

# TERAPIJA EPILEPSIJSKOG STATUSA U PASA

---

**Bukal, Ivana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:279908>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-27**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET

Ivana Bukal

**TERAPIJA EPILEPSIJSKOG STATUSA U PASA**

**Diplomski rad**

**Zagreb, 2022.**

Sveučilište u Zagrebu

Veterinarski fakultet

Klinika za unutarnje bolesti

Predstojnica Klinike za unutarnje bolesti: doc.dr.sc. Iva Šmit

Mentorica: izv.prof.dr.sc. Mirna Brkljačić

Mentorica: prof.dr.sc. Vesna Matijatko

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. Prof. dr. sc. Damjan Gračner
2. Izv. prof. dr. sc. Mirna Brkljačić
3. Prof. dr. sc. Vesna Matijatko
4. Prof. dr. sc. Dalibor Potočnjak, zamjena

## **Zahvala**

*Tijekom svoje veterinarske karijere imala sam mogućnost i čast susretanja s mnogim divnim ljudima, prijateljima, profesorima i mentorima te bi se ovim putem svima htjela zahvaliti.*

*Tijekom volontiranja su mi posebno prirasli srcu svi članovi Klinike za unutarnje bolesti – profesori, docenti, asistenti, doktori te moji najbolji volonteri, ali bi posebno htjela izdvojiti našeg dragog voditelja volontera, profesora Gračnera, koji nam je svima omogućio da dostignemo visoke standarde kao budući veterinari.*

*Moje izvanredne mentorice, profesorica Brkljačić, profesorica Matijatko te počasna mentorica profesorica Kiš, su od početka bile svima izvrstan primjer znanja, ali i prijateljstva. Hvala Vam za svako druženje i kavicu uz zabavne i zanimljive priče, koje su često uz to i bile poučne, te za podršku, ne samo tijekom pisanja ovog diplomskog rada, već i tijekom svih godina provedeni na klinici.*

*Zatim bi se htjela zahvaliti svojim prijateljima, Lani, Emanuelu, Vlatki i Klari, za sva druženja, na klinici i izvan nje jer bi bez vas život bio malo više dosadan i malo manje ispunjen. Posebice bi se htjela zahvaliti svojoj najboljoj prijateljici Lani koja je bila najveći izvor zabave, uho za slušanje svih mojih gluposti i pametnosti i najveća podrška tijekom dobrih i loših dana. Znam da je ovo tek početak našeg prijateljstva.*

*Na kraju se želim zahvaliti svojim roditeljima, koji su tu bili doslovno od prvog dana, vjerovali u mene i poticali me da postignem što više jer su znali da to imam u sebi i nikada nisu sumnjali u mene iako ja sama jesam. Moram spomenuti i moje najdraže mačkaste kompanjone, Zorro, Micika i Frodo, koji su najbolji krznati prijatelji koje sam mogla poželjeti i najbolje društvo u svim prigodama, posebice tijekom pisanja ovog diplomskog rada.*

*Hvala svima, jer zbog vas sam bolji veterinar, ali još bitnije, bolja osoba.*

## **Popis korištenih kratica**

GABA - gama-aminomaslačna kiselina

MRI – magnetska rezonanca

IVETF - International Veterinary Epilepsy Task Force

ILAE - International League Against Epilepsy

DNA - deoksiribonukleinska kiselina

CSL – cerebrospinalni likvor

EEG - elektroencefalogram

T<sub>4</sub> - tiroksin

fT<sub>4</sub> - slobodni tiroksin

TSH - tireostimulirajući hormon

BID - bis in die (dva puta dnevno)

NMDA - N-metil-D-aspartat

TID - ter in die ( tri puta dnevno)

SŽS – središnji živčani sustav

CRI – constant rate infusion (kontinuirana infuzija)

IV - intravenski

IM - intramuskularno

IN – intranazalno

ACVIM - American College of Veterinary Internal Medicine

KBr – kalijev bromid

## **Popis priloga**

**Tablica 1.** Prevalencija i dob prvog pojavljivanja napadaja u specifičnih pasmina sa suspektnom ili potvrđenom genetskom epilepsijom

**Tablica 2.** Ekstrakranijalni uzroci napadaja u pasa

**Tablica 3.** ACVIM (American College of Veterinary Internal Medicine) preporuke za korištenje antiepileptičkih lijekova

**Tablica 4.** Kombinacije lijekova i njihova učestalost korištenja u stabilizaciji pacijenata

**Tablica 5.** Zadnje zabilježene doze i prosječne koncentracije fenobarbitona po skupinama

**Slika 1., 2., 3.** Tipovi epileptičkih napadaja

**Slika 4.** Usporedba dobnih kategorija i vodećih dijagnoza

**Slika 5.** Pasminska zastupljenost u istraživanoj populaciji

**Slika 6.** Zastupljenost spolova u istraživanoj populaciji

**Slika 7.** Zastupljenost simptoma u istraživanoj populaciji

**Slika 8.** Broj hospitalizacija pacijenata

**Slika 9.** Trajanje hospitalizacije u danima

**Slika 10.** Zastupljenost pojedinih lijekova u stabilizaciji pacijenata

**Slika 11.** Zastupljenost antiepileptika korištenih u terapiji

# SADRŽAJ

<b>1</b>	<b>UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA</b> .....	<b>2</b>
2.1	PATOFIZIOLOGIJA EPILEPSIJSKOG NAPADAJA.....	2
2.2	KLASIFIKACIJA EPILEPSIJE.....	3
2.2.1	<i>TIPOVI EPILEPSIJE DEFINIRANI ETIOLOGIJOM</i> .....	4
2.2.1.1	IDIOPATSKA EPILEPSIJA.....	4
2.2.1.2	STRUKTURALNA EPILEPSIJA.....	6
2.2.2	<i>KLASIFIKACIJA PREMA TIPU NAPADAJA</i> .....	6
2.3	KLINIČKA MANIFESTACIJA EPILEPSIJSKOG NAPADAJA.....	7
2.4	DIJAGNOSTIKA EPILEPSIJE.....	9
2.5	LIJEČENJE EPILEPSIJE.....	12
2.5.1	<i>FENOBARBITAL</i> .....	14
2.5.2	<i>KALJEV BROMID</i> .....	15
2.5.3	<i>LEVETIRACETAM</i> .....	16
2.5.4	<i>IMEPITON</i> .....	18
2.5.5	<i>ZONISAMID</i> .....	19
2.5.6	<i>FELBAMAT</i> .....	20
2.5.7	<i>TOPIRAMAT</i> .....	21
2.5.8	<i>GABAPENTIN</i> .....	22
2.5.9	<i>PREGABALIN</i> .....	22
2.6	STABILIZACIJA EPILEPSIJSKOG STATUSA.....	23
2.6.1	<i>PRVA LINIJA TERAPIJE</i> .....	24
2.6.2	<i>DRUGA LINIJA TERAPIJE</i> .....	25
2.6.3	<i>TREĆA LINIJA TERAPIJE</i> .....	26
<b>3</b>	<b>MATERIJALI I METODE</b> .....	<b>27</b>
<b>4</b>	<b>REZULTATI</b> .....	<b>28</b>
4.1	STRUKTURA ISTRAŽIVANE POPULACIJE.....	28
4.2	HOSPITALIZACIJA I STABILIZACIJA PACIJENATA.....	29
4.3	KRONIČNA TERAPIJA I ISHOD.....	33
<b>5</b>	<b>RASPRAVA</b> .....	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>ZAKLJUČCI</b> .....	<b>40</b>
<b>7</b>	<b>POPIS LITERATURE</b> .....	<b>41</b>
<b>8</b>	<b>SAŽETAK</b> .....	<b>46</b>
<b>9</b>	<b>SUMMARY</b> .....	<b>47</b>
<b>10</b>	<b>ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>48</b>

# 1. UVOD

Epilepsija je jedno od najčešćih neuroloških oboljenja stoga bi znanje o liječenju epilepsije i stabilizaciji pacijenta u napadaju trebalo biti dio osnovnih znanja svakog veterinara.

Sam epileptički napadaj nastaje kao posljedica masovne, spontane i hipersinkronizirane električne aktivnosti neurona, što se može manifestirati kao fokalni ili generalizirani napadaj (DEWEY i da COSTA, 2016). Epilepsija se klasificira prema tipu napadaja i prema etiologiji (BERENDT i sur., 2015). Idiopatska epilepsija je najčešći uzrok epileptičkih napadaja u pasa, ima genetsku komponentu, obično se javlja u dobi od 1 do 5 godina, a prevalencija u populaciji pasa iznosi 0,5-5% (HÜLSMEYER i sur., 2015, PODELL i sur., 1995).

Napadaj se klinički manifestira promjenama mišićnog tonusa ili pokretima bez kontrole volje i/ili abnormalnim ponašanjem uz promjenu stanja svijesti (PLATT i OLBY, 2014). Prema učestalosti i trajanju se epileptički napadaji mogu podijeliti na pojedinačne, rojeve napadaja i epileptički status. Pojedinačni napadaji su samolimitirajući i traju vrlo kratko, dok epileptički status i rojevi napadaja predstavljaju hitna stanja koja zahtjevaju brzu intervenciju (PATTERSON, 2014).

Upravo su rojevi napadaja i epileptički status tema ovog rada. Cilj ovog diplomskog rada je pretražiti arhivu Vef. Protokola Klinike za unutarnje bolesti u vremenskom razdoblju od 1. kolovoza 2017. do 1. kolovoza 2020. i utvrditi pojavnost rojeva napadaja i epileptičkog statusa, usporediti terapiju sa standardnim preporučenim postupcima te utvrditi uspješnost liječenja i ishod.



## 2. PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA

### 2.1 PATOFIZIOLOGIJA EPILEPSIJSKOG NAPADAJA

Epileptični napadaj je klinička manifestacija masovne, spontane i hipersinkronizirane električne aktivnosti. Neuronu su po prirodi ekscitabilni i samim time sve što do dovodi do promjene ekscitabilnosti grupe neurona može voditi u prolongirane depolarizacije bez adekvatne inhibicije, što se zove paroksizmalni depolarizirajući pomak. Mogu biti uključeni neuroni određenog dijela mozga (što se manifestira kao fokalni napadaj) ili pak cijeli mozak (što se manifestira kao generalizirani napadaj). Masovna depolarizacija se može proširiti s fokalnog hiperekscitabilnog područja (fokus napadaja) i zahvatiti druge dijelove mozga (DEWEY i da COSTA, 2016).

Abnormalna aktivnost neurona može nastati posljedično strukturnoj leziji ili može samo odražavati promjene u neurotransmiterima i njihovim receptorima, a najvažniji su glutamat (primarni ekscitatorni neurotransmiter) i gama-aminomaslačna kiselina (GABA) (primarni inhibitorni neurotransmiter). Postoje dva glavna tipa glutamatnih receptora, inotropni, koji funkcioniraju kao kalcijevi ionski kanali, i metabotropni, koji funkcioniraju na principu drugog glasnika te dovode do povećane koncentracije kalcija te posljedične depolarizacije. Također postoje i dva glavna GABA receptora, GABA<sub>A</sub> koji su povezani sa ionskim kanalima kloridnih iona, te GABA<sub>B</sub> koji funkcioniraju na principu drugog glasnika, a aktivacijom dolazi do hiperpolarizacije i postsinaptičke inhibicije (LORENZ i sur., 2011).

Prolongirana aktivacija neurona koja se zbiva tijekom epilepsijskog statusa može uzrokovati značajna oštećenja neurona i smrt stanice, a primarno je uzrokovana ekscitacijskim neurotoksičnim učinkom. Povećane količine glutamata koje se oslobađaju tijekom napadaja uzrokuju povećanje intracelularne koncentracije kalcija, koja dovodi do aktivacije puteva apoptoze, disfunkcije mitohondrija, oksidativnog stresa, oslobađanja neurotransmitera i upalnih reakcija (BLADES GOLUBOVIC i ROSSMEISL JR., 2017). Pojedini dijelovi mozga su osjetljiviji na toksičnost, a to su prvenstveno piramidalne stanice hipokampusa i amigdala. Obje regije su bogate GABA-om, tako da destrukcija tih regija predisponira pacijenta na buduće epizode epilepsijskog napadaja te može otežati dugoročnu kontrolu epilepsije (PLATT i GAROSI, 2012). Lezije u navedenim područjima se mogu uočiti na slikovnim nalazima kada

se primijeni magnetna rezonanca (MRI) i imaju obično obilježja edema (najvjerojatnije citotoksičnog) koji primarno zahvaća temporalni i piriformni lobus mozga. Te promjene obično nestaju 10–16 tjedana nakon napadaja, ali neke degenerativne histološke promjene neurona mogu ostati prisutne (LORENZ i sur., 2011). Oštećenje mozga tijekom dugotrajnog napadaja također može nastati zbog nemogućnosti kompenzatornih mehanizama da održe metaboličke zahtjeve mozga, a hipertermija, hipoksija i hipotenzija još više pogoršavaju oštećenje (PLATT i GAROSI, 2012).

Kronološki promatrano epileptički status ima dvije faze. U prvoj kompenziranoj fazi, povećava se autonomna aktivnost i koncentracija cirkulirajućih katekolamina i steroida što dovodi do hipertenzije, tahikardije, hiperglikemije, hipertermije i acidoze. Metabolički zahtjevi mozga su tada znatno povećani te se protok krvi kroz mozak povećava da bi se održao adekvatni metabolizam (oksigenacija) (BLADES GOLUBOVIC i ROSSMEISL JR., 2017). Druga, nekompenzirana faza počinje nakon 30 minuta kontinuiranog napadaja. Previsoki metabolički zahtjevi mozga se više ne mogu kompenzirati niti uz intenzifikaciju cirkulacije te dolazi do hipoksije, sistemske hipotenzije koja rezultira neodgovarajućom perfuzijom mozga i kao krajnji rezultat nastaje ishemija neurona, a ako se ova faza ne zaustavi rezultira i staničnom smrću neurona i/ili višestrukim zatajenjem organa (PLATT i GAROSI, 2012).

## 2.2 KLASIFIKACIJA EPILEPSIJE

U veterinarskoj medicini se tijekom godina objavljivalo mnogo radova na temu epilepsije, ali je svaki autor preuzimao svoju preferiranu terminologiju i klasifikaciju iz humane medicine. Stoga je s vremenom rasla potreba za standardizacijom veterinarske terminologije i dijagnostičkih postupaka koji bi poštovali vrsne specifičnosti i ograničenja u veterini, a čime bi se olakšala dijagnostika i uspoređivanje znanstvenih studija. U tu je svrhu osnovana International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) koja je 2015. godine objavila prijedlog za terminologiju i klasifikaciju epilepsije i epileptičkog statusa. Prijedlog je prilagođen prema klasifikaciji International League Against Epilepsy (ILAE) no pri izradi su se poštovale osnove anatomije, fiziologije i patofiziologije u veterinarskoj medicini te osobito dijagnostička ograničenja. Klasifikacija predlaže nomenklaturu zasnovanu na etiologiji napadaja te klinički prepoznatljivim tipovima napadaja (BERENDT i sur., 2015).

## 2.2.1 TIPOVI EPILEPSIJE DEFINIRANI ETIOLOGIJOM

### 2.2.1.1 IDIOPATSKA EPILEPSIJA

Idiopatska epilepsija ima 3 podkategorije:

- idiopatska epilepsija (genetska epilepsija) gdje je utvrđen uzročni gen za epilepsiju
- idiopatska epilepsija (sumnja na genetsku epilepsiju) gdje genetsku komponentu potvrđuje visoka prevalencija unutar pasmine (>2%), geneološka analiza i/ili akumulacija epileptičara unutar jedne porodice
- idiopatska epilepsija (epilepsija nepoznatog uzroka) gdje nema poznatog uzročnog čimbenika, a strukturna epilepsija je isključena dijagnostičkim postupcima (BERENDT i sur., 2015)

Idiopatska epilepsija je najčešći uzrok epileptičkih napadaja u pasa, obično se javlja između 1 i 5 godina, a definira se kao 2 ili više ničim izazvana napadaja najmanje 24h u razmaku bez utvrđene etiologije osim sumnje na genetsku predispoziciju i predstavlja ekskluzivnu dijagnozu, odnosno potrebno je isključiti sve druge moguće uzroke epilepsije odgovarajućim dijagnostičkim metodama prije postavljanja dijagnoze idiopatske epilepsije (HÜLSMEYER i sur., 2015). Iako je prevalencija idiopatske epilepsije u populaciji pasa 0,5-5%, ona može biti značajno viša unutar određene pasmine (PODELL i sur., 1995). Praksom križanja čistokrvnih pasa koji su često i u familijalnoj vezi, dolazi do veće učestalosti nasljednih bolesti zbog povećane homozigotnosti i ekspresije recesivnih gena. U jednom istraživanju u populaciji križanih i čistokrvnih pasa sa nasljednim poremećajima (27254 slučaja), utvrđeno je 10 poremećaja koji su bili značajno više zastupljeni u populaciji čistokrvnih pasa, a epilepsija je bila jedna od tih bolesti (BELLUMORI i sur., 2013). Od 937 pasa sa utvrđenom ili suspektom epilepsijom, njih 749 je bilo čistokrvno, a 5 najzastupljenijih pasmina bilo je katahouski leopardski pas (3,90%), bigl (3,57%), belgijski špic (3,42%), patuljasti kontinentalni španijel (3,40%) i veliki pudl (3,19%). Epidemiološka studija provedena u Danskoj u specifičnih pasmina također utvrđuje veću prevalenciju nego u općoj populaciji pasa, a najzastupljenije pasmine bile su mali vendenski baset grifon (8,9%), belgijski ovčar (9,5%) i labrador retriever (3,1%) (HESKE i sur., 2014). Opisana je samo 1 mutacija koja uzrokuje idiopatsku epilepsiju u pasmine romanjanski pas za vodu, u koje se pojavljuje recesivna benigna familijalna epilepsija sa prvom pojavom već do 4 mjeseca starosti. Nađen je lokus na kromosomu 3 sa

mutacijom na LGI2 genu, koji je analogan humanom genu epilepsije LGI1 (EKENSTEDT i OBERBAUER, 2013).

Tablica 1. Prevalencija i dob prvog pojavljivanja napadaja u specifičnih pasmina sa suspektom ili potvrđenom genetskom epilepsijom (modificirano prema: HÜLSMEYER i sur., 2015)

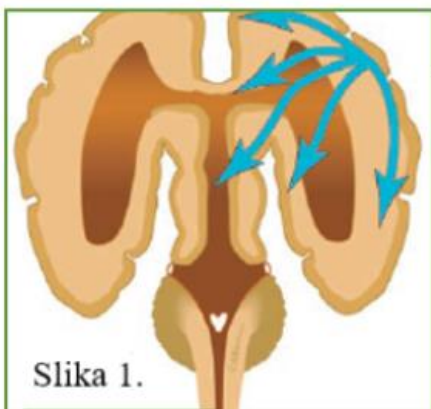
Pasmina	Dob kod prve pojave epilepsijskog napadaja	Prevalencija u pasminskoj populaciji (%)
<b>Australski ovčar</b>	2.5 godine	*
<b>Belgijski ovčar</b>	3.3 godine	9,5 17 33
<b>Bernski planinski pas</b>	26,5 mjeseci	*
<b>Graničarski škotski ovčar</b>	2.5 godine	*
<b>Graničarski terijer</b>	3.2 godine	13,1
<b>Dalmatiner</b>	2.9 godina 3,2 godine	*
<b>Engleski špringer španijel</b>	3 godine	*
<b>Finski špic</b>	3 godine	5,4
<b>Zlatni retriever</b>	27.5 mjeseci 24.9 mjeseci	*
<b>Mađarska vižla</b>	3 godine	*
<b>Irski vučji pas</b>	do dobi od 3 godine u 73% pasa	18,3
<b>Talijanski oštrodlaki ptičar</b>	38 mjeseci	5,3
<b>Labrador retriever</b>	30,6 mjeseci do dobi od 4 godine u 76% pasa	3,1
<b>Romanjanski pas za vodu</b>	6,3 tjedna	*
<b>Mali vendeski baset grifon</b>	2 godine	8,9
<b>Šetlandski ovčar</b>	između 1 i 1,5 godine	*
<b>Veliki pudl</b>	3,7 godina 2,4 godine	*

\*Prevalencija nije utvrđivana u svim istraživanjima.

### 2.2.1.2 STRUKTURNA EPILEPSIJA

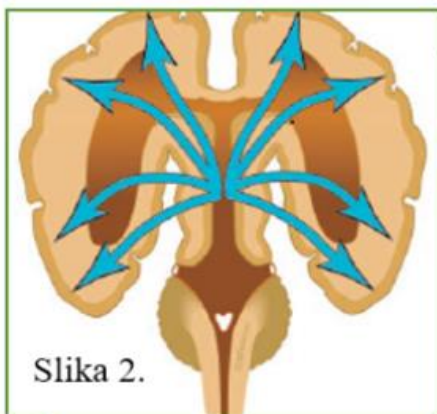
Strukturalna epilepsija je karakterizirana epileptičkim napadajima koji su uzrokovani intrakranijalnim patološkim procesom (vaskularna, upalna, infektivna, traumatska, neoplastična ili degenerativna bolest te anomalija) koji se može dokazati slikovnom dijagnostikom, analizom cerebrospinalnog likvora, testiranjem DNA ili patološkim nalazom (BERENDT i sur., 2015). Prevalencija strukturalne epilepsije varira između studija, za pse iznosi 25-38%, a za mačke 34-87%. Obično pacijenti sa strukturalnom epilepsijom pokazuju i druge neurološke znakove osim samih napadaja, ali fokalne lezije u određenim regijama mozga, poput olfaktornog bulbosa, frontalnog i piriformnih lobusa (tzv. tihe regije), mogu rezultirati napadajima bez prisustva drugih neuroloških znakova. Dijagnostika i terapija su usmjerene na otkrivanje i liječenje uzroka epilepsije, a stabilizacija napadaja se provodi antiepileptičkim lijekovima (DE RISIO i PLATT, 2014).

### 2.2.2 KLASIFIKACIJA PREMA TIPU NAPADAJA



#### 1. fokalni epileptički napadaji

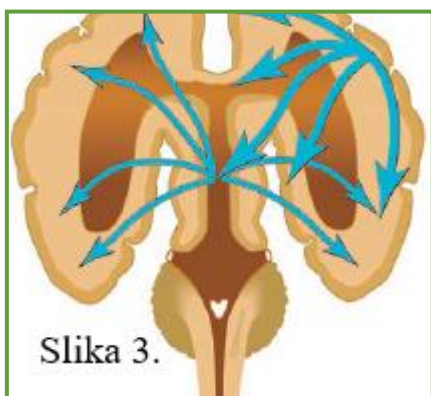
- karakteriziraju ih unilaterani i regionalni znakovi
- abnormalna električna aktivnost nastaje u lokaliziranoj grupi neurona ili mreže neurona u jednoj hemisferi mozga i vidljivi su klinički znakovi zahvaćene strane, tj. regije
- oni se mogu prezentirati kao:
  - motorni (epizodični fokalni motorni znakovi poput facijalnih tremora, ponavljano trzanja glavom ili ritmičnog treptanja)
  - autonomni (sa parasimpatičnim i epigastričnim komponentama poput dilatacije zjenice, hipersalivacije ili povraćanja)
  - bihevioralni (nemir, anksioznost, neobjašnjiv strah ili abnormalno traženje pažnje vlasnika)



Slika 2.

### 2. generalizirani epileptički napadaji

- karakterizira ih bilateralnost pokreta zbog zahvaćanja obje hemisfere
- generalizirani konvulzivni epileptički napadaji koji uključuju bilateralnu motornu aktivnost i mogu biti tonično-klonični, tonični, klonični i mioklonični
- nekonvulzivni generalizirani epileptički napadaji koji su atonični (nagli generalizirani gubitak mišićnog tonusa)



Slika 3.

### 3. fokalni epileptički napadaji koji se razvijaju u generalizirani napadaj

- napadaj počne s regionalnim motornim, autotomnim i/ili bihevioralnim znakovima na koje se nastavlja konvulzivna faza sa bilateralnom toničnom, kloničnom ili tonično-kloničnom aktivnošću i gubitkom svijesti

Slika 1., 2., 3. Tipovi epileptičkih napadaja (Modificirano prema: BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology, 4<sup>th</sup> edition, Simon R. Platt, Natasha J. Olby, 2014.)

## 2.3 KLINIČKA MANIFESTACIJA EPILEPTIJSKOG NAPADAJA

Postoji nekoliko faza tijekom epileptičkog napadaja sa specifičnim kliničkim znakovima.

- Prodromalna faza označava znakove i promjene ponašanja u trajanju od nekoliko sati do nekoliko dana, koje se mogu javiti kod nekih životinja prije samog napadaja, a indikator su nadolazećeg napadaja (BERENDT i sur., 2015). U jednoj studiji, približno 2/3 pasa pokazalo je znakove prodromalne faze, koji su trajali između par sekundi i sat vremena. U polovici tih pasa znakovi su počeli u snu, najčešće tijekom noći.

Najučestaliji znakovi bili su nemir, strah, tremor, uriniranje, traženje pažnje vlasnika, neprestano lajanje i salivacija (JAGGY i BERNARDINI, 1998).

- Aura je faza koja se javlja par sekundi do par minuta prije samog iktusa, tj. ona je početak samog napadaja i za razliku od prodromalne faze, nastaje kao posljedica abnormalne električne aktivnosti neurona. Uključuje znakove poput skrivanja ili traženja vlasnika, uzrujanosti i straha (DEWEY i da COSTA, 2016).
- Iktus ili fit, odnosno sam napadaj, manifestira se promjenama mišićnog tonusa ili pokretima bez kontrole volje i/ili abnormalnim ponašanjem u trajanju par sekundi do par minuta (PLATT i OLBY, 2014). U jednoj danskoj studiji 19,7% pasa je imalo samo fokalne napadaje, 55,7% fokalne koji progrediraju u generalizirane dok je 18% imalo primarne generalizirane napadaje (FREDSØ i sur., 2017).
- Postiktalna faza može biti vrlo kratka ili trajati nekoliko sati do par dana. Tijekom tog vremena, životinja je dezorijentirana, može se javiti repetitivna vokalizacija, umor, ataksija, žeđ, nemogućnost izbjegavanja prepreka te dugotrajno spavanje (BERENDT i sur., 2015). U studiji iz 1998., tijekom postiktalne faze bili su zabilježeni umor, sljepoća, glad i žeđ, midrijaza, dezorijentiranost, kompulzivno hodanje, posrtanje, strah i lajanje kao najčešći znakovi koji bi trajali između par minuta i više sati (JAGGY i BERNARDINI, 1998).
- Epileptički status se najčešće prezentira sa generaliziranim konvulzivnim tipom napadaja i promijenjenim stanjem svijesti, a kako tijekom duljeg trajanja napadaja dolazi do smanjenja mogućnosti za cerebralnu autoregulaciju, životinje se mogu prezentirati samo sa povremenim trzanjem mišića i smanjenom razinom svijesti. Ostale promjene koje se mogu uočiti tijekom kliničkog pregleda su hipertermija, ptijalizam, površinske abrazije, plućne krepitacije, uriniranje, defekacija i vokalizacija (BLADES GOLUBOVIC i ROSSMEISL JR., 2017).

## 2.4 DIJAGNOSTIKA EPILEPSIJE

Dijagnostički pristup pacijentu sa suspektim epileptičkim napadajima ima 2 bitna koraka:

- utvrditi jesu li znakovi kojima se pacijent prezentira zaista epileptički napadaj
- u slučaju ako se radi o epileptičkom napadaju, otkriti uzrok

Sličnost napadaja s nekim drugim stanjima i poremećajima može otežati diferencijaciju, stoga je bitno detaljno ispitati koji su znakovi prethodili napadaju, kako on izgleda, kako se pacijent ponaša nakon završetka napadaja i druge promjene koje zamjećuju, a koje smatraju abnormalnim. Te nam informacije, zajedno s kliničkim i neurološkim pregledom predstavljaju dobru orijentacijsku točku u odlučivanju o daljnim dijagnostičkim postupcima.

Primjerice, kod paroksizmalne diskinezije dolazi do nastupa naglih, abnormalnih, nevoljnih kontrakcija grupe mišića koje se zbivaju epizodički, kod vestibularnog sindroma se javlja ataksija, nagnutost glave na jednu stranu i kolaps, a kod sinkope dolazi do naglog kolapsa i brzog oporavka. Ta stanja se mogu razlikovati od epileptičkog napadaja prema događajima koji prethode epizodi, poput uzbuđenja i igre, prema stanju svijesti i znakovima poslije epizode. Najčešće nema promjena ponašanja prije epizode poput tjeskobe, nemira, skrivanja i vokalizacije, obično su normalnog stanja svijesti (osim kod sinkope i narkolepsije) te nema tipičnih postiktalnih znakova (moguć je eventualno umor). Epizode nekih stanja se mogu i prekinuti, primjerice paroksizmalna diskinezija i idiopatski tremor glave mogu se prekinuti interakcijom s pacijentom, dok kod epileptičkog statusa to nije moguće (DE RISIO i sur., 2015).

Mogući uzroci napadaja se mogu svrstati u 3 kategorije: reaktivni napadaji te strukturalna i idiopatska epilepsija.

Reaktivni napadaji imaju ekstrakranijalni uzrok, mogu biti posljedica velikog broja metaboličkih poremećaja i intoksikacija te disfunkcije praktički bilo kojeg organskog sustava, a većina ih je reverzibilna, ovisno o primarnoj bolesti. Najčešći uzroci reaktivnih napadaja su intoksikacije (39%) i hipoglikemija (32%) te poremećaj elektrolita (10%), od kojih je najčešća hipokalcemija (5%) i hepatska encefalopatija (9%). Kao najčešći uzroci hipoglikemije utvrđene su neoplazije (inzulinom (26%) i suspekti inzulini (20%), te druge neoplazije koje uzrokuju hipoglikemiju (23%)) i juvenilna hipoglikemija (16%), a najčešći specifični



uzročnici intoksikacije su metaldehidi (19%), organofosfati i karbamati (16%) te mikotoksini (16%) (BRAUER i sur., 2011). Intoksikacije obično imaju akutni nastup (<24h), a neurološki znakovi mogu prethoditi ili biti praćeni gastrointestinalnim, kardiovaskularnim i/ili respiratornim znakovima. Metabolički poremećaji mogu imati akutni, subakutni ili kronični nastup i mogu biti progresivni ili relapsirajući (DE RISIO i sur., 2015).

Tablica 2. Ekstrakranijalni uzroci napadaja u pasa (prema: BRAUER i sur., 2011)

Metabolički uzroci napadaja	Toksični uzroci napadaja
hipoglikemija	toksini animalnog podrijetla
hipoksija	kafein i drugi metilksantini
hipertermija	etilen glikol i metanol
hiperosmolalnost	olovo i drugi teški metali
hiponatrijemija i hipernatrijemija	mikotoksini
hipokalcemija i hiperkalcemija	pesticidi (metaldehidi, organofosfati, karbamati, piretrini i piretroidi, strihnin)
hepatička encefalopatija	toksini biljnog podrijetla
uremična encefalopatija	narkotici
hiperlipoproteinemija	
hipotireoidizam	

Kriteriji za dijagnostiku idiopatske epilepsije sastoje se od 3 razine (DE RISIO i sur., 2015):

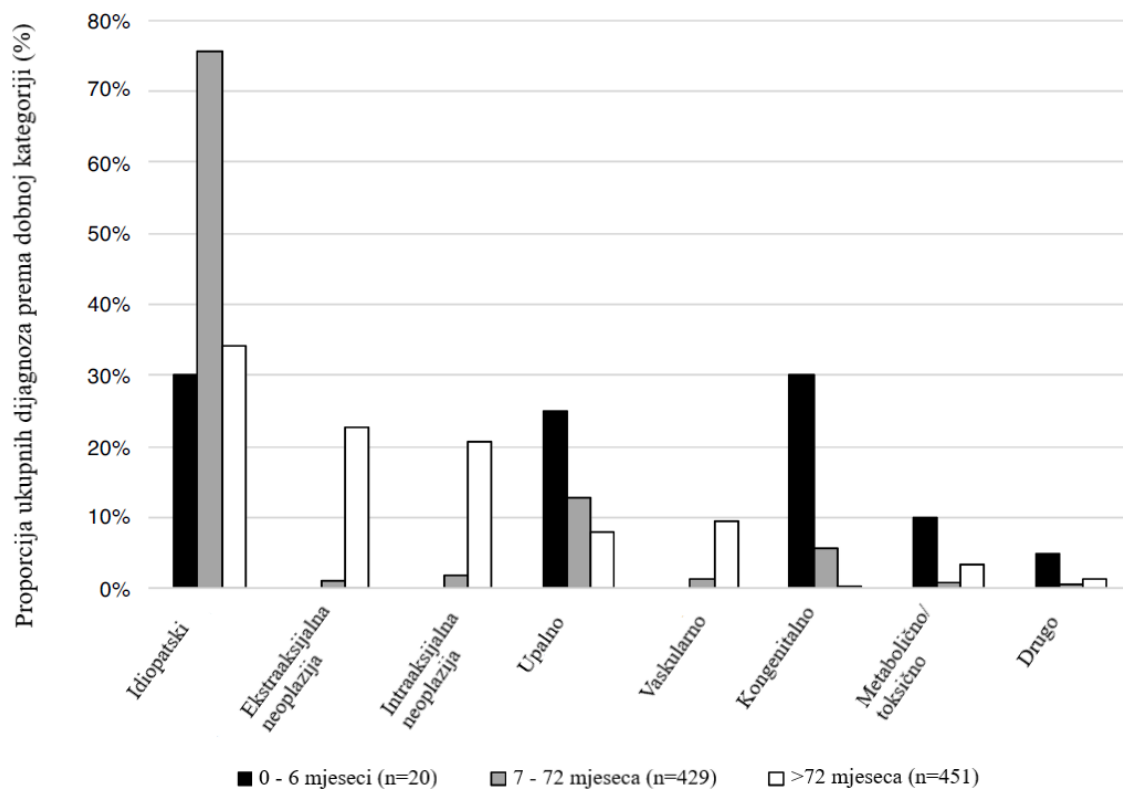
Razina 1	Razina 2	Razina 3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• anamnestički 2 ili više epileptičkih napadaja, s vremenskim razmakom od najmanje 24 sata</li> <li>• dob kod prve pojave između 6 mjeseci i 6 godina</li> <li>• normalan interiktalni klinički i neurološki pregled</li> <li>• bez značajnih promjena u minimalnoj bazi podataka (hematologija, biokemija i analiza urina)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• određivanje preprandijalnih i postprandijalnih žučnih kiselina</li> <li>• MRI mozga</li> <li>• analiza cerebrospinalnog likvora zajedno sa svim postupcima iz Razine 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• identifikacija interiktalnih ili iktalnih abnormalnosti na elektroencefalogramu (EEG) zajedno sa svim koracima sa Razine 1 i 2</li> </ul>

Iako se uzorkovanje likvora provodi rutinski, ipak ovaj zahvat uključuje određene rizike kao što su veća vjerojatnost krvarenja, infekcije i ijatrogene traume. U pasa starosti 6 mjeseci–6 godina, sa povijesti 2 ili više napadaja s razmakom od najmanje 24h, sa normalnim neurološkim pregledom i nalazom MRI, analiza cerebrospinalnog likvora (CLS) će rijetko ukazati na abnormalnosti koje mijenjaju tijekom liječenja, stoga je rizik od provođenja punkcije likvora potencijalno veći od dijagnostičke koristi (GILBERT i sur., 2021).

Preporuča se korištenje MRI u sljedećim slučajevima:

- dob kod prve pojave napadaja <6 mjeseci ili >6 godina
- interiktalne neurološke abnormalnosti konzistentne sa intrakranijalnom neurolokalizacijom
- pojava epileptičkog statusa ili rojeva napadaja
- prijašnja dijagnoza idiopatske epilepsije i rezistencija na antiepileptičke lijekove, sa jednim od tih lijekova u najvišim dozama

U jednoj retrospektivnoj studiji sa 900 pasa, kao jedna od metoda dijagnostike bio je korišten MRI, pomoću kojeg su utvrđene strukturne lezije kao uzrok napadaja u 45,1% pasa, a u 54,9% slučajeva nisu bile utvrđene. Od 54,9%, u 53,8% pasa dijagnosticirana je idiopatska epilepsija na temelju normalnog neurološkog pregleda i nalaza MRI. Što se tiče strukturnih lezija, najčešće su utvrđene ekstraaksijalne neoplazije (11,9%), intraaksijalne neoplazije (11,2%), upalne bolesti (10,7%) i vaskularne lezije (5,5%). Dob je bila značajno povezana sa prisustvom strukturnih lezija te se u pasa starijih od 6 godina bili češće dijagnosticirala sa strukturna epilepsija, dok su psi između 7 mjeseci i 6 godina češće imali idiopatsku epilepsiju. Budući da je u čak 31,8% pasa starijih od 6 godina postavljena definitivna dijagnoza idiopatske epilepsije, tu dijagnozu treba uzeti u obzir u dijagnostici i kod starijih pasa sa normalnim interiktalnim neurološkim pregledom (HALL i sur., 2020).



Slika 4. Usporedba dobnih kategorija i vodećih dijagnoza (modificirano prema: HALL i sur., 2020)

## 2.5 LIJEČENJE EPILEPSIJE

Cilj kronične terapije je eliminirati ili značajno smanjiti frekvenciju i težinu napadaja te održati odgovarajuću kvalitetu života pacijenta i vlasnika, sa minimalnim nuspojavama terapije. Iako se mnogi lijekovi mogu na početku činiti djelotvornim, njihova dugoročna učinkovitost ovisi o mnogim čimbenicima – onima povezanim s bolešću, lijekom ili samim pacijentom. Uspješno liječenje rezultira redukcijom učestalosti, trajanja i/ili težine napadaja, a realistični cilj je održati frekventnost napadaja ispod 1 unutar 6 tjedana (PLATT i OLBY, 2014).

Preporuka je krenuti s liječenjem u sljedećim slučajevima:

- ako je interiktalni period <6 mjeseci
- ako su postiktalni znakovi jako izraženi (primjerice agresija, sljepoća) ili traju duže od 24h

- pojava epileptičnog statusa ili rojeva napadaja
- ako dođe do povećanja frekvencije/trajanja/težine napadaja tijekom 3 interiktalna perioda (BHATTI i sur., 2015)

Zbog razlika prisutnih između pacijenata, početne doze lijekova su samo preporuka te se obično kreće s nižim dozama koje tijekom vremena treba pojedinačno prilagoditi svakom pacijentu s obzirom na individualni odgovor na liječenje, za što je ponekad potrebno i više mjeseci (BHATTI i sur., 2015; DEWEY i da COSTA, 2016). Prilikom odabira lijeka treba uzeti u obzir:

- karakteristike lijeka: sigurnost, tolerabilnost, nuspojave, interakcije s drugim lijekovima, učestalost primjene lijeka
- specifičnosti pacijenta: tip i frekvencija napadaja, etiologija, prisustvo bolesti jetre, bubrega ili gastrointestinalnog sustava
- stil života i financijske mogućnosti vlasnika

Tablica 3. ACVIM (American College of Veterinary Internal Medicine) preporuke za korištenje antiepileptičkih lijekova (Modificirano prema: PODELL i sur., 2016)

	<b>Preporuka korištenja kao monoterapija</b>	<b>Preporuka korištenja kao dodatna terapija</b>
<b>Fenobarbiton</b>	A	B
<b>Kalijev bromid</b>	B	B
<b>Primidon</b>	D	D
<b>Imepitoin</b>	A	C
<b>Levetiracetam</b>	C	B
<b>Zonisamid</b>	C	B

A – visoke preporuke i najvjerojatnije će biti učinkovita terapija  
 B – umjerene preporuke i vjerojatno će biti učinkovita terapija  
 C – niske preporuke i možda neće biti učinkovita terapija  
 D – ne preporuča se kao terapija i može biti neučinkovit i/ili opasan za pacijenta

## 2.5.1 FENOBARBITON

Fenobarbiton je najčešće korišten antiepileptik, učinkovit je u smanjenju frekvencije napadaja u 60–93% pasa sa idiopatskom epilepsijom kada su serumske koncentracije unutar terapijskog raspona. U usporedbi sa kalijevim bromidom kao monoterapijom, 85% pasa na terapiji fenobarbitonom nije imalo napadaje u 6-mjesečnom razdoblju, dok je za kalijev bromid taj postotak iznosio 52% (BHATTI i sur., 2015). Mehanizam djelovanja uključuje potenciranje aktivnosti GABA-e, antiglutamatni učinak i smanjenje ulaska kalcija u neurone (DEWEY i da COSTA, 2016).

### Farmakokinetika

Fenobarbiton ima biorasploživost od približno 90% (LORENZ i sur., 2011), nakon oralne primjene resorbira se u roku od 2h, a maksimalne koncentracije u serumu postiže za 4-8h. Većinom se metabolizira u jetri, a trećina se izlučuje nepromijenjena urinom (PLATT i OLBY, 2014). Poluživot mu iznosi 37-75h, ali se to mijenja u ovisnosti o trajanju primjene. Budući da inducira aktivnost jetrenih citokrom p450 oksigenaza, dolazi do ubrzane biotransformacije i kraćeg poluživota te posljedično i nižih serumskih koncentracija (RIVIERE i PAPICH, 2018).

### Interakcije s drugim lijekovima

Indukcija mikrosomalnih enzima može dovesti do povećanog opsega biotransformacije drugih lijekova koji se metaboliziraju istim putem te se time skraćuje trajanje terapijskog učinka drugih antiepileptika (levetiracetam, zonisamid i benzodiazepini) kao i kortikosteroida, ciklosporina, metronidazola, digoksina, fenilbutazona i nekih anestetika (BHATTI i sur., 2015). Uočeno je da pacijenti na kroničnoj terapiji fenobarbitonom zahtijevaju veće doze diazepama tijekom terapije epileptičkog statusa baš zbog povećane biotransformacije i eliminacije (RIVIERE i PAPICH, 2018). S druge strane, korištenje lijekova koji inhibiraju aktivnost jetrenih mikrosomalnih enzima poput omeprazola, cimetidina, trimetoprima, fluorokinolona, tetraciklina i ketokonazola, može inhibirati metabolizam fenobarbitona i povećati njegovu serumsku koncentraciju i toksičnost (BHATTI i sur., 2015).

### Nuspojave

Kao nuspojave mogu se očekivati ataksija, polifagija, poliurija i polidipsija te sedacija, ali se intenzitet ovih nuspojava obično smanji ili one u potpunosti nestanu nakon par tjedana. U pacijenata sa intrakranijalnim bolestima, posebice starijih pasa sa tumorima, može biti

izraženija sedacija čak i pri nižim dozama (LORENZ i sur., 2011). Može se uočiti i povišenje jetrenih enzima, posebice alkalne fosfataze, koje nije povezano s patologijom jetre, ali se isto tako može razviti i hepatotoksičnost koja je povezana s visokim serumskim koncentracijama fenobarbitona. Najbolji indikatori hepatotoksičnosti su bilirubinemija, bilirubinurija, hipoalbuminemija i povećanje preprandijalnih i postprandijalnih žučnih kiselina, stoga se preporuča periodično kontroliranje tih parametara (RIVIERE i PAPICH, 2018). Uz to mogu se javiti i neutropenija i trombocitopenija te superficijalni nekrolitički dermatitis. Dugotrajna primjena fenobarbitona je također povezana s niskim koncentracijama  $T_4$  i  $fT_4$ , dok su koncentracije TSH normalne ili blago povećane, što daje sliku hipotireoidizma. Taj učinak je najvjerojatnije ovisan o dozi budući da kod serumskih razina fenobarbitona nižih od 15  $\mu\text{g/ml}$  nema promjene njihovih koncentracija (LORENZ i sur., 2011).

### **Klinička upotreba**

Preporuča se početi oralnu terapiju s dozom od 2.5-3 mg/kg svakih 12h, a nakon toga korigirati dozu maksimalno do 6-8 mg/kg, ovisno o serumskoj koncentraciji fenobarbitona, kontroli napadaja i eventualnim nuspojavama (RIVIERE i PAPICH, 2018). Kontrola serumske koncentracije se preporučuje 14 dana nakon početka terapije, zatim nakon 4 tjedana te kasnije svakih 6 mjeseci ili 14 dana nakon svake promjene doze. Terapijski raspon fenobarbitona iznosi 15–40 mg/l, ali se smatra da su koncentracije u rasponu od 25 mg/l do 30 mg/l potrebne za optimalnu kontrolu napadaja. Koncentracije  $>35$  mg/l su povezane sa povećanim rizikom nastanka hepatotoksičnosti te bi se trebale izbjegavati (BHATTI i sur., 2015).

## **2.5.2 KALIJEV BROMID**

Kalijev bromid je najstariji antikonvulziv. Ima sinergistički učinak sa fenobarbitonom pa se najčešće koristi kao dodatni lijek u slučajevima kada monoterapija fenobarbitonom ne daje zadovoljavajuće rezultate (BHATTI i sur., 2015). U pasa sa idiopatskom epilepsijom refraktornom na fenobarbiton, dodatak kalijevog bromida rezultirao je smanjenjem frekventnosti napadaja u 50-70%, a približno 20% pasa je na kraju prestalo s terapijom fenobarbitonom i bilo terapirano samo kalijevim bromidom (LORENZ i sur., 2011). Točan mehanizam djelovanja nije poznat, ali pretpostavlja se da stabilizira membrane neurona i dovodi do hiperpolarizacije (RIVIERE i PAPICH, 2018).

## **Farmakokinetika**

Nakon oralne primjene, biodostupnost mu iznosi oko 46%, a poluživot približno 25 dana, ali može varirati (RIVIERE i PAPICH, 2018). Ne metabolizira se u jetri nego se nepromijenjen izlučuje urinom, tako da je dobar izbor u slučaju konkurentnih bolesti jetre. Podvrgava se tubularnoj reapsorpciji u kompeticiji sa kloridnim ionima, stoga hrana bogata klorom ubrzava ekskreciju i smanjuje mu poluživot (BHATTI i sur., 2015). Potrebno je oko 80-120 dana da se postignu stabilne koncentracije u serumu (DEWEY i da COSTA, 2016).

## **Interakcije s drugim lijekovima**

Glavne interakcije su povezane s njegovom renalnom ekskrecijom. Diuretici Henleove petlje poput furosemda, mogu povećati opseg eliminacije kalijevog bromida blokirajući njegovu reapsorpciju. Treba izbjegavati primjenu bromida kod pasa sa renalnom disfunkcijom zbog moguće toksičnosti posljedično njegovoj reduciranoj eliminaciji (BHATTI i sur., 2015).

## **Nuspojave**

Nuspojave su obično vezane uz dozu i uključuju ukočenost stražnjih ekstremiteta, ataksiju, povraćanje, poliuriju i polidipsiju, polifagiju, hiperaktivnost, megaezofagus i pruritus (DEWEY i da COSTA, 2016). Znakovi toksikoze su povezani sa središnjim živčanim sustavom i uključuju depresiju, slabost, ataksiju i smanjenu propriocepciju (RIVIERE i PAPICH, 2018).

## **Klinička upotreba**

Iako se može koristiti kao monoterapija (40 mg/kg na dan), nije najučinkovitiji, tako da se češće koristi u kombinaciji s fenobarbitonom (početna doza: 30 mg/kg (PLATT i OLBY, 2014; RIVIERE i PAPICH, 2018)). Preporuča se podijeliti dnevnu dozu u 2 dijela i davati lijek s hranom da se spriječi iritacija sluznice probavnog sustava. Terapijske koncentracije u serumu se kreću između 1000 i 2000 mg/l kad se koristi zajedno s fenobarbitonom, a kod samostalne terapije one su obično između 2000 i 3000 mg/l (BHATTI i sur., 2015). Preporuča se kontroliranje serumskih koncentracija kalij bromida 3-4 mjeseca nakon početka terapije i zatim svakih 6 mjeseci (BHATTI i sur., 2015).

### **2.5.3 LEVETIRACETAM**

Levetiracetam se najčešće koristi kao dodatna terapija kod pacijenata sa refraktornom

epilepsijom koji su već na terapiji fenobarbitonom ili kalijevim bromidom (RIVIERE i PAPICH, 2018). U jednoj studiji u 9/15 pasa je došlo do smanjenja frekvencije napadaja za 50% dodatkom levetiracetama u terapiju u dozi 10 do 20 mg/kg 3 puta dnevno (VOLK i sur., 2008). Glavni mehanizam djelovanja uključuje njegovo vezanje na presinaptički protein 2A, čime se modulira transport kalcijevih iona te posljedično i neurotransmitera (DEWEY i da COSTA, 2016).

### **Farmakokinetika**

Svim putevima primjene resorpcija je 100%, veže se na proteine u malom opsegu, a maksimalne serumske koncentracije postiže 40 minuta nakon intramuskularne primjene (RIVIERE i PAPICH, 2018, LORENZ i sur., 2011). Ima poluživot 3-6 h, oko 70-90% se izlučuje nepromijenjen urinom, a ostatak se hidrolizira u serumu i raznim organima, stoga je kod pasa sa renalnom disfunkcijom potrebno smanjiti dozu posljedično smanjenoj ekskreciji (BHATTI i sur., 2015, DEWEY i da COSTA, 2016).

### **Interakcije s drugim lijekovima**

Istovremena terapija fenobarbitonom značajno utječe na farmakokinetiku levetiracetama, smanjujući njegovu koncentraciju u serumu i skraćujući mu poluživot (MOORE i sur., 2011). Pretpostavlja se da je to posljedica induciranja oksidativnog metabolizma u ekstrahepatičkim tkivima od strane fenobarbitona (MUÑANA, 2013).

### **Nuspojave**

Dobro se tolerira i generalno je siguran za upotrebu čak i pri višim dozama, a eventualne nuspojave uključuju blagu sedaciju, ataksiju, smanjen apetit i povraćanje (BHATTI i sur., 2015).

### **Klinička upotreba**

Klinički se koristi za refraktornu epilepsiju kada druga terapija nije bila uspješna, najčešće u kombinaciji s fenobarbitonom i kalijevim bromidom. Kliničke studije su pokazale inicijalni uspjeh, ali dugoročna korist nije poznata (RIVIERE i PAPICH, 2018). U jednoj studiji, kod 2/3 pasa koji su konkurentno bili na terapiji levetiracetamom došlo je do inicijalnog poboljšanja, ali u većine tih pasa je došlo do povećanja učestalosti napadaja nakon 4-8 mjeseci (VOLK i sur., 2008). Preporučena oralna doza je 20 mg/kg 3-4 puta dnevno, a ista doza se može aplicirati i parenteralno (BHATTI i sur., 2015). Generalni protokol za rojeve napadaja, tzv. pulsni



tretman, uključuje početnu dozu od 60 mg/kg nakon početka napadaja, a iza toga 20 mg/kg svakih 8h, do vremena kad se napadaji ne javljaju 48h (PACKER i sur., 2015).

#### 2.5.4 IMEPITOLIN

Imepitoin je prvo formuliran za ljudsku upotrebu, ali su se njegova farmakokinetička svojstva pokazala bolja u pasa. Iako se strukturno ne klasificira kao benzodiazepin, njegovi učinci su slični onima u diazepamima i drugih benzodiazepina (RIVIERE i PAPICH, 2018). On je parcijalni agonist slabog afiniteta za vezno mjesto benzodiazepina na GABA<sub>A</sub> receptorima, a taj afinitet je 600 puta manji u usporedbi s diazepamom (DEWEY i da COSTA, 2016, RIVIERE i PAPICH, 2018).

##### **Farmakokinetika**

Studije u biglova su pokazale da ima relativno kratki poluživot od 1,5-2 h i u njih pri dozi od 30mg/kg postiže visoke koncentracije u plazmi unutar 30 minuta (BHATTI i sur., 2015). Ima visoku bioraspoloživost od 92%, a za proteine se veže 56-57% (DEWEY i da COSTA, 2016, RIVIERE i PAPICH, 2018). Opsežno se metabolizira u jetri prije eliminacije, a ekskrecija se primarno odvija fecesom. Smanjena funkcija jetre i bubrega ne utječe na njegovu farmakokinetiku, i ne utječe na povećanje aktivnosti jetrenih enzima (BHATTI i sur., 2015).

##### **Interakcije s drugim lijekovima**

Metabolizira se putem jetrenih enzima, stoga su moguće interakcije s drugim lijekovima koji utječu na citokrom p450 enzime, ali još nisu proučene u pasa. Iako je parcijalni agonist benzodiazepinskih receptora, nema dokaza da prevenira istovremenu administraciju benzodiazepina za akutnu terapiju. Slabo je topiv i bolje se topi pri kiselom pH, tako da je moguće da supresija stvaranja kiseline u želucu (primjerice korištenjem omeprazola) interferira sa oralnom apsorpcijom (RIVIERE i PAPICH, 2018).

##### **Nuspojave**

Najčešće uočene nuspojave su letargija i sedacija, poliurija i polidipsija te povećan apetit. Većina reakcija je blaga i prolazna, a još su spomenuti i hiperaktivnost, hipersalivacija, ataksija, proljev i osjetljivost na zvukove kao moguće nuspojave (RIVIERE i PAPICH, 2018). Prema studijama utvrđena je slična učinkovitost kao i kod fenobarbitona, ali sa značajno manje

nuspojava, čak i pri višim dozama. Te reakcije su bile blage i prolazne, a čak i pri dozama od 150 mg/kg nije imao utjecaj na jetrene enzime i pokazao je blage i neredovite toksične učinke (TIPOLD i sur., 2014). Iako je parcijalni agonist benzodiazepinskih GABA<sub>A</sub> receptora, nema dokaza o toleranciji ili ovisnosti povezanom s kontinuiranom administracijom imepitoina (RIVIERE i PAPICH, 208).

### **Klinička upotreba**

Preporuča se početna doza 10-20 mg/kg oralno svakih 12h, te nakon tog povećati po potrebi do željenog učinka, do maksimalno 30 mg/kg 2 puta dnevno (BID) (BHATTI i sur., 2015). Nema uputa o nadziranju koncentracije lijeka, stoga promjene doze ovise o kliničkom odgovoru (RIVIERE i PAPICH, 2018). Prema rezultatima jedne kliničke studije, administracija imepitoina 2 puta dnevno, u dozama 10-30 mg/kg, pokazuje sličnu učinkovitost kao i monoterapija fenobarbitonom (TIPOLD i sur., 2014). Kombinacija fenobarbitona i imepitoina se dobro tolerira u pasa sa epilepsijom rezistentnom na lijekove i klinički značajno smanjuje učestalost napadaja (za više od 50% u 36-42% pacijenata) (NEßLER i sur., 2016).

## **2.5.5 ZONISAMID**

Zonisamid je sintetski antikonvulziv kemijske strukture slične sulfonamidima. Ima više mehanizama djelovanja, uključujući blokadu kalcijevih i natrijevih kanala, potenciranje učinka GABA-e i moduliranje drugih neurotransmitera, a kao rezultat dovodi do stabilizacije membrane neurona i supresije njihove hiperaktivnosti (LORENZ i sur., 2011, RIVIERE i PAPICH, 2018).

### **Farmakokinetika**

U pasa se dobro apsorbira nakon oralne primjene (68%), poluživot mu iznosi 15-17 h (duže u eritrocitima – 91 h) i slabo se veže na proteine (RIVIERE i PAPICH, 2018). U najvećem opsegu se metabolizira u jetri putem mikrosomalnih enzima, a oko 10% se izlučuje nepromijenjen bubrezima. Stabilne koncentracije u serumu postiže za 7 dana (LORENZ i sur., 2011).

### **Nuspojave**

Najčešće nuspojave uključuju sedaciju, suhoću očiju, ataksiju, inapetencu i povraćanje.

Zabilježene su i metabolička acidoza i disfunkcija jetre, a pacijenti osjetljivi na sulfonamide ne bi trebali koristiti zonisamid (PLATT i OLBY, 2014).

### **Klinička upotreba**

Preporučena početna doza iznosi 3-7 mg/kg BID i 7-10 mg/kg BID u pasa na istovremenoj terapiji lijekovima koji induciraju jetrene mikrosomalne enzime, poput fenobarbitona. Serumske koncentracije bi se trebale mjeriti minimalno 1 tjedan nakon početka tretmana ili promjene doze, a humani raspon od 10-40 mg/l se koristi kao referentni raspon i u pasa (BHATTI i sur., 2015). Broj studija je limitiran, ali utvrđena je učinkovitost od 60% kao monoterapija i 58-80% kao dodatna terapija (DEWEY i sur., 2004, CHUNG i sur., 2012).

## **2.5.6 FELBAMAT**

Felbamat je dikarbamat, čiji mehanizam djelovanja uključuje inhibiciju kalcijevih i natrijevih kanala te antagonizam NMDA receptora (BHATTI i sur., 2015.)

### **Farmakokinetika**

Ima visoku bioraspoloživost nakon oralne primjene u odraslih pasa, poluživot mu iznosi 4-6 h sa postizanjem stabilnih koncentracija za 20-30 h (LORENZ i sur., 2011). Metabolizira se putem jetrenih mikrosomalnih enzima, a izlučuje se urinom (DEWEY i da COSTA, 2016).

### **Interakcije s drugim lijekovima**

Felbamat povećava serumske koncentracije fenobarbitona, a eliminacija felbamata se smanjuje kod primjene s gabapentinom (BHATTI i sur., 2015).

### **Nuspojave**

Nuspojave nisu česte i nema sedativni učinak, kod viših doza se mogu javiti nervoza, hiperekscitabilnost i smanjen apetit. Može povećati rizik jetrene disfunkcije, posebice u kombinaciji s drugim potencijalno hepatotoksičnim lijekovima (DEWEY i da COSTA, 2016).

### **Klinička upotreba**

Preporučena početna doza iznosi 20 mg/kg 3 puta dnevno (TID), povećavajući do 400-600 mg/dan svakih 1-2 tjedna. Potrebno je provjeriti hematološke i biokemijske parametre prije

početka terapije, posebice ako su pacijenti na istovremenoj terapiji fenobarbitonom (BHATTI i sur., 2015). Jedna studija je evaluirala učinkovitost felbamata kao dodatne terapije fenobarbitonu u 6 pasa i svi psi su bili uspješno terapiрани tom kombinacijom lijekova. Unatoč tome, nema dovoljno dokaza za preporuku korištenja felbamata kao dodatne terapije u liječenju epilepsije (CHARALAMBOUS i sur., 2014). Felbamat bi se trebao rezervirati za pse sa epilepsijom refraktornom na ostale bolje istražene i sigurnije lijekove (BHATTI i sur., 2015).

### **2.5.7 TOPIRAMAT**

Topiramata je sulfonat-supstituirani monosaharid koji potencira aktivnost GABA-e, i inhibira kalcijeve i natrijeve kanale, kainatne receptore i izoenzime karboanhidraze (DEWEY i da COSTA, 2016).

#### **Farmakokinetika**

Podaci iz humane medicine pokazuju da se ne metabolizira opsežno nakon apsorpcije te se 70-80% eliminira nepromijenjen urinom. Poluživot mu iznosi 2-4 h. Eliminacija topiramata je reducirana u pacijenata sa disfunkcijom bubrega što zahtijeva prilagodbu doze (BHATTI i sur., 2015).

#### **Nuspojave**

Najčešće utvrđene nuspojave u ljudi su somnolencija, ataksija, vrtoglavica i poremećaji u govoru. Nisu uočene nuspojave u zdravih biglova koji su bili terapiрани sa 10-150 mg/kg dnevno tijekom 15 dana (BHATTI i sur., 2015).

#### **Klinička upotreba**

Na temelju kliničke studije, predložen raspon doza iznosi 5-10 mg/kg svakih 8-12 h. Preporučeno je početi s nižom dozom (2 mg/kg BID) te ju polako povećavati (DEWEY i da COSTA, 2016). Jedna studija je evaluirala efikasnost topiramata kao dodatne terapije fenobarbitonu, kalijevom bromidu i levetiracetamu i utvrđena je umjerena učinkovitost te ukupno nema dovoljno dokaza za preporuku topiramata kao dodatka terapiji epilepsije (CHARALAMBOUS i sur., 2014).

## 2.5.8 GABAPENTIN

Gabapentin se najčešće koristi za liječenje neuropatske boli u kućnih ljubimaca, ali kao strukturni analog GABA-e pokazuje i antikonvulzivni učinak blokadom kalcijevih kanala (PLATT i OLBY, 2014).

### **Farmakokinetika**

Nakon oralne primjene bioraspoloživost mu je 80% i više, a poluživot mu iznosi 2-4 h (RIVIERE i PAPICH, 2018). U pasa se oko 30-40% metabolizira u jetri u N-metilgabapentin, a ostatak se izlučuje nepromijenjen bubrezima (LORENZ i sur., 2011).

### **Nuspojave**

Nisu zabilježene ozbiljne nuspojave povezane s primjenom gabapentina, osim sedacije i ataksije. Farmaceutski pripravci gabapentina za oralnu primjenu sadrže ksilitol koji je toksičan za pse, stoga treba izbjegavati njegovu primjenu u slučaju da se radi o takvom farmakološkom pripravku lijeka koji sadrži ksilitol (RIVIERE i PAPICH, 2018).

### **Klinička upotreba**

Koristi se kao dodatna terapija kod pasa sa refraktornom epilepsijom, najčešće u dozi 10-20 mg/kg TID, ali doza bi trebala biti smanjena kod pacijenata sa renalnom disfunkcijom (BHATTI i sur., 2015). Studije su pokazale umjerenu učinkovitost, sa smanjenjem učestalosti napadaja ili bez promjena učestalosti, stoga Charalambous i suradnici smatraju da nema dovoljno dokaza za preporuku korištenja gabapentina kao dodatne terapije epilepsije (CHARALAMBOUS i sur., 2014).

## 2.5.9 PREGABALIN

Postoji malo podataka o njegovoj upotrebi u terapiji kućnih ljubimaca. Pregabalin je GABA analog strukturno sličan gabapentinu, ali ima veću potenciju (RIVIERE i PAPICH, 2018).

### **Farmakokinetika**

Metabolizira se pretežno renalnom ekskrecijom sa minimalnim vezanjem na proteine, a poluživot mu iznosi 7 h (PLATT i OLBY, 2014).

## **Klinička upotreba**

U slučaju upotrebe, preporučena doza iznosi 3-4 mg/kg BID-TID. Kao nuspojave spominju se sedacija, ataksija i slabost, a da se ti učinci umanje, početna doza može biti i 2 mg/kg BID-TID, sa povećanjem za 1 mg/kg svaki tjedan do postizanja maksimalne doze. Budući da mu je ekskrecija povezana sa renalnom funkcijom, potrebno je smanjenje doze u pacijenata sa smanjenom renalnom funkcijom (BHATTI i sur., 2015). Studije su limitirane te trenutno nema dovoljno dokaza za preporuku korištenja pregabalina kao dodatne terapije epilepsije (CHARALAMBOUS i sur., 2014).

## **2.6 STABILIZACIJA EPILEPSIJSKOG STATUSA**

Napadaji u pasa su većinom samolimitirajući i traju par minuta ili kraće. Napadaji koji traju duže od par minuta ili se događaju uzastopno, bez odmora između njih smatraju se hitnim stanjem koje zahtjeva promptnu intervenciju (PATTERSON, 2014). Epileptički status se klinički definira kao napadaj koji traje duže od 5 minuta ili kao 2 ili više napadaja između kojih nema potpunog oporavka svijesti. Rojevi napadaja se klinički definiraju kao 2 ili više napadaja unutar 24-satnog perioda između kojih dolazi do potpunog oporavka svijesti (BERENDT i sur., 2015). U oko 40-60% pasa sa idiopatskom epilepsijom dolazi do pojave rojeva napadaja ili epileptičkog statusa, a rojevi mogu progredirati u epileptički status (PATTERSON, 2014).

Većina pasa sa idiopatskom epilepsijom ima određeni očekivani životni vijek. Vrijeme preživljavanja je kraće u pasa koji imaju epizode epileptičkog statusa – 11,3 godina za one kod kojih se ne pojavi i 8,3 godina za one kod kojih je došlo do nastupa epileptičkog statusa. U studiji je utvrđeno i da je 32% pasa sa epizodama epileptičkog statusa eutanazirano posljedično tome (SAITO i sur., 2001).

Cilj terapije epileptičkog statusa je prestanak napadaja, prevencija budućih napadaja, rješavanje komplikacija napadaja i kontroliranje poremećaja koji su uzrokovani napadajima. Kod akutno bolesnog pacijenta potrebno je prvo procijeniti stanje zračnih prohoda, parametre disanja i cirkulacije, vitalne znakove te postaviti intravenski kateter za uzorkovanje krvi i administraciju lijekova (BLADES GOLUBOVIC i ROSSMEISL JR., 2017). Trenutni

prijedlozi za terapiju epileptičkog statusa se baziraju na kliničkom iskustvu i studijama na ljudima i glodavcima.

### 2.6.1 1 PRVA LINIJA TERAPIJE

Benzodiazepini su prva linija liječenja epileptičkog statusa, a najčešće korišteni su diazepam, midazolam i lorazepam. Njihovo antikonvulzijsko djelovanje proizlazi iz njihovog potenciranja GABA-nergične neurotransmisije koja je posredovana specifičnim benzodiazepinskim receptorima (BLADES GOLUBOVIC i ROSSMEISL JR., 2017).

Diazepam je lipofilan i brzo prodire u mozak, ali budući da ima veliki volumen distribucije brzo se redistribuira u masno i mišićno tkivo, što rezultira brzim padom koncentracije u središnjem živčanom sustavu (SŽS) (BLADES GOLUBOVIC i ROSSMEISL JR., 2017). Serumske koncentracije ostaju iznad 300 µg/ml tijekom 30 minuta, što sugerira da je to možda vrijeme njegovog najučinkovitijeg djelovanja, nakon čega su mogući ponovni napadaji koji zahtijevaju ponovno doziranje (BARNES HELLER, 2020). Ponavljano doziranje diazepama uzrokuje akumulaciju u SŽS i visoke koncentracije u CSL i serumu, što dovodi do njegovog prolongiranog djelovanja, ali i neočekivane depresije SŽS i kardiorespiratornog kolapsa. Zbog toga, nakon 2-3 bolusa potrebno je primijeniti diazepam u obliku kontinuirane infuzije (constant rate infusion–CRI) ili koristiti drugi lijek (BLADES GOLUBOVIC i ROSSMEISL JR., 2017). Diazepam se može administrirati kao bolus od 0,5-2 mg/kg IV, intranazalno i rektalno do najviše 3 puta (BLADES GOLUBOVIC i ROSSMEISL JR., 2017). Kod pacijenata na kroničnoj terapiji fenobarbitonom potrebne su više doze od početka te kod njih ciljne koncentracije u serumu postiže za 20 minuta, dok je kod pasa koji nisu na terapiji fenobarbitonom potrebno 10 minuta (PLATT i GAROSI, 2012). Primjena levetiracetama istovremeno s diazepamom može povećati antikonvulzijski učinak i kontrolu napadaja pri nižim dozama diazepama (BLADES GOLUBOVIC i ROSSMEISL JR., 2017).

Za razliku od diazepama, midazolam je vodotopiv benzodiazepin sa višim afinitetom vezanja. Preporuča se doza od 0,1-0,3 mg/kg IV, IM i IN (BARNES HELLER, 2020). Intranazalna aplikacija midazolama se pokazala kao sigurna i učinkovita metoda, značajno učinkovitija od rektalne primjene diazepama (CHARALAMBOUS i sur., 2017). Uspoređujući intranazalnu primjenu i primjenu u obliku CRI, nisu uočene značajne razlike u vremenu potrebnom za

prestanak napadaja, ali uzimajući u obzir vrijeme potrebno za postavljanje intravenskog katetera, intranazalni put primjene je superiorniji (CHARALAMBOUS i sur., 2019). Za razliku od diazepama, intramuskularna aplikacija midazolama ne izaziva nekrozu na mjestu primjene i potrebno mu je 10 minuta za postizanje maksimalnih koncentracija u serumu (BARNES HELLER, 2020).

## 2.6.2 DRUGA LINIJA TERAPIJE

Ako bolusi benzodiazepina nisu zaustavili napadaje ili su bili samo privremeno uspješni, sljedeća opcija su barbiturati i levetiracetam, ali do početka njihovog djelovanja se i dalje koriste benzodiazepini. Nuspojave poput flebitisa i problema povezanih sa osjetljivošću diazepama na svjetlo, njegovom slabom topljivošću u vodenim otopinama, stvaranjem depozita i vezanjem na polivinil infuzijskih boca i sistema kompliciraju njegovu primjenu u obliku CRI, ali u slučaju njegove primjene, infuzijski set treba biti zaštićen od svjetla i mijenjan svaka 2 h, a doza iznosi 0,1-0,5 mg/kg/h (PLATT i GAROSI, 2012, BRAY i sur., 2020). Kod primjene midazolama u obliku CRI sugerira se početi sa dozom od 0,1-0,25 mg/kg/h, sa povećanjem doze po potrebi do maksimalno 2 mg/kg/h (BRAY i sur., 2020).

Udarne doze fenobarbitona se daju u slučajevima kada pacijenti nisu na terapiji ili imaju niske serumske koncentracije fenobarbitona (PLATT i GAROSI, 2012). Zbog slabe liposolubilnosti, potrebno je do 30 minuta za početak njegovog djelovanja, stoga je korisna istovremena primjena benzodiazepina i fenobarbitona (MELAND i JUSTIZ, 2018). Kao udarna doza fenobarbitona koristi se doza od 12-24 mg/kg u obliku bolusa ili podijeljena u 3-4 doze primijenjene s razmakom od 30 minuta, s maksimalnom dozom do 24 mg/kg tijekom 24-satnog perioda. Može se aplicirati i intramuskularno, čime se može izbjeći respiratorna i kardiovaskularna depresija koja nastaje primjenom fenobarbitona nakon benzodiazepina (PLATT i GAROSI, 2012).

Ako upotreba fenobarbitona nije uspješna ili kontraindicirana (primjerice kod bolesti jetre), sljedeća opcija je levetiracetam. Može se primijeniti sa višom početnom dozom od 30-60 mg/kg IV TID da se brzo postignu visoke serumske koncentracije, s time da kod istovremene primjene fenobarbitona ta doza treba biti viša (MELAND i JUSTIZ, 2018, BARNES HELLER, 2020).



### 2.6.3 TREĆA LINIJA TERAPIJE

U teškim refraktornim slučajevima koji ne odgovaraju na terapiju benzodiazepinima, fenobarbitonom ili levetiracetamom, koriste se drugi lijekovi (MELAND i JUSTIZ, 2018). Kratkodjelujući anestetici su najviše korišteni u tretiranju refraktornih epileptičkih statusa zbog brzog početka djelovanja i kratkog poluživota te utjecaja na redukciju cerebralnih metaboličkih procesa (PLATT i GAROSI, 2012).

Propofol je GABA<sub>A</sub> agonist i u veterinarskoj medicini se koristi za kontrolu napadaja poslije ligacije portosistemske šanta i kod epileptičkog statusa rezistentnog na benzodiazepine i barbiturate (BLADES GOLUBOVIC I ROSSMEISL JR., 2017). Preporučaju se subanestetske doze od 1-3,5 mg/kg za bolus i 0,1-0,25 mg/kg/min za CRI. Propofol može uzrokovati respiratornu depresiju, stoga je potrebno titrirati dozu bolusa do najniže učinkovite doze, a u slučaju apneje potrebno je intubirati pacijenta i umjetno ventilirati (BARNES HELLER, 2020).

Ketamin je nekompetitivni antagonist NMDA glutamatnih receptora. Njegova upotreba u liječenju epileptičkog statusa je kontroverzna i postoje oprečne studije o njegovoj učinkovitosti i sigurnosti. Kod refraktornog epileptičkog statusa može se koristiti bolus ketamina u dozi od 3-5 mg/kg IV, nakon čega slijedi CRI u dozi 0,1-0,5 mg/kg/h.

Inhalacijska anestezija je zadnja linija terapije refraktornog statusa. Inhalacijski anestetici potenciraju GABA-nergičnu neurotransmisiju i smanjuju ekscitabilnost neurona, povećavaju cerebralni protok krvi i intrakranijalni tlak, a smanjuju cerebralnu potrošnju kisika. Izofluran i desfluran se metaboliziraju u manjem opsegu i nose manji rizik od organskog oštećenja, zbog čega su preferirani izbor (BLADES GOLUBOVIC i ROSSMEISL JR., 2017). Održavanje pacijenta na inhalacijskoj anesteziji zahtijeva intenzivan nadzor i mehaničko ventiliranje, a ovu anesteziju se koristi da se istovremeno apliciraju fenobarbiton, levetiracetam ili kalijev bromid do postizanja terapijskih koncentracija i zatim se inhalacijska anestezija prekida da bi se mogla procijeniti uspješnost danih doza lijekova u kontroli napadaja (PLATT i GAROSI, 2012). Kada se uspostavi kontrola napadaja i sistemska stabilizacija, potrebno je uvesti terapiju održavanja, koja ovisi o prijašnjoj terapiji i odgovoru na liječenje.

### 3. MATERIJALI I METODE

Za potrebe izrade ovog diplomskog rada pregledani su arhivski podaci iz „Vef. Protokola” pasa s dijagnozom epilepsije zaprimljenih i liječenih u Klinici za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u razdoblju od 1. kolovoza 2017. do 1. kolovoza 2020.

U ovo istraživanje uključena su 103 psa kojima je dijagnosticirana epilepsija te su kod svih pacijenata utvrđeni sljedeći podaci: pasmina, spol, dob, masa, dob kod prve pojave simptoma bolesti, pojava rojeva napadaja ili epileptičkog statusa, terapija stabilizacije u slučaju hospitalizacije, kronična terapija i eventualne promjene doza, mjerenja serumske koncentracije fenobarbitona te konačni ishod.

Svim pacijentima je pri prvom prijemu uzeta anamneza, obavljen klinički pregled i uzeta krv za hematološke i biokemijske pretrage. Pacijentima zaprimljenim u tijeku napadaja pružena je prva pomoć tj. hitno zbrinjavanje sa stabilizacijom. Nakon prvog prijema napravljen je individualizirani dijagnostički i terapijski plan za svakog pacijenta koji je uključivao laboratorijsku dijagnostiku, slikovnu dijagnostiku (RTG, MRI, CT) te dodatne dijagnostičke postupke (pr. određivanje koncentracije žučnih kiselina) te početak kronične terapije epilepsije, a u slučaju pacijenata zaprimljenih u statusu epilepticusu ili rojevima prvi je cilj bio zaustaviti napadaje.

Kriterij za utvrđivanje postojanja rojeva napadaja bila je pojava 2 ili više napadaja unutar 24 h, a za epileptički status pojava napadaja koji traje duže od 5 minuta ili pojava 2 ili više napadaja između kojih nije došlo do potpunog oporavka svijesti.

Određivanje serumske koncentracije fenobarbitona bilo je provedeno u Laboratoriju Klinike za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta te u Poliklinici za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku Synlab, Njemačka.

Deskriptivna statistika izrađena je uobičajenim statističkim metodama u programu Microsoft Office Excel 2019. Prosječne vrijednosti prikazane su kao srednja vrijednost  $\pm$  dvije standardne devijacije.

## 4. REZULTATI

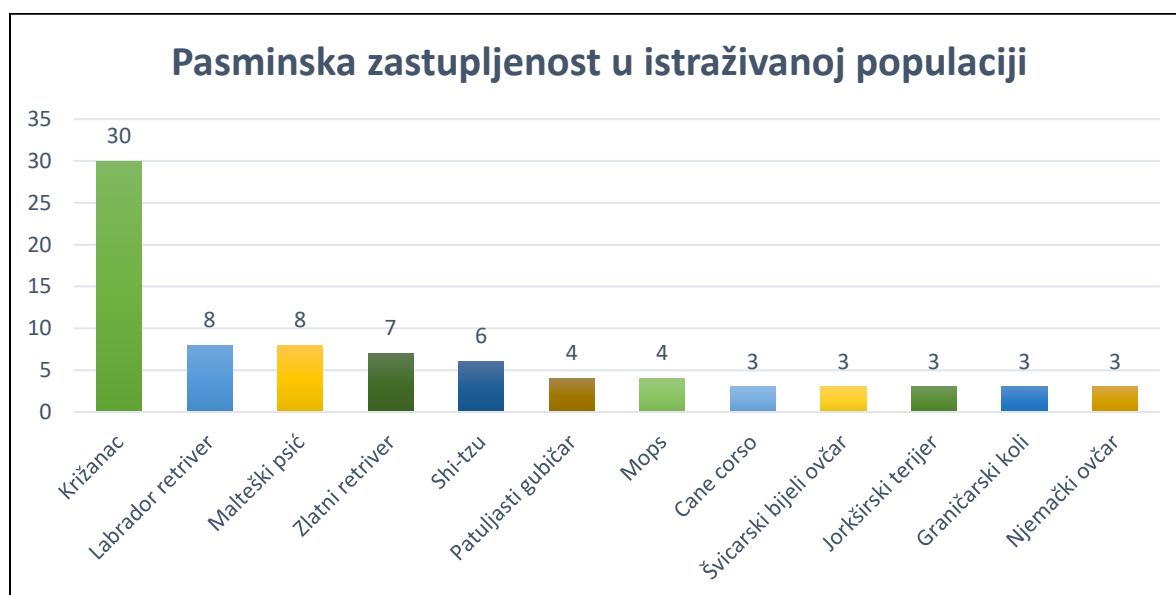
### 4.1 STRUKTURA ISTRAŽIVANE POPULACIJE

U istraživanje je bilo uključeno 27 različitih pasmina i križanci, koji su bili najzastupljeniji sa 29,1% (30/103), dok su kod čistokrvnih pasmina bili najzastupljeniji labrador retriever i malteški psić sa 7,8% (8/103), zlatni retriever sa 6,8% (7/103), shi-tzu sa 5,8% (6/103), patuljasti gubičar i mops sa 3,9% (4/103), cane corso, švicarski bijeli ovčar, jorkširski terijer, graničarski koli i njemački ovčar svaki sa 2,9% (3/103), sibirski haski, kavalir King Charles španijel, bigl, francuski buldog i rotvajler svaki sa 1,94% (2/103) i akita inu, njemački bokser, engleski buldog, pekinški psić, njemački špic, srednji pudl, aljaški malamut, američki stafordski terijer, mali pudl, bostonski terijer i irski crveni seter svaki sa 0,97% (1/103) (Slika 5.).

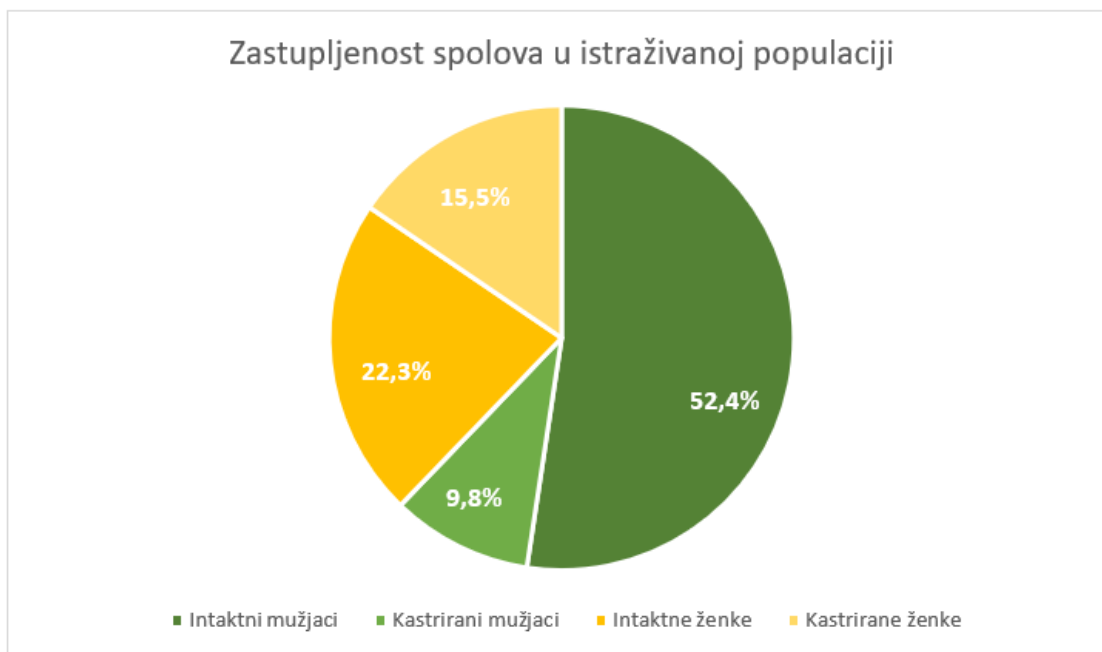
Mušjaci su bili zastupljeni sa 62,2%, od čega ih je 9,8% bilo kastrirano, a udio ženki iznosio je 37,8%, od čega ih je 15,5% bilo kastrirano (Slika 6.).

Prosječna dob kod prve pojave simptoma bolesti iznosila je  $51,8 \pm 6,9$  mjeseci, a raspon se kretao od 1 do 169 mjeseci.

Prosječna tjelesna masa pasa iznosila je  $20,7 \pm 2,6$  kg, a raspon se kretao od 2,7 do 53 kg.



Slika 5. Pasminka zastupljenost u istraživanoj populaciji



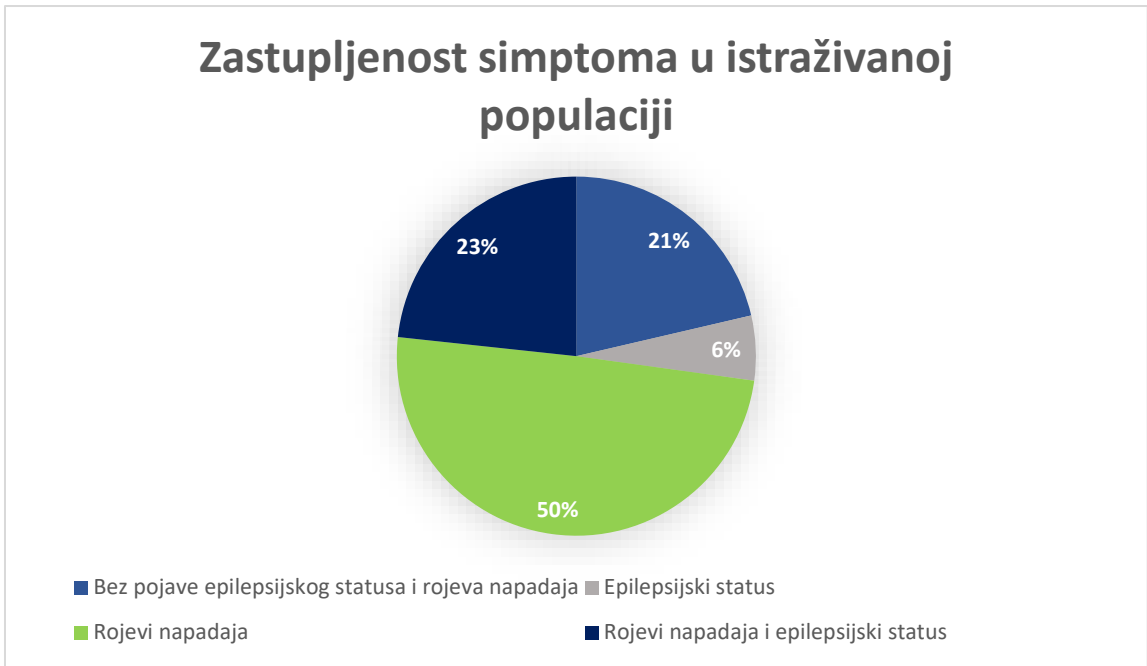
**Slika 6.** Zastupljenost spolova u istraživanoj populaciji

## 4.2 HOSPITALIZACIJA I STABILIZACIJA PACIJENATA

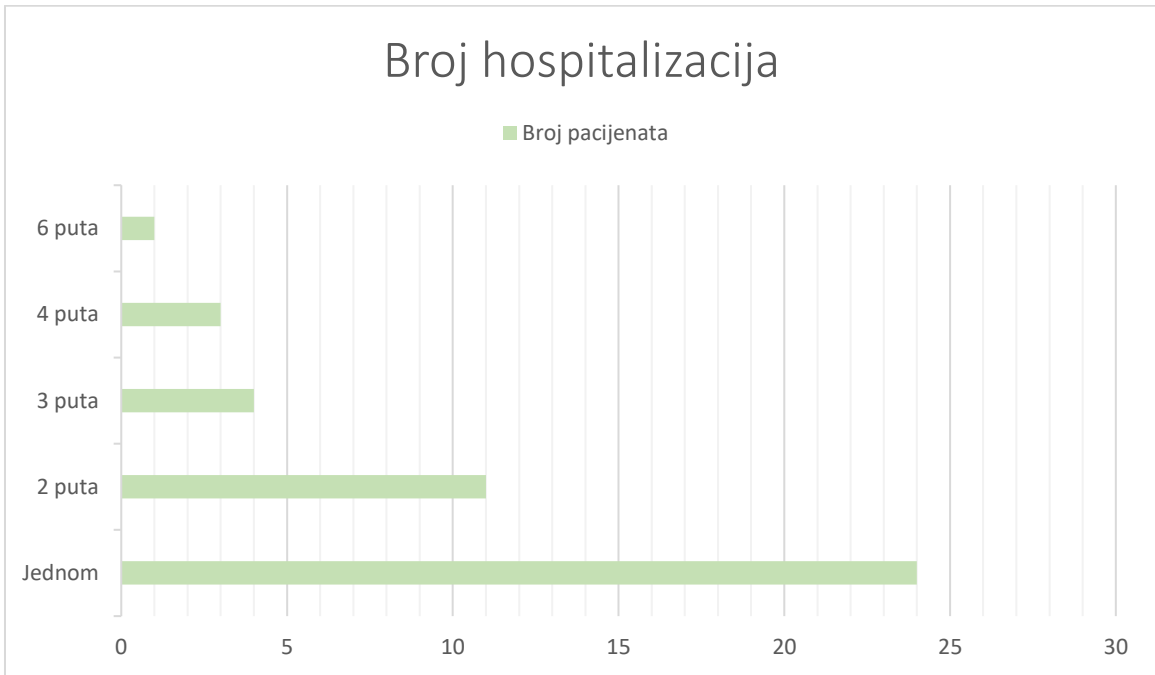
Broj pasa mlađih od 5 godina kod prve pojave simptoma iznosio je 71 (68,9%), od čega ih je 11 bilo mlađe od 12 mjeseci (10,67%), dok je 31 pas bio stariji od 5 godina (31,1%), dok je kod 1 psa nepoznata dob kod pojave simptoma.

Kod 22 psa (21,4%) nisu bile zabilježene epizode epileptičkog statusa ni rojeva napadaja, rojevi napadaja su se javili u 51 psa (49,5%), epileptički status u 6 pasa (5,8%), dok su rojevi napadaja i epileptički status zabilježeni kod 24 psa (23,3%) (Slika 7.).

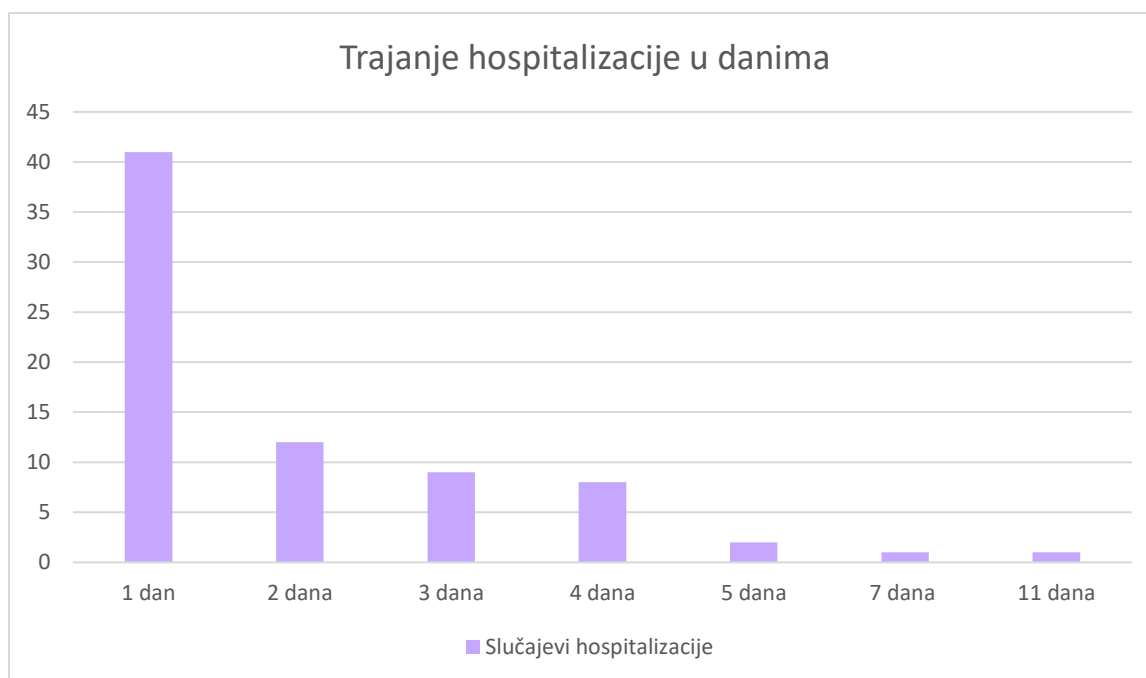
Hospitalizirano je 41,7% pasa barem u 1 navratu, a prosječan broj hospitalizacija je iznosio  $1,77 \pm 0,33$  puta (Slika 8.). Prosječno trajanje hospitalizacije u danima iznosilo je  $2,05 \pm 0,38$  dana (Slika 9.), a prosječni broj dana do ponovne hospitalizacije (kod pasa koji su bili višekratno hospitalizirani) iznosio je  $231,8 \pm 123,1$  dan, s rasponom od 1 do 1738 dana.



**Slika 7.** Zastupljenost simptoma u istraživanoj populaciji



**Slika 8.** Broj hospitalizacija pacijenata



**Slika 9.** Trajanje hospitalizacije u danima

Od 22 psa koji nisu imali epizode epileptičkog statusa ni rojeva napadaja samo 1 je bio hospitaliziran (4,5%), u skupini pasa sa epileptičkim statusom njih 50% je bilo hospitalizirano, u skupini s rojevima hospitalizirani su u 39,2% slučajeva, dok je udio hospitaliziranih pasa kod kojih su se javili epileptički napadaji i rojevi napadaja iznosio 79,2%.

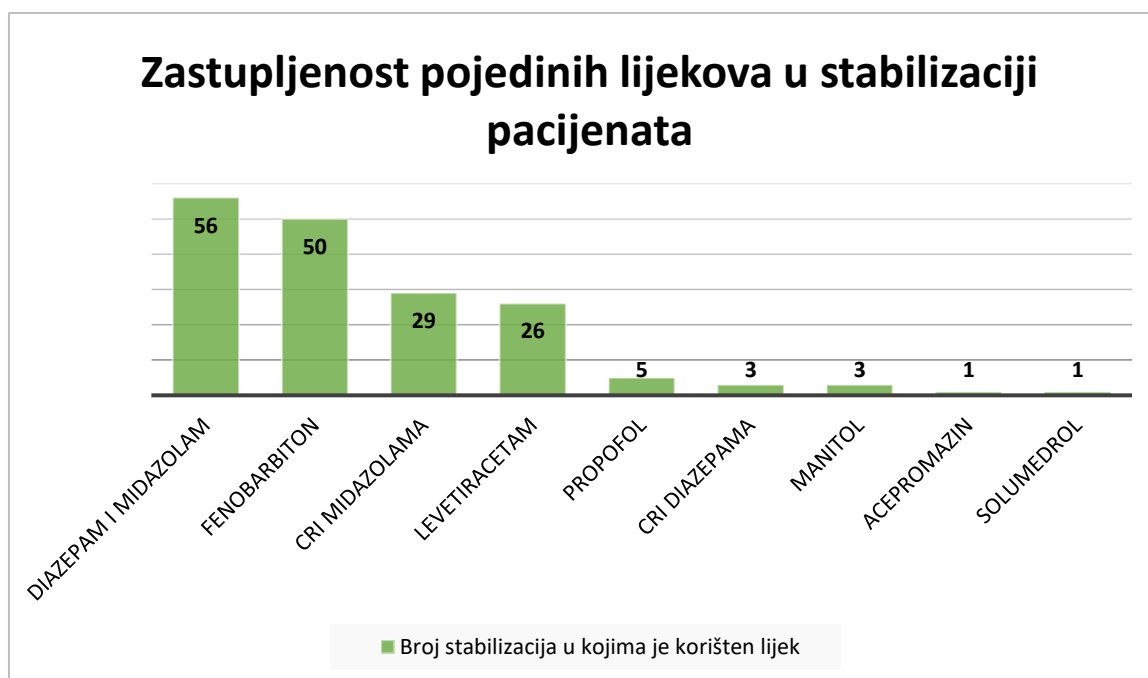
Terapija stabilizacije je bila raznolika, ali u najvećem broju slučajeva za zaustavljanje napadaja su bili dostatni benzodiazepini – diazepam u 21% slučajeva, a midazolam u 3,9% slučajeva. Slijedeća po učestalosti bila je kombinacija benzodiazepina, CRI midazolama, fenobarbitona i levetiracetama u 15,8% slučajeva, kombinacija benzodiazepina i fenobarbitona je bila isto zastupljena kao i kombinacija benzodiazepina, CRI midazolama i fenobarbitona sa 9,2%. Ostale kombinacije lijekova se nalaze u Tablici 4.

Od lijekova je najčešće su bili korišteni benzodiazepini sa 73,7%, fenobarbiton je bio korišten u 65,8%, zatim CRI midazolama sa 38,2% te levetiracetam sa 34,2% (Slika 10.).

**Tablica 4.** Kombinacije lijekova i njihova učestalost korištenja u stabilizaciji pacijenata

<b>UČESTALOST KORIŠTENJA LIJEKOVA % (N)</b>	
<b>Benzodiazepini (diazepam, midazolam)</b>	25% (19/76)
<b>Benzodiazepini* + CRI midazolama + fenobarbiton + levetiracetam</b>	15,8% (12/76)
<b>Benzodiazepini* + fenobarbiton</b>	9,2% (7/76)
<b>Benzodiazepini* + CRI midazolama + fenobarbiton</b>	9,2% (7/76)
<b>Fenobarbiton</b>	6,6% (5/76)
<b>Fenobarbiton + levetiracetam</b>	5,3% (4/76)
<b>CRI midazolama + fenobarbiton</b>	4% (3/76)
<b>Benzodiazepini* + CRI diazepam + fenobarbiton</b>	2,6% (2/76)
<b>Benzodiazepini* + fenobarbiton + levetiracetam</b>	1,3% (1/76)
<b>Benzodiazepini* + CRI diazepam + fenobarbiton + levetiracetam</b>	1,3% (1/76)
<b>Benzodiazepini* + levetiracetam</b>	1,3% (1/76)
<b>CRI midazolama* + fenobarbiton + levetiracetam</b>	1,3% (1/76)
<b>Benzodiazepini* + CRI midazolama</b>	1,3% (1/76)
<b>Benzodiazepini* + fenobarbiton + levetiracetam + propofol</b>	1,3% (1/76)
<b>Benzodiazepini* + CRI midazolama + fenobarbiton + Levetiracetam + propofol</b>	1,3% (1/76)
<b>Benzodiazepini* + CRI midazolama + fenobarbiton + levetiracetam + propofol + manitol</b>	1,3% (1/76)
<b>Fenobarbiton + levetiracetam + manitol + solumedrol</b>	1,3% (1/76)
<b>CRI midazolama + fenobarbiton + levetiracetam + acepromazin</b>	1,3% (1/76)
<b>Benzodiazepini* + CRI midazolama + phenobarbiton + Propofol</b>	1,3% (1/76)
<b>Fenobarbiton + levetiracetam + manitol</b>	1,3% (1/76)
<b>Benzodiazepini* + CRI midazolama + propofol</b>	1,3% (1/76)
<b>Bez specifične terapije</b>	5,3% (4/76)

\*Benzodiazepini (diazepam i midazolam) u obliku bolusa.



**Slika 10.** Zastupljenost pojedinih lijekova korištenih u stabilizaciji pacijenata

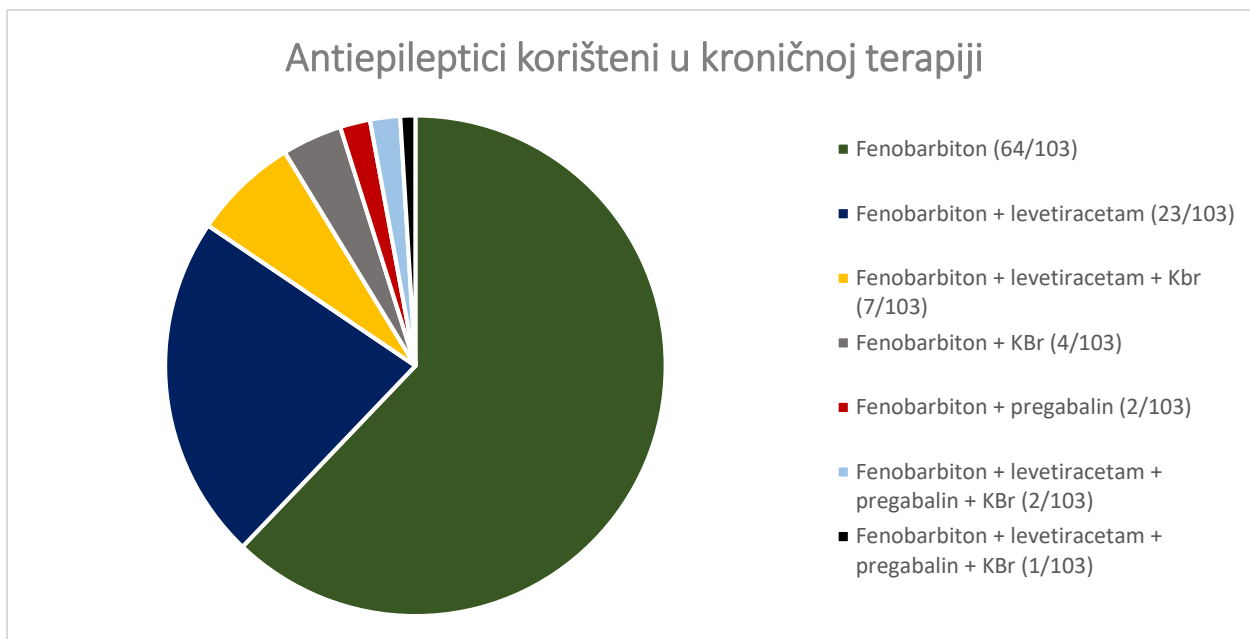
### 4.3 KRONIČNA TERAPIJA I ISHOD

Fenobarbiton je kao monoterapija bio korišten u 62,1% pacijenata, dok je kod ostatka (37,9%) korišten u kombinaciji (tijekom određenog perioda ili kronično) s drugim antiepilepticima, najčešće s levetiracetamom (22,3%) (Slika 11.)

Od ukupnog broja pasa sa epizodama rojeva napadaja, u 50,9% je bila korištena kombinirana terapija fenobarbitonom i dodatnim antiepileptikom. Taj broj je u skupini pasa sa epizodama rojeva napadaja i epilepsijskog statusa iznosio 41,7%, u skupini s pojavom epilepsijskog statusa 16,7%, a u skupini bez rojeva napadaja i epilepsijskog statusa 9,1%.

U prosjeku, početne doze fenobarbitona su iznosile  $1,98 \pm 0,14$  mg/kg, a zadnje zabilježene  $3,39 \pm 0,31$  mg/kg te je prosječna razlika u odnosu na prvu dozu iznosila  $+88,86 \pm 21,7\%$ .





**Slika 11.** Zastupljenost antiepileptika korištenih u terapiji

Psi sa rojevima napadaja su u prosjeku imali više konačne doze ( $3,72 \pm 0,46$  mg/kg), dok su kod pasa bez pojave rojeva napadaja i epileptičkog statusa te u onih samo sa pojavom epileptičkog statusa one bile niže (Tablica 5.).

Prosječna koncentracija fenobarbitona u istraživanoj populaciji bila je  $19,4 \pm 0,91$  mg/l. Najviše koncentracije zabilježene su u skupini pasa sa rojevima napadaja ( $20,4 \pm 1,29$  mg/l), a najniže kod pasa bez pojave rojeva napadaja i epileptičkog statusa ( $17,4 \pm 1,95$ ) (Tablica 5.).

U istraživanoj populaciji, smrtni ishod je utvrđen u 13,6% pasa (14/103) s time da je 3,9% (4/103) uginulo, 7,8% (8/103) je eutanazirano zbog epilepsije, a 1,9% (2/103) je eutanazirano iz drugih razloga. Prosječno preživljavanje u istraživanoj populaciji iznosilo je  $8,86 \pm 1,99$  godina, a prosječno preživljavanje nakon 1. napadaja iznosilo je  $28,14 \pm 14,47$  mjeseci te je 35,7% (5/14) pasa uginulo ili bilo eutanazirano <12 mjeseci nakon 1. napadaja.

	<b>ZADNJE ZABILJEŽENE DOZE FENOBARBITONA</b>	<b>PROSJEČNE KONCENTRACIJE FENOBARBITONA</b>	<b>REFERENTNE VRIJEDNOSTI SERUMSKE KONCENTRACIJE FENOBARBITONA</b>
<b>Rojevi napadaja + epileptički status</b>	3,5 ± 0,6 mg/kg	19,1 ± 1,6 mg/l	15 – 40 mg/l
<b>Epileptički status</b>	2,6 ± 0,68 mg/kg	19,9 ± 4,1 mg/l	15 – 40 mg/l
<b>Rojevi napadaja</b>	3,72 ± 0,46 mg/kg	20,4 ± 1,29 mg/l	15 – 40 mg/l
<b>Bez rojeva napadaja i epileptičkog statusa</b>	2,7 ± 0,6 mg/kg	17,4 ± 1,95 mg/l	15 – 40 mg/l

**Tablica 5.** Zadnje zabilježene doze i prosječne koncentracije fenobarbitona po skupinama

## 5. RASPRAVA

U istraživanoj populaciji pasa u najvećem postotku su bili zastupljeni križanci (29,1%), labrador retriever i malteški psić (7,8%) te zlatni retriever (6,8%). Od navedenih pasmina, labrador retrieveri i zlatni retrieveri su u najvećem broju navedeni u literaturi u popisu pasmina koje najčešće oboljevaju od epilepsije (ZIMMERMAN i sur., 2009, MONTEIRO i sur., 2012, ERLLEN i sur., 2020), dok se visoki postotak malteških psića može objasniti njihovom velikom popularnošću, a križanci su u svim radovima najzastupljeniji budući da su u sveukupnoj populaciji pasa i najčešći.

Mužjaci su u ovom istraživanju bili zastupljeni sa 62,2%, a ženke sa 37,8%. Veći omjer mužjaka je zabilježen i u drugim istraživanjima, ali je također i ustanovljena veća zastupljenost kastriranih jedinki u populaciji ženki (ZIMMERMAN i sur., 2009, ERLLEN i sur., 2020, CAGNOTTI i sur., 2020). Navedeno se može objasniti činjenicom da vlasnici češće kastriraju ženke nego mužjake.

Prosječna dob kod pojave prvog napadaja je iznosila  $51,8 \pm 6,9$  mjeseci, a slična dob je utvrđena i od strane FENTEM i sur., 2021, gdje je iznosila 54 mjeseca. Prosječna tjelesna masa pasa zabilježena u ovom istraživanju bila je  $20,7 \pm 2,6$  kg, što je slično podacima iz istraživanja ERLLEN i suradnika (2020.).

U ovom istraživanju 58,2% pasa je bilo u intervalu očekivane pojave idiopatske epilepsije (1-5 godina starosti), dok ih je 10,7% bilo mlađe od 1 godine, a 31,1% je bilo starije od 5 godina, što ide u korist činjenici da idiopatska epilepsija ne smije biti zanemarena dijagnoza u skupini pasa starijih od 5 godina.

U istraživanju MONTEIRO i sur., (2012) epilepsijski status se pojavio u 2,5%, rojevi napadaja u 41%, dok je samo 5% pasa imalo epizode epilepsijskog statusa i rojeva napadaja. Ti podaci se razlikuju od rezultata ovog istraživanja, u kojem je utvrđena pojavnost epilepsijskog statusa u 5,8% pasa, rojeva napadaja u 49,5% te pojava epilepsijskog statusa i rojeva napadaja u 23,3% pasa. Visoka pojavnost pasa sa rojevima napadaja i epilepsijskim statusom u ovom istraživanju može se objasniti činjenicom da je Klinika za unutarnje bolesti referentna klinika sa povećanim

udjelom kompliciranih slučajeva, što se kod epilepsije manifestira sa učestalim napadajima, tj. rojevima napadaja te epilepsijskim statusom.

Podaci o broju hospitalizacija su posljedica velike zastupljenosti pasa sa pojavama epilepsijskog statusa i rojeva napadaja budući da su to hitna stanja koja obično alarmiraju vlasnike, a podaci o vremenu provedenom na klinici sugeriraju da je većina tih napadaja dobro reagirala na terapiju te rezultirala kraćim boravkom na klinici. Prosječni broj dana na klinici tijekom hospitalizacije iznosio je  $2,05 \pm 0,38$  dana, a slične podatke su dobili i FENTEM i sur. (2021.) u čijoj je studiji prosječan broj dana tijekom hospitalizacije iznosio 3 dana. Uzimajući u obzir postotak hospitalizacija pasa sa pojavom epilepsijskog statusa i rojeva napadaja (79,2%), samo epilepsijskog statusa (50%) te samo rojeva napadaja (39,2%) za razliku od pasa kod kojih nisu zabilježeni rojevi napadaja ni epilepsijski status (4,5%), može se zaključiti da istovremena pojava epilepsijskog statusa i rojeva napadaja predisponira pacijenta na veći broj i češće hospitalizacije.

Tijekom hospitalizacije benzodiazepini (u obliku bolusa) su korišteni kao dio terapije u 73,7% slučajeva, od toga su u 25% slučajeva bili jedina terapija dostatna za suzbijanje napadaja. Fenobarbiton je korišten u 65,8% slučajeva kao dio terapije, a u 6,6% slučajeva je bio jedina terapija. CRI midazolama je korišten u 38,2 % slučajeva, a CRI diazepama u samo 3,9%. Levetiracetam je kao dio terapije korišten u 34,2%, a propofol u 6,6% slučajeva. FENTEM i sur. (2021) su u svojoj studiji dobili slične rezultate - benzodiazepini su najčešće korišteni u 96% slučajeva, fenobarbiton u 75,8% slučajeva, CRI diazepama ili midazolama u 25% slučajeva, ali je levetiracetam korišten u 51,6% slučajeva, a propofol u 52,4%, što je značajno više nego u našem istraživanju. Značajno niža zastupljenost korištenja propofola u našem istraživanju se može objasniti činjenicom da takvi pacijenti moraju biti pod stalnim nadzorom jer su u opasnosti nastanka apneje a ustroj noćnih dežurstava na Veterinarskom fakultetu nažalost još uvijek ne omogućuje konstantni nadzor svakog pacijenta u propofolskoj anesteziji (zbog fizički odvojenih stacionara na svakoj Klinici).

U istom istraživanju od strane FENTEM i suradnika (2021) je utvrđeno da je tijekom stabilizacije epilepsijskog statusa korišten 1 antiepileptik u 12,1% slučajeva, 2 u 29 %, 3 u 34,6%, 4 u 22,5% i 5 antiepileptika u 3,2% slučajeva. U našem istraživanju je 1 antiepileptik bio korišten u 31,6% slučajeva, 2 u 23,7%, 3 u 15,8%, 4 u 21% te 5 u 2,6%. Pojedine razlike u broju korištenih lijekova se mogu objasniti time što je u našem istraživanju stabilizacija bila

provedena i na pacijentima sa rojevima napadaja i epileptičkim statusom, te je stoga češće bio dovoljan samo 1 antiepileptik za zaustavljanje napadaja.

Fenobarbiton je bio najčešće korišten antiepileptik tijekom kronične terapije pacijenata u ovom istraživanju te je u 62,1% pacijenata korišten kao monoterapija, dok je u preostalim slučajevima korišten u sklopu politerapije. Prema ACVIM preporukama za korištenje antiepileptika fenobarbiton ima najvišu oznaku i smatra se prvim lijekom izbora jer smanjuje učestalost napadaja u 60-93% pasa sa idiopatskom epilepsijom kada su njegove serumske koncentracije unutar terapijskog raspona (PODELL i sur., 2016, BHATTI i sur., 2015). Shodno navedenom, zastupljenost fenobarbitona kod većine pacijenata je očekivana.

Najčešće korištena kombinacija lijekova u politerapiji bila je kombinacija fenobarbitona i levetiracetama (22,3%), zatim fenobarbiton, levetiracetam i KBr (6,8%) dok je kombinacija fenobarbitona i KBr korištena u samo 3,9% pacijenata. Kalijev bromid ima sinergistički učinak sa fenobarbitonom pa se najčešće koristi kao dodatni lijek u slučajevima kada monoterapija fenobarbitonom ne daje zadovoljavajuće rezultate, a levetiracetam se najčešće koristi kao dodatna terapija kod pacijenata sa refraktornom epilepsijom koji su već na terapiji fenobarbitalom ili kalijevim bromidom (BHATTI i sur., 2015, RIVIERE i PAPICH, 2018). Prema ACVIM-u i levetiracetam i KBr imaju oznaku B kao dodatna terapija što označava umjerene preporuke i da će vjerojatno biti učinkoviti u terapiji (PODELL i sur., 2016), čime je njihova zastupljenost u terapiji opravdana.

U ovom istraživanju je u 50,9% pasa sa rojevima napadaja te u 41,7% pasa sa pojavom rojeva napadaja i epileptičkog statusa korištena kombinirana terapija, dok je taj broj bio značajno niži kod pasa sa pojavom epileptičkog statusa (16,7%) i pasa u kojih se nisu javili ni rojevi napadaja ni epileptički status (9,1%). Takvi rezultati su možda posljedica slabijeg toleriranja učestalih napadaja od strane vlasnika pa ih i češće prijavljuju veterinarima, što onda rezultira uvođenjem novih lijekova u pokušaju smanjenja učestalosti pojave rojeva napadaja i epileptičkog statusa.

Zabilježene su prosječne početne doze terapije fenobarbitonom od  $1,98 \pm 0,14$  mg/kg, a zadnje zabilježene su iznosile  $3,39 \pm 0,31$  mg/kg. Također, treba napomenuti da su psi sa rojevima napadaja u prosjeku imali više konačne doze ( $3,72 \pm 0,46$  mg/kg), dok su kod pasa bez pojave rojeva napadaja i epileptičkog statusa te u onih samo sa pojavom epileptičkog statusa one bile niže ( $2,7 \pm 0,6$  mg/kg;  $2,6 \pm 0,68$  mg/kg). Preporučene početne doze fenobarbitona iznose 2.5-

3 mg/kg, sa korekcijom po potrebi do 6-8 mg/kg, ovisno o kontroli napadaja i eventualnim nuspojavama (RIVIERE i PAPICH, 2018).

Prema navodima iz literature terapijski raspon fenobarbitona iznosi 15–40 mg/l, ali se smatra da su koncentracije u rasponu od 25 mg/l do 30 mg/l potrebne za optimalnu kontrolu napadaja (BHATTI i sur., 2015). Prosječne koncentracije fenobarbitona u istraživanoj populaciji bile su unutar terapijskog raspona ( $19,4 \pm 0,91$  mg/l), ali ne unutar preporučenog raspona potrebnog za optimalnu kontrolu napadaja. Uzimajući u obzir da su i doze fenobarbitona korištene u terapiji bile niže, očekivano je i da serumske koncentracije fenobarbitona prate taj trend te nisu prvi višem kraju terapijske širine. Iz navedenog bi se dalo bi se zaključiti da je kontrola napadaja provedena pri nižim dozama i nižim koncentracijama fenobarbitona, posebice kod pasa bez pojave rojeva napadaja i epileptičkog statusa, kod kojih je prosječna koncentracija bila najniža -  $17,4 \pm 1,95$  mg/l. Zanimljivo je da su doze fenobarbitona korištene kod pasa sa pojavom epileptičkog statusa bile najniže ( $2,6 \pm 0,68$  mg/kg), ali su prosječne koncentracije u toj skupini pasa bile  $19,9 \pm 4,1$  mg/l, što je slično skupini pasa sa rojevima napadaja ( $20,4 \pm 1,29$  mg/l), ali su oni imali i najviše zabilježene doze ( $3,72 \pm 0,46$  mg/kg).

U ovom istraživanju smrtni ishod je zabilježen u 13,6% pasa, a najveći broj pasa je eutanaziran iz razloga povezanih sa epilepsijom (7,8%), što je vjerojatno posljedica velikog broja pasa sa rojevima napadaja i epileptičkim statusom, koje vlasnici slabije toleriraju što utječe na njihovu percepciju ljubimčeve kvalitete života. Treba napomenuti da bi taj broj potencijalno mogao biti i veći, ali za neke pacijente je ishod bio nepoznat budući da nisu došli na kontrole nakon nekog vremena te postoji mogućnost da su uginuli/eutanazirani ili su nastavili terapiju u privatnim ambulancama.

Prosječno preživljavanje u istraživanoj populaciji iznosilo je  $8,86 \pm 1,99$  godina, a prosječno preživljavanje nakon 1. napadaja iznosilo je  $28,14 \pm 14,47$  mjeseci. ZIMMERMAN i sur., (2009) su u svojem istraživanju utvrdili prosječno preživljavanje od 10,2 godine, dok su BERENDT i sur., (2007) utvrdili preživljavanje od 7 godina, te prosječno preživljavanje nakon 1. pojave napadaja od 2,3 godine ( $27,6$  mjeseci), što odgovara rezultatima dobivenima u ovom istraživanju.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Epileptički status je jedno od najčešćih neuroloških hitnih stanja u pasa.
2. Od epilepsije češće oboljevaju čistokrvni psi, poglavito labrador retriever i zlatni retriever.
3. Epilepsija se najčešće javlja u pasa starosti 1-5 godina te pasa srednje do veće tjelesne mase.
4. Mužjaci češće oboljevaju, ali su kastrirane ženke zastupljenije nego kastrirani mužjaci.
5. Rojevi napadaja bili su najčešća klinička manifestacija epilepsije u pasa.
6. Pojava epileptičkog statusa i rojeva napadaja predisponira pacijenta na češće i brojnije hospitalizacije.
7. Najčešće korišteni lijekovi u stabilizaciji pacijenata su benzodiazepini, fenobarbiton i levetiracetam te je najčešće bio dostatan samo jedan antiepileptik za zaustavljanje napadaja.
8. Tijekom kronične terapije epilepsije najčešće se koristi fenobarbiton te kombinacija fenobarbitona i levetiracetama.
9. Psi sa pojavom rojeva napadaja i epileptičkog statusa su češće na kombiniranoj terapiji.
10. Psi sa rojevima napadaja u prosjeku zahtijevaju veće doze fenobarbitona.
11. Kontrola napadaja je provedena pri nižim dozama i nižim koncentracijama fenobarbitona te su oni bili niži od prosjeka kod pasa bez pojave epileptičkog statusa i rojeva napadaja.
12. Najčešći razlog smrti je bila eutanazija zbog razloga povezanih sa epilepsijom.
13. Prosječno preživljavanje pasa sa epilepsijom je 8,9 godina, a prosječno preživljavanje nakon 1. napadaja je 2,3 godine.

## 7. POPIS LITERATURE

1. BARNES HELLER, H. L. (2020): Update on Anticonvulsant Therapy in the Emergent Small Animal Patient. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 50(6):1423-1431.
2. BELLUMORI, T. P., FAMULA, T. R., BANNASCH, D. L., BELANGER, J. M., OBERBAUER, A. M. (2013): Prevalence of inherited disorders among mixed-breed and purebred dogs: 27,254 cases (1995-2010). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 242(11):1549-1555.
3. BERENDT, M., GREDAL, H., ERSBØLL, A.K., ALVING, J. (2007): Premature death, risk factors, and life patterns in dogs with epilepsy. *J. Vet. Intern. Med.* 21(4), 754–759.
4. BERENDT, M., FARQUHAR, R. G., MANDIGERS, P. J., PAKOZDY, A., BHATTI, S. F., DE RISIO, L., FISCHER, A., LONG, S., MATIASEK K., MUÑANA, K., PATTERSON, E. E., PENDERIS, J., PLATT, S., PODELL, M., POTSCSKA, H., PUMAROLA, M. B., RUSBRIDGE, C., STEIN, V. M., TIPOL, A., VOLK, H. A. (2015), International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet. Res.* 11:182.
5. BHATTI, S. F., DE RISIO, L., MUÑANA, K., PENDERIS, J., STEIN, V. M., TIPOLD, A., BERENDT, M., FARQUHAR, R. G., FISCHER, A., LONG, S., LÖSCHER, W., MANDIGERS, P. J., MATIASEK, K., PAKOZDY, A., PATTERSON, E. E., PLATT, S., PODELL, M., POTSCSKA, H., RUSBRIDGE, C., VOLK, H. A. (2015): International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Vet. Res.* 11:176.
6. BLADES GOLUBOVIC, B. S., ROSSMEISL JR., H. (2017a), Status epilepticus in dogs and cats, part 1: etiopathogenesis, epidemiology, and diagnosis. *J. of Vet. Emerg. Crit. Care*, 27: 278-287.
7. BLADES GOLUBOVIC, S., ROSSMEISL JR., J. H. (2017b): Status epilepticus in dogs and cats, part 2: treatment, monitoring, and prognosis. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 27(3):288-300.
8. BRAUER, C., JAMBROSZYK, M., TIPOLD, A. (2011): Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: A retrospective study of 96 cases. *Vet. J.* 187(2):272-5.



9. BRAY, K. Y., MARIANI, C. L., EARLY, P. J., MUÑANA, K. R., OLBY, N. J. (2021): Continuous rate infusion of midazolam as emergent treatment for seizures in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 35(1):388-396.
10. CAGNOTTI, G., FERRINI, S., ALA, U., BELLINO, C., CORON, C., DAPPIANO, E., DI MURO, G., IULINI, B., PEPE, I., RONCONE, S., D'ANGELO, A. (2020): Analysis of Early Assessable Risk Factors for Poor Outcome in Dogs With Cluster Seizures and Status Epilepticus. *Front. Vet. Sci.* 7, 575551.
11. CHARALAMBOUS, M., BRODBELT, D., VOLK, H. A. (2014): Treatment in canine epilepsy-a systematic review. *BMC Vet. Res.* 10:257.
12. CHARALAMBOUS, M., BHATTI, S., VAN HAM, L., PLATT, S., JEFFERY, N. D., TIPOLD, A., SIEDENBURG, J., VOLK, H. A., HASEGAWA, D., GALLUCI, A., GANDINI, G., MUSTEATA, M., IVES, E., VANHAESEBROUCK, A. E. (2017): Intranasal Midazolam versus Rectal Diazepam for the Management of Canine Status Epilepticus: A Multicenter Randomized Parallel-Group Clinical Trial. *J. Vet. Intern. Med.* 31(4):1149-1158.
13. CHUNG, J. Y., HWANG, C. Y., CHAE, J. S., AHN J. O., KIM, T. H., SEO, K. W., LEE, S. Y., TOUN, H. Y. (2012): Zonisamide monotherapy for idiopathic epilepsy in dogs. *N. Z. Vet. J.* 60(6):357-359.
14. DE RISIO, L., BHATTI, S., MUÑANA, K., PENDERIS, J., STEIN, V., TIPOLD, A., BERENDT, M., FARQUHAR, R., FISCHER, A., LONG, S., MANDIGERS, P. J., MATIASEK, K., PACKER, R. M., PAKOZDY, A., PATTERSON, N., PLATT, S., PODELL, M., POTSCHKA, H., BATLLE, M. P., RUSBRIDGE, C., VOLK, H. A. (2015): International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Vet Res.* 11:148.
15. DEWEY, C. W., GUILIANO, R., BOOTHE, D. M., BERG, J. M., KORTZ, G. D., JOSEPH, R. J., BUDSBERG, S. C. (2004): Zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 40(4):285-291.
16. EKENSTEDT, K. J., OBERBAUER, A. M. (2013): Inherited epilepsy in dogs. *Top Comp. Anim. Med.* 28(2):51-58.
17. ERLÉN, A., POTSCHKA, H., VOLK, H. A., SAUTER-LOUIS, C., O'NEILL, D.G. (2020): Seizures in dogs under primary veterinary care in the United Kingdom: Etiology, diagnostic testing, and clinical management. *J. Vet. Intern. Med.* 34: 2525– 2535.

18. FENTEM, R., DE STEFANI, A., QUINTANA, R. G., ALCOVERRO, E., JONES, G., AMENGUAL-BATLE, P., GONÇALVES, R. (2022): Risk factors associated with short-term mortality and recurrence of status epilepticus in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 36(2), 656–662.
19. FREDSSØ, N., TOFT, N., SABERS, A., BERENDT, M. (2017): A prospective observational longitudinal study of new-onset seizures and newly diagnosed epilepsy in dogs. *BMC Vet. Res.* 13(1):54.
20. GILBERT, S. E., CARDY, T. J., BERTRAM, S., TAYLOR-BROWN, F. (2021): Diagnostic utility of cerebrospinal fluid analysis in dogs with suspected idiopathic epilepsy. *Aust. Vet. J.* 99(1-2):1-5.
21. HALEY, A., PLATT, R. S. (2012): Status epilepticus. U: *Small Animal Neurological Emergencies.* (Platt, R. S., Garosi, L. S., Eds), 1st Edition, Manson Publishing Ltd., The Veterinary Press, London, pp. 417-432.
22. HALL, R., LABRUYERE, J., VOLK, H., CARDY, T. J. (2020): Estimation of the prevalence of idiopathic epilepsy and structural epilepsy in a general population of 900 dogs undergoing MRI for epileptic seizures. *Vet. Rec.* 2020 187(10):e89.
23. HESKE, L., NØDTVEDT, A., JÄDERLUND, K. H., BERENDT, M., EGENVALL, A. (2014): A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: incidence, mortality and survival after diagnosis. *Vet. J.* 202(3):471-476.
24. HÜLSMEYER, V.-I., FISHER, A., MANDIGERS, P. J. J., DE RISIO, L., BERENDT, M., RUSBRIDGE, C., BHATTI, S. F., PAKOZDY, A., PATTERSON, E. E., PLATT, S., PACKER, R. M. A., VOLK, H. A. (2015): International veterinary epilepsy task force current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC Vet. Res.* 11:175.
25. JAGGY, A., BERNARDINI, M. (1998): Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings. *J. Small Anim. Pract.* 39(1):23-29.
26. LORENZ, M. D., COATES J. R., KENT M. (2011): Seizures, Narcolepsy, and Cataplexy. U: *Handbook of Veterinary Neurology.*, 5th Edition, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 388-406.
27. MELAND, T., CARRERA-JUSTIZ, S. (2018): A Review: Emergency Management of Dogs With Suspected Epileptic Seizures. *Top Companion Anim. Med.* 33(1):17-20.

28. MOORE, S. A., MUÑANA, K. R., PAPICH, M. G., NETTIFEE-OSBORNE, J. A. (2011): The pharmacokinetics of levetiracetam in healthy dogs concurrently receiving phenobarbital. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 34(1):31-34.
29. MUÑANA, K. R. (2013): Management of refractory epilepsy. *Top. Companion Anim. Med.* 28(2):67-71.
30. NEBLER, J., RUNDFELDT, C., LÖSCHER, W., KOSTIC, D., KEEFE, T., TIPOLD, A. (2017): Clinical evaluation of a combination therapy of imepitoin with phenobarbital in dogs with refractory idiopathic epilepsy. *BMC Vet. Res.* 13(1):33.
31. PACKER, R. M., NYE, G., PORTER, S. E., VOLK, H. A. (2015): Assessment into the usage of levetiracetam in a canine epilepsy clinic. *BMC Vet. Res.* 11:25.
32. PAPICH, M. G. (2018): Anticonvulsant Drugs. U: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (Riviere, J. E., Papich, M. G., Eds), 10th Edition, Wiley Blackwell, Hoboken, pp. 395-415.
33. PATTERSON, E. E. (2014): Status epilepticus and cluster seizures. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 44(6):1103-1112.
34. PODELL, M. (2014): Seizures. U: *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology* (Platt, S. R., Olby, N. J., Eds), 4th Edition, BSAVA, Gloucester, pp. 117-135.
35. PODELL, M., FENNER, W. R., POWERS, W. R. (1995): Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 206(11):1721-1728.
36. PODELL, M., VOLK, H. A., BERENDT, M., LÖSCHER, W., MUÑANA, K., PATTERSON, E. E., PLATT, S. R. (2016): 2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 30(2): 477–490.
37. SAITO, M., MUÑANA, K. R., SHARP, N. J., OLBY, N. J. (2001): 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). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 219(5):618-623.
38. THOMAS, W. B., DEWEY, C. W. (2016): Seizures and Narcolepsy. U: *Practical Guide to Canine and Feline Neurology*. (Dewey, C. W., Da Costa, R. C., Eds.), 3rd Edition, Wiley Blackwell, Chichester, Hoboken, pp. 249-262.

39. TIPOLD, A., KEEFE, T. J., LÖSCHER, W., RUNDFELDT, C., DE VRIES, F. (2015): Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 38(2):160-168.
40. VOLK, H. A., MATIASEK, L. A., LUJÁN FELIU-PASCUAL, S. R., CHANDLER, K. E. (2008): The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmaco-resistant epileptic dogs. *Vet. J.* 176(3):310-319.
41. ZIMMERMANN, R., HÜLSMEYER, V.-I., SAUTER-LOUIS, C., FISCHER, A. (2009): Status Epilepticus and Epileptic Seizures in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 23: 970-976.

### **Terapija epileptičkog statusa u pasa**

Epileptički status je jedno od najčešćih neuroloških stanja u veterinarskoj medicini koje zahtjeva promptnu intervenciju. Sličnost napadaja s nekim drugim poremećajima može otežati dijagnostiku, ali postoje određene značajke pomoću kojih se ta stanja mogu razlikovati od samog napadaja. Napadaji se po učestalosti i trajanju mogu podijeliti na pojedinačne, rojeve napadaja i epileptički status, a prema tipu na fokalne, generalizirane i fokalne koji progrediraju u generalizirane. Epilepsija se etiološki može podijeliti na idiopatsku (češća, s genetskom komponentom) i strukturnu (rijeđa, intrakranijalna patologija). Cilj ovog diplomskog rada bio je pretražiti arhivu "Vef. Protokola" Klinike za unutarnje bolesti u vremenskom razdoblju od 1. kolovoza 2017. do 1. kolovoza 2020. i utvrditi pojavnost rojeva napadaja i epileptičkog statusa, usporediti terapiju sa standardnim preporučenim postupcima te utvrditi uspješnost liječenja i ishod. U istraživanje su uključena 103 psa kojima je dijagnosticirana epilepsija. Većina pacijenta bila je između 1 i 5 godina starosti te su najčešće bili zabilježeni rojevi napadaja i to u 49,5% pacijenata. Najčešće korišteni antiepileptici tijekom stabilizacije pacijenata bili su benzodiazepini, fenobarbiton i levetiracetam, dok je u kroničnoj terapiji epilepsije najzastupljeniji bio fenobarbiton te kombinacija fenobarbitona i levetiracetama. U prosjeku su bile zabilježene niže korištene doze fenobarbitona u kroničnoj terapiji, posebice kod pasa bez pojave epileptičkog statusa i rojeva napadaja. Smrtni ishod je zabilježen u 13,6% pasa, s time da je najveći broj bio eutanaziran iz razloga povezanih s epilepsijom.

**Ključne riječi: epilepsija, epileptički status, rojevi napadaja, pas**

## 9. SUMMARY

### **Treatment of canine status epilepticus**

Status epilepticus is one of the most frequent neurological emergencies in veterinary medicine that requires prompt intervention. Similarities between seizures and some other conditions can make the diagnostics challenging, but there are some clinical features that can aid in making the distinctions between them. Depending on frequency and duration, seizures can be classified into individual seizures, cluster seizures and status epilepticus, and according to their type into focal, generalized and focal progressing to generalized. Based on etiology epilepsy is divided into idiopathic (the most common, with genetic component) and structural (intracranial pathology) form. The goal of this investigation was to search the „Vef. Protokol“ archive at the Clinic for Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb between August 1<sup>st</sup> 2017 and August 1<sup>st</sup> 2020 and to establish the occurrence of cluster seizures and status epilepticus, as well as to compare the therapy protocols with recommended standard procedures and determine the efficacy of treatment and the outcome. The investigated population comprised 103 dogs that were diagnosed with epilepsy. Most of the patients aged between 1 and 5 years. Cluster seizures were the most frequently recorded manifestation (49,5%). Most often used antiepileptic medications during patient stabilization were benzodiazepines, phenobarbitone and levetiracetam, while phenobarbitone and combination of phenobarbitone and levetiracetam were the most commonly used medications for chronic treatment of epilepsy. In average, during chronic therapy lower doses of phenobarbitone were used, especially in dogs without cluster seizures or status epilepticus. Fatal outcome was established in 13,6% of dogs, the majority of patients were euthanized due to epilepsy-associated reasons.

**Key words: epilepsy, status epilepticus, cluster seizures, dog**

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 29.12.1996. u Varaždinu. Osnovnu školu sam pohađala u Novom Marofu, nakon čega sam upisala 1. gimnaziju u Varaždinu. Maturirala sam 2015. godine nakon čega sam upisala Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom 2. godine studiranja sudjelovala sam u radu zbora „Ab ovo“, a 2018. godine sam počela volontirati na Klinici za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta, gdje sam volontirala do kraja studija. Tijekom studiranja pohađala sam nekoliko veterinarskih kongresa i sudjelovala u "Danima otvorenih vrata" Veterinarskog fakulteta.

Stručnu praksu odradila sam u veterinarskoj ambulanti „Dr. Pezo“ u Zagrebu.