurie, polyfagie a nabírání na váze (Podell, 1998).

### **Interakce**

V souvislosti s antiepileptiky se popisuje interakce diazepam s PB. Současné podávání PB, jakožto induktoru CYP3A4, s benzodiazepiny způsobí snížení plazmatických koncentrací benzodiazepinů. Proto musí být dávkování upraveno (Kousalová, Baranová a Anzenbacher, 2003).

### **Použití**

I přes obavy z perorálního podávání našel diazepam v terapii epilepsie důležité místo. Rutinně se používá intravenózní nebo rektální forma diazepam jako lék 1.volby při aktivních záchvatech a status epilepticus jak u psů, tak koček.

U koček může být diazepam použit také v monoterapii nebo v add-on terapii při nedostatečném účinku PB, nebo při jeho kontraindikaci. Monoterapie je účinná u koček s IE, kdy u 40 % vymizely záchvaty úplně a u dalších 40 % se snížila frekvence záchvatů o více jak 50 % (Hazenfratz a Taylor, 2018).



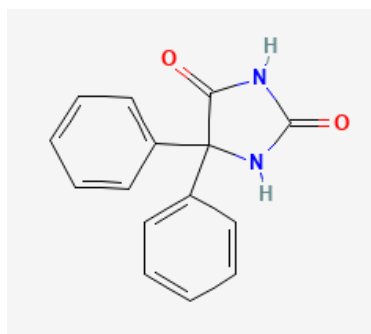
**Tab.9** Souhrn informací o diazepamu při použití u psa a kočky**Diazepam**

		<b>Pes</b>	<b>Kočka</b>
<b>Způsob podání</b>		viz Tab.8	
<b>Dávkování</b>	Monoterapie	×	0,5-2,0 mg/kg/ 2-3×denně
	Emergentní	1-2 mg/kg/ až 4×denně	1-2 mg/kg/ až 4× denně
<b>Monitorování</b>		×	×
<b>Nežádoucí účinky</b>	Monoterapie	×	polydipsie polyurie polyfagie přibírání na váze
	Emergentní	×	×
<b>Interakce</b>		Substrát CYP3A4	
<b>Farmakokinetické vlastnosti</b>		Velmi dobrá absorpce Jaterní metabolismus Eliminační poločas 20 a více hodin	
<b>Použití</b>	Monoterapie	×	✓
	Add-on	×	✓
	<b>Emergentní</b>	✓	✓

Vytvořeno na základě publikací: Hazenfratz a Taylor, (2018); Podell, (1998); Muňana, (2013b); Riss *et al.*, (2008); Podell, (2013).

### 3.7.5 Fenytoin

Fenytoin byl uveden již v roce 1938. Řadíme ho tak mezi antiepileptika I. generace. Souhrnné informace o fenytoinu jsou uvedeny na konci podkapitoly v Tab. 10. Chemický název je 5,5-difenylhydantoin. Jeho struktura je zobrazena na Obr. 5.



**Obr. 5** Chemická struktura fenytoinu.

Převzato z: (PubChem, 2022k)

#### Mechanismus účinku

Mechanismus účinku spočívá v blokádě napětově řízených sodíkových kanálů. Prostřednictvím vazby fenytoin zpomaluje jejich reaktivaci a opakované vysílání akčních potenciálů, které jsou základem pro rozvoj záchvatové aktivity (Yaari, Selzer a Pincus, 1986).

#### Farmakokinetika

Biologická dostupnost fenytoinu po perorálním podání u psů není příznivá, dosahuje průměrně 36 % a není jednotná pro všechny psy. Po intravenózním podání je průměrný eliminační poločas 4,4 hodiny (Frey a Löscher, 1980).

#### Způsob podávání

Perorální podávání ve formě tablet je pro terapii psů účinné pouze po dobu prvních 2 nebo 3 dnů léčby. Alternativou je využití intravenózní administrace ve formě sodné soli (Frey a Löscher, 1980). Další možností je intramuskulární podání (Charalambous *et al.*, 2018).

#### Dávkování

Pro fenytoin se uvádí dávkování 10 mg/kg podávané jednou denně perorální nebo intramuskulární cestou u psů i koček. U psů však terapeutických hodnot po perorálním

podání dosahuje pouze první 2 až 3 dny, a to i při zvýšení dávky na 20 mg/kg (Frey a Löscher, 1980).

### **Monitorování**

Dostupná literatura neuvádí žádné zmínky o monitorování fenytoinu.

### **Nežádoucí účinky**

Mezi nejčastější nežádoucí účinky spojované s fenytoinem u psů jsou gastrointestinální potíže. Specifickými nežádoucími účinky poté je zvýšení hladin ALP, ALT, žlučových kyselin a rozvoj hepatotoxicity (Charalambous *et al.*, 2016).

U koček byly zaznamenány anorexie, sedace a také zvyšování jaterních enzymů (Charalambous *et al.*, 2018).

### **Interakce**

Fenytoin je podobně jako PB silným induktorem cytochromu P450, zejména izoformem 1A2, 3A4 a dalších. U psů je proto často obtížné dosáhnout terapeutických hladin při kombinační léčbě (Blades Golubovic a Rossmeisl, 2017).

### **Použití**

V dnešní době se fenytoin ve veterinární praxi z řady výše zmíněných důvodů neužívá. Pouze ve studii Schwartz-Porsche a Kaiser, (1989) byla potvrzena jeho účinnost při kombinaci s diazepamem. Tato kombinace ale byla úspěšná pouze u 2 koček, a tak je význam této kombinace v konečném výsledku chabý. (Charalambous *et al.*, 2018).

**Tab. 10** Souhrn informací o fenytoinu při použití u psa a kočky

<b>Fenytoin</b>		
	<b>Pes</b>	<b>Kočka</b>
<b>Způsob podání</b>	p.o., i.v., i.m.	
<b>Dávkování</b>	10-20 mg/kg/24hod	
<b>Monitorování</b>	×	×
<b>Nežádoucí účinky</b>	GIT potíže zvýšení jaterních enzymů hepatotoxicita	anorexie sedace zvýšení jaterních enzymů
<b>Interakce</b>	Induktor cytochromu P450	
<b>Farmakokinetické vlastnosti</b>	Nízká absorpce Biologická dostupnost 36 % Eliminační poločas 4,4 hod	
<b>Použití</b>	Monoterapie	×
	Add-on	×
		✓

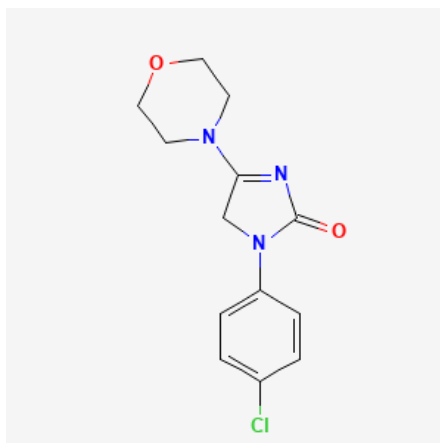
i.m.-intramuskulární podání, i.v. – intravenózní podání, p.o. – perorální podání

Vytvořeno na základě publikací: Charalambous *et al.*, (2018); Frey a Löscher, (1980), Charalambous *et al.*, (2016).

### 3.7.6 Imepitoin

Imepitoin byl původně vyvinut jako nový lék pro léčbu epilepsie u lidí, ale mnohem výhodnější farmakokinetické vlastnosti pozorované u psů vedly k rozhodnutí použití imepitoinu v léčbě IE u psů (Rundfeldt a Löscher, 2014). V roce 2013 bylo schváleno jako vhodné léčivo pro terapii epilepsie psů v Evropě. Dle doporučení by imepitoin měl být používán u psů s IE, u kterých se objevují rekurentní individuální generalizované záchvaty. Účinnost však nebyla demonstrována u pacientů s cluster záchvaty nebo u status epilepticus (Berendt *et al.*, 2015). Pro terapii epilepsie u koček zatím schválen není. Souhrnné informace o imepitoinu jsou uvedeny na konci podkapitoly v Tab. 11.

Chemický název zní 3-(4-chlorofenyl)-5-morfolin-4-yl-4H-imidazol-2-on. Jeho struktura je zobrazena na Obr. 6.



**Obr. 6** Chemická struktura imepitoinu.

Převzato z: (PubChem, 2022e)

### Mechanismus účinku

Imepitoin je centrálně působící látka s anxiolytickými a antiepileptickými vlastnostmi, která prostupuje hematoencefalickou bariérou bez zapojení aktivního transportu nebo aktivního clearance, díky čemuž je rychle dosažena rovnováha mezi plazmou a mozkiem. Zde účinkuje jako parciální agonista s nízkou afinitou na vazebné místo pro benzodiazepiny na GABA<sub>A</sub>. Imepitoin zabraňuje vzniku záchvatů potencováním GABA<sub>A</sub> - receptorem zprostředkovaných inhibičních účinků na neurony a má navíc mírný účinek na blokádu kalciového kanálu, což může přispívat k jeho antikonvulzivním vlastnostem (ÚSKVBL, 2018).

### Farmakokinetika

Imepitoin má relativně krátký eliminační poločas u psů, okolo 2 hodin. Během dlouhodobé léčby klinicky používanými dávkami tedy nedochází k žádné klinicky relevantní akumulaci léčiva.

Ve studii Rundfeldt, Gasparic a Wlaž, (2014) zabývající se farmakokinetickým profilem imepitoinu u psů byla zjištěna odlišnost mezi samci a samicemi v hodnotě maximálních plazmatických koncentrací, které byly u samic vyšší o 28 %, nicméně ale tato skutečnost nevyžaduje rozlišné dávkování pro jednotlivá pohlaví.

Imepitoin je před eliminací rozsáhle metabolizován v játrech pomocí CYP1A1. Tento enzym je exprimován kromě jater také v plicích, tenkém střevě a ledvinách. Vylučování imepitoinu probíhá převážně stolicí, proto ani snížená funkce ledvin nebo jater pravděpodobně výrazně neovlivní farmakokinetiku imepitoinu (Rundfeldt, Gasparic a Wlaž, 2014).

Studie Engel *et al.*, (2017) zabývající se farmakokinetickým profilem imepitoinu u koček potvrdila podobné výsledky jako u psů. Ani u koček nebyl zaznamenán žádný relevantní vliv na pohlaví, který by vyžadoval úpravu dávkování. Jediné rozdíly byly zaznamenány v maximální plazmatické koncentraci. Tato skutečnost ale mohla být ovlivněna zvracením, které během testování probíhalo během 2.-3. týdne.

### **Způsob podání**

Imepitoin je podáván perorálně ve formě tablet. Aktuálně je v ČR registrovaný VLP Pexion o síle 100 mg a 400 mg určený pro psy (ÚSKVBL, 2022).

### **Dávkování**

Rozmezí perorálního dávkování imepitoinu pro psy je 10-30 mg/kg podávané dvakrát denně. Doporučovaná zahajovací dávka je 10-20 mg/kg dvakrát denně. Pokud nebylo dosaženo požadované kontroly nad záchvaty po alespoň 1 týdnu léčby a léčba je dobře tolerována, může být dávka zvýšena na maximum, tedy 30 mg/kg dvakrát denně (Bhatti *et al.*, 2015).

Oficiální dávkování pro kočky z důvodu chybějící indikace u registrovaných VLP není stanoveno. Nicméně v rámci pilotní studie Engel *et al.*, (2017) byl imepitoin podáván v dávkách 30, 40 a 80 mg/kg každých 12 hodin po dobu 30 dní, kdy všechny tyto dávky byly u koček dobře tolerovány.

### **Monitorování**

Terapeutické rozmezí sérových koncentrací imepitoinu současná literatura neuvádí. Nicméně se ale doporučuje před zahájením terapie a poté každých 6 měsíců provést kompletní vyšetření krve a biochemický profil. V případě remise nebo úplného vymizení záchvatů se doporučuje kontrolní měření každých 12 měsíců (Bhatti *et al.*, 2015).

### **Nežádoucí účinky**

U iniciačních dávek 10-30 mg/kg podávaných dvakrát denně se vyskytovaly převážně přechodné mírné vedlejší účinky. Mezi nejčastěji pozorované nežádoucí účinky řadíme polyfagii, pozorovanou hlavně na začátku terapie.

Dále byly zaznamenány nežádoucí účinky zahrnující hyperaktivitu, polyurii, polydipsii, somnolenci, hypersalivaci, zvracení, ataxii, letargii, průjem, zhoršené vidění a zvýšenou citlivost na hluk. Během vývoje imepitoinu pro léčbu epilepsie u psů, byla provedena toxikologická studie Tipold *et al.*, (2015) provedená na biglech po dobu 6 měsíců, kdy byli vystaveni vysokým dávkám imepitoinu (až 150 mg/kg každých

12 hodin). Klinické příznaky toxicity byly mírné a vzácné a většinou se týkaly CNS (deprese, přechodná ataxie) nebo GIT (zvracení, ztráta tělesné váhy, salivace). Tyto příznaky nebyly život ohrožující a obvykle vymizely do 24 hod po podání symptomatické léčby. To je důkaz, že imepitoin je bezpečné antiepileptikum a je dobře snášen i při vysokých dávkách podávaných dvakrát denně. Bezpečnost ale nebyla zkoumána u psů vážících méně než 5 kg, ani u psů trpících renální, jaterní, gastrointestinální nebo jinou nemocí.

Ve srovnání s benzodiazepiny, na jejichž receptory imepitoin působí, imepitoin vykazuje méně sedativních účinků, nevzniká na něj tolerance, ani závislost během dlouhodobého užívání. Ani po přerušení léčby nebyly pozorovány žádné abstinenční příznaky (Bhatti *et al.*, 2015).

U koček během studie Engel *et al.*, (2017) nebyla pozorována sedace, ani žádné závažné nežádoucí účinky. Opakované podávání vedlo k občasnému zvracení, které se objevilo přibližně 1 týden po zahájení léčby a poté se občasně objevovalo do 22.dne testování.

### **Interakce**

Imepitoin neovlivňuje aktivitu izoforem cytochromu P450 1A2, 2A6, 2D6, ani 3A4. Mírný inhibiční potenciál byl zaznamenán u izoformy CYP 1A1. Nelze zcela vyloučit inhibiční účinek na eliminaci souběžně podávaných léků metabolizovaných přes CYP 1A1, ale protože ani u antiepileptik, ani jiných léčiv používaných u psů není známa hlavní eliminační cesta přes CYP 1A1, není tato obava z inhibice opodstatněná (Rundfeldt, Gasparic a Wlaž, 2014).

### **Použití**

V multicentrické studii Tipold *et al.*, (2015) byl srovnáván účinek imepitoinu s PB u 226 epileptických psů v randomizované zaslepené studii. Podávání imepitoinu dvakrát denně v dávkách nejprve 10, pak 20 a nakonec 30 mg/kg bylo stejně účinné jako PB. Zato frekvence nežádoucích účinků byla významně vyšší než při užívání PB, a to převážně somnolence, ataxie, polydipsie a zvýšení chuti k jídlu. Navzdory všemu se ale prokázalo, že imepitoin je účinnou a bezpečnou terapií 1.volby u psů (Podell *et al.*, 2016).

Studie Engel *et al.*, (2017) prokázala účinnost terapie imepitoinu také u koček. Úplné redukce záchvatů dosáhlo v této studii 50 % léčených jedinců. Imepitoin by tedy mohl

být v terapii epilepsie u koček bezpečným a účinným léčivem. Pro definitivní potvrzení těchto závěrů je však potřeba ještě dalších studií.

**Tab.11** Souhrn informací o imepitoinu při použití u psa a kočky

<b>Imepitoin</b>		
	<b>Pes</b>	<b>Kočka</b>
<b>Způsob podání</b>	p.o.	p.o.
<b>Dávkování</b>	10-30 mg/kg/12 hod	×
<b>Monitorování</b>	×	×
<b>Nežádoucí účinky</b>	polyfagie polydipsie polyurie hypersalivace zvracení somniale ataxie letargie průjem zhoršené vidění senzitivita na zvuk	zvracení
<b>Interakce</b>	Mírná indukce CYP1A1	
<b>Farmakokinetické vlastnosti</b>	Okamžitá absorpce a dosažení maximálních koncentrací Metabolismus jaterní Eliminační poločas krátký (2 hod) Eliminace stolicí	
<b>Použití</b>	Monoterapie	✓ (✓)
	Add-on	✓ ?

(✓) – Je potřeba ještě dalších studií, které účinnost imepitoinu v terapii koček potvrdí

p.o. – perorální podání

Vytvořeno na základě publikací: Bhatti *et al.*, (2015), Podell *et al.*, (2016), Engel *et al.*, (2017), Rundfeldt, Gasparic a Wlaž, (2014).

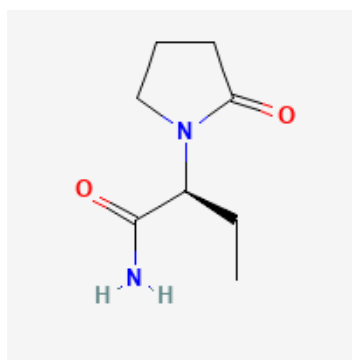


### 3.7.7 Levetiracetam

Levetiracetam je strukturálně nové antiepileptikum II. generace. Levetiracetam byl schválen FDA v roce 1999 pro léčbu refrakterních fokálních záchvatů u dospělých lidí. Má několik příznivých farmakokinetických vlastností, jako vysokou biodostupnost, omezený first-pass efekt atd. Je účinný při léčbě parciálních a generalizovaných záchvatů spojených s několika epileptickými syndromy u dětí a dospělých lidí. Na základě úspěšných výsledků léčby u lidí se levetiracetam stále frekventovaněji užívá ve veterinární medicíně při léčbě epilepsie. A to především díky farmakokinetickým vlastnostem, které byly studovány u psů při perorálním, subkutánním a intravenózním podání (Muňana, Nettifee-Osborne a Papich, 2015).

Souhrnné informace o levetiracetamu jsou uvedeny na konci podkapitoly v Tab. 12.

Levetiracetam je S-enantiomer  $\alpha$ -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamidu. Jeho chemická struktura je zobrazena na Obr. 7.



**Obr. 7** Chemická struktura levetiracetamu.

Převzato z: (PubChem, 2022g)

#### Mechanismus účinku

Levetiracetam má jedinečný mechanismus účinku spočívající v selektivní vazbě na synaptický vezikulární protein 2A, díky čemuž se sníží uvolňování neurotransmiterů (Lynch *et al.*, 2004).

#### Farmakokinetika

Levetiracetam je velmi rychle a téměř kompletně absorbován po perorálním podání bez závislosti na potravě. Minimálně se váže na vazebné proteiny (Podell *et al.*, 2016). Je velmi dobře absorbován i po intramuskulárním a rektálním podání. (Kelly, Raimondi a Shihab, 2017). V plasmě se minimálně váže na vazebné proteiny a snadno přestupuje hematoencefalickou bariéru. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo přibližně

okolo 2 hodin po podání, s eliminačním poločasem 3-6 hodin, přičemž se zdá, že účinnost léčiva přetrvává déle než je přítomno v krevním řečišti (Hazenfratz a Taylor, 2018).

Metabolismus není závislý na jaterním cytochromu P450. U psů je 89 % léčiva vylučováno močí a přibližně 50 % v nezměněné podobě. Zbývající léčivo je metabolizováno hydrolýzou pomocí nespecifických tkáňových esteráz a v menší míře také oxidací. (Muňana, Nettifee-Osborne a Papich, 2015). Renální clearance levetiracetamu se u psů stejně jako u lidí progresivně snižuje se zvyšující se závažností renální dysfunkce, proto je třeba u pacientů s poruchou funkce ledvin zvážit redukcí dávky. Výhodou minimálního jaterního metabolismu je, že lék představuje výhodnou terapeutickou možnost u pacientů se známou nebo suspektní jaterní dysfunkcí (Bhatti *et al.*, 2015).

### **Způsob podání**

Levetiracetam je nejčastěji podáván perorálně ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním. Farmakokinetické studie potvrdily, že levetiracetam je rapidně absorbován a má výbornou toleranci a biodostupnost po perorálním, intramuskulárním a subkutánním podání. Právě díky výborné biodostupnosti a delšímu trvání účinku v CNS oproti diazepamu je levetiracetam vhodným léčivem pro parenterální podání. Intramuskulární nebo subkutánní podání je tak možnou alternativou k perorálnímu podání, oba způsoby ale mohou být pro majitele obtížné a pro zvíře bolestivé, protože je třeba je podávat injekční jehlou. Méně bolestivou alternativou je rektální podání, které splňuje podobné absorpční parametry jako ostatní způsoby (Peters *et al.*, 2014).

Aktuálně není v ČR registrovaný žádný VLP s obsahem levetiracetamu (ÚSKVBL, 2022). V praxi se ale využívá humánního léčivého přípravku Kepra o síle 250, 500, 750, 1000 mg (SÚKL, 2022).

### **Dávkování**

Levetiracetam je v souvislosti s krátkým eliminačním poločasem (3-6 hod) nutno podávat v častějších dávkách. Doporučovaná perorální udržovací dávka je 20 mg/kg podávaná 3-4× denně. Stejná dávka může být podávána i parenterálně v případě, že perorální podání není možné.

Levetiracetam je možné podávat i ve vyšších dávkách, ale pouze v určitých případech. Jedním z nich je tzv. „lábánkový efekt“ (honeymoon effect), pro který je stanoven postup pulzní léčby. Je zahájen počáteční dávkou 60 mg/kg podanou perorálně

nebo parenterálně po propuknutí záchvatu nebo při výskytu preiktálních příznaků, které již majitel dokáže rozpoznat. Následuje dávka 20 mg/kg podávaná 3× denně, dokud záchvaty nevyjmizí na dobu alespoň 48 hodin. Tento postup je doporučován pouze v případě cluster záchvatů, kdy je potřeba rychle dosáhnout terapeutické hladiny levetiracetamu (Bhatti *et al.*, 2015).

Dávkování pro kočky je obdobné jako u psů. Doporučovaná dávka levetiracetamu je 10-20 mg/kg podávaných 3× denně po 8 hodinách (Pakozdy, Halasz a Klang, 2014a).

Pro zastavení akutních záchvatů nebo při status epilepticus je možné u psů i koček léčivo aplikovat ve formě intravenózní bolusu v dávce 20-60 mg/kg. Antikonvulzivní efekt je velice rychlý a přetrvává několik hodin (Hazenfratz a Taylor, 2018).

### **Monitorování**

Monitorování sérových koncentrací levetiracetamu se v klinické praxi běžně neprovádí, a to na základě vysokého terapeutického indexu léčiva a také faktu, že neexistuje korelace mezi koncentrací léčiva, odpovědí na terapii a nežádoucími účinky. Referenční rozmezí pro levetiracetam nebylo u psů stanoveno, ačkoliv se často využívá rozmezí pro humánní terapii (12–46 µg/ml). Monitorování hladin levetiracetamu by bylo vhodné při společném užití s PB, které vede k rychlejší eliminaci levetiracetamu, a tedy nižším maximálním koncentracím (Podell *et al.*, 2016).

### **Nežádoucí účinky**

Levetiracetam je velmi dobře tolerované a obecně bezpečné léčivo. Nežádoucí účinky jsou u tohoto léčiva popisovány spíše zřídka, ale nejčastěji se setkáváme s mírnou sedací, která se objevuje po dobu 4 týdnů po nasazení terapie (Podell, 2013). Preklinická studie prováděná na zdravých psech popisuje ještě nejistou chuži, salivaci, zvracení a sedaci po opakovaném užití léčiva perorálně v množství 300–1200 mg/kg/den, přičemž toto rozmezí představuje 5 - 20násobek doporučené dávky u psů. Klinické studie (Muňana *et al.*, 2012) a (Volk *et al.*, 2008) hodnotící použití levetiracetamu jako doplňkové léčby u epileptických psů potvrzují dobrou toleranci léčiva s vzácným výskytem nežádoucích efektů. Oproti již zmíněným nežádoucím účinkům byl popsán neklid, ataxie a snížená chuť k jídlu (Podell *et al.*, 2016).

U koček se setkáváme s přechodnými vedlejšími účinky zahrnující sedaci, hypersalivace a ztrátu chuti k jídlu (Pakozdy, Halasz a Klang, 2014a).

## Interakce

Jak již bylo popsáno v odstavci zabývající se farmakokinetikou, levetiracetam má relativně krátký eliminační poločas a nízkou vazbu na vazebné proteiny. Metabolismus není závislý na jaterním cytochromu P450. Studie Strolin Benedetti *et al.*, (2004) na potkanech však prokázala, že oxidace může být vyvolána indukčním potenciálem PB na oxidační enzymy. Potkani dříve léčení PB vykazovali signifikantní nárůst metabolitů levetiracetamu vylučovaných do moči. Kromě toho se zdá, že oxidační proces hraje u psů větší roli v metabolismu levetiracetamu než u krys. Proto je možné se domnívat, že indukce oxidačních enzymů by mohla vést k zvýšenému metabolismu levetiracetamu, a tedy zvýšené clearance léčiva (Muñana, Nettifee-Osborne a Papich, 2015).

Pro levetiracetam u psů nebyly hlášeny žádné známé lékové interakce (Podell *et al.*, 2016).

## Použití

Levetiracetam je u psů lékem 2. volby, který se používá spíše než v monoterapii jako add-on antiepileptikum k PB, stejně jako KBr nebo zonisamid. U refrakterních záchvatů, které nereagují na kombinaci PB s KBr, se pro zlepšení kontroly nad záchvaty přidává levetiracetam nebo zonisamid. U farmakorezistentní epilepsie na PB a KBr bylo po přidání levetiracetamu pozorováno snížení frekvence záchvatů přibližně o 77 % (Kim a Kim, 2020).

Levetiracetam je dobrou možností jako add-on antiepileptika i u koček a může mít také určité opodstatnění v monoterapii. Většinou se ale užívá v kombinaci s PB. Při společném užívání levetiracetamu a PB dochází minimálně k 50% redukci četnosti záchvatů až u 70 % koček s IE. U koček, u nichž se projeví reflexní záchvaty vyvolané specifickými zvuky (tzv. FARS – feline audiogenic reflex seizure), je levetiracetam mnohem úspěšnější v kontrole myoklonických záchvatů než PB (93 % vs. 7 %).

V případě status epilepticus je levetiracetam lék 2.volby po diazepamem. Ukázalo se, že i současné podání diazepamem s levetiracetamem je efektivní a může tak být použito jako 1. volba emergentní léčby (Hazenfratz a Taylor, 2018).

**Tab. 12** Souhrn informací o levetiracetamu při použití u psů a koček

<b>Levetiracetam</b>			
		<b>Pes</b>	<b>Kočka</b>
<b>Způsob podání</b>		p.o., i.v., i.m., s.c., per rectum	
<b>Dávkování</b>	p.o.	20 mg/kg, 3-4×denně	10-20 mg/kg, 3×denně
	i.v.	20-60 mg/kg	20-60 mg/kg
<b>Monitorování</b>		×	×
<b>Nežádoucí účinky</b>		přechodná sedace	přechodná sedace
		nejistá chůze	hypersalivace
		hypersalivace	ztráta chuti k jídlu
		zvracení	
		ataxie	
		ztráta chuti k jídlu	
<b>Interakce</b>		×	×
<b>Farmakokinetické vlastnosti</b>		Rychlá absorpce	
		Minimální vazba na proteiny	
		Minimální jaterní metabolismus	
		Eliminační poločas 3-6 hod	
		Eliminace ledvinami	
<b>Použití</b>	Monoterapie	✓	✓
	Add-on	✓	✓
	Emergentní	✓	✓

i.m. – intramuskulární podání, i.v. – intravenózní podání, p.o. – perorální podání, s.c. – subkutánní podání

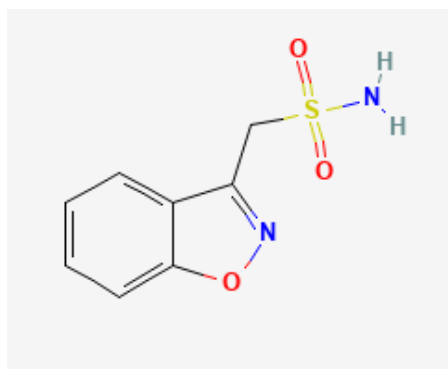
Vytvořeno na základě publikací: Hazenfratz a Taylor, (2018), Kim a Kim, (2020), Podell *et al.*, (2016), Pakozdy, Halasz a Klang, (2014a), Bhatti *et al.*, (2015), Peters *et al.*, (2014), Patterson *et al.*, (2008).

### 3.7.8 Zonisamid

Zonisamid je léčivo II. generace řadící se mezi širokospektrá antiepileptika. V roce 2005 byl v Evropě schválen jako přídatná léčba parciálních záchvatů u lidí. Ačkoliv v USA byl schválen již v roce 2000 a v Japonsku je dostupný dokonce od roku 1984 (Muňana, 2013a). V terapii u psů je využíván pro jeho příznivé farmakokinetické vlastnosti. U koček existují pouze neoficiální zprávy o využití zonisamidu v terapii. Souhrnné informace o zonisamidu jsou uvedeny na konci podkapitoly v Tab. 13.

Zonisamid je derivát benzisoxazolu se sulfonamidovou skupinou. Chemickou strukturou se odlišuje ode všech ostatních antiepileptik (Baulac, 2006).

Chemický název je 1,2-benzisoxazol-3-yl-methansulfonamid. Jeho chemická struktura je zobrazena na Obr. 8.



**Obr. 8** Chemická struktura zonisamidu.

Převzato z: (PubChem, 2022p)

#### Mechanismus účinku

Antikonvulzivní účinnost zonisamidu je zprostředkována více způsoby. Zdá se, že zonisamid blokuje šíření záchvatu z kůry do subkortikálních oblastí mozku. Jedním z mechanismů je inhibice napěťově řízeného T – typu vápníkových kanálů, a tak zabraňuje šíření záchvatového výboje. Dalším mechanismem je inhibice napěťově řízených sodíkových kanálů. Prodlouží se tak inaktivace sodíkových kanálů, čímž se zpomaluje schopnost neuronů se reaktivovat. Dalším popisovaným mechanismem je zvýšení uvolňování kyseliny  $\gamma$ -aminomáselné (GABA) a potlačení uvolňování excitačního glutamátu (Muňana, 2013a). Zonisamid je také uváděn jako slabý inhibitor karboanhydrázy. Předpokládá se, že je ale v tomto účinku 100 - 200krát slabší než acetazolamid, proto se neočekává, že by tento mechanismus přispíval k antiepileptickým účinkům (Baulac, 2006).

## Farmakokinetika

Zonisamid má u psů i koček velmi přijatelné farmakokinetické vlastnosti. Léčivo je po perorálním podání rychle absorbováno s biodostupností 68 % nezávisle na prandiálním stavu zvířete. U psů dosahuje maximální plazmatické koncentrace přibližně 3 hodiny po užití. Eliminační poločas je přibližně 17 hodin, které dovoluje podávání dvakrát denně. Relativně nízká vazba na plazmatické proteiny minimalizuje lékové interakce na této úrovni (Muňana, 2013a). Zonisamid je převážně metabolizován přes CYP3A4, což přináší riziko interakcí s induktory nebo inhibitory CYP3A4. Exkrece probíhá renální cestou (Podell *et al.*, 2016).

Kočky dosahují maximálních plazmatických koncentrací přibližně 4 hodiny po podání léčiva a eliminační poločas je 33 hodin. (Hazenfratz a Taylor, 2018).

## Způsob podání

Zonisamid se ve většině případů administruje perorální cestou ve formě tablet. Alternativou pro perorální podání je rektální podání, které však doposud není dostatečně podpořeno klinickými studiemi. Z dostupné literatury lze zmínit studii Brewer *et al.*, (2015), která popisuje, že jednorázové podání zonisamidu rektální cestou je u zdravých psů dobře tolerováno a neobjevily se žádné znatelné nežádoucí účinky. Rektálně podaný zonisamid má ale nižší biodostupnost oproti perorálně podanému, k dosažení terapeutických hladin by bylo potřeba uzpůsobit dávkování. Údaje pro správné dávkování při rektálním podání doposud chybí.

Aktuálně není na evropském trhu registrovaný žádný VLP s obsahem zonisamidu. Využívá se ale humánních léčivých přípravků, např. Zonegran, Ersitin a další (SÚKL, 2022).

## Dávkování

Doporučovaná dávka u psů je 5 mg/kg podávaná každých 12 hodin. Pokud už je pacient léčen PB, je nutné zvýšit dávku na 10 mg/kg/12 hod, kvůli PB, který při současném podávání zvyšuje clearance zonisamidu při současném podávání (Muňana, 2013b).

U koček oficiální zprávy o klinickém užití zonisamidu nejsou k dispozici. Avšak uvádí se podobné hodnoty jako psů, 5-10 mg/kg s rozdílem podávání jednou denně v souvislosti s delším eliminačním poločasem (Hazenfratz a Taylor, 2018).

## Monitorování

Uvádí se, že nejvyšší účinnosti je dosaženo při hodnotě 20 µg/ml nebo více (Podell, 2013). Hodnoty pro monitorování sérových koncentrací u psů a koček nebyly stanoveny, avšak vychází se z rozmezí užívaného v humánní terapii (10-40 µg/ml) (Dewey *et al.*, 2004).

Zonisamid má široký terapeutický index, proto se v běžné praxi měření sérových koncentrací neprovádí ani v humánní, ani ve veterinární medicíně. Doporučuje se, aby sérové koncentrace zonisamidu u zvířat byly měřeny pouze v případě, kdy nejsou dosaženy uspokojivé výsledky léčby navzdory podávání maximálních dávek (Muñana, 2013a).

I přesto se ale doporučuje před zahájením léčby a poté pravidelně každých 6 měsíců provést rutinní krevní vyšetření a biochemický profil zvířete (Bhatti *et al.*, 2015).

## Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky zonisamidu u psů jsou sedace, ataxie, zvracení a nechutenství. U některých psů byly ataxie a sedace přechodné a nevyžadovaly žádnou úpravu terapie, ale u některých bylo nutné dávku redukovat. V takovém případě je doporučováno postupně titrovat dávku, abychom snížili frekvenci a závažnost těchto nežádoucích účinků. Vzácně byly popsány i případy život ohrožujících nežádoucích účinků zahrnující akutní toxickou hepatopatii a renální tubulární acidózu, které po vysazení zonisamidu vymizely (Podell *et al.*, 2016).

U koček se uvádí anorexie, průjem, zvracení, somnolence a ataxie spojené s dávkou 20 mg/kg podávanou jednou denně (Hazenfratz a Taylor, 2018).

Při studii Hamada *et al.*, (2001) na krysách byl u zonisamidu pozorován tzv. „honeymoon effect“, tedy líbánkový efekt, kdy zvíře reaguje na léčbu adekvátně a po určité době přestane. Ve studii Von Klopmann, Rambeck a Tipold, (2007) byl tento efekt zaznamenán u 3 z 11 zkoumaných psů. Následovný rozvoj tolerance může vést ke zhoršení kontroly záchvatů.

## Interakce

Zonisamid je ideálním doplňkovým antiepileptikem díky relativně nízkému riziku interakcí s ostatními antiepileptiky a jinými léčivy. Neindukuje, ani neinhibuje jaterní cytochrom P450, ale je substrátem jeho izoformy 3A4. Plazmatické hladiny tak mohou být ovlivněny jak induktory, tak inhibitory CYP3A4. Důležitou interakcí je současné



užívání s PB, který je induktorem CYP3A4, čímž se zkracuje eliminační poločas zonisamidu (Baulac, 2006).

I přes výše zmíněnou interakci se ve veterinární medicíně využívá převážně právě kombinace s PB.

### **Použití**

Zonisamid se primárně u psů používá jako add-on léčivo při nedostatečné kontrole nad záchvaty při monoterapii PB.

Studie Chung *et al.*, (2012) zabývající se účinností monoterapie zonisamidu u psů potvrdila, že 60 % pacientů reagovalo na léčbu dostatečně s 50% redukcí frekvence záchvatů. Zato 20 % vykazovalo opačný efekt, tedy zvýšení frekvence záchvatů. Výsledkem studie je fakt, že monoterapie zonisamidem je účinná u některých psů s IE.

Kombinační léčba s PB byla úspěšná i u koček. U 60 % koček s refrakterními záchvaty, které byly léčeny PB, se po přidání zonisamidu snížila frekvence záchvatů o více jak 50 % při průměrné dávce 11,54 mg/kg podávané jednou denně (Hazenfratz a Taylor, 2018).

Využití zonisamidu je omezeno převážně vysokými ekonomickými náklady. Aktuálně není na evropském trhu registrovaný žádný VLP s obsahem zonisamidu. Využívá se ale humánních léčivých přípravků, např. Zonegran, Ersitin a další (SÚKL, 2022).

**Tab.13** Souhrn informací o zonisamidu při použití u psa a kočky

<b>Zonisamid</b>			
		<b>Pes</b>	<b>Kočka</b>
<b>Způsob podání</b>		p.o., (per rectum, i.v.)	
<b>Dávkování</b>	p.o.	5-10 mg/kg/12 hod	5-10 mg/kg/24 hod
<b>Monitorování</b>		×	×
<b>Nežádoucí účinky</b>		sedace ataxie zvracení nechutenství akutní toxická hepatopatie renální tubulární acidóza	anorexie průjem zvracení somnia ataxie
<b>Interakce</b>		Substrát CYP3A4	
<b>Farmakokinetické vlastnosti</b>		Rychlá absorpce Biologická dostupnost 68 % Maximálních koncentrací dosahuje za 3 (4) hod Jaterní metabolismus Eliminační poločas 14 hod (33 hod) Renální eliminace	
<b>Použití</b>	Monoterapie	✓	×
	Add-on	✓	✓

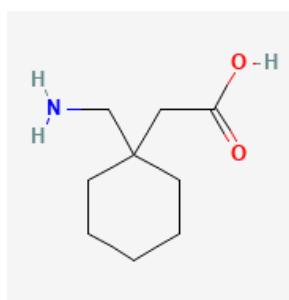
i.v. – intravenózní podání, p.o. – perorální podání

Vytvořeno na základě publikací: Hazenfratz a Taylor, (2018), Chung *et al.*, (2012), Baulac, (2006), Podell *et al.*, (2016), Muñana, (2013a), Muñana, (2013b), Brewer *et al.*, (2015), Boothe a Perkins, (2008).

### 3.7.9 Gabapentin

Gabapentin byl schválen FDA v roce 1994 pro léčbu parciálních záchvatů u lidí. Ve veterinární medicíně je lékem 2. volby a je využíván převážně do kombinací. Řadíme jej mezi antiepileptika II. generace. Na základě spektra účinnosti se gabapentin řadí mezi úzkospektrální antiepileptika. Souhrnné informace o gabapentinu jsou uvedeny na konci kapitoly v Tab. 14.

Chemický název je 1-[(aminomethyl)cyklohexyl] octová kyselina. Jeho struktura je zobrazena na Obr. 9.



**Obr. 9** Chemická struktura gabapentinu.

Převzato z: (PubChem, 2022d)

#### Mechanismus účinku

Antikonvulzivní účinek gabapentinu není doposud úplně znám. Neváže se na GABA<sub>A</sub>, ani GABA<sub>B</sub> receptory a není inhibitorem zpětného vychytávání nebo degradace GABA. Nicméně, váže se na podjednotku napěťově řízených vápníkových kanálů, a to nejspíše způsobuje zvýšenou syntézu GABA (Chandler, 2006).

#### Farmakokinetika

Gabapentin je po perorálním podání velmi dobře absorbován. Maximálních plazmatických koncentrací dosahuje během 2 hodin (Muňana, 2013b). Vazba na plazmatické proteiny je minimální a nedosahuje více jak 3 %. Je částečně metabolizován na N-methylgabapentin (Chandler, 2006). Na rozdíl od lidí, kdy je gabapentin kompletně vylučován ledvinami v nezměněné formě, u psů podléhá ze 30-40 % jaternímu metabolismu. U psů se eliminační poločas uvádí přibližně 3-4 hodiny (Muňana, 2013b).

Kočky po perorálním podání také velice dobře gabapentin absorbují. Biodostupnost v průměru dosahuje téměř 95 %. Eliminační poločas je u koček podobný jako u psů, v rozmezí 3-4,5 hodin (Adrian *et al.*, 2018).

## **Způsob podání**

Gabapentin je podáván pouze perorálně vzhledem k jeho příznivým farmakokinetickým vlastnostem.

Aktuálně v ČR není registrovaný žádný VLP obsahující gabapentin (ÚSKVBL, 2022). K dispozici ale jsou humánní léčivé přípravky, např. Gabagamma, Gabanox a další (SÚKL, 2022).

## **Dávkování**

Doporučená úvodní dávka u psů je stanovena na 10-20 mg/kg podávanou každých 6-8 hodin.

U koček je stanovena na 5-10 mg/kg podávaná každých 8-12 hodin. Bylo dokázáno, že vyšší dávky (35-50 mg/kg/den) nevedou k žádnému značnému poklesu frekvence záchvatů (Muňana, 2013a).

## **Monitorování**

Monitorování plazmatických koncentrací gabapentinu není doporučováno ani psů, ani u koček. Ačkoliv terapeutické rozmezí je stanoveno na 4-16 mg/l (Podell, 2013).

## **Nežádoucí účinky**

Nejčastějšími nežádoucími účinky při terapii gabapentinem jsou sedace a ataxie, které jsou popisovány u psů i koček (Muňana, 2013a).

## **Interakce**

Dostupná literatura neuvádí žádné zmínky o interakčním potenciálu gabapentinu v souvislosti s terapií epilepsie psů a koček.

## **Použití**

Gabapentin je využíván v add-on terapii refrakterní epilepsie.

**Tab. 14** Souhrn informací o gabapentinu při použití u psa a kočky

<b>Gabapentin</b>		
	<b>Pes</b>	<b>Kočka</b>
<b>Způsob podání</b>		p.o.
<b>Dávkování</b>	10-20 mg/kg/6-8 hod	5-10 mg/kg/8-12 hod
<b>Monitorování</b>	×	×
<b>Nežádoucí účinky</b>	sedace ataxie	sedace ataxie
<b>Interakce</b>	×	×
<b>Farmakokinetické vlastnosti</b>	Velmi dobrá absorpce Biologická dostupnost až 95 % Maximálních koncentrací dosahuje za 2 hod Částečný jaterní metabolismus (30-40 %) Eliminační poločas 3-4,5 hod Renální eliminace	
<b>Použití</b>	Monoterapie	×
	Add-on	✓

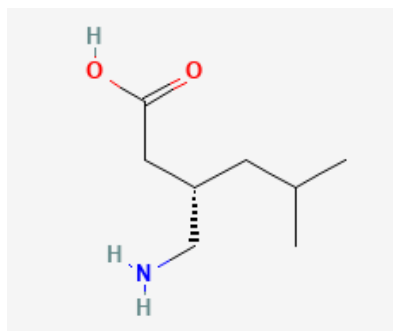
p.o. – perorální podání

Vytvořeno na základě publikací: Muňana, (2013a), Muňana, (2013b), Podell, (2013), Adrian *et al.*, (2018), Chandler, (2006).

### 3.7.10 Pregabalin

Pregabalin je antiepileptikum novější generace II. generace, které je ve stejné třídě jako gabapentin – úzkospektrální antiepileptika. Byl schválen FDA v roce 2004 pro terapii parciálních záchvatů u lidí (Muňana, 2013a). Souhrnné informace o pregabalinu jsou uvedeny na konci podkapitoly v Tab. 15.

Chemický název je kyselina 3-isobutyl- $\gamma$ -aminomáselná. Její struktura je zobrazena na Obr. 10.



**Obr. 10** Chemická struktura pregabalínu.

Převzato z: (PubChem, 2022l)

### Mechanismus účinku

Pregabalin je strukturním analogem GABA. Váže se na podjednotku napěťově řízených vápenatých kanálů vedoucí k redukci uvolňování excitačních neurotransmiterů (Podell, 2013). Mechanismus je tedy podobný jako u gabapentinu, jen s tím rozdílem, že pregabalin vykazuje vyšší afinitu (Muňana, 2013a).

### Farmakokinetika

Maximálních koncentrací u psů je po perorálním podání dosaženo za 1,5 hodiny. Eliminační poločas je přibližně 7 hodin (Muňana, 2013b).

U koček byly během studie Esteban *et al.*, (2018) pozorovány vyšší hodnoty pro dosažení maximálních plazmatických koncentrací (3 hodiny) a eliminačního poločasu (10,5 hodiny) v porovnání se psy, z čehož lze usuzovat, že kočky pregabalin eliminují pomaleji.

### Způsob podání

Pregabalin je podáván perorální cestou. Parenterální léčivé formy nejsou k dispozici (Podell, 2013).

V ČR je aktuálně registrovaný VLP Bonqat o síle 50 mg/ml ve formě perorálního roztoku určený pro terapii koček (ÚSKVBL, 2022). Z humánních léčivých přípravků potom můžeme zmínit např. Lyrica, Pragiola a další (SÚKL, 2022).

### Dávkování

Doporučená iniciační dávka pro psy je 4 mg/kg podávaná každých 12 hodin. Pokud je potřeba, může se dávka postupně titrovat na 10 mg/kg, za podmínky, že je dávkování tolerováno ze strany pacienta (Podell, 2013). Doporučená udržovací dávka je 3-4 mg/kg podávaná perorálně každých 8 hodin. Pro minimalizaci výskytu nežádoucích

účinků je možné iniciální dávku zredukovat na 2 mg/kg a zvyšovat ji o 1 mg/kg každý týden, dokud nebude dosažena cílová hodnota (Muňana, 2013a).

Doporučená dávka pro kočky je 1-2 mg/kg podávaná každých 12 hodin. Pro předcházení výskytu nežádoucích účinků může být iniciální dávka zredukována na 0,5 mg/kg podávaná každých 12 hod a postupně být titrována v průběhu několika týdnů (Hazenfratz a Taylor, 2018).

### **Monitorování**

Dostupná literatura neuvádí žádné zmínky o monitorování pregabalínu.

### **Nežádoucí účinky**

Nejčastějšími nežádoucími účinky u psů i koček jsou uváděny sedace a ataxie, pro jejichž minimalizaci je doporučováno upravit dávkování (Muňana, 2013a).

### **Interakce**

Dostupná literatura neuvádí žádné zmínky o interakčním potenciálu pregabalínu v souvislosti s terapií epilepsie psů a koček.

### **Použití**

Pregabalin se používá jako add-on léčivo při refrakterních záchvatech u psů i u koček (Muňana, 2013a).

**Tab. 15** Souhrn informací o pregabalinu při použití u psa a kočky

<b>Pregabalin</b>		
	<b>Pes</b>	<b>Kočka</b>
<b>Způsob podání</b>		p.o.
<b>Dávkování</b>	2-10 mg/kg/12 hod	0,5-2 mg/kg/12 hod
<b>Monitorování</b>	×	×
<b>Nežádoucí účinky</b>	sedace ataxie	sedace ataxie
<b>Interakce</b>	×	×
<b>Farmakokinetické vlastnosti</b>	Maximálních koncentrací dosahuje za 1,5 hod. Eliminační poločas 7 hod.	Maximálních koncentrací dosahuje za 3 hod. Eliminační poločas 10,5 hod.
<b>Použití</b>	Monoterapie Add-on	×
		×
	✓	✓

p.o. – perorální podání

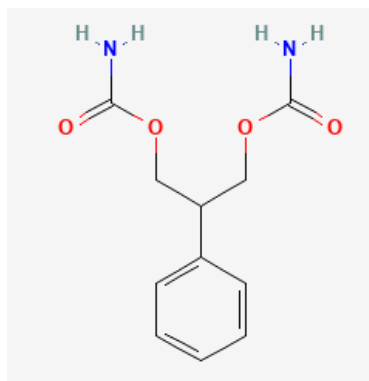
Vytvořeno na základě: Muňana, (2013a), Muňana, (2013b), Podell, (2013), Esteban *et al.*, (2018).

### 3.7.11 Felbamát

Felbamát se řadí mezi antiepileptika II. generace. V roce 1993 byl schválen FDA pro fokální záchvaty u lidí. Souhrnné informace o felbamátu jsou uvedeny na konci podkapitoly v Tab. 16.

Chemický název je 2-fenylpropan-1,3-dioldikarbamát (Hanrahan a Carson, 2021). Jeho chemická struktura je zobrazena na Obr. 11.





**Obr. 11** Chemická struktura felbamátu.

Převzato z: (PubChem, 2022c)

### **Mechanismus účinku**

Mechanismus účinku felbamátu není doposud znám, ale předpokládá se, že primární antiepileptická aktivita spočívá v modulaci NMDA (N-methyl-D-asparagát) receptoru, kterou se sníží transmise glutamátu, excitačního neurotransmiteru. Další mechanismy zahrnují omezení vazby na GABA receptor, inhibici napětově řízených sodíkových a také vápníkových kanálů (Hanrahan a Carson, 2021).

### **Farmakokinetika**

Felbamát má u psů vysokou biodostupnost a schopnost vázat se na proteiny. Metabolismus probíhá přes cytochrom P450 v játrech izoformou 3A4 a 2E1 (Hanrahan a Carson, 2021). Léčivo je po perorálním podání kompletně absorbováno. Maximálních koncentrací dosahuje za 3-7 hodin. Eliminační poločas je v rozmezí 4,1-4,5 hodiny. Vylučování probíhá renální cestou, kdy v nezměněné podobě se vyloučí asi 20-35 % léčiva (Adusumalli *et al.*, 1991).

Kvůli jaternímu metabolismu by se felbamát neměl používat u psů s již existujícím onemocněním jater (Bhatti *et al.*, 2015).

V současné době neexistují studie popisující farmakokinetické vlastnosti u koček.

### **Způsoby podání**

Felbamát je podáván v perorálně ve formě tablet. Parenterální lékové formy nejsou k dispozici (Podell, 2013).

Aktuálně v ČR není registrován žádný VLP obsahující felbamát (ÚSKVBL, 2022). Bohužel v současné době v ČR není registrován ani humánní léčivý přípravek, ale je možnost mimořádného dovozu přípravků Taloxa nebo Felbatol (SÚKL, 2022).

## **Dávkování**

Zdroje nejsou jednotné v doporučeném dávkování a setkáváme se tak se dvěma postupy. Bhatti *et al.*, (2015) doporučuje iniciační dávku u psů 20 mg/kg podávanou 3× denně. Zatímco Podell, (2013) doporučuje začít iniciační dávkou 5-10 mg/kg podávanou každých 12 hodin, která se postupně titruje na užívání každých 8 hodin.

## **Monitorování**

Ze začátku léčby je vhodné monitorovat hladiny felbamátu, které by měly odpovídat rozmezí 25-100 µg/ml. V souvislosti s rizikem hepatotoxicity a krevní cytopenie je doporučováno monitorovat kompletní krevní obraz po prvním měsíci terapie a poté každé 3 měsíce (Podell, 2013).

## **Nežádoucí účinky**

Felbamát byl označován jako bezpečné humánní antiepileptikum, avšak po 1 roce po uvedení na trh u něj byly zaznamenány nežádoucí účinky jako anorexie, ztráta hmotnosti, zvracení, bolest hlavy, iritace a v neposlední řadě byly popisovány případy aplastické anémie a fatální hepatotoxicity (Bhatti *et al.*, 2015). U psů byly zaznamenány podobné, vzácné a reverzibilní krevní cytopenie a hepatotoxicita. (Podell, 2013). Dalším popisovaným nežádoucím účinkem u psů je syndrom suchého oka (Bhatti *et al.*, 2015).

## **Interakce**

Felbamát je inhibitorem CYP2C19, jehož substrátem je i PB. Při současném užívání obou léčiv se zvyšují sérové hladiny PB v závislosti na dávce. Při podávání s gabapentinem byla zjištěna signifikantně snížená eliminace felbamátu. Tato interakce probíhá na úrovni renální exkrece (Bhatti *et al.*, 2015).

## **Použití**

Účinnost add-on použití felbamátu v terapii parciálních záchvatů u psů byla prokázána na základě studie Ruehlmann, Podell a March, (2001) zahrnující 6 psů. Studie potvrdila, že u všech 6 psů poklesla frekvence záchvatů krátce po zahájení terapie felbamátem k předchozí medikaci PB. U 2 psů záchvaty vymizely úplně, u ostatních došlo k redukci. Navíc felbamát nevykazoval žádné jiné nežádoucí účinky (sedace, slabost, polyurie a polyfagie), než které jsou spojovány s více používanými veterinárními antiepileptiky PB a KBr.

V současnosti se felbamát nepoužívá ani v monoterapii, ani v add-on terapii, (Charalambous, Brodbelt a Volk, 2014). A to zejména z důvodu vysokých finančních nákladů a omezené dostupnosti (Podell, 1998).

V současné době neexistují studie potvrzující využití felbamátu v terapii epilepsie u koček.

**Tab. 16** Souhrn informací o felbamátu při použití u psa a kočky

<b>Felbamát</b>		
	<b>Pes</b>	<b>Kočka</b>
<b>Způsob podání</b>	p.o.	×
<b>Dávkování</b>	20 mg/kg/8 hod nebo 5-10 mg/kg/12 hod	×
<b>Monitorování</b>	Na začátku terapie	×
<b>Nežádoucí účinky</b>	krevní cypopénie hepatotoxicita syndrom suchého oka	×
<b>Interakce</b>	Substrát cytochromu P450	×
<b>Farmakokinetické vlastnosti</b>	Kompletní absorpce Vysoká biodostupnost Jaterní metabolismus Eliminační poločas 4,1-4,5 hod Renální eliminace	×
<b>Použití</b>	Monoterapie	×
	Add-on	(✓)

(✓) – použití bylo potvrzeno pouze na základě studie Ruehlmann, Podell a March, (2001)

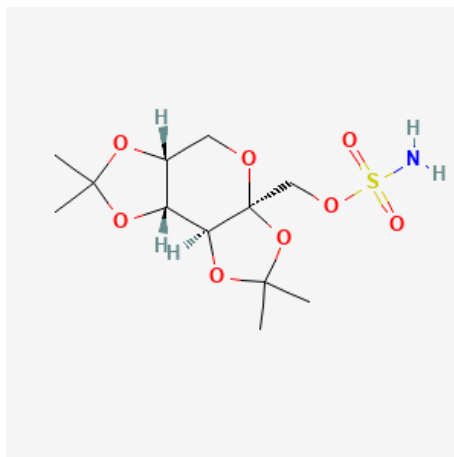
p.o. – perorální podání

Vytvořeno na základě publikací: Bhatti *et al.*, (2015), Podell, (2013), Hanrahan a Carson, (2021), Adusumalli *et al.*, (1991), Ruehlmann, Podell a March, (2001).

### 3.7.12 Topiramát

Topiramát řadíme do II. generace antiepileptik. Souhrnné informace o topiramátu jsou uvedena na konci podkapitoly v Tab. 17.

Chemicky se jedná o sulfamátový derivát fruktózy se vzorcem 2,3:4,5-bis-O-(1-methylethyliden)- $\beta$ -D-fruktopyranózosulfamát. Jeho struktura je zobrazena na Obr. 12.



**Obr. 12** Chemická struktura topiramátu.

Převzato z: (PubChem, 2022o)

#### Mechanismus účinku

Topiramát působí na více mechanismech. Inhibuje napěťově řízené sodíkové kanály, potencuje aktivitu GABA na specifických podtypech GABA<sub>A</sub> receptoru. Dalším mechanismem, který je odlišný od všech ostatních antiepileptik, je antagonizace AMPA (kainát) glutamátových receptorů a inhibice specifických izoenzymů karboanhydrázy (Vuu *et al.*, 2016).

#### Farmakokinetika

Farmakokinetická studie Vuu *et al.*, (2016) prováděná na 5 psech stanovila biodostupnost u psů po perorálním podání topiramátu v rozmezí 62-100 %, které odpovídá hodnotám biodostupnosti u lidí. Metabolismus probíhá přes jaterní cytochrom P450, převážně přes izoformu CYP3A4. U lidí má relativně dlouhý poločas eliminace 20-30 hodin, zatímco u psů relativně krátký v rozmezí 2-4 hodin, ale může vykazovat prodloužený účinek díky vysoké vazebné afinitě na receptory (Podell, 2013). U psů není topiramát kompletně metabolizován a určitá část se vylučuje v nezměněné podobě močí (28 V případě poruchy ledvin je clearance topiramátu snížena a je tak vyžadována úprava dávkování. (Bhatti *et al.*, 2015).

Dostupná literatura neuvádí žádné informace ohledně farmakokinetiky u koček.

## **Způsob podání**

Topiramát je podáván perorálně ve formě tablet. Parenterální lékové formy nejsou současně k dispozici (Podell, 2013). Intravenózní podání bylo popsáno pouze ve studii Vuu *et al.*, (2016), která sice potvrdila možnost intravenózního podání, avšak bez studia konkrétního účinku.

Aktuálně v ČR není registrovaný žádný VLP obsahující topiramát (ÚSKVBL, 2022). K dispozici však jsou humánní léčivé přípravky, např. Topamax, Topilex a další (SÚKL, 2022)

## **Dávkování**

Iniciální perorální dávka u psů je 2-5 mg/kg podávaná každých 12 hodin, která se postupně zvyšuje na 5-10 mg/kg podávanou každých 8 hodin (Podell, 2013).

Pro kočky se uvádí terapeutické rozmezí 12,5-25 mg podáváno perorálně 2-3× denně, avšak nejsou dostupné žádné studie, které by potvrzovaly klinické užití (Pakozdy, Halasz a Klang, 2014a).

## **Monitorování**

Monitorování hladin topiramátu není vyžadováno (Podell, 2013).

## **Nežádoucí účinky**

Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky jsou sedace, úbytek hmotnosti a ataxie, které se během několika týdnů až měsíců zmírní (Kiviranta *et al.*, 2013). Mimo to se uvádí ještě ztráta chuti k jídlu, podrážděnost a gastrointestinální diskomfort (Podell, 2013).

## **Interakce**

Topiramát je substrátem CYP3A4, a tak při současném podávání s jeho induktory (PB, fenytoin) dochází ke zvýšené clearance. Tuto interakci je při léčbě třeba brát v úvahu (Vuu *et al.*, 2016).

## **Použití**

Na základě studie Kiviranta *et al.*, (2013), která hodnotila jeho adjuvantní účinnost k PB, KBr a levetiracetamu, může být topiramát účinný jako add-on léčivo v terapii IE u psů. Studie se ale zúčastnilo pouze 10 psů, a tak spíše tvoří výchozí studii pro další zkoumání. V současné době však neexistuje dostatek důkazů pro doporučení topiramátu

jako adjuvantního antiepileptika. Mimo to mohou být značnou limitací i vysoké finanční náklady (Charalambous, Brodbelt a Volk, 2014).

**Tab. 17** Souhrn informací o topiramátu při použití u psa a kočky

<b>Topiramát</b>			
	<b>Pes</b>	<b>Kočka</b>	
<b>Způsob podání</b>	p.o.	p.o.	
<b>Dávkování</b>	2-5 mg/kg/12 hod	12,5-25 mg/	
	5-10 mg/kg/8 hod	8-12 hod	
<b>Monitorování</b>	×	×	
<b>Nežádoucí účinky</b>	sedace		
	úbytek hmotnosti		
	ataxie	×	
	ztráta chuti k jídlu		
	podrážděnost		
	GIT diskomfort		
<b>Interakce</b>	Substrát cytochromu P450		
<b>Farmakokinetické vlastnosti</b>	Dobrá absorpce		
	Biodostupnost 62-100%		
	Jaterní metabolismus (CYP3A4)		×
	Eliminační poločas 2-4 hod		
	Renální eliminace 28 %		
<b>Použití</b>	Monoterapie	×	×
	Add-on	(✓)	?

(✓) pro potvrzení add-on použití topiramátu je potřeba dalších studií

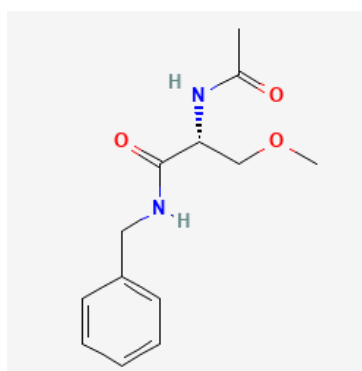
p.o. – perorální podání

Vytvořeno na základě publikací: Vuu *et al.*, (2016), Bhatti *et al.*, (2015), Podell, (2013), Kiviranta *et al.*, (2013), Pakozdy, Halasz a Klang, (2014a).

### 3.7.13 Lakosamid

Lakosamid se řadí mezi novější antiepileptika III. generace. V roce 2008 byl schválen v EU a USA jako doplňkové léčivo pro terapii fokálních záchvatů u dospělých a dospívajících lidí a v roce 2014 byl schválen FDA pro monoterapii fokálních záchvatů dospělých a dospívajících lidí (Strzelczyk *et al.*, 2017). Na základě účinnosti v humánní medicíně se zvýšil zájem o lakosamid i ve veterinární terapii epilepsie.

Jedná se o analog aminokyseliny, který byl speciálně vyvinut jako kandidát na antikonvulzivní léčivo. Chemicky se jedná o R-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropanamid (Beyreuther *et al.*, 2007). Jeho struktura je zobrazena na Obr. 13.



**Obr. 13** Chemická struktura lakosamidu.

Převzato z: (PubChem, 2022f)

#### Mechanismus účinku

Lakosamid je zajímavý svým mechanismem účinku. Předpokládá se totiž, že selektivně zpomaluje inaktivaci sodíkových kanálů, zatímco ostatní antiepileptika (např. lamotrigin, fenytoin) zrychlují inaktivace napěťově řízených sodíkových kanálů (Doty *et al.*, 2007). Dále se předpokládá, že se váže na kolapsinový mediátorový protein-2. Touto vazbou se vysvětluje efekt na neuronální protekci před apoptózou a excitotoxicitou (Podell, 2013).

#### Farmakokinetika

U lidí je lakosamid velice dobře absorbován, vazba na proteiny je nízká, minimálně podléhá first-pass efektu a převažuje renální exkrece. V pilotní studii farmakokinetiky u psů Martinez *et al.*, (2012) bylo zjištěno, že biologický poločas dávky 3 mg/kg podané perorálně je 3,5 hodiny. Hlavním cílem této studie však bylo pouze potvrdit možné

použití metody HPLC pro stanovení farmakokinetických parametrů lakosamidu u psů. Komplexní farmakokinetické studie u psů v tuto dobu nejsou dostupné.

### **Způsob podávání**

Lakosamid je možné podávat perorálně ve formě tablet, nebo je možné jej podat i intravenózně (Podell, 2013).

Aktuálně v ČR není žádný registrovaný VLP obsahující lakosamid (ÚSKVBL, 2022). K dispozici jsou však humánní léčivé přípravky, např. Trelema, Vimpat a další (SÚKL, 2022).

### **Dávkování**

Pro perorální podání se uvádí dávka 50-100 mg podávaná každých 12 hodin (Sanders, 2015). Také se můžeme setkat s dávkováním 5 mg/kg každých 12 hodin při perorálním podávání, nebo 3 mg/kg při intravenózním podávání trvajícím 15 minut (Podell, 2013).

### **Monitorování**

Z důvodu nedostatku informací ohledně užití lakosamidu v praxi nejsou o monitorování zatím žádné informace.

### **Nežádoucí účinky**

U lidí byly v souvislosti s chronickou medikací lakosamidu zaznamenány nežádoucí účinky zahrnující ataxii a sníženou motilitu gastrointestinálního traktu, které byly závislé na dávce. U psů zatím nežádoucí účinky nebyly publikovány (Podell, 2013).

### **Interakce**

Z nedostatku dat užití tohoto léčiva ve veterinární praxi nejsou o interakcích zatím žádné informace. Nicméně u lidí má lakosamid nízký interakční potenciál, nemá ani indukční, ani inhibiční účinek na cytochrom P450 (Beyreuther *et al.*, 2007).

### **Použití**

Lakosamid může představovat alternativní add-on antiepileptikum u psů, když ostatní běžně užívaná léčiva selžou. Představoval by tak čtvrtou volbu podobně jako rufinamid. I když předpoklady o jeho účinnosti a bezpečnosti jsou příznivé, vysoké finanční náklady pravděpodobně budou výraznou limitací jeho použití (Sanders, 2015).

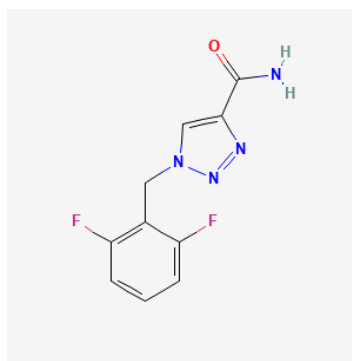
Pro kočky nejsou žádná publikovaná data potvrzující použití lakosamidu.



### 3.7.14 Rufinamid

Rufinamid je nové antiepileptikum řadící se do III. generace společně s lakosamidem. V roce 2004 obdržel status orphan-drug na přídavnou léčbu Lennox-Gastautova syndromu v USA a v roce 2007 v EU. V roce 2009 byl schválen FDA pro léčbu Lennox-Gastautova syndromu u dětí od 4 let. Také je schválen jako doplňková léčba pro dospělé a dospívající s parciálními záchvaty. V tento moment je rufinamid kandidátem na nové léčivo užívané ve veterinární medicíně.

Chemicky se jedná o triazolový derivát, který je svou strukturou odlišný od všech ostatních doposud používaných antiepileptik. Jedná se o 1-(2,6-difluorofenyl)methyl-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid (Panebianco, Prabhakar a Marson, 2018). Jeho struktura je zobrazena na Obr. 14.



**Obr. 14** Chemická struktura rufinamidu.

Převzato z: (PubChem, 2022n)

#### Mechanismus účinku

Přesný mechanismus antiepileptické činnosti rufinamidu zatím není zcela objasněn. Předpokládá se, že hlavním mechanismem je prodloužení inaktivace sodíkových kanálů, a tak omezení vzniku akčních potenciálů závislých na sodíku (Panebianco, Prabhakar a Marson, 2018).

#### Farmakokinetika

Předpokládá se, že farmakokinetické vlastnosti u psů budou podobné jako u lidí, kdy rufinamid je velmi dobře absorbován po perorálním podání, vazba na proteiny je slabá (okolo 34 %). Eliminace probíhá přes jaterní metabolismus. Metabolit rufinamidu vzniklý hydrolýzou, nikoliv vlivem cytochromu P450, nemá žádnou farmakologickou aktivitu a je vylučován močí. Eliminační poločas je přibližně 6-10 hodin (Wheless a Vazquez, 2010).

Farmakokinetická studie Wright *et al.*, (2012) provedená na 6 zdravých psech dokázala, že maximálních plazmatických koncentrací bylo dosaženo za 4-13 hodin. Výsledkem této studie je náznak vhodného dávkování, díky kterému by bylo dosaženo terapeutických hodnot extrapolovaných z humánního použití.

### **Způsob podávání**

Rufinamid se podává perorální cestou. Parenterální lékové formy nejsou v tuto chvíli k dispozici (Podell, 2013).

Aktuálně v ČR není registrovaný žádný VLP obsahující rufinamid (ÚSKVBL, 2022). K dispozici je v současné době jediný humánní přípravek Inovelon (SÚKL, 2022).

### **Dávkování**

Iniciální dávka u psů by měla být 20 mg/kg podávaná každých 12 hodin. Tato dávka se zdá být vhodná pro dosažení terapeutických hodnot extrapolovaných z humánní medicíny (Wright *et al.*, 2012).

### **Monitorování**

Sérové koncentrace rufinamidu mohou být monitorovány. Měly by dosáhnout terapeutického rozmezí 10-25 µg/ml. Monitorování by mělo proběhnout v průběhu prvního týdne terapie a poté každých 6 měsíců (Podell, 2013).

### **Nežádoucí účinky**

Pro veterinární použití nebyly doposud publikovány žádné zprávy o nežádoucích účincích. Ale předpokládá se, že léčivo bude dobře tolerováno (Podell, 2013). Během farmakokinetické studie Wright *et al.*, (2012) nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky.

### **Interakce**

Ukázalo se, že u lidí vede současné užívání PB s rufinamidem ke snížení koncentrace rufinamidu až o 46,3 % v důsledku indukce karboxyesterázové aktivity. Vzhledem k tomu, že PB je běžné antiepileptikum používané v terapii epilepsie psů, je nutné v budoucnosti prozkoumat možný vliv PB na farmakokinetické vlastnosti rufinamidu (Wright *et al.*, 2012).

## Použití

V tento moment je rufinamid kandidátem na nové léčivo užívané ve veterinární medicíně. Doposud nebyly publikovány žádné studie potvrzující jeho účinnost a bezpečnost při dlouhodobém užívání u epileptických psů (Wright *et al.*, 2012).

### 3.7.15 Další léčiva

Několik antiepileptik schválených pro humánní použití se ukázalo jako nevhodných pro použití v terapii psů. Jedním z důvodů je eliminační poločas, který je příliš krátký na to, aby umožnil majitelům pohodlné dávkování. Takovými léčivy jsou např. karbamazepin, kyselina valproová a další. Některá léčiva jsou dokonce pro psy oproti humánnímu použití toxická, jako je lamotrigin (kardiotoxicita) a vigabatrin, který bývá spojován s neurotoxicitou a hemolytickou anémií (Bhatti *et al.*, 2015).

### Lamotrigin

Lamotrigin je antiepileptikum, které inhibuje napětově řízené sodíkové kanály. Účinnost pozorována v humánní terapii epilepsie vedla k myšlence použití i ve veterinární medicíně. Bohužel bylo zjištěno, že u psů je léčivo biotransformováno na kardiotoxický 2-N-metyl metabolit, který u lidí nevzniká. Proto pro psy není užívání lamotriginu doporučováno (Podell, 2013).

Studie Sawyer a Gates, (2017) nicméně naznačuje, že by lamotrigin i s rizikem těžké kardiotoxicity mohl být psům podáván, pokud by byla léčba doplněna o další léčiva. Uvádí použití methokarbamolů na neurologické účinky a lidokain na arytmie, stejně tak jako intravenózní doplnění tekutin.

Aktuálně se však užívání lamotriginu v terapii epilepsie psů nedoporučuje.

## 3.8 Nefarmakologická léčba epilepsie

Vzhledem k relativně vysoké prevalenci lékové rezistence se u mnoha lidí s epilepsií zvažují nefarmakologické, alternativní způsoby léčby a podobně je tomu tak i ve veterinární oblasti. Nejúspěšnějšími se v této oblasti ukazují být stimulace bloudivého nervu (VNS) a ketogenní dieta. Dalšími alternativními metodami jsou akupunktura, homeopatie nebo využití léčebného konopí. Nejnovější zkoumanou alternativní metodou by mohla být repetitivní transkraniální magnetická stimulace.

### 3.8.1 Stimulace bloudivého nervu

VNS byla schválena v roce 1994 v Evropě jako doplňková terapie u dospělých lidí s refrakterními parciálními záchvaty.

Metoda je založena na chirurgické implantaci zařízení podobného kardiostimulátoru, které opakovaně elektricky stimuluje *nervus vagus* (bloudivý nerv). Mechanismus antiepileptického účinku VNS není doposud zcela znám, ale předpokládá se, že stimulace aferentních vláken bloudivého nervu ovlivňuje mozkovou aktivitu modulací noradrenergní a cholinergní synaptické transmise jak u lidí, tak u psů (Podell *et al.*, 2016). Výsledky pozorované u lidí naznačují, že téměř u poloviny pacientů léčených VNS dochází ke snížení frekvence minimálně o 50 %, ale pouze u malého procenta pacientů záchvaty vymizí úplně (Connor *et al.*, 2012). U psů došlo ke snížení frekvence záchvatů asi u 1/3 pacientů po 4 týdnech léčby.

Během hodnocení nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky spjaté se stimulací *nervus vagus*, pouze přechodné postoperační komplikace (bradykardie, asystolie atd.). Dospělo se k závěru, že je VNS pro psy potencionálně bezpečná a relativně účinná a většina majitelů byla s touto metodou spokojena.

Ačkoliv, stejně jako u lidí, tak ani u psů nedokážeme s jistotou předpovídat, zda pes na léčbu VNS zareaguje. Kromě toho, VNS je finančně vysoce náročná a omezená dostupnost přístrojového vybavení pro veterinární použití v této době tvoří nereálnou alternativní léčbu epilepsie pro většinu majitelů (Muňana, 2013a).

### 3.8.2 Ketogenní dieta

Ketogenní dieta, nebo zkráceně ketodieta, byla poprvé představena v medicíně v praxi ve 20. letech 20. století. Její podstatou je napodobení biochemických změn hladovění, o kterých se již dlouho vědělo, že ovlivňují kontrolu záchvatů. V této době ještě nebyl dostatek farmakologických možností, a tak ketogenní dieta přinášela příznivé výsledky, hlavně u epileptických dětí. Ketodieta je ale velice omezující a s nástupem antiepileptických léčiv její terapeutické využití klesalo. V 90. letech se ale zájem o ketodietu obnovil u dětí rezistentních k farmakoterapii a opět sklízel příznivé výsledky (Muňana, 2013a).

Ketodieta je založená na vysokém příjmu tuků (80-90 %) a nízkém obsahu bílkovin (6-8 %) a sacharidů (2-4 %) s cílem navodit ketózu, která napodobuje stav lačnění. V tomto stavu tělo využívá jako primární zdroj energie tuky, které se v těle zpracovávají

jako mastné kyseliny a ketolátky. Ketolátky jsou při nedostatku sacharidů hlavním zdrojem energie pro mozek (Verrotti *et al.*, 2020).

Mechanismus antikonvulzivního účinku ketodiety není znám, ale existuje několik teorií. Pro příklad, hypotéza z roku 1931 je založena na myšlence, že ketogenní dieta způsobuje mírné okyselení krve a že tato změna pH zastavuje záchvaty. Další hypotéza předpokládající, že záchvaty vznikají z nedostatku ATP v mozku, je založena na myšlence, že energie vzniklá z ketolátek do mozku dodává více molekul ATP, než které vzniká ze sacharidů, a tím zastavuje záchvaty. Hypotéz je nespočet, ale žádná ještě nebyla s jistotou potvrzena, a tak její mechanismus zůstává neodhalen (Nylen, Likhodii a Burnham, 2009).

U psů byla provedena studie hodnotící účinnost ketogenní diety v porovnání s farmakorezistentními psy. Nepodařilo se ale zaznamenat žádný rozdíl ve frekvenci záchvatů, navíc během testování se u 3 z 9 psů objevila pankreatitida (Podell *et al.*, 2016).

Později byla u psů zkoušená modernější verze ketogenní diety, tzv. MCT dieta (medium-chain triglyceride), která má upravené procentuální zastoupení jednotlivých komponent stravy – tuky 30-60 %, bílkoviny 10 % a sacharidy 15-19 % (Verrotti *et al.*, 2020). Tato studie Law *et al.*, (2015) prováděná na 21 psech přinesla mnohem příznivější výsledky – 3 psi dosáhli úplného vymizení záchvatů, u 7 psů se frekvence záchvatů zredukovala o více jak 50 %, u dalších 5 psů se frekvence zredukovala o méně jak 50 % a u 3 psů nevykazovala žádný efekt.

Na základě těchto poznatků můžeme tvrdit, že ketogenní dieta založená na triglyceridech se středně dlouhým řetězcem může tvořit terapeutickou alternativu u pacientů s farmakorezistentní epilepsií. Pro potvrzení je ale potřeba v této oblasti provést další zkoumání.

### 3.8.3 Akupunktura

Akupunktura se v posledních asi 20 letech stala velice vyhledávanou alternativní terapií epilepsie u lidí, avšak podle posledních výsledků studie hodnotící její účinnost se v humánní terapii nedoporučuje (Podell *et al.*, 2016).

Akupunktura u psů je založena na implantaci zlatých kuliček do oblasti akupunkturálních bodů s kontinuálním působením na body. Studie (Goiz-Marquez *et al.*, 2009), které se účastnilo 15 psů, porovnávala EEG záznam před a po implantaci zlatých kuliček a po 15 týdnech nezaznamenala žádné rozdíly. Avšak v průběhu doby studie byl u 60 % psů zaznamenán pokles frekvence záchvatů nejméně o 50 %. Na základě těchto

výsledků může akupunktura tvořit jednu z možností alternativní terapie farmakorezistentní epilepsie.

O využití akupunktury v terapii epilepsie u koček nejsou dostupné žádné informace.

### 3.8.4 Homeopatie

U psů byla zkoumána účinnost Belladonna 200 CH v průběhu záchvatu. V 15minutových intervalech byly aplikovány 3-4 kuličky Belladonna 200 CH, dokud nedošlo ke zmírnění záchvatové aktivity. Poté se aplikovalo stejné množství 4× denně. Během 7 měsíců terapie nebyly pozorovány žádné záchvaty, pouze u dvou případů se záchvaty vrátily během 15-25 dnů po ukončení terapie. Jakmile byla terapie obnovena, kontroly nad záchvaty bylo opět dosaženo. Majitelům bylo doporučeno, aby v terapii pokračovali alespoň 2-3 měsíců po výskytu posledního záchvatu (Varshney, 2007).

Na základě dostupné literatury se ale v současné době k terapii epilepsie homeopatika neužívají.

### 3.8.5 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) je neinvazivní neurostimulační a neuromodulační technika, založená na principu opakované elektromagnetické indukce elektrického pole v mozku. Uplatnění našla v mnohých neuropsychiatrických onemocnění (např. deprese, neuropatická bolest, Parkinsonova choroba a další) a i v epilepsii v humánním použití (Rossi *et al.*, 2009).

Pro veterinární použití zatím nebyly provedeny rozsáhlé studie na epileptických psech. Předběžná hodnocení však potvrzují potencionální použití rTMS u psů. Zdá se tak, že rTMS by mohla být bezpečnou doplňkovou terapeutickou alternativou pro psy s farmakorezistentní IE, ale je ještě potřeba dalších studií, které by tuto skutečnost potvrdily (Charalambous *et al.*, 2020).

### 3.8.6 Chirurgický zákrok

Resekční chirurgický zákrok je u lidí léčbou volby, pokud selhala léčba alespoň 2 antiepileptik a je dobře lokalizované ložisko záchvatů. Přesná lokalizace je hlavním důvodem, proč není chirurgická resekce dostatečně popsána u psů. Screeningové metody ve veterinárním odvětví ještě nedosáhly takové citlivosti jako v humánním. EEG se u psů rutinně neprovádí a zatím neexistuje standardizovaný protokol pro EEG záznam ve veterinární praxi. Jakmile ale budeme moci u psů, nebo jiných zvířat přesně lokalizovat

epileptogenní ložisko, může se chirurgická resekce stát jednou z možností terapie epilepsie.

Schůdnější chirurgickou alternativou by u psů mohla být diskonektivní operace, která nevyžaduje přesnou lokalizaci ložiska. Jedná se spíše o paliativní léčebnou metodu, při níž se přeruší specifické svazky bílé hmoty, kterými se záchvaty šíří. Typickým typem této operace je např. hemisferektomie nebo kalosotomie. Kalosotomie, neboli úplné či částečné odejmutí *corpus callosum* (mozkový trámec spojující hemisféry) u psů s IE vedla ke slibným krátkodobým výsledkům, ale dlouhodobější výsledky a rozsáhlejší studie doposud chybí (Martlé *et al.*, 2014).

### 3.8.7 Kanabidiol

V poslední době se u psů i koček zvyšuje zájem o využití konopí. *Cannabis sativa* obsahuje kanabidoidy, z nichž 2 nejčtenější jsou kanabidiol (CBD) a psychotropní tetrahydrokanabinol (THC). Přestože THC má při vyšších dávkách na psy toxický efekt, CBD se zdá být pro psy bezpečný. Bylo potvrzeno, že užívání CBD oleje jako přídatné léčby ke konvenční antiepileptické léčbě snižuje frekvenci záchvatu až o 33 % (McGrath *et al.*, 2019). U koček zatím byla zkoumána pouze bezpečnost užívání CBD, ale předpokládá se, že i pro kočky by mohl tvořit bezpečnou alternativní léčbu (Kulpa *et al.*, 2021).

Ačkoliv na trhu už kolují různé doplňky stravy s CBD oleji pro humánní i veterinární použití, které majitelé hojně vyhledávají, oficiálně se pro terapeutické použití u epilepsie u psů a koček dosud neužívají. Výzkum v této oblasti však pokračuje.

## 4 Diskuse

Terapie epilepsie u psů a koček může být často obtížná. Cílem práce bylo shrnout základní informace o epilepsii a možnostech její terapie u psů a koček. Tato práce tak poskytuje aktuální a komplexní přehled farmakologických, ale také nefarmakologických možností terapie epilepsie u psů a koček.

Farmakoterapeutických možností je široké spektrum zahrnující fenobarbital, primidon, bromid draselný, imepitoín, benzodiazepiny, fenytoín, levetiracetam, zonisamid, gabapentin, pregabalin, felbamát, topiramát, lakosamid a rufinamid. Reálně se ale nevyužívají všechny. Nejčastěji používanými léčivy jsou fenobarbital a bromid draselný. V posledních letech se k nim přidala novější léčiva jako imepitoín, levetiracetam a další (Bhatti *et al.*, 2015).

Při výběru toho nejvhodnějšího léčiva je potřeba brát v úvahu hned několik faktorů. Nejen farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti léčiva, jeho bezpečnost, interakční potenciál a dávkovací schéma, nebo celkový stav zvířete, ale také je třeba myslet i na majitele a jeho možnosti. V současnosti neexistuje žádný univerzální postup při výběru farmakoterapie, a tak se většinou vybírá léčba individuálně na míru zvířete a majitele (Bhatti *et al.*, 2015).

V monoterapii je lékem 1. volby fenobarbital, v posledních letech se k němu přidává imepitoín. Bromid draselný je také lékem 1. volby, ale méně preferovaný, zatímco v add-on použití je velice oblíbený. Levetiracetam a zonisamid jsou léky 2. volby při monoterapii a jejich účinnost byla potvrzena převážně při add-on použití. Levetiracetam tvoří zároveň i léčivo 2. volby při emergentním použití.

**Fenobarbital (PB)** se v chronické léčbě epilepsie ve veterinární medicíně užívá nejdéle, a to i díky tomu, že jde o relativně levný a dobře snášený lék, který je možné podávat 2-3× denně (Podell, 2013). U psů poskytuje vynikající kontrolu nad záchvaty (snižuje jejich frekvenci o 60-93 %) (Bhatti *et al.*, 2015). U koček jeho použití dosahuje snížení frekvence záchvatů až o 93 % (Finnerty *et al.*, 2014). Jak již bylo řečeno, PB je lékem 1. volby při monoterapii. Využití nalézá také v případě emergentní terapie při status epilepticus, kdy se PB podává po předchozím podání diazepamu, popř. levetiracetamu, aby působil preventivně proti rozvoji další záchvatové aktivity (Hazenfratz a Taylor, 2018).

Obecně je PB psy dobře snášen, na počátku terapie se můžeme setkat s nežádoucími účinky zahrnující sedaci, ataxii a hyperexcitabilitu, které po 1-2 týdnech vymizí. Během



chronického užívání se často vyskytuje polyfagie, polydipsie a polyurie. Ze závažnějších nežádoucích účinků to jsou potom idiosynkratické cytopénie a hepatotoxicita, kvůli které je doporučováno monitorování sérových hladin PB každých 6 měsíců (Podell, 2013; Podell *et al.*, 2016).

Kočky jsou často léčeny nižšími dávkami, než které vyvolávají nežádoucí účinky, ale můžeme se setkat se sedací, ataxií, polyfagií a přibíráním na váze. Na rozdíl od psů se ale u nich méně setkáváme s polydipsií a polyurií (Hazenfratz a Taylor, 2018).

Aktuálně jsou v ČR registrovány VLP Epityl a Phenoleptil určené pouze pro psy. Z humánních léčivých přípravků lze užít Phenaemaletten a Phenaemal (ÚSKVBL, 2022; SÚKL, 2022).

**Primidon** je v terapii epilepsie psů v dnešní době čím dál méně používané léčivo. Jedná se o léčivo, za jehož hlavní účinek může jeho metabolit – PB. Porovnávací studie (Schwartz-Porsche, Löscher a Frey, 1985) prokázala, že podávání primidonu oproti PB nepřináší žádné výhody, protože primidon byl psy hůře snášen a nepřinesl ani vyšší účinnost.

V ČR není schválený žádný VLP s obsahem primidonu, ale využívá se humánního léčivého přípravku Liskantin (SÚKL, 2022).

**Bromid draselný (KBr)** patří mezi léčiva 1. volby v monoterapii u psů, ale je méně preferovaný než PB a imepitoin. Naopak v add-on použití je velice oblíbený, protože v kombinaci s PB dosahuje úplného bezzáchvatového stavu 21-72 % psů. Během užívání KBr samostatně, nebo i s PB, se obvykle objevuje polydipsie, polyfagie, mírná ataxie a iritace žaludeční stěny projevující se převážně zvracením, jemuž se dá předcházet podáváním s jídlem. (Schwartz-Porsche, Löscher a Frey, 1985; Schwartz-Porsche a Jürgens, 1991; Trepanier *et al.*, 1998).

U koček se naopak užívání KBr nedoporučuje kvůli závažným respiračním potížím, které mohou vést až k úmrtí kočky, a také kvůli relativně nízké účinnosti (35-50 %) (Hazenfratz a Taylor, 2018)

V ČR je registrovaný VLP Libromide (indikován pro add-on použití u psů) a Vetbromide (indikován pro monoterapii i add-on použití u psů) (ÚSKVBL, 2022).

**Imepitoin** je relativně nové léčivo, které je schválené pro léčbu IE u psů. Pro kočky zatím schválen není, jelikož neproběhlo dostatek studií, aby mohl být jednoznačně doporučen jako vhodné léčivo. Jednou z mála studií podporující použití imepitoinu u koček je studie provedená Engelem *et al.* (2017), která prokázala úplnou redukci záchvatů u 50 % koček.

V porovnání s PB je při monoterapii imepitoinem vyšší frekvence nežádoucích účinků, ale navzdory všemu je imepitoin účinnou a bezpečnou terapií 1. volby u psů (Tipold *et al.*, 2015).

Nežádoucí účinky, se kterými se u imepitoinu můžeme setkat, jsou převážně polyfagie, polydipsie, polyurie, hyperaktivita, somnolence, hypersalivace, ataxie, zvracení, letargie, průjem, zhoršené vidění a zvýšená citlivost na zvuk. Tyto příznaky ale nejsou život ohrožující a imepitoin je tak pro psy bezpečným antiepileptikem.

Aktuálně je v ČR registrován VLP Pexion určený pro psy (ÚSKVBL, 2022).

**Levetiracetam** je lékem 2. volby v monoterapii, ale spíše se využívá při add-on použití. Při nedostatečné kontrole nad záchvaty kombinace PB a KBr levetiracetam snižuje frekvenci záchvatů u psů až o 77 % (Kim a Kim, 2020). Vhodným add-on léčivem je i pro kočky, kde se také využívá nejčastěji kombinace s PB, kdy dochází k minimálně 50% redukci frekvence záchvatů až u 70 % koček s IE (Hazenfratz a Taylor, 2018). Výhodou levetiracetamu je i minimální jaterní metabolismus, a tak představuje terapeutickou možnost u pacientů se známou nebo suspektní jaterní dysfunkcí. Obecně je levetiracetam velmi dobře tolerované bezpečné léčivo, nejčastěji se můžeme setkat s mírnou sedací na počátku léčby u psů i koček. Nevýhodou je však krátký poločas léčiva, který vyžaduje dávkování 3-4× denně.

Své opodstatnění levetiracetam našel i v případě emergentní terapie, kde tvoří po diazepamu lék 2.volby. Ukázalo se, že i společné podávání levetiracetamu a diazepamu je efektivní a dohromady tak může být použito jako 1.volba při status epilepticus (Hazenfratz a Taylor, 2018).

Aktuálně není v ČR registrovaný žádný VLP obsahující levetiracetam, ale využívá se humánního léčivého přípravku Kepra (SÚKL, 2022).

**Zonisamid** je stejně jako levetiracetam lékem 2. volby, které své využití spíše nachází v add-on použití. Studie Chung *et al.*, (2012) zabývající se účinností monoterapie zonisamidu u psů potvrdila, že 60 % pacientů reagovalo na léčbu dostatečně s 50% redukcí frekvence záchvatů. Zato 20 % vykazovalo opačný efekt, tedy zvýšení frekvence záchvatů. Proto nemůžeme jednoznačně říct, že je monoterapie zonisamidem doporučována pro všechny psy, ale u některých své opodstatnění může nalézt.

Jako add-on léčivo je vhodné u psů i koček, kdy se nejčastěji přidává k PB po jeho nedostatečné kontrole nad záchvaty. U koček navíc delší eliminační poločas (33 hodin) dovoluje dávkování jednou denně, zatímco u psů je nutné jej podávat dvakrát. U toho léčiva je velkou limitací pro jeho použití vysoká cena (SÚKL, 2022).

Aktuálně v ČR není registrovaný žádný VLP obsahující zonisamid, ale využívá se humánních léčivých přípravků, např. Zonegran, Ersitin a dalších (SÚKL, 2022).

**Benzodiazepiny** (a z nich hlavní zástupce **diazepam**) našly svá uplatnění v emergentní terapii při status epilepticus u psů i koček, kde diazepam tvoří lék 1. volby. U koček se používá i pro chronické užívání v monoterapii, protože u koček, na rozdíl od psů, nevzniká fyzická závislost (Hazenfratz a Taylor, 2018).

**Gabapentin a pregabalin**, strukturní analoga GABA, se ukazují být vhodná pro add-on použití při nedostatečné odezvě na monoterapii PB jak u psů, tak u koček. Obě léčiva jsou dobře tolerována, z nežádoucích účinků jsou popisovány pouze sedace a ataxie. Aktuálně je v ČR registrovaný pouze jediný VLP Bonqat (pregabalin) určený pro kočky, k dispozici jsou ale humánní přípravky, např. Lyrica (pregabalin), Gabagamma (gabapentin) a jiné (SÚKL, 2022; ÚSKVBL, 2022)

Účinnost **felbamátu** jako add-on léčiva k PB byla potvrzena pouze ve studii Ruehlmann, Podell a March, (2001) na 6 psech. Během léčby se mohou vzácně objevit reverzibilní krevní cytopenie a hepatotoxicita. Závažné nežádoucí účinky (aplastická anémie a fatální hepatotoxicita) byly mimochodem důvodem, proč se felbamát přestal používat v humánní medicíně. U psů je použití felbamátu možné, ale pouze při pravidelném monitorování krevního obrazu. Kromě toho jsou značnou limitací i jeho omezená dostupnost a vysoké finanční náklady. Dostupná literatura neuvádí žádné zmínky použití felbamátu u koček.

Podobně je na tom **fenytoin**, který se v dnešní době ve veterinární praxi nepoužívá. Add-on použití bylo potvrzeno pouze u koček, a to ve studii Schwartz-Porsche a Kaiser, (1989) při kombinaci s diazepamem. Na tuto kombinaci ale pozitivně reagovaly pouze 2 kočky, a tak je v konečném výsledku význam této kombinace chabý.

Účinnost **topiramátu** jako add-on léčiva zkoumala studie Kiviranta *et al.*, (2013) prováděná ale na pouze 10 psech. Je tedy potřeba více studií, které by potvrdily add-on u psů i u koček.

Za to **lamotrigin** užívaný hojně v humánní medicíně se u psů nedoporučuje z důvodu vzniku kardiotoxického metabolitu, který u lidí nevzniká (Podell, 2013).

Nejnovějšími kandidáty na nová léčiva pro terapii epilepsie u psů a koček jsou **lakosamid** a **rufinamid**. Studie, které by potvrdily jejich vhodné užití ve veterinární medicíně, ještě nebyly publikovány, avšak výraznou limitací jejich použití jsou vysoké finanční náklady, na které je také třeba myslet.

Alternativou k farmakoterapii může být také nefarmakologická léčba. Ta je v poslední době čím dál více vyhledávána, a to nejen v terapii epilepsie. Příznivců alternativní terapie je čím dál více a alternativní léčbu vyhledávají i pro svá zvířata. V terapii epilepsie se ukázala prospěšná VNS, homeopatie, nebo i akupunktura. V poslední době se zvýšil zájem i o oleje s obsahem kanabidiolu.

Aktuálně registrovaných VLP není mnoho. Jsou registrované pouze přípravky s fenobarbitalem, bromidem draselným, imepitoinem, pregabalinem a injekční roztok benzodiazepinů. V humánní medicíně je portfolio registrovaných přípravků širší. Veterinární lékaři naštěstí mohou humánních léčiv využívat a předepsat je na veterinární recept. Tyto humánní přípravky často vychází finančně lépe i v plné úhradě v porovnání s veterinárními přípravky. Pro majitele je tak humánní léčivý přípravek z finančního hlediska výhodou.

Pro zvířata doposud neexistuje, tak jako tomu je u lidí, zdravotní pojišťovna, která by pokryla náklady spojené s chronickým onemocněním, kterým epilepsie bohužel je. Vysoké finanční náklady mohou vést majitele bohužel i k rozhodnutí o eutanazii zvířete, jelikož si léčbu nemůže dovolit.

Léčba je zpravidla celoživotní, a kromě léčiv je nutné zvíře podrobovat kontrolním měřením, která také nejsou úplně levná. Taková léčba se tak může vyšplhat až k několika desítkám tisíc ročně, kdy ještě není zaručené, že zvíře nebude mít záchvaty úplně pod kontrolou.

## 5 Závěr

Epilepsie je časté chronické neurologické onemocnění psů a koček. Cílem léčby je snížení frekvence, závažnosti, doby trvání a celkové četnosti epileptických záchvatů s žádnými, nebo alespoň minimálními nežádoucími účinky tak, aby se maximalizovala kvalita života zvířete i jeho majitele.

V monoterapii je lékem 1. volby fenobarbital u psů i koček. V posledních letech se k němu přidává imepitoin. Bromid draselný je také lékem 1. volby, ale méně preferovaný, zatímco v add-on použití je u psů velice oblíbený, u koček doporučován není. Levetiracetam a zonisamid jsou léky 2. volby při monoterapii, ale využívají se převážně při add-on použití. Levetiracetam zároveň tvoří i léčivo 2. volby při emergentním použití, hned po diazepamu. Jako add-on léčiva jsou dále doporučovány gabapentin a pregabalin a méně felbamát, topiramát a fenytoin.

V poslední době roste zájem také o alternativní, nefarmakologické možnosti terapie, které zahrnují stimulaci bloudivého nervu, homeopatii, akupunkturu nebo ketogenní dietu. V neposlední řadě se zvyšuje zájem i o použití CBD oleje.

Aktuálně registrovaných veterinárních léčivých přípravků je relativně málo. K dispozici jsou registrované přípravky s fenobarbitalem, bromidem draselným, imepitoinem, pregabalinem a injekční roztok benzodiazepinů. Veterinární lékaři mohou předepisovat i humánní léčivé přípravky, které jsou z pravidla finančně dostupnější v plné úhradě v porovnání s veterinárními. Vysoké finanční náklady často bohužel vedou majitele k rozhodnutí o eutanazii. Léčba je zpravidla celoživotní, a kromě léčiv je nutné zvíře podrobovat průběžným kontrolám např. krevního obrazu aj., která také nejsou úplně levná. Taková léčba se tak může vyšplhat až k několika desítkám tisíc ročně, a přesto ještě není zaručené, že zvíře bude mít záchvaty úplně pod kontrolou.

## 6 Literatura

- Adrian, D. *et al.* (2018) „The pharmacokinetics of gabapentin in cats", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(6), s. 1996–2002. doi: 10.1111/jvim.15313.
- Adusumalli, V. E. *et al.* (1991) „Felbamate pharmacokinetics in the rat, rabbit, and dog.", *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 19(6), s. 1116–25.
- Al-Tahan, F., Löscher, W. a Frey, H. H. (1984) „Pharmacokinetics of clonazepam in the dog.", *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*, 268(2), s. 180–93.
- Barnes Heller, H. L. *et al.* (2019) „Prospective crossover clinical trial comparing transdermal with oral phenobarbital administration in epileptic cats", *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 21(12), s. 1181–1187. doi: 10.1177/1098612X18823577.
- Baulac, M. (2006) „Introduction to zonisamide", *Epilepsy Research*, 68(SUPPL. 2), s. 3–9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2005.11.004.
- Berendt, M. *et al.* (1999) „Electroencephalography in dogs with epilepsy: Similarities between human and canine findings", *Acta Neurologica Scandinavica*, 99(5), s. 276–283. doi: 10.1111/j.1600-0404.1999.tb00676.x.
- Berendt, M. *et al.* (2015) „International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals", *BMC Veterinary Research*, 11(1). doi: 10.1186/s12917-015-0461-2.
- Beyreuther, B. K. *et al.* (2007) „Lacosamide: A review of preclinical properties", *CNS Drug Reviews*, 13(1), s. 21–42. doi: 10.1111/j.1527-3458.2007.00001.x.
- Bhatti, S. F. M. *et al.* (2015) „International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: Medical treatment of canine epilepsy in Europe", *BMC Veterinary Research*, 11(1), s. 1–16. doi: 10.1186/s12917-015-0464-z.
- Blades Golubovic, S. a Rossmeisl, J. H. (2017) „Status epilepticus in dogs and cats, part 2: treatment, monitoring, and prognosis", *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 27(3), s. 288–300. doi: 10.1111/vec.12604.
- Boothe, D. M. a Perkins, J. (2008) „Disposition and safety of zonisamide after intravenous and oral single dose and oral multiple dosing in normal hound dogs",

- Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(6), s. 544–553. doi: 10.1111/j.1365-2885.2008.00993.x.
- Brewer, D. M. *et al.* (2015) „Pharmacokinetics of Single-Dose Rectal Zonisamide Administration in Normal Dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(2), s. 603–606. doi: 10.1111/jvim.12540.
- Chandler, K. (2006) „Canine epilepsy: What can we learn from human seizure disorders?", *Veterinary Journal*, 172(2), s. 207–217. doi: 10.1016/j.tvjl.2005.07.001.
- Charalambous, M. *et al.* (2016) „Antiepileptic drugs' tolerability and safety - a systematic review and meta-analysis of adverse effects in dogs", *BMC Veterinary Research*, 12(1). doi: 10.1186/s12917-016-0703-y.
- Charalambous, M. *et al.* (2018) „Systematic review of antiepileptic drugs' safety and effectiveness in feline epilepsy", *BMC Veterinary Research*, 14(1). doi: 10.1186/s12917-018-1386-3.
- Charalambous, M. *et al.* (2020) „Repetitive transcranial magnetic stimulation in drug-resistant idiopathic epilepsy of dogs: A noninvasive neurostimulation technique", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(6), s. 2555–2561. doi: 10.1111/jvim.15919.
- Charalambous, M., Brodbelt, D. a Volk, H. A. (2014) „Treatment in canine epilepsy - A systematic review", *BMC Veterinary Research*, 10(1). doi: 10.1186/s12917-014-0257-9.
- Chung, J. Y. *et al.* (2012) „Zonisamide monotherapy for idiopathic epilepsy in dogs", *New Zealand Veterinary Journal*, 60(6), s. 357–359. doi: 10.1080/00480169.2012.680855.
- Cochrane, S. M. *et al.* (1990) „Pharmacokinetics of phenobarbital in the cat following intravenous and oral administration.", *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire*, 54(1), s. 132–8.
- Connor, D. E. *et al.* (2012) „Vagal nerve stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy: A review of the current literature", *Neurosurgical Focus*, 32(3), s. 3–7. doi: 10.3171/2011.12.FOCUS11328.
- Dewey, C. W. *et al.* (2004) „Zonisamide Therapy for Refractory Idiopathic Epilepsy in Dogs", *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(4), s. 285–291. doi: 10.5326/0400285.

- Doty, P. *et al.* (2007) „Lacosamide", *Neurotherapeutics*, 4(1), s. 145–148. doi: 10.1016/j.nurt.2006.10.002.
- Engel, O. *et al.* (2017) „Imepitoin is well tolerated in healthy and epileptic cats", *BMC Veterinary Research*, 13(1), s. 1–7. doi: 10.1186/s12917-017-1087-3.
- Esteban, M. A. *et al.* (2018) „Pharmacokinetics of single-dose oral pregabalin administration in normal cats", *Frontiers in Veterinary Science*, 5(JUL), s. 1–6. doi: 10.3389/fvets.2018.00136.
- Finnerty, K. E. *et al.* (2014) „Evaluation of therapeutic phenobarbital concentrations and application of a classification system for seizures in cats: 30 cases (2004–2013)", *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244(2), s. 195–199. doi: 10.2460/javma.244.2.195.
- Frey, H. H., Göbel, W. a Löscher, W. (1979) „Pharmacokinetics of primidone and its active metabolites in the dog.", *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*, 242(1), s. 14–30.
- Frey, H. H. a Löscher, W. (1980) „Clinical pharmacokinetics of phenytoin in the dog: a reevaluation.", *American journal of veterinary research*, 41(10), s. 1635–8.
- Goiz-Marquez, G. *et al.* (2009) „Electroencephalographic evaluation of gold wire implants inserted in acupuncture points in dogs with epileptic seizures", *Research in Veterinary Science*, 86(1), s. 152–161. doi: 10.1016/j.rvsc.2008.05.019.
- Hamada, K. *et al.* (2001) „Contrasting effects of zonisamide and acetazolamide on amygdaloid kindling in rats", *Epilepsia*, 42(11), s. 1379–1386. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.26800.x.
- Hanrahan, B. a Carson, R. P. (2021) *Felbamate, StatPearls*. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539799/> (Viděno: 5. duben 2022).
- Hazenfratz, M. a Taylor, S. M. (2018) „Recurrent seizures in cats: Treatment – which antiepileptic drugs are recommended?", *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20(9), s. 825–834. doi: 10.1177/1098612X18791874.
- Heller, H. B. (2018) „Feline Epilepsy", *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 48(1), s. 31–43. doi: 10.1016/j.cvsm.2017.08.011.



- Hojo, T. *et al.* (2002) „Enzyme and plasma protein induction by multiple oral administrations of phenobarbital at a therapeutic dosage regimen in dogs", *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 25(2), s. 121–127. doi: 10.1046/j.1365-2885.2002.00385.x.
- Hülsmeier, V. I. *et al.* (2015) „International Veterinary Epilepsy Task Force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs", *BMC Veterinary Research*, 11(1). doi: 10.1186/s12917-015-0463-0.
- IVETF (2017). Dostupné z: <http://www.ivetf.org/> (Viděno: 30. duben 2022).
- Jokinen, T. S. *et al.* (2007) „Benign Familial Juvenile Epilepsy in Lagotto Romagnolo Dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(3), s. 464–471. doi: 10.1111/j.1939-1676.2007.tb02991.x.
- Kelly, D., Raimondi, F. a Shihab, N. (2017) „Levetiracetam monotherapy for treatment of structural epilepsy in dogs: 19 cases (2010-2015)", *Veterinary Record*, 181(15), s. 1–8. doi: 10.1136/vr.104190.
- Kim, Y. M. a Kim, J. H. (2020) „Successful long-term management of pharmacoresistant idiopathic epilepsy in a French bulldog", *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 18(1), s. 58–68.
- Kiviranta, A. M. *et al.* (2013) „Topiramate as an add-on antiepileptic drug in treating refractory canine idiopathic epilepsy", *Journal of Small Animal Practice*, 54(10), s. 512–520. doi: 10.1111/jsap.12130.
- Von Klopmann, T., Rambeck, B. a Tipold, A. (2007) „Prospective study of zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs: Paper", *Journal of Small Animal Practice*, 48(3), s. 134–138. doi: 10.1111/j.1748-5827.2006.00290.x.
- Koskinen, L. L. E. *et al.* (2017) „ADAM23 is a common risk gene for canine idiopathic epilepsy", *BMC Genetics*, 18(1), s. 4–8. doi: 10.1186/s12863-017-0478-6.
- Kousalová, L., Baranová, J. a Anzenbacher, P. (2003) „Lékové interakce na úrovni cytochromů P450 – Část I. Interakce na úrovni CYP3A4", *Klinická farmakologie a farmacie*, 4(6), s. 151–157.
- Krull, D. P. *et al.* (2019) „Evaluation of Transdermal Administration of Phenobarbital in Healthy Cats", *Journal of the American Animal Hospital Association*, 55(1), s. 1–7.

doi: 10.5326/JAAHA-MS-6670.

Kulpa, J. E. *et al.* (2021) „Safety and tolerability of escalating cannabinoid doses in healthy cats", *Journal of Feline Medicine and Surgery*. doi: 10.1177/1098612X211004215.

Law, T. H. *et al.* (2015) „A randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy", *British Journal of Nutrition*, 114(9), s. 1438–1447. doi: 10.1017/S000711451500313X.

Lowrie, M. *et al.* (2016) „Audiogenic reflex seizures in cats", *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(4), s. 328–336. doi: 10.1177/1098612X15582080.

Lynch, B. A. *et al.* (2004) „The synaptic vesicle is the protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(26), s. 9861–9866. doi: 10.1073/pnas.0308208101.

Mari, L. *et al.* (2021) „NHLRC1 homozygous dodecamer expansion in a Newfoundland dog with Lafora disease", *Journal of Small Animal Practice*, 62(11), s. 1030–1032. doi: 10.1111/jsap.13396.

Martinez, S. E. *et al.* (2012) „High-performance liquid chromatographic analysis of lacosamide in canine serum using ultraviolet detection: Application to pre-clinical pharmacokinetics in dogs", *Biomedical Chromatography*, 26(5), s. 606–609. doi: 10.1002/bmc.1704.

Martlé, V. *et al.* (2014) „Non-pharmacological treatment options for refractory epilepsy: An overview of human treatment modalities and their potential utility in dogs", *Veterinary Journal*, 199(3), s. 332–339. doi: 10.1016/j.tvjl.2013.09.055.

McGrath, S. *et al.* (2019) „the Effect of Oral Cannabidiol Administration in Addition", *Journey of the American Veterinary Medical Association*, 254(11), s. 1301–1308.

Muñana, K. R. *et al.* (2012) „Evaluation of Levetiracetam as Adjunctive Treatment for Refractory Canine Epilepsy: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2), s. 341–348. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00866.x.

Muñana, K. R. (2013a) „Management of refractory epilepsy", *Topics in Companion*

*Animal Medicine*, 28(2), s. 67–71. doi: 10.1053/j.tcam.2013.06.007.

Muñana, K. R. (2013b) „Update: Seizure Management in Small Animal Practice", *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 43(5), s. 1127–1147. doi: 10.1016/j.cvsm.2013.04.008.

Muñana, K. R., Nettifee-Osborne, J. A. a Papich, M. G. (2015) „Effect of Chronic Administration of Phenobarbital, or Bromide, on Pharmacokinetics of Levetiracetam in Dogs with Epilepsy", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(2), s. 614–619. doi: 10.1111/jvim.12548.

Nylen, K., Likhodii, S. a Burnham, W. M. I. (2009) „The Ketogenic Diet: Proposed Mechanisms of Action", *Neurotherapeutics*, 6(2), s. 402–405. doi: 10.1016/j.nurt.2009.01.021.

O'Neill, D. G. *et al.* (2020) „Epidemiology of recurrent seizure disorders and epilepsy in cats under primary veterinary care in the United Kingdom", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(6), s. 2582–2594. doi: 10.1111/jvim.15881.

Pakozdy, A., Halasz, P. a Klang, A. (2014a) „Epilepsy in cats: theory and practice.", *Journal of veterinary internal medicine*, 28(2), s. 255–63. doi: 10.1111/jvim.12297.

Pakozdy, A., Halasz, P. a Klang, A. (2014b) „Epilepsy in cats: Theory and practice", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(2), s. 255–263. doi: 10.1111/jvim.12297.

Panebianco, M., Prabhakar, H. a Marson, A. G. (2018) „Rufinamide add-on therapy for refractory epilepsy", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(4). doi: 10.1002/14651858.CD011772.pub2.

Peters, R. K. *et al.* (2014) „Levetiracetam rectal administration in healthy dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(2), s. 504–509. doi: 10.1111/jvim.12269.

Podell, M. (1998) „Antiepileptic drug therapy", *Clin Tech Small Anim Pract*, 13(3), s. 185–192. doi: 10.1016/S1096-2867(98)80040-6.

Podell, M. (2013) „Antiepileptic drug therapy and monitoring", *Topics in Companion Animal Medicine*, 28(2), s. 59–66. doi: 10.1053/j.tcam.2013.06.009.

Podell, M. *et al.* (2016) „2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(2), s. 477–490. doi:

10.1111/jvim.13841.

PubChem (2022a) *Clonazepam*. Dostupné z:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2802#section=2D-Structure> (Viděno: 15. duben 2022).

PubChem (2022b) *Diazepam*. Dostupné z:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3016#section=2D-Structure> (Viděno: 15. duben 2022).

PubChem (2022c) *Felbamate*. Dostupné z:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Felbamate> (Viděno: 2. duben 2022).

PubChem (2022d) *Gabapentin*. Dostupné z:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gabapentin> (Viděno: 2. duben 2022).

PubChem (2022e) *Imepitoin*. Dostupné z:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Imepitoin> (Viděno: 3. duben 2022).

PubChem (2022f) *Lacosamide*. Dostupné z:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/219078#section=2D-Structure> (Viděno: 17. duben 2022).

PubChem (2022g) *Levetiracetam*. Dostupné z:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levetiracetam> (Viděno: 2. duben 2022).

PubChem (2022h) *Lorazepam*. Dostupné z:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3958#section=2D-Structure> (Viděno: 15. duben 2022).

PubChem (2022i) *Midazolam*. Dostupné z:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4192#section=2D-Structure> (Viděno: 15. duben 2022).

PubChem (2022j) *Phenobarbital*. Dostupné z:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phenobarbital>.

PubChem (2022k) *Phenytoin*. Dostupné z:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phenytoin> (Viděno: 2. duben 2022).

PubChem (2022l) *Pregabalin*. Dostupné z:

- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pregabalin> (Viděno: 2. duben 2022).
- PubChem (2022m) *Primidone*. Dostupné z:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Primidone> (Viděno: 14. duben 2022).
- PubChem (2022n) *Rufinamide*. Dostupné z:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rufinamide> (Viděno: 1. duben 2022).
- PubChem (2022o) *Topiramate*. Dostupné z:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Topiramate> (Viděno: 2. duben 2022).
- PubChem (2022p) *Zonisamide*. Dostupné z:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5734#section=2D-Structure> (Viděno: 2. duben 2022).
- Ravis, W. R., Pedersoli, W. M. a Wike, J. S. (1989) „Pharmacokinetics of phenobarbital in dogs given multiple doses.", *American journal of veterinary research*, 50(8), s. 1343–7.
- De Risio, L. *et al.* (2015) „International veterinary epilepsy task force consensus proposal: Diagnostic approach to epilepsy in dogs", *BMC Veterinary Research*, 11(1). doi: 10.1186/s12917-015-0462-1.
- Riss, J. *et al.* (2008) „Benzodiazepines in epilepsy: Pharmacology and pharmacokinetics", *Acta Neurologica Scandinavica*, 118(2), s. 69–86. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01004.x.
- Rossi, S. *et al.* (2009) „Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research", *Clinical Neurophysiology*, 120(12), s. 2008–2039. doi: 10.1016/j.clinph.2009.08.016.
- Ruehlmann, D., Podell, M. a March, P. (2001) „Treatment of partial seizures and seizure-like activity with felbamate in six dogs", *Journal of Small Animal Practice*, 42(8), s. 403–408. doi: 10.1111/j.1748-5827.2001.tb02490.x.
- Rundfeldt, C., Gasparic, A. a Wlaź, P. (2014) „Imepitoin as novel treatment option for canine idiopathic epilepsy: pharmacokinetics, distribution, and metabolism in dogs", *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 37(5), s. 421–434. doi: 10.1111/jvp.12117.

- Rundfeldt, C. a Löscher, W. (2014) „The Pharmacology of Imepitoin: The First Partial Benzodiazepine Receptor Agonist Developed for the Treatment of Epilepsy", *CNS Drugs*, 28(1), s. 29–43. doi: 10.1007/s40263-013-0129-z.
- Rusbridge, C. *et al.* (2015) „International Veterinary Epilepsy Task Force recommendations for a veterinary epilepsy-specific MRI protocol", *BMC Veterinary Research*, 11(1). doi: 10.1186/s12917-015-0466-x.
- Sanders, S. (2015) *Seizures in Dogs and Cats*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc. doi: 10.1002/9781118689691.
- Sawyer, D. a Gates, K. (2017) „Severe lamotrigine toxicosis in a dog", *Veterinary Medicine: Research and Reports*, Volume 8, s. 27–30. doi: 10.2147/vmrr.s131583.
- Schwartz-Porsche, D. a Jürgens, U. (1991) „[Effectiveness of bromide in therapy resistant epilepsy of dogs].", *Tierärztliche Praxis*, 19(4), s. 395–401.
- Schwartz-Porsche, D. a Kaiser, E. (1989) „Feline epilepsy.", *Problems in veterinary medicine*, 1(4), s. 628–49.
- Schwartz-Porsche, D., Löscher, W. a Frey, H. H. (1982) „Treatment of canine epilepsy with primidone.", *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 181(6), s. 592–5.
- Schwartz-Porsche, D., Löscher, W. a Frey, H. H. (1985) „Therapeutic efficacy of phenobarbital and primidone in canine epilepsy: a comparison", *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8(2), s. 113–119. doi: 10.1111/j.1365-2885.1985.tb00934.x.
- Seppälä, E. H. *et al.* (2011) „Lgi2 truncation causes a remitting focal epilepsy in dogs", *PLoS Genetics*, 7(7). doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00853.x.
- Soussa, R. W. *et al.* (2020) „Breed is associated with the ABCB1-1 $\Delta$  mutation in Australian dogs", *Australian Veterinary Journal*, 98(3), s. 79–83. doi: 10.1111/avj.12896.
- Strolin Benedetti, M. *et al.* (2004) „Comparative pharmacokinetics and metabolism of levetiracetam, a new anti-epileptic agent, in mouse, rat, rabbit and dog", *Xenobiotica*, 34(3), s. 281–300. doi: 10.1080/0049825042000196749.

Strzelczyk, A. *et al.* (2017) „Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence", *Epilepsia*, 58(6), s. 933–950. doi: 10.1111/epi.13716.

SÚKL (2021) *Liskantin - SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU*. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC176020.pdf&type=spc&as=liskantin-spc> (Viděno: 3. duben 2022).

SÚKL (2022) *Databáze léků*. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> (Viděno: 16. duben 2022).

Tipold, A. *et al.* (2015) „Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs", *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 38(2), s. 160–168. doi: 10.1111/jvp.12151.

Trepanier, L. A. *et al.* (1998) „Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992-1996).", *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(10), s. 1449–53.

Ukai, M. *et al.* (2021) „Seizure frequency discrepancy between subjective and objective ictal electroencephalography data in dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(4), s. 1819–1825. doi: 10.1111/jvim.16158.

ÚSKVBL (2018) *Pexion - SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU*. Dostupné z: <https://uskvbl.cz/attachments/spc/0910f7c7801c25ab.pdf> (Viděno: 24. březen 2022).

ÚSKVBL (2019) *Libromide - SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU*. Dostupné z: <https://uskvbl.cz/attachments/spc/0910f7c780131672.doc> (Viděno: 13. duben 2022).

ÚSKVBL (2021) *Vetbromide*. Dostupné z: <https://uskvbl.cz/attachments/spc/0910f7c781651543.doc> (Viděno: 19. duben 2022).

ÚSKVBL (2022) *Aktuálně registrované VLP*. Dostupné z: <https://uskvbl.cz/cs/registrace-a-schvalovani/registrace-vlp/seznam-vlp/aktualne-registrovane-vlp> (Viděno: 2. duben 2022).

Varshney, J. P. (2007) „Clinical management of idiopathic epilepsy in dogs with homeopathic Belladonna 200C: a case series", *Homeopathy*, 96(1), s. 46–48. doi: 10.1016/j.homp.2006.09.002.

Verrotti, A. *et al.* (2020) „Diet in the treatment of epilepsy: What we know so far", *Nutrients*, 12(9), s. 1–19. doi: 10.3390/nu12092645.

Volk, H. A. *et al.* (2008) „The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmaco-resistant epileptic dogs", *Veterinary Journal*, 176(3), s. 310–319. doi: 10.1016/j.tvjl.2007.03.002.

Vuu, I. *et al.* (2016) „Intravenous topiramate: Pharmacokinetics in dogs with naturally occurring epilepsy", *Frontiers in Veterinary Science*, 3(DEC), s. 1–8. doi: 10.3389/fvets.2016.00107.

Wheless, J. W. a Vazquez, B. (2010) „Rufinamide: A Novel Broad-Spectrum Antiepileptic Drug", *Epilepsy Currents*, 10(1), s. 1–6. doi: 10.1111/j.1535-7511.2009.01336.x.

Wright, H. M. *et al.* (2012) „Pharmacokinetics of oral rufinamide in dogs", *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 35(6), s. 529–533. doi: 10.1111/j.1365-2885.2011.01353.x.

Yaari, Y., Selzer, M. E. a Pincus, J. H. (1986) „Phenytoin: Mechanisms of its anticonvulsant action", *Annals of Neurology*, 20(2), s. 171–184. doi: 10.1002/ana.410200202.