

Zastosowanie gabapentyny w terapii napadów padaczkowych typu gromadnego u psów

MARCIN WRZOSEK, MARCIN ZAWADZKI*, KAMILA GLIŃSKA, JÓZEF NICPOŃ

Katedra Chorób Wewnętrznych i Pasożytniczych z Kliniką Chorób Koni, Psów i Kotów
Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław

*Katedra i Zakład Higieny Akademii Medycznej, ul. Mikulicza-Radeckiego 7, 50-345 Wrocław

Wrzosek M., Zawadzki M., Glińska K., Nicpoń J.

Usage of gabapentin for the therapy of cluster seizures in epileptic dogs

Summary

Epilepsy is a disease affecting 3% of the world population of dogs. Most of the patients respond relatively well to the antiepileptic drug therapy, which allows for the maintenance of a long interictal period. Life threatening situations in epilepsy are status epilepticus and cluster seizures. The authors present the usage of gabapentin in the treatment of cluster seizures of eight patients with epilepsy. Gabapentin at a daily dosage of 10 mg/kg is an effective drug in the treatment of cluster seizures in dogs, allowing for a prolongation of the interictal periods in these patients.

Keywords: dog epilepsy, gabapentin, cluster seizures

Padaczka psów jest najczęstszą chorobą spośród chorób układu nerwowego i ocenia się, iż dotyczy ona około 3% populacji psów (3). Ataki padaczkowe występują z różną częstotliwością oraz w różnej formie, jednak zazwyczaj pacjenci relatywnie dobrze odpowiadają na terapię najprostszymi schematami terapeutycznymi. Niestety, wskutek różnych czynników może dojść do zagęszczenia lub cięższego przebiegu ataków, co wymaga modyfikacji lub zmiany terapii lekami przeciwpadaczkowymi. Gabapentyna jest środkiem zalecanym przy wystąpieniu zwiększonej ilości lub nasileniu napadów drgawek typu gromadnego u psów leczonych na padaczkę (22).

Ataki padaczkowe ze względu na obraz kliniczny można podzielić na drgawki uogólnione oraz częściowe. Drgawki uogólnione przybierają formę konwulsyjną lub niekonwulsyjną. Ataki konwulsyjne charakteryzują się obustronną manifestacją z lub bez utraty świadomości, tzw. grand-mal, i klinicznie przebiegają w formach: toniczno-klonicznej, tonicznej, klonicznej lub mioklonicznej. Forma niekonwulsyjna ataku uogólnionego charakteryzuje się utratą kontaktu z rzeczywistością, brakiem komponenty motorycznej z lub bez zachowaniem świadomości, tzw. petit-mal lub napady typu absence.

Drgawki częściowe mogą występować w trzech formach; proste drgawki częściowe (jednostronne ogniskowe objawy ruchowe, bez utraty świadomości), złożone drgawki częściowe, tzw. psychomotoryczne (objawy psychiczne najczęściej bez utraty świadomości) oraz drgawki częściowe z wtórnym uogólnieniem,

mogące objawiać się zarówno jako częściowe proste, jak i złożone (3, 7-9, 12, 13, 23). Każda z tych form może ulec wtórnemu uogólnieniu do drgawek konwulsyjnych kloniczno-tonicznych, jednak nie stanowią one zagrożenia życia.

Stanami zagrożenia życia w przebiegu padaczki są: stan padaczkowy oraz stan napadów gromadnych. Oba stanowią jeden z najbardziej dramatycznych stanów klinicznych spotykanych w medycynie weterynaryjnej i ze względu na zagrożenie życia wymagają natychmiastowej interwencji terapeutycznej. Objawy ogniskowe z ośrodkowego układu nerwowego po przejściu stanu padaczkowego mogą się utrzymywać przez kilka tygodni lub miesięcy (21, 26).

Stan padaczkowy (*status epilepticus*) jest to napad padaczki trwający powyżej 5 minut nieprzerwanych drgawek bądź dwóch lub więcej napadów, pomiędzy którymi nie doszło do kompletnego powrotu świadomości pacjenta. Stan napadów gromadnych (cluster seizures) to stan dwóch lub więcej ataków drgawek, trwającymi od kilku minut do wielu godzin lub dni, pomiędzy którymi dochodzi do powrotu świadomości pacjenta (3, 4, 21, 23).

Według patofizjologii stanu padaczkowego, możliwy jest jego podział na wczesny i późny. Wczesny stan padaczkowy, tzw. kompensacyjny, w którym mózg nadal może kompensować zwiększone zapotrzebowanie metaboliczne na tlen i glukozę poprzez silne zwiększenie przepływu krwi, trwa do 30 minut. Późny stan padaczkowy, tzw. dekompensacyjny, pojawia się po 30-60 minutach bezustannych drgawek. Następują

w nim załamanie się systemu kompensacji wysokich wymagań mózgu, czyli spadek krążenia mózgowego, spadek ciśnienia śródczaszkowego oraz obniżenie metabolizmu tkanki mózgowej, przez co dochodzi do niedokrwienia oraz śmierci neuronalnej. Ataki napadów gromadnych charakteryzują się podobnym mechanizmem patofizjologicznym, jednakże rozwijającym się wolniej ze względu na przerwy pomiędzy poszczególnymi atakami drgawek (4, 21).

Gabapentyna jest substancją wynalezioną stosunkowo niedawno. Należy do grupy leków przeciwpadaczkowych najnowszej generacji. Gabapentyna ma bardzo specyficzny mechanizm działania na OUN, niestety, nie jest on jeszcze dokładnie poznany.

Pod względem biochemicznym jest to cząsteczka GABA połączona kowalencyjnie z lipofilnym pierścieniem cykloheksanowym. Do ośrodkowego układu nerwowego przenika przez barierę krew–mózg, zdecydowanie lepiej niż GABA (29), ale w przeciwieństwie do niej nie łączy się ani z receptorami GABA-A, ani z GABA-B. Nie łączy się również z receptorami benzodiazepinowymi, kwasu glutaminowego, glicynowymi i NMDA.

Ustalono, że gabapentyna ma zdolność regulowania czynności neuronów GABA-ergicznymi i powoduje zwiększenie stężenia GABA u pacjentów z padaczką (2), ma wpływ na wydzielanie przez neurony noradrenaliny, serotoniny oraz dopaminy. W modelach zwierzęcych wykazano, że lek ten wiąże się z neuronami kory mózgu oraz hipokampa (11) poprzez podjednostkę $\alpha 2\delta$ kanałów wapniowych zależnych od napięcia, w związku z czym obserwowany jest wpływ tego leku na modulowanie komórkowych prądów wapniowych (10).

W badaniach *in vivo* na zwierzętach udowodniono, że gabapentyna ma działanie przeciwdrgawkowe, przeciwbólowe, anksjolityczne oraz neuroprotektoryjne. W organizmie ludzkim i zwierzęcym lek ten nie ulega biotransformacji. Nie wykazano jej wpływu na wątrobowe układy enzymatyczne, które są odpowiedzialne za biotransformację leków. Dostępność biologiczna tego leku zależy od wielkości podanej dawki i zmniejsza się wraz z jej zwiększaniem. Gabapentyna może być podawana niezależnie od pory przyjmowania pokarmu i od rodzaju pokarmu, usuwana jest głównie przez nerki z moczem (80%) oraz kałem (20%), w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek (przy klirensie kreatyniny poniżej 80 ml/min.) dawka leku musi być zmniejszona. Mimo iż gabapentyna jest lekiem mało toksycznym i w modelach zwierzęcych nie udowodniono wpływu teratogennego, należy ona do kategorii C substancji stosowanych w ciąży.

Gabapentyna jest lekiem bardzo bezpiecznym do stosowania zarówno w mono-, jak i w politerapii, może być stosowana z pozostałymi lekami przeciwpadaczkowymi, dlatego że nie wpływa na stężenia tych leków we krwi, jak również leki przeciwpadaczkowe nie zmieniają stężenia gabapentyny (fentyoina, kwas wal-

proinowy, fenobarbital, karbamazepina). Bardzo korzystnym efektem jest nasilenie przez gabapentynę działania przeciwdrgawkowego klasycznych leków przeciwpadaczkowych, a z leków nowej generacji felbamatu i lamotryginy (15). Gabapentyna jest stosowana w terapii wspomagającej napadów częściowych prostych lub złożonych, które są (lub nie) wtórnie uogólniane, w medycynie ludzi u dorosłych i dzieci powyżej 12 roku życia. Gabapentyna nie jest skuteczna w leczeniu napadów pierwotnie uogólnionych ludzi oraz nie powinna być stosowana w napadach typu absence (1, 15, 16, 18). Opisywano również zastosowanie gabapentyny u osób z drgawkami w przebiegu encefalopatii wątrobowej (25).

Poza zastosowaniem przeciwpadaczkowym gabapentyna sprawdza się jako lek w bólach neuropatycznych. Udowodnione jest znakomite działanie w leczeniu bólów związanych z polineuropatią cukrzycową, przebyłym półpaścem (20), neuralgii nerwu trójdzielnego (5), leczeniu przewlekłego bólu nocycceptywnego, profilaktyce migreny (16, 17) oraz neuroprotektoryjnie w retinopatii niedokrwiennej (14).

Po stosowaniu gabapentyny wykazano u 1% pacjentów działania niepożądane. Obserwowane są one najczęściej w obrębie układu pokarmowego (wymioty, zaparcia, biegunki, bóle brzucha), układu nerwowego (zawroty i bóle głowy, senność, zaburzenia widzenia, mowy, pamięci, koncentracji, koordynacji ruchów, pobudliwość nerwowa, agresja, drżenia mięśniowe, drgawki, zwiększone łaknienie) oraz błon śluzowych i skóry, w tym reakcji alergicznych (suchość i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, obrzęki twarzy, kończyn lub całego ciała, zapalenie dziąseł, świąd). U takich pacjentów zalecane jest odstawienie gabapentyny, pamiętając, iż zmniejszanie dawki tego leku, odstawianie leku lub zmiana na inną substancję przeciwpadaczkową musi przebiegać stopniowo i być rozłożona na co najmniej tydzień.

Celem pracy była ocena skuteczności gabapentyny w terapii napadów padaczkowych typu gromadnego oraz prześledzenie przebiegu choroby w momencie wystąpienia napadów oraz następnych kilku miesięcy.

Materiał i metody

Materiał stanowili pacjenci ambulatorium Katedry Chorób Wewnętrznych i Pasożytniczych z Kliniką Chorób Koni, Psów i Kotów Wydziału Medycyny Weterynaryjnej we Wrocławiu, przyjęci w latach 2002-2005. Opisano osiem psów wykazujących objawy napadów padaczkowych od minimum jednego roku, u których stwierdzono wystąpienie napadów padaczkowych typu gromadnego.

U każdego z pacjentów przeprowadzono szczegółowy wywiad, wykonano badanie kliniczne oraz badanie neurologiczne z badaniem dna oka. W celu diagnostyki różnicowej napadów drgawek typu reaktywnego (zaburzenia pozaczaszkowe) przeprowadzono badania hematologiczne i biochemiczne surowicy krwi, w których uwzględniono: liczbę erytrocytów, wskaźnik hematokrytu, stężenie he-

moglobiny, liczbę leukocytów z rozbięciem na frakcje leukocytarne, aktywność transaminazy alaninowej i asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej, stężenie mocznika, kreatyniny, amoniaku, glukozy, cholesterolu, białka całkowitego, wapnia, magnezu, chloru, sodu, potasu. Wszystkie wyniki mieściły się w zakresie norm referencyjnych. Wykonano również badania moczu w kierunku obecności kryształów dwumoczanu amonu (pojawiającego się w sytuacji uszkodzenia wątroby) oraz węglanów wapnia (pojawiającego się podczas zatrucia glikolem propylenowym), w których nie wykazano odchyłań od normy (8, 12, 13, 19). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono również zmian w obrazie elektrokardiograficznym. Ze względu na podejrzenie przyczyn symptomatycznych drgawek z powodu odmiennego obrazu brodawki nerwu wzrokowego wykonano u czterech z pacjentów badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, z uwzględnieniem oznaczenia ilościowego oraz jakościowego komórek, obecności albumin, globulin, stężenia glukozy, chlorków, w którym również nie stwierdzono zmian (19, 27, 30).

Psy były różnych ras (cane corso, golden retriever, dwa owczarki niemieckie, husky syberyjski, sznaucer średni, bokser oraz mieszaniec rasy golden retriever), w wieku od 14 do 60 miesięcy, o wadze od 24,5 do 47 kg. U wszystkich zwierząt pierwsze ataki pojawiły się w wieku 13-23 miesięcy, u pięciu z nich były one typu prostego częściowego, z wtórnym uogólnieniem, u trzech z nich uogólnione toniczno-kloniczne, z różną częstotliwością, okres międzyatakowy wynosił od 6 do 7 tygodni. W przebiegu ataków można wyraźnie zróżnicować okres przed atakowy (*aura*), w którym w czterech przypadkach zwierzęta wykazywały objawy niepokoju, popiskiwanie, strachu, przybiegania do właściciela lub chowania się w odosobnionych pomieszczeniach. W pozostałych czterech przypadkach właściciele nie zaobserwowali tego typu objawów. Następnie pojawiał się szczyt ataku (*iktus*), w czasie którego pięć zwierząt wykazywało drgawki typu prostego częściowego (drżenia mięśni żwaczy, żuchwy, mruganie, ślinienie) następnie wtórne uogólnienie w drgawki z pierwszą frakcją toniczną (skurcz toniczny szczególnie kończyn przednich, mięśni twarzy, opisthotonus) oraz frakcją kloniczną (ruchy pływakie kończyn), następnie z objawami układu autonomicznego (oddanie najczęściej moczu, czasami kału oraz ślinienie). Szczyt ataku trwał od 1,5 do 7 minut. Faza po atakowa (*post-ictum*) występowała u wszystkich psów, trwała od około 45 minut do 4 godzin, w jednym przypadku 3 dni, charakteryzowała się u wszystkich pacjentów chodzeniem bez celu, opóźnioną reakcją na otoczenie, potykaniem się o przeszkody, u trzech psów natychmiastowym pobieraniem pokarmu i wody, w dwóch przypadkach leżeniem na boku z osłabioną reakcją lub brakiem reakcji na wołanie (3, 4, 12, 13).

Każdy z pacjentów był leczony lekami przeciwpadaczkowymi, wszystkim psom podano fenobarbital w dawce początkowej 6 mg/kg masy ciała dziennie, podzielonej, co 12 godzin (6, 12, 24). Stężenie leku w surowicy było monitorowane po 3 tygodniach od rozpoczęcia terapii i wahało się od 23 do 36 µg/ml, na podstawie czego modyfikowano późniejsze dawkowanie, najczęściej obniżano dawkę do 4 mg/kg m.c. Oznaczenie stężenia leku w surowicy wyko-

nywano za pomocą aparatu Cobas Integra 700 firmy Roche, metodą polaryzacji fluorescencyjnej.

W przypadku cane corso, golden retriever, owczarków niemieckich, sznaucera średniego oraz boksera ze względu na za krótki okres międzypadawowy (1-3 tygodni) zdecydowano się na terapię skojarzoną; do fenobarbitalu dołączono bromek potasu w postaci soli 20%, w dawce 10-20 mg/kg m.c. (4, 6, 24, 28), dzięki czemu otrzymano wzrost okresu międzypadawowego do 1-2 miesięcy.

U pacjentów z pięcioma i więcej atakami wymagana była hospitalizacja, u dwóch premedykacja przez podanie diazepamu 1-2 mg/kg m.c. i.v., u trzech wprowadzenie w sen za pomocą pentobarbitalu 5-10 mg/kg m.c. i.v., podaż płynów (Ringer mleczan 10 ml/kg m.c., Glukoza 5% 10 ml/kg m.c.), u dwóch pacjentów wykazujących 10 (sznaucer średni) oraz 12 (golden retriever) ataków dziennie wymagane było postępowanie przeciw hipertermii w postaci polewania chłodną wodą lub okładania śniegiem oraz lewatywy z zimnej wody, u tych pacjentów podawano również przeciwwstrząsowo deksametazon 2 mg/kg m.c. i.v.

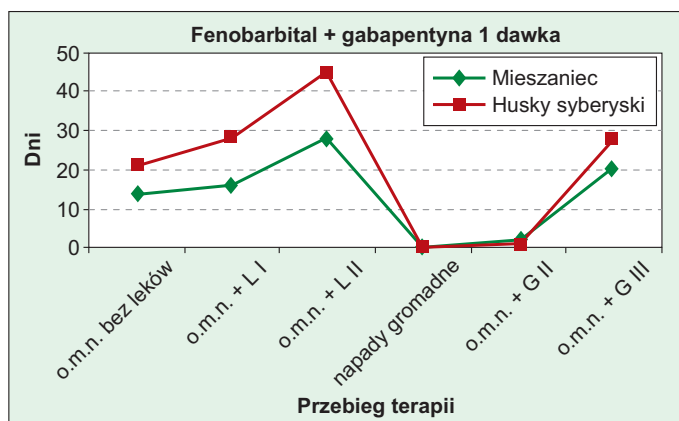
Wszystkim pacjentom podawano gabapentynę w postaci kapsułek, początkowo 10 mg/kg m.c. p.o. w dawce podzielonej na dwa lub trzy razy dziennie. Terapię prowadzono przez kolejne 4 tygodnie, następnie stopniowo w przeciągu dwóch tygodni zmniejszono ilość podawanego leku, aż do jego całkowitego odstawienia. U trzech pacjentów zdecydowano się na podwyższenie dawki do 20 mg/kg m.c. dziennie (ryc. 1-3) (22). Dotychczasowe leki przeciwdrgawkowe utrzymywano w tych samych dawkach.

Wyniki i omówienie

Mimo wdrożonej farmakoterapii u wszystkich pacjentów wystąpiły ataki typu gromadnego. U dwóch psów (mieszaniec, husky syberyjski) ataki wystąpiły jednego dnia, odpowiednio 4 oraz 8 razy. U dwóch kolejnych (owczarki niemieckie) ataki występowały przez dwa dni od 5 do 7 dziennie. U trzech pacjentów (cane corso, sznaucer średni, bokser) ataki wystąpiły przez 3 do 4 dni, od 6 do 10 ataków dziennie. U jednego psa (golden retriever) występowało do 12 ataków dziennie przez 4 dni, 5 razy z odstępem 3-4 tygodni.

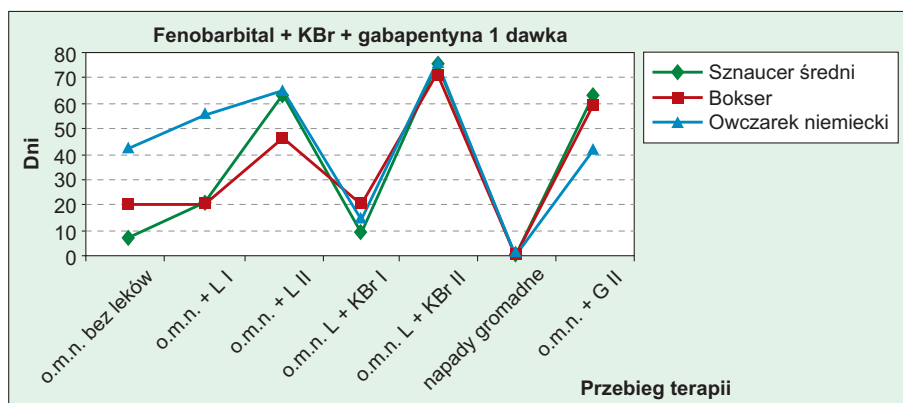
Przebieg ataków był podobny do opisanych wyżej; proste częściowe, proste częściowe z wtórnym uogólnieniem lub uogólnione, z powrotem do świadomości pomiędzy atakami. U czterech psów właściciele komunikowali o atakach, które można zakwalifikować jako kompleksowe częściowe, objawiające się jako zaburzenia behawioralne, z zachowaniem świadomości, pacjent wykazywał objawy wokalizacji, chodzenia bez celu, natomiast nie manifestował drgawek. Objawy te pochodzą z układu limbicznego i nazywane są psychomotorycznymi.

U pięciu pacjentów po zastosowaniu dawki 10 mg/kg m.c. gabapentyny stwierdzono ustąpienie objawów drgawkowych (ryc. 1, 2). U dwóch pacjentów podczas pierwszych 5 dni podawania dawki 10 mg/kg m.c. stwierdzono objawy niepokoju, chodzenia bez celu, krótkiego przerywanego snu, dlatego zdecydowano o podwyższeniu dawki do 20 mg/kg m.c., po której



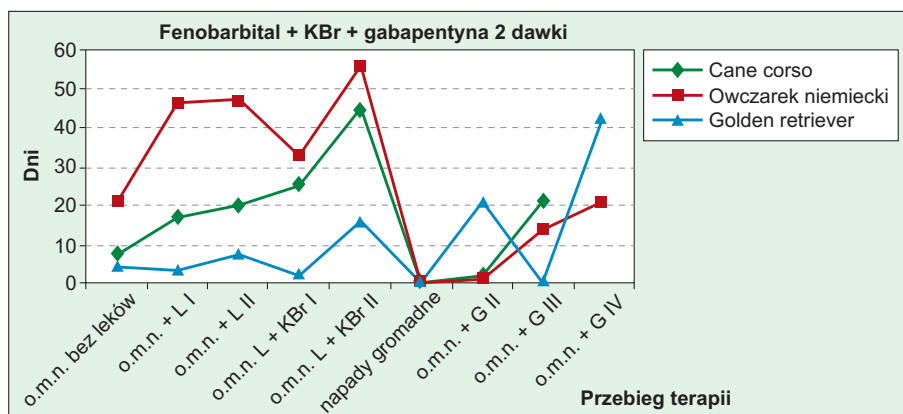
Ryc. 1. Przebieg terapii z zastosowaniem fenobarbitalu i gabapentyny w dawce 10 mg/kg m.c./dobę

Objaśnienia: o.m.n. – okres międzynaapadowy, L I – początek podawania fenobarbitalu, L II – stan podczas terapii fenobarbitem przed wystąpieniem drgawek gromadnych, G II – początek podawania gabapentyny, G III – stan po miesiącu podawania gabapentyny



Ryc. 2. Przebieg terapii z zastosowaniem fenobarbitalu, bromku potasu oraz gabapentyny w dawce 10 mg/kg m.c./dobę

Objaśnienia: o.m.n. – okres międzynaapadowy, L I – początek podawania fenobarbitalu, L II – stan podczas terapii fenobarbitem, L + KBr I – początek terapii: fenobarbital i bromek potasu, L + KBr II – stan podczas terapii: fenobarbital i bromek potasu przed wystąpieniem drgawek gromadnych, G II – stan po miesiącu podawania gabapentyny



Ryc. 3. Przebieg terapii z zastosowaniem fenobarbitalu, bromku potasu oraz gabapentyny w dawce 10 mg/kg m.c./dobę, następnie 20 mg/kg m.c./dzień

Objaśnienia: o.m.n. – okres międzynaapadowy, L I – początek podawania fenobarbitalu, L II – stan podczas terapii fenobarbitem, L + KBr I – początek terapii: fenobarbital i bromek potasu, L + KBr II – stan podczas terapii: fenobarbital i bromek potasu przed wystąpieniem drgawek gromadnych, G II – początek podawania gabapentyny, dawka 10 mg/kg, G III – stan po miesiącu podawania gabapentyny, moment podwyższenia dawki, G IV – stan po miesiącu podawania gabapentyny w dawce 20 mg/kg

zaobserwowano uspokojenia pacjentów, brak objawów drgawkowych, normalny kontakt z właścicielem (ryc. 3). Dawkę utrzymano przez 4 tygodnie, następnie w przeciągu tygodnia stopniowo ją obniżano do 10 mg/kg m.c. i po kolejnych 4 tygodniach ponownie stopniowo obniżono aż do całkowitego odstawienia leku. We wszystkich siedmiu przypadkach po przeprowadzeniu terapii gabapentyną stwierdzono podobną wartość okresów międzynaapadowych, jak w czasie przed wystąpieniem napadów typu gromadnego, co świadczyło o skuteczności zastosowanej terapii podczas napadów typu gromadnego.

W jednym przypadku, u półtorarocznej suki rasy golden retriever po zastosowaniu dawki początkowej 10 mg/kg m.c. stwierdzono ustąpienie objawów padaczkowych przez czas 3 tygodni, następnie ich nawrót pomimo zastosowania leku. Po podwyższeniu dawki do 20 mg/kg ataki drgawek ustąpiły na czas 6 tygodni, po czym ponownie wystąpiły ataki typu gromadnego (ryc. 3). Sytuacja powtórzyła się pięć razy, przy czym do terapii fenobarbitem w dawce 8 mg/kg m.c., bromkiem potasu w dawce 20 mg/kg m.c. oraz gabapentyną w dawce 20 mg/kg m.c. właściciel w okresie aury przed spodziewanym atakiem podawał psu dodatkowo diazepam w formie doodbytniczej w dawce 1-2 mg/kg m.c. Ze względu na dużą ilość napadów (10-12 dziennie) pacjent podczas każdego incydentu napadów gromadnych był wprowadzany w sen barbituranowy za pomocą pentobarbitalu w dawce 5 mg/kg m.c. i.v. Po wybudzeniu wykazywał nadal objawy pobudzenia oraz braku kontaktu z otoczeniem, co ostatecznie skłoniło właściciela do podjęcia decyzji o eutanazji. U pacjenta tego przyżyciowo w obrazie tomografii komputerowej oraz pośmiertnie w badaniu anatomopatologicznym stwierdzono poszerzenie komór mózgu, a w badaniu histopatologicznym nie stwierdzono zmian.

Pacjenci z padaczką są częstymi przypadkami natury neurologicznej występującymi w codziennej praktyce weterynaryjnej. Każdy z tych pacjentów może wykazać objawy stanu padaczkowego lub napadów typu gromadnego, co w obu przypadkach wymaga szybkiej i zdecydowanej interwencji lekarza weterynarii. O ile pojedynczy incydent stanu padaczkowego, w którym postępowanie polega generalnie na wprowadzeniu pacjenta w sen barbituranowy, jest stosun-

kowo łatwy do opanowania, o tyle napady gromadne mogą stanowić problem ze względu na powtarzanie się pomimo podawania leków barbituranowych średnio-długo działających (pentobarbital) oraz długo działających (fenobarbital) lub innych leków standardowo stosowanych w terapii długofalowej (kwas walproinowy, prymidon, fentyoina). Gabapentyna jest lekiem dającym możliwość stabilizacji pacjenta z padaczką, bez konieczności zmiany dotychczasowej terapii przeciwdrgawkowej, która często jest ustalana przez wiele tygodni, wymagając cierpliwości oraz zaangażowania zarówno właściciela, jak i lekarza weterynarii. Przytoczony powyżej przebieg terapii ośmiu pacjentów ukazuje, iż lek ten jest wartościowym środkiem w terapii tak niebezpiecznego stanu, jakim są napady padaczki typu gromadnego.

Wnioski

1. Gabapentyna w dawce 10 mg/kg m.c./dobę jest skutecznym lekiem w terapii napadów gromadnych u psów.

2. Zastosowanie tego leku pozwala na znaczne wydłużenie okresu międzynapadowego.

Piśmiennictwo

1. *Anhut H., Ashman P. J., Feuerstein T. J.*: Long-term safety and efficacy of gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with refractory partial epilepsy. *J. Epilepsy* 1995, 8, 44-50.
2. *Benetello P.*: New antiepileptic drugs. *Pharmacological Res.* 1995, 314, 155-162.
3. *Berendt M., Gram L.*: Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: a reappraisal of veterinary epilepsy terminology. *J. Vet. Intern. Med.* 1999, 13, 14-20.
4. *Berendt M.*: Epilepsy. *Internat. Vet. Info. Service, Ithaca NY* 2002; B0230.0302.
5. *Block F.*: Gabapentin zur Schmerztherapie. *Der Nervenarzt* 2001, 72, 69-77.
6. *Boothe D. M.*: Anticonvulsant therapy in small animals. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract. Pub. Med.* 1998, 28, 411-448.
7. *Braund K. G.*: Clinical Syndromes in Veterinary Neurology. Mosby St. Louis, Toronto 1994, 235.
8. *Burgener I., Jaggy A.*: Tremor. *Handlexikon der tierärztlichen Praxis* 1999, 204, 145-152.
9. *Chrisman L. Ch.*: Problems in Small Animal Neurology. Lea&Febiger, Philadelphia, London 1991, 121.
10. *Gee N. S., Brown J. P.*: The novel anticonvulsant drug, gabapentin (neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 5768-5776.
11. *Hill D. R., Suman-Chauhan N.*: Localization of gabapentin to a novel site in rat brain: autoradiographic studies. *Eur. J. Pharmacol.* 1991, 31, 171-174.
12. *Jaggy A., Bernardini M.*: Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings. *J. Small Animal Pract.* 1998, 39, 23-29.
13. *Jaggy A., Heynold Y.*: Idiopathic epilepsy in the dog. *Schweiz Arch. Tierheilk* 1996, 138, 523-531.
14. *Jehle T., Feuerstein T. J., Lagrèze W. A.*: Der Effekt von Gabapentin und Gabapentin-Laktam auf das Überleben retinaler Ganglienzellen. Situation nach akuter retinaler Ischämie im Tiermodell. *Ophthalmol.* 2001, 98, 237-241.
15. *Jędrzejczak J., Zwoliński P.* (red.): Nowe leki przeciwpadaczkowe. Fundacja Epileptologii. Warszawa 2000.
16. *Martinović Ž., Ristanović D.*: Gabapentin in a treatment of migraine and epilepsy comorbid with mood and anxiety disorders. *J. Headache and Pain* 2001, 2, 83-87.
17. *Mc Cleane G. J.*: Gabapentin reduces chronic benign nociceptive pain: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Pain Clin.* 2000, 12, 81-85.
18. *McLean M. J., Gidal B. E.*: Gabapentin dosing in the treatment of epilepsy. *Pub. Med. Clin. Ther.* 2003, 25, 1382-1406.
19. *Oliver J. E., Lorenz M. D., Korgenay J. N.*: Handbook of Veterinary Neurology. Saunders W. B. Company 1997, 231.
20. *On-Nin Wong J., Dou-Moo Tan T.*: Gabapentin for the management of intractable postherpetic neuralgia: report of 4 cases. *Pain Clin.* 2001, 13, 277-283.
21. *Platt S. P., Haag M.*: Canine status epilepticus: a retrospective study of 50 cases. *J. Small Animal Pract.* 2002, 43, 151-153.
22. *Platt S. R., Adams V., Garosi L. S., Aramson C. J., Penderis J.*: Gabapentin as adjunctive therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *ESVN 16th Annual symposium, Praga* 2003.
23. *Podell M., Fenner W. R., Powers J. D.*: Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. *JAVMA* 1995, 206, 1721-1728.
24. *Podell M.*: Antiepileptic drug therapy. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 1998, 13, 185-192.
25. *Prabhakar S., Bhatia R.*: Management of agitation and convulsions in hepatic encephalopathy. *Ind. J. Gastroenterol.* 2003, 22, 54-58.
26. *Saito M., Munana K. R., Sharp N. J. H., Olby N. J.*: Risk factors for development of status epilepticus in dogs with idiopathic epilepsy and effects of status epilepticus on outcome and survival time: 32 cases (1990-1996). *JAVMA* 2001, 219, 618-623.
27. *Tipold A.*: Cerebrospinal fluid. *Internat. Vet. Info. Service, Ithaca NY, Tierärztliche Hochschule Hannover, Germany* 2002.
28. *Trepanier L. A.*: Use of bromide as an anticonvulsant for dogs with epilepsy. *JAVMA* 1995, 207, 163-166.
29. *Vollmer K.-O., von Hodenberg A., Kölle E. K.*: Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog and man. *Arzneimittelforschung* 1986, 36, 830-839.
30. *Wheeler S. J.*: Manual of Small Animal Neurology. BSAVA, Gloucestershire 1995, 95-111.

Adres autora: lek. wet. Marcin Wrzosek, pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław; e-mail: mwrzosek@ozi.ar.wroc.pl