

## Oral antiepileptic drugs for cats

Literature review

Pákozdy Ákos<sup>1\*</sup>  
Mikscha Ramona<sup>1</sup>  
Jerzsele Ákos<sup>2</sup>

Á. Pákozdy<sup>1\*</sup>  
R. Mikscha<sup>1</sup>  
Á. Jerzsele<sup>2</sup>

1. Universitätsklinik für Kleintiere,  
Department für Kleintiere und  
Pferde, der Veterinärmedizinischen  
Universität  
Wien

\* e-mail:  
akos.pakozdy@vetmeduni.ac.at

2. Állatorvostudományi Egyetem  
Gyógyszertani és Méregtani Tanszék  
H-1078 Budapest, István u. 2.

# Szájon át adható antiepileptikumok macskák részére

## Irodalmi összefoglaló

### ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők jelen tanulmányukban bemutatják és kritikusan megvizsgálják a szakirodalomban fellelhető, macskában használatos antiepileptikumokat. Jelenleg 15 szer használatára vannak adatok, amelyeket ajánlott, feltételesen ajánlott és nem ajánlott kategóriákba soroltak. Ajánlott a fenobarbitál, a zonizamid és a levetiracetam. Feltételesen ajánlottak: kálium-bromid, diazepam, karbamazepin, propentofilin, taurin, gabapentin, pregabalin és a topiramát. A primidon, a fenitoin, az imepitoin és a valproát antiepilepsziás használata macskáknak nem ajánlott. A szerzők hangsúlyozzák, a témával kapcsolatos jelenlegi ismereteink gyenge bizonyítékokon alapulnak.

### SUMMARY

**Background:** Epilepsy is one of the most common diseases in feline neurology. Phenobarbital is the most frequently used anticonvulsant for feline epilepsy, but many other drugs have been already tested.

**Objectives:** The objective of the present work is to analyse peroral antiepileptic treatment options for cats, compare different drugs, regarding their efficacy, side effects and application frequency.

**Materials and Methods:** The encountered literature is critically concerning its strength for evidence (type and evidence of literature, and in case of studies, type, number of patients, observational period). Additionally, reference lists were used to find related records, respectively primary literature about feline epilepsy and diverse anticonvulsants.

**Results and Discussion:** Fifteen drugs are currently described in the literature against feline epilepsy. Regarding their pharmacokinetics, pharmacodynamics, side effects and clinical experience, the authors recommend phenobarbital, zonisamide, levetiracetam for clinical use in epileptic cats. The use of bromide, diazepam, carbamazepine, propentofylline, taurin, gabapentin, pregabalin and topiramate is conditionally recommended. Primidone, phenytoin and valproic acid are not recommended. The information about anti-epileptic therapy in cats is based on expert opinions, case reports (Class IV) and a small number of prospective and retrospective studies (class III). Not a single Class I or II study (placebo controlled, randomized, double blind trial), describing the clinical efficacy is available. Furthermore, the small number of cats, insufficient observation time, simultaneous administration of different anticonvulsive drugs and missing comparative studies cause an additional decrease of evidence. In conclusion, the treatment of epilepsy in cats is based only on weak evidence.

KISÁLLAT

Az epilepsziás megbetegedések kutyákban ismertén nem ritkák, de macskában is a gyakoribb idegrendszeri problémák közé tartoznak (74). Előfordulási gyakoriságukra nincsenek pontos adatok, különböző klinikák adatai alapján 0,5–3,5% közötti gyakoriság jellemző több klinika macskabetegeit vizsgálva (50, 65).

**Az epilepsziás megbetegedések macskában is a gyakoribb idegrendszeri problémák közé tartoznak**

**Bizonyos esetekben akár már egyetlen epilepsziás roham után is ajánlatos megkezdeni a kezelést**

Összefoglaljuk az elérhető irodalmi adatokat macskák szájon át történő epilepsziaellenes kezelését illetően. Ezek alapján felosztottuk az antiepileptikumokat macskák számára *ajánlható*, *feltételesen ajánlott* és *nem ajánlott* csoportokra.

Az első kérdés az, mikor kezdjük meg az epilepszia kezelését. Itt a legtöbb nemzetközi szakirodalom két fontos szempontot hangsúlyoz. Egyrészt egyetlen epilepsziás roham után nem ajánlják a többnyire hosszan tartó kezelést, csak ha a rohamok visszatérnek vagy *status epilepticus* fordul elő (53). A *status epilepticus* megjelölés 5 percnél hosszabb rohamállapotokra vonatkozik (2). Fontos kérdés: hány roham után kezdjük meg az antiepilepsziás kezelést? Van olyan szerző, aki már néhány roham után egy agresszív terápia megkezdését szorgalmazza (56). Egy korábbi vizsgálatunkban magunk is azt találtuk, hogy egy korai terápiás indulás a második roham után előnyös, hosszú távon jobb kimenettel jár, mint a kivárás (51). Egy tapasztalt brit neurológus szerint előnyös a kezelést mihamarabb elkezdni, hiszen kindlinghez hasonló jelenségek játszódhatnak le egy nem provokált roham esetén is, amely változások végül is a későbbi epilepsziás rohamoknak kedvező talajt teremtenek (60).

(Kindling: az a jelenség, amelynek során olyan neuronális elváltozások „gerjesztődnek” ismételt elektromos ingerlés hatására, amelyek későbbi epilepszia kialakulására teremtenek kedvező feltételeket, és a kísérleti állatok az ingerlési folyamat végeztével ingerlés nélkül is spontán epilepsziás rohamokat mutatnak.)

A következő esetekben javasolható a krónikus kezelés megkezdése (4, 60):

- A rohamok gyakrabban jelentkeznek, mint 6 havonta
- *Status epilepticus* (5 percnél hosszabb roham) jelentkezik
- Klaszter roham (24 órán belül több roham) fordul elő
- Súlyos vagy különösen hosszan tartó posztiktális tünetek vannak
- Interiktális periódus csökkenő hossza 3 periódus alapján

A terápiás cél a rohamok számának, hosszának és súlyosságának a csökkentése, ideális esetben a tartós rohammentesség elérése. Általában egy tartós, akár élethosszig tartó terápia szükséges.

Az irodalom keresésekor pubmed, ovid, google scholar és scopus keresőprogramokat használtunk. Következő kritériumok alapján: „epilepsy cat\*”, „feline Epilepsy”, „Epilepsie Katze”, „antiepileptic drug\* cat\*”, „idiopathic epilepsy cat\*”, „idiopathische Epilepsie Katze”, „seizure\* cat\*”, „therapy epileptic cat\*”, „Epilepsie Therapie Katze”.

A szakirodalom feldolgozása során azt is elemeztük, milyen meggyőzőek az irodalmi adatok, ill. milyen szintűek a bizonyítékok, amelyek a felhasználás mellett érvelnek. Ennek során tekintettel voltunk a vizsgálat módjára, az esetszámra és az utókövetés időtartamára. Itt a Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga (ILAE, International League Against Epilepsy) ajánlását vettük figyelembe, amely I-es és II-es, tehát a legmagasabb kategóriákba csak randomizált, placeboval összehasonlított, kettős vak vizsgálatokat sorol, ha az esetszám kellően magas. Megfigyelések (Open-Label-Study) a III-as, esetleírások és szakértői vélemények a leggyengébb, IV-es kategóriába kerültek besorolásra (25).

A macskák epilepsziájának per os kezelésére jelenleg az alábbi vegyületekkel kapcsolatban lelhetők fel szakirodalmi adatok és tapasztalatok.

**Módszeresen áttekintették a nemzetközi szakirodalmat**

**A fenobarbitál a macska epilepsiájának hosszú távú kezelésére gyakran alkalmazott gyógyszer**

### FENOBARBITÁL

A fenobarbitál (FB) a hosszú hatású barbiturátok közé tartozik, és az állatgyógyásban nyugtatóként, kombinációban altatásra és antiepileptikumként is alkalmazzák (29). A macska epilepsiájának hosszú távú kezelésére gyakran alkalmazott gyógyszer (15, 74).

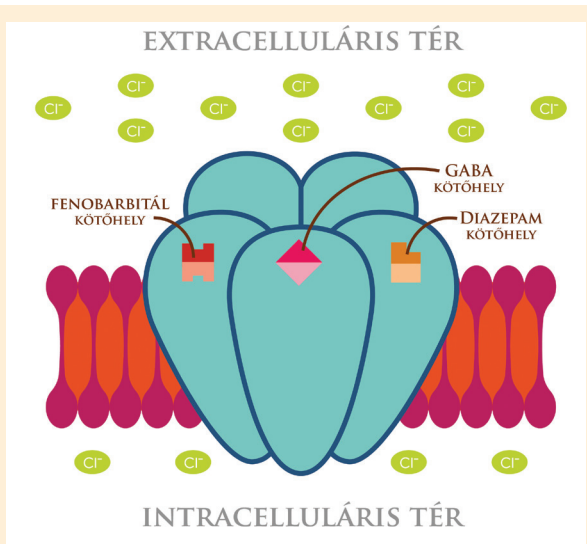
A FB antiepileptikus hatása több mechanizmuson alapul. A GABA (gamma-aminovajsav) receptorhoz való kötődésen keresztül gátlóhatás érvényesül. Ezt a hatást a FB a kloridion-csatornák hosszabb ideig tartó „nyitott állapotával” éri el, ami a kloridionok intracelluláris beáramlását és így neuronális hiperpolarizációt, tehát gátlást eredményez (1. ábra) (76). Egy másik vizsgálatban a preszinaptikus kalciumbeáramlás gátlását is kimutatták az idegi gátlás hátterében (29).

A FB szájon át történő felvételét követően macskákán gyorsan felszívódik. Egyszeri, 10 mg/kg FB adása után a vérben a csúcskoncentrációt 1–1,5 óra után éri el, majd mintegy 10 órás plateau (átlagosan 13,5 µg/ml) mérhető a szérumban. A felezési idő 76 óra (11). Rendszeres FB-adagolás (5 mg/kg napi egyszer) után a felezési idő 43,4 órára csökken. Ez lehet a májenzimek aktivitásnövekedésének következménye (12). A FB elsősorban a májban metabolizálódik, egyharmada azonban változatlanul távozik a vizelettel. Az adagolás megkezdését követően kb. 10 nap alatt alakul ki a stabil (steady state) plazmakoncentráció, tehát ekkor érdemes azt ellenőrizni (65).

A FB mellékhatásai macskán hasonlóak a kutyákon tapasztaltakhoz. Jellemzően szédáció, ataxia, parézis, polyphagia és hízás fordulnak elő, főleg az első hetekben (51, 56). Ha a plazmaszint tartósan 140 µmol/l (32 µg/ml) fölött van, akkor a szedatív hatás is állandósulhat, viszketés, akár hematológiai elváltozások (főleg neutropenia) jelentkezhetnek. Ritkán akár vérzékenység is kialakulhat thrombocytopenia miatt (56). Vérzékenységet leírtak alvadási faktorokra gyakorolt hatáson keresztül is, amely K-vitamin adásával kezelhető (70). Egyedi eseteket is leírtak étvágytalansággal, nyirokcsomó-megnagyobbodással, fekélyes

szájgyulladásal (1, 18). Általánosságban elmondható azonban, hogy a macskák jól tolerálják a FB-t, és a szokásos adagolás során ritkák a súlyos hematológiai és biokémiai elváltozások (51, 56). A májenzimek emelkedése korántsem olyan szembeötlő, mint kutyán, de ritkán és kis mértékben előfordul (51).

Saját vizsgálataink alapján az idiopátiás epilepsiának ítélt macskák ( $n = 36$ ) FB-kezelés során mintegy 50%-ban váltak tartósan rohammentessé. El kell mondanunk azonban azt is, hogy 20–30%-ban ezek az esetek rezisztensek voltak a barbiturátra, és az éves rohamszám meghaladta a 10-et (51). Egy másik vizsgálatban 30-ból 28 macska esetén a rohamszámcsökkenés 50% feletti volt FB-kezelés hatására. A teljes napi adag 1,5–8,6 mg/kg, a szérumszint 15–45 µg/ml között volt (22). A kezdő dózis macskánál 2,5 mg/kg naponta kétszer. Mintegy 2 héttel az indulás után érdemes a plazmaszintet ellenőrizni, célunk a 23–30 µg/ml FB-koncentráció elérése legyen (68), bár megjegyezzük, hogy macskán nagyok lehetnek az egyedi különbségek. Rendszeres használata a kontrollkutyákhoz hasonlóan javasolt, eleinte 3–6 havonta, állapottól függően, később évente. Macskák esetén is van vagy lehet bizonyos citokróm-P450 enzimindukció, de ez a kutyákhoz képest kevésbé kifejezett, így a folyamatos dóziszemeléssel nem kell számolni (6). Nem meglepő, hogy pl. a kortikoszteroidok (májenzimek indukciója) egyidejű alkalmazásakor a plazmaszint csökken, így ilyen esetekben nagyobb adag javasolható (56).



1. ÁBRA. A GABA-mediált kloridion-csatorna

FIGURE 1. GABA mediated chloride ion channel

**A kortikoszteroidok egyidejű alkalmazásakor a plazmaszint csökken, így ilyen esetekben nagyobb adag javasolható**

**A kálium-bromid hatása kloridion-csatornákon keresztül érvényesül, a bromidion hiperpolarizáló, tehát gátló hatást fejt ki**

**A kutyákhoz képest macskákban a mellékhatások gyakoribbak, többnyire légúti panaszok jelentkeznek**

**A diazepam megbízható és biztonságos vegyület status epilepticus kezelésére kutyáknál és macskáknál egyaránt**

### KÁLIUM-BROMID

A bromidion nátrium- vagy káliumionhoz kötötten (KBr, NaBr) használatos 30 mg/kg napi adagban (6) macskáknál. A kálium-bromid a gyakorlatban jóval elterjedtebb. Hatásmechanizmusának alapjaként feltételezhető, hogy a bromidion szedatív, és antiepileptikus hatása kloridion-csatornákon keresztül érvényesül, hiszen a bromidion ezen a csatornán átjut, így hiperpolarizáló, tehát gátló hatást fejt ki (5, 55). Ezen felül létezik bizonyos gátló szinapszist generáló hatása is (55, 80).

Szájon át adás után a KBr a bélből jól felszívódik, kiválasztása a vesén keresztül történik (80). Egy vizsgálat során 15 mg/kg kálium-bromidot adagoltak macskának szájon át, naponta kétszer. A maximális plazmakoncentráció 1,1 mg/ml, a felezési idő mintegy 10 nap volt, és az állandó szint 37 nap után alakult ki. Naponta kétszer 15 mg/kg kálium-bromidot adagolva 2 hét után már kialakult a hatékony plazmaszint (6). Ha gyors hatásra van szükség, akkor jóval nagyobb adaggal (kezdődózis az első napon: 450–600 mg/kg) való terápia is megfontolható (6).

A KBr kutyáknál igen biztonságos vegyület, macskáknál a mellékhatások gyakoribbak. Egy vizsgálatban napi 24,2 mg/kg KBr-adagolás után szedáció, polydipsia és hányás fordult elő. Macskáknál azonban köhögéssel, légúti tünetekkel is számolni kell, ami korlátozza felhasználását (6). Huszonhat kálium-bromiddal kezelt macskából 11-nél jelentkezett köhögés. A mellkas röntgenvizsgálata során bronchoalveoláris és peribronchiális elváltozások voltak láthatók, valamint a hörgőváladékban eozinofil és neutrofil granulocytás beszűrődés volt kimutatható, amely a KBr elhagyásával megszűnt, ezért az elváltozásokat reverzibilisnek értékelték (47), bár még hónapokkal a kezelés befejezése után is kimutathatók voltak (3). Egy másik vizsgálatban ( $n = 9$ ) az esetek kétharmadánál jelentkeztek a légúti tünetek, és csak az érintett macskák fele gyógyult meg a gyógyszerel hagyása után (79). A folyamat oktana tisztázatlan, vélhetően túlérzékenységi reakció, esetleg a kloridion-csatornák által mediált mukociliáris funkciózavar okozhatja (6, 33).

A bromidvegyületek farmakokinetikájára jellemző, hogy a FB-től eltérően a májban nem metabolizálódnak, a májat nem károsítják. Macskák antiepileptikus kezelésének hatékonyságát illetően van némi ellentmondás az irodalomban, leginkább azért, mert többnyire FB-vel kombinálva használták. Volk munkacsoportjának vizsgálatában 89%-ban volt eredményes a bromiddal történő kezelés (79). Felhasználásának gátja a gyakori és súlyos légúti panaszok megjelenése, emiatt csak egyéb szerekre rezisztens esetekben használandó (6, 16, 69, ).

### DIAZEPAM

A benzodiazepinek közül a diazepam, klonazepam, midazolam és lorazepam alkalmazása merülhet fel (16). A diazepamot az állatgyógyászatban elsősorban bódító és görcsoldó hatása miatt használják, jóllehet van bizonyos izomlazító és étvágyfokozó hatása is (9). A diazepam megbízható és biztonságos vegyület *status epilepticus* kezelésére kutyáknál és macskáknál egyaránt (54).

A benzodiazepinek hatásukat főleg a GABA-receptorokon fejtik ki, hasonlóan a FB-hoz, de míg utóbbi a kloridion-csatornák átjárhatóságának időtartamát növeli, a benzodiazepinek a csatornanyitás frekvenciáját emelik (76, 80).

Macskában *per os* felvételt követően a májba kerül, ahol döntő része metabolizálódik, és nordiazepammá, oxazepammá, temazepammá és dezmetil-diazepammá alakul (6, 13, 65). A diazepam felezési ideje macskáknál 15–20 óra, ami jóval hosszabb a kutyánál tapasztaltaknál (65).

Mellékhatásként leggyakrabban ataxia, szedáció, polyphagia és májkárosodás figyelhető meg (6). Ezekon kívül előfordulhat ernyedtség, és hirtelen megvonáskor remegés, fogyás, testhőmérséklet-emelkedése, rohamok jelentkezése

**Májkárosító hatása miatt macskában ritkán alkalmazzák**

(54, 80). A legsúlyosabb beszámítás alá macskáknál a diazepam májkárosító hatása esik. Egy vizsgálatban 11 macskából 8 fatális kimenetelű májkárosodást szenvedett pár nappal az 1–5 mg napi diazepamkezelést követően (9). A leírt elváltozások között szerepelt sárgaság, étvágytalanság, hányás, hypothermia, bágyadtság, exsiccosis, vérzékenység, májenzimek emelkedése, hypoglycaemia, hypoalbuminaemia, meghosszabbodott véralvadási idő és thrombocytopenia is. A szövettani vizsgálat epeérgyulladást és heveny májelhalást állapított meg (9, 30). Egy másik esetleírásban is feltehetően diazepam okozott hepatopathiát (36). Mindezekre tekintettel kell lenni a kockázat-haszon mérlegelésnél. FOLGER az említett fatális májkárosodást ritkának tartja, és nem zárja ki emiatt a diazepam hosszú távú használatát (23).

A diazepam régóta alkalmazott antiepileptikum macskán (65). Korábban a fenobarbitál után másodikként választandó szernek tekintették, ma a potenciális májkárosító hatás miatt inkább csak kivételes esetekben javasolható hosszú távra (6, 16, 69). Az adagolás szájon át 0,5–2,0 mg/kg 8 vagy 12 óránként. A szedáció elkerülésére lassan emelkedő adagban adandó. A kezelés ellenőrzésére a szérumban nordiazepamszintje alkalmas, ennek javasolt koncentrációja 200–500 ng/ml (54). Macskán nem alakul ki tolerancia, ezért sorozatos dózisemelésre nincs szükség (65). Hatékonysága megfelelő, egyik vizsgálatban a diazepammal kezelt macskák 40%-a rohammentessé vált (65). A májkárosodás korai felismerésére a májenzimek rendszeres mérését javasolják (9, 30, 54). Egyéb szerek, pl. a cimetidin a citokróm P-450 gátláson keresztül befolyásolhatják metabolizmusát, ezért együtt adásuk nem javasolt (9, 80). Az injekciós kiszűrés a vivőanyagok miatt tartósan nem alkalmazható: Heinz-testes anaemiát is okozhat (9).

### ZONISZAMID

A zonisamid (ZON) többféle mechanizmuson keresztül hat. Egyrészt a nátriumcsatornák, másrészt a kalciumcsatornák nyitását gátolja. Feltehetően befolyásolja még a dopaminerg és szerotoninerg neurotranszmissziót, gátolja a szén-sav-anhidratáz aktivitását, szabadgyökfogó, GABAerg és glutamát-antagonista is egyszerre (16, 35).

A ZON farmakokinetikája macskán jórészt egy 6 állaton végzett vizsgálaton alapul. Egyszeri szájon át adott dózist követően (10 mg/kg) a maximális plazmakoncentráció 4 órát követően 13,1 µg/ml, a felezési idő 33 óra volt. Az állandó plazmaszint mintegy 2 hetes kezelést követően alakult ki (28). A lebomlás a májban mikroszomális enzimekkel történik (48).

A mellékhatások felderítésére 6 macskát kezeltek 9 héten át 20 mg/kg szájon át adott zoniszamidval. Az esetek felében idegrendszeri (ataxia és fáradékonyság) és gyomor-bélrendszeri tünetek (étvágytalanság, hányás, hasmenés) jelentkeztek. A vérkép és biokémiai paraméterek nem mutattak eltérést. A mellékhatást mutató macskákban nagyobb ZON-plazmakoncentráció volt mérhető, mint a többi állatban, és elérte a humán neurotoxikus szintet. A 10 mg/kg per os adagolás 9 héten keresztül nem okozott mellékhatásokat (28). Intravénásan alkalmazva, a ZON 30 mg/kg és 60 mg/kg adagban hányást, nyálzást, ataxiát és elesettséget okozott (82).

A zonisamid esetében a napi egyszeri adagolás a hosszú felezési idő miatt feltehetően hatékony (69, 73). Az antiepileptikus hatás macskában kísérletesen, elektromos ingerrel indukált epilepszia esetében bizonyított. A generalizált rohamok ZON 60 mg/kg intravénás adásával parciálissá váltak, és az epileptikus elektromos aktivitás is mérséklődött (82). Egészséges macskáknak adagolva a hirtelen megvonást követően sem alakult ki status epilepticus (28). A ZON kombinációban is felhasználható ún. add-on kezelésben (16). Lebomlása FB hatására felgyorsulhat, így nagyobb adagokra lehet szükség (48, 54).

**A zonisamid macskákban ígéretes szernek látszik, de a mellékhatásokra oda kell figyelni**

**A levetiracetam összetett hatású szer, májelégtelenségben szenvedő betegeknél elsőként választandó**

**Biztonságos alkalmazhatósága, kifejezett hatékonysága és újszerű hatásmechanizmusa miatt ajánlott szer macskák epilepsziájának kezelésére**

### LEVETIRACETAM

A levetiracetam (LEV) egy új, a többiektől eltérő mechanizmussal ható antiepileptikum (7, 34). Az antiepilepsziás hatáson kívül feltételezik neuroprotektív és ún. „anti-kindling” hatását, ami az epilepszia súlyosbodása ellen hat (9, 74, 83).

Jelen ismereteink szerint a LEV a serkentő szinaptikus vezikulák (SV2A) befolyásolásán keresztül leginkább ott hat, ahol a legerősebb az excitáció (2. ábra). Ezen felül van bizonyos kalcium és közvetett GABA, ill. glicinagonista hatása is (40, 57).

A LEV *per os* felvétel után gyorsan és teljes mértékben felszívódik. A májban alig metabolizálódik, a vesén át ürül, albuminhoz való kötődése csekély (< 10%), más szerekkel nem lép interakcióba (34). Májelégtelenségben szenvedő betegeknél elsőként választandó szer (16). Egyszeri *per os* vagy intravénás alkalmazást követően (20 mg/kg) már 10 perc múlva hatékony koncentrációban van jelen a vérben, és ez mintegy 9 óráig keresztül fenn is marad. A terápiás plazmaszint a humán eredményekre támaszkodva feltehetően 5–45 µg/ml. A LEV felezési ideje mintegy 3 óra (7, 68).

A LEV egyszeri *per os* vagy intravénás adagolását követően (20 mg/kg) a nyálzáson kívül nem mutatkozott klinikai vagy hematológiai mellékhatás (7). Három hónapon keresztül tartó kezelés alatt (20 mg/kg 8 óránként) néhány esetben jelentkezett enyhe letargia, étvágytalanság, ami 2 hét után az adag csökkentése nélkül rendeződött (68).

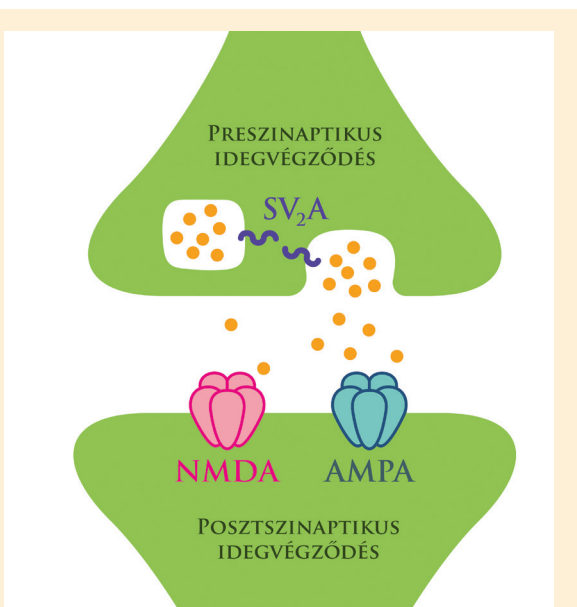
A LEV biztonságos alkalmazhatósága, kifejezett hatékonysága és újszerű hatásmechanizmusa miatt ajánlott szer macskák epilepsziájának kezelésére (7, 68). Rövid felezési ideje miatt azonban napi 4-szeri adagolás lenne ideális, ez azonban macskán szinte lehetetlen. Vannak adatok arra, hogy a vérbeli koncentráció csökkenése után is hatékony, így a napi 3-szori adagolás egy elfogadható kompromisszum (7, 74). Ha dózisemelés szükséges, az 10–20 mg/kg lépésekben történhet. A LEV a táplálék felvételétől függetlenül adható. Veseelégtelenségben a dózis csökkentése javasolt (68). A plazmakoncentráció állandó monitorozására nincs szükség az eddigi vizsgálatok tükrében, mert a hatás és a plazmaszint között gyenge a

korreláció, és biztonságos szerről van szó (16). Jól kombinálható FB-lal. Egy 12 állaton végzett vizsgálatban FB-rezisztens epilepsziás macskáknak adjuváltak naponta 3-szor LEV-t (20 mg/kg). Hét esetben jelentős javulás mutatkozott, közöttük 3 esetben rohammentességről számoltak be (68). Klaszterrohamok esetén vagy *status epilepticus*ban is alkalmazható LEV, ilyenkor a kezdeti dózis lehet nagyobb, 40–60 mg/kg *po.* vagy *iv.* (intravénásan 10 percen át, lassan adandó), majd 20 mg/kg 8 óránként, amíg 48 óra rohammentesen lezajlik (80). A LEV monoterápiában is használható (6). Legutóbbi adatok alapján a LEV hatékony az idős macskákon jelentkező mioklonusokban és mioklonussal induló epilepsziás görcsrohamok kezelésében (37).

### GABAPENTIN

A gabapentin (GP) antiepilepsziás hatása mellett fájdalomcsillapító, félelemcsökkentő és neuroprotektív hatása miatt is használatos. Több feltételezés is létezik hatásmechanizmusára. Jóllehet a GP egy GABÁhoz hasonló aminosav, nem GABA-agonista szer, mint azt korábban feltételezték. Hatását minden bizonnyal feszültségfüggő kalcium- és nátriumcsatornák gátlásán keresztül fejt ki, továbbá emeli a szerotoninszintet és gátolja a glutamátszintézist (10, 41, 72).

A GP felhasználásával kapcsolatban macskákon csak az elmúlt években születtek tapasztalatok. Hat egészséges



**2. ÁBRA.** A levetiracetam hatását SV2A gátlásán keresztül fejt ki

**FIGURE 2.** Levetiracetam inhibits the SV2A, and decrease excitation



**A gabapentin antiepilepsziás hatása mellett fájdalomcsillapító, félelemcsökkentő és neuroprotektív hatása miatt is használatos**

**A pregabalin egy GP-származék, hatását ahhoz hasonló módon fejti ki**

**A taurin egy aminosav, több korábbi vizsgálatban is epilepsziaellenes szerként viselkedett**

**A valproát emberben az elsőként választandó szerek közé tartozik, de használata macskáknál nem ajánlott**

macska 10 mg/kg GP po. adagolását követően a maximális plazmaszint 100 perc után kialakult, a felezési idő mintegy 3 óra volt (67). A GP és metabolitjai a vesén át választódnak ki (54).

Szisztematikus vizsgálat a GP toxicitását illetően nem áll rendelkezésre. A kutyákban tapasztaltakhoz hasonlatos hatások feltételezhetőek, tehát szedáció, ataxia és esetlegesen elhízás (74).

A GP dózisa empirikus alapokon nyugszik: 5-10 mg/kg 8 vagy 12 óránként (16). Az antiepilepsziás hatékonyságról macskán nincsenek megbízható adatok. OLBY sikeresnek, SMITH BAILEY és DEWEY ellenben kevésbé hatékonynak ítélte (46, 69).

### PREGABALIN

A pregabalin (PG) egy GP-származék, hatását ahhoz hasonló módon fejti ki. Macskában egyszeri 4 mg/kg po. felvételét követően a maximális plazmaszint mintegy 3 óra múlva alakul ki, felezési ideje 10 óra (8).

Kutyához hasonlóan ataxia és szedáció jelentkezhetnek (8, 54), de a krónikus kezelést illetően nincs hosszú távú használaton alapuló irodalmi adat.

A viszonylag hosszú felezési idő miatt (10 óra) napi kétszeri adagolás ajánlható. Az adagolás tekintetében 1-2 mg/kg naponta kétszer (8), mások a kutyában használatos adagot, 2-4 mg/kg naponta kétszer preferálják (80). A PG helye a macskák antiepilepsziás kezelésében még nem tisztázott. A farmakokinetikája alapján használata szóba jöhet macskák epilepsziájának kezelésére (71).

### TAURIN

A taurin egy aminosav, nem tartozik az antiepileptikumok közé, de több korábbi vizsgálatban is epilepsziaellenes szerként viselkedett. A taurin nem ismert módon gátolja az agyi elektromos kisüléseket, a szívglikozidok toxikus hatását ellensúlyozza, és az intracelluláris kalcium szabályozásban is szabályozó szerepet tölthet be (77). A taurin metabolizmusakor isethionsav keletkezik, amely tisztázatlan hatású ingerületátvivő folyamatokban, de minden bizonnyal nem játszik komoly szerepet az antiepilepsziás hatásban (21, 78).

Még igen nagy dózisokban (800 mg/kg, 1500 mg/macska) sem jelentkeznek mellékhatások. Egyedül minimális alvás közbeni EEG-elváltozásokat találtak macskán (77, 78).

Epilepsziás macskákban a kísérletes irodalomban többször is előfordul a taurin alkalmazása. Kobaltindukált epilepsziát vizsgálva VAN GELDER (1972) azt találta, hogy 100 mg/kg és 75 mg/kg adagban sc. alkalmazva jelentősen csökkent a rohamok száma és tartama (77). Bizonyos rohamfajták ellen azonban nem mutatott jó antiepilepsziás hatást. Amygdala kindlingben (általában az amygdala direkt elektromos ingerlésével kísérletileg epilepsziássá tett állatokat jelenti) se macskán, sem páviánban, sem patkányban nem védte ki a jelentkező epilepsziás aktivitást (83). Egy esetleírásban egy ismeretlen oktanú, de bizonyítottan epilepsziás macska kezelését közölték. A taurint sc. és szájon át alkalmazták (300 mg taurin naponta kétszer sc., majd 100 mg taurin po. kétszer naponta 1 hónapig). Ezzel a kezeléssel hétről hétre csökkent a rohamok száma, az EEG-elváltozások is mérséklődtek. A taurin elhagyása után a rohamok újra jelentkeztek (78).

### VALPROÁT

A valproát (VPA) a humán epileptológiában elsőként választandó szerek közé tartozik. Macskában egy kísérletes vizsgálat foglalkozik hatásával (52). A VPA a GABA hatását fokozza és a nátriumcsatornára gátló módon hat (24, 38, 42).

Per os felvételt követően macskában jól hasznosul (90%), 15-120 perc múlva mérhető a maximális plazmaszint. A májban bomlik le, felezési ideje mintegy 5 óra (6, 17).

Mellékhatásként szedációt, étvágycsökkenést, hányást és testtömeg-csökkenést, valamint a májenzimek emelkedését, alopeciát említ az irodalom (6, 17, 52, 84).

Terápiás plazmaszint eléréséhez nagy dózis (40 mg/kg feletti) vagy gyakori adagolás lenne szükséges, ami mellékhatások jelentkezését valószínűsítene. Emiatt használata macskáknál nem ajánlott (17).

#### KARBAMAZEPIN

A karbamazepin (KBZ) lényegében az antidepresszáns kutatás mellékterméke. Emberen nemcsak epilepsziában, de trigeminus neuralgiában és egy sor pszichiátriai kórképben is használatos (62). Elsősorban a nátriumcsatornákon fejt ki hatását, de valószínűleg az NMDA-receptorokra is hat (17, 24).

Macskában egyszeri KBZ 20 mg/kg, ill. tartós 10 mg/kg adagolást vizsgálták. A maximális plazmaszint 1–2 órán belül kialakult, jóllehet a plazmaszint viszonylag széles sávban változott (6–17,3 µg/ml). Felezési ideje mintegy 10 óra volt. A karbamazepin-epoxid, egy antiepileptikus metabolit már 15 perccel az adagolást követően kimutatható volt. Ennek felezési ideje valamivel hosszabb, kb. 12 óra (17).

A KBZ szájon át történő adását követően szedáció, hányás, mydriasis jelentkezett. Nagyobb (40 mg/kg) adagnál emellett ataxia, akkomodációs zavar és nyelészavar is előfordul. Tartósan adagolva (20 µg/ml szérum szint felett) tachypnoe és tudatvesztés lehetnek a súlyos mellékhatások (17).

Intravénásan 2,5–10 mg/kg adagban, EEG-vel kontrollált módon a rohamok időtartama csökkent (31). A hosszú felezési idő, a görcsoldó hatású metabolitja miatt akár alkalmas lehet macskák krónikus kezelésére, ilyenkor 10 mg/kg ajánlható naponta kétszer (17).

#### PRIMIDON

Hatásáért nagyrészt a belőle képződő fenobarbitál (FB) a felelős. Nem tisztázott, hogy a primidon maga, ill. egy másik metabolitja (fenil-etil-malonamid, FEM) mennyire segítik az antikonvulzív hatást (19).

A primidon (PRM) a májban alakul FB-vé és FEM-mé. A kutyával szemben nincs jelentős májenzim-indukció (61).

Egészséges macskáknak szájon át adagolva (20 mg/kg) 14 napig vizsgálták a hatását. Nem meglepő, hogy szedáció és ataxia jelentkezett. Az EEG és vérvizsgálat nem mutatott elváltozást. A szövettanilag igazolt cholangiohepatitis a kontrollokban is jelentkezett, így az nem feltétlenül PRM-hatás. A hosszabb kezelés és nagyobb adag esetleges májkárosító hatása (mint kutyában) nem tisztázott (61). Egy leírásban 50 mg/kg körüli PRM depressziót, anorexiát és fogyást okozott (63). Másik vizsgálatban PRM 50 mg/kg/nap adagban 3–4 hét alatt koagulopátiához vezetett (70).

SCHWARTZ-PORSCHÉ (1989) beszámolt kisebb dózisban hónapokon át tartó kezelésről, ahol 6-ból 2 macskabeteg rohammentessé vált, és további 2 javult (65). Ma legtöbbször használatát nem javasolják (6).

#### FENITOIN

Hatékony antiepileptikum, amely a humán gyógyászatban elsősorban mellékhatásai miatt mára háttérbe szorult. Főleg a nátriumcsatornák blokkolásával hat (6).

Metabolizmusa során meta- és para-hidroxi-fenitoin keletkezik, és erősen kötődik plazmafehérjékhez, így interakciókra hajlamos (6). Felezési ideje mintegy 24–108 óra (58).

A fenitoint 10 mg/kg po. 3 hétig adagolva apátia, ataxia és étvágytalanság jelentkezett (58). Mások is gyakori mellékhatásokról számolnak be: étvágytalanság, hányás, fogyás, nyálzás, májenzimek emelkedése, nyálzás, inzulingátlás, ADH-fel szabadulás (5, 65, 82).

*A karbamazepinnel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre klinikai tapasztalatok*

*A primidon hatásáért nagyrészt a belőle képződő fenobarbitál a felelős*

*A fenitoin a gyakori mellékhatások miatt macskák kezelésére nem ajánlott*



Macskakísérletekben 5–20 mg/kg fenitoin intravénás alkalmazását követően a rohamok rövidültek, és az EEG-n elsősorban a nagyfrekvenciájú aktivitások jelentősen lecsökkentek (31). Egy klinikai vizsgálatban 2 epilepsziás macska kapott diazepam mellé fenitoinkezelést. Az egyik beteg 6 hónapig rohammentessé vált, a másik beteg nem javult, viszont mellékhatások jelentkeztek (65). Egy másik vizsgálatban 15 mg/kg fenitoin nem csökkentette az epilepsziás EEG-aktivitást, de bizonyos rohammérséklő hatása volt (82). Egyes irodalmi helyek macskán toxikusnak minősítik (74).

### TOPIRAMAT

Topiramát (TPM) glutamát-receptorokon, Ca-csatornákon és GABA-receptorokon hat (54). Macskánál a TPM-ről nem áll rendelkezésre sem preklinikai, sem klinikai vizsgálat, kutyán felezési ideje mintegy 2–4 óra (74).

Nincs publikált vizsgálat mellékhatásaival kapcsolatban, de egy amerikai szerző szedációt és étvágytalanságot említ (54).

A TPM esetleg 12,5–25 mg naponta kétszer vagy háromszor alkalmazható, de nincs vele tapasztalat, így csak kivételesen ajánlható (54).

### PROPENTOFILLIN

A propentofillinnek nincs elsődleges antiepileptikus hatása (14). A keringés javításával lehet kedvező hatása epilepsziás betegeken.

A propentofillin egy xantinszármazék, adenzin-antagonista és foszfodiészteráz-gátló hatása is van. Az extracelluláris adenzinkoncentrációt és az intracelluláris cAMP-, cGMP-szintet növeli, és több mechanizmuson keresztül is neuroprotektív lehet (32). Farmakokinetikája és mellékhatásai macskán nem ismertek.

Idős kutyák kognitív zavaraira több országban is törzskönyvezett szer. Ilyen irányú hatása több állatkísérletből is levezethető (26, 66). Egy vizsgálatban ischémiás agykárosodás következményeit is csökkentette (14). A macskán történő antiepilepsziás alkalmazás egy brit neurológus tapasztalatán és ajánlásán alapul, adagja 5 mg/kg naponta kétszer (60).

### IMEPITOIN

Az imepitoin (IME) az első, kifejezetten kutyák számára fejlesztett antiepileptikum. Az 1990-es években emberi felhasználás céljából fejlesztették, de a dohányzás túlságosan nagy hatással volt a farmakokinetikájára, részben emiatt nem fejlesztették tovább (39). Több vizsgálat is bizonyította hatékonyságát kutyán, és 2013-ban törzskönyvezték a világ több országában (59, 75).

Macskákon antiepilepsziás hatása egyelőre nem vizsgált tulajdonság. Egy toxicitási vizsgálatban 30 egészséges macskán 30 napon át adagolva a kutyáénál jóval nagyobb 80 mg/kg adagban fogyást és szórványosan hányást figyeltek meg (20). Jelenleg meg nem áll rendelkezésre klinikai felhasználásról adat, de ilyen jellegű vizsgálatok a jövőben várhatóak.

### MEGVITATÁS

Az angol nyelvű szakirodalomban számos összefoglaló érhető el a macska epilepsziájának kezelése témakörében (43, 45, 49), de aktuális magyar nyelvű összefoglaló nem áll rendelkezésre. Az irodalmat áttekintve összesen 14 olyan szert találtunk, amelyet epilepszia indikációjával macskán már alkalmaztak, imepitoin esetén csak toxicitási vizsgálat áll rendelkezésre. Ezek többsége klasszikus antiepileptikum, de a propentofillin és a taurin nem tartoznak ide. A publikált adatok alapján a 15 szert beosztottuk ajánlható, feltételesen ajánlott és nem ajánlott csoportokra (1. táblázat). A szerek használatának tudnivalóit a 2. táblázatban foglaltuk össze.

*Az imepitoin az első, kifejezetten kutyák számára fejlesztett antiepileptikum, de hatását macskákon még nem vizsgálták*

**1. TÁBLÁZAT.** A macskaepilepszia kezelésére használt szerek, felezési idő, mellékhatások, ajánlás**TABLE 1.** Drugs for treatment of epileptic seizures in cats, elimination half life time, recommendation

Hatóanyag	Felezési idő	Mellékhatás	Macskának ajánlható
Fenobarbitál	76 óra, egyszeri adást követően 43 óra, rendszeres kezelést követően	szedáció, ataxia, PU/PD/PP, hányás, leukopenia, thrombocytopenia, vérzékenység, májenzimek enyhe emelkedése  nyirokcsomó-megnagyobbodás	ajánlott
Zoniszamid	33 óra	szedáció, ataxia, somnolencia, anorexia, hányás, hasmenés, nyálzás	ajánlott
Levetiracetam	3 óra	nyálzás, szedáció, étvágytalanság	ajánlott
Taurin	n. a.	nincs ismert mellékhatása	feltételesen ajánlott
Gabapentin	3 óra	n. a.	feltételesen ajánlott
Pregabalin	10 óra	n. a.	feltételesen ajánlott
Bromid	1–6 hét	szedáció, PU/PD, hányás, fogyás, köhögés, az alsó légutak megbetegedése	feltételesen ajánlott
Diazepam	15–20 óra	szedáció, ataxia, PP, hiperaktivitás, magatartásváltozás, izomrelaxáció, függőség, májkárosítás/májelhalás, ami halálos is lehet	feltételesen ajánlott
Karbamazepin	10 óra, rendszeres kezelést követően 10–25%os növekedés	hányás, mydriázis, szedáció, ataxia, akkomodációs zavar, nyelészavar	feltételesen ajánlott
Propentofillin	n. a.	n. a.	feltételesen ajánlott
Topiramát	n. a.	szedáció, étvágytalanság	feltételesen ajánlott
Primidon	7 óra	szedáció, ataxia, étvágytalanság, fogyás	nem ajánlott
Fenitoin	24–108 óra	szedáció, ataxia, étvágytalanság, hányás, fogyás, májenzimek emelkedése, nyálzás, inzulin- és ADH-gátlás, mydriázis, szapora légzés, izomrelaxáció	nem ajánlott
Valproát	5 óra	szedáció, étvágytalanság, fogyás, hányás, májenzimek emelkedése	nem ajánlott
Imepitoin	1–2,5 óra	nagy adagban fogyás, hányás	nem ajánlott

**AJÁNLOTT SZEREK**

**Fenobarbitál.** A legtöbb cikket a barbituráttal kapcsolatban találhatjuk. Jóllehet a cikkek gyenge evidenciájú kategóriába sorolhatóak, mégis macskaepilepsziában ez az elsőként választandó szer. Hatékony, olcsó, általában nem súlyosak a mellékhatások, és elegendő a napi kétszeri adagolás.

**Levetiracetam.** Az antiepilepsziás hatás jó, a mellékhatások enyhék. A napi háromszori adagolás szükségessége határt szab a felhasználásnak.

**Zoniszamid.** A jó antiepilepsziás hatás és a csekély mellékhatások a felhasználás mellett szólnak. A cikk első szerzőjének tapasztalata szerint az anorexia nem ritka. A napi kétszeri adagolás elég, sőt akár napi egy is elfogadható lehet, ami atraktív szerré teszi.

**2. TÁBLÁZAT.** A macskaepilepszia kezelésére használt szerek, adagolás, készítmény név, havi költség**TABLE 2.** Drugs for treatment of epileptic seizures in cats, dose, trade name, monthly costs

Hatóanyag	Adagolás*	Készítménynév (A.U.V. esetén az prioritást élvez)	Havi költség
Fenobarbitál	2,5 mg/kg napi 2x	Phenoleptil 12,5 mg tabletta A.U.V.	kb. 4000 Ft
Kálium-bromid	15 mg/kg napi 2x	Libromide 325 mg tabletta A.U.V. kutyáknak	kb. 2500 Ft
Diazepam	0,5 mg/kg napi 2x	Seduxen 5 mg tabletta	kb. 1000 Ft
Zonisamid	5 mg/kg napi 1x vagy 2x	Zonegran 25 mg kemény kapszula	Napi 1x 4500 Ft 2x 9000 Ft
Levetiracetam	10 mg/kg napi 3x	Keppra 100 mg/ml belsőleges oldat Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml belsőleges oldat Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml belsőleges oldat	kb 3000 Ft
Gabapentin	10 mg/kg napi 3x	Gordius 100 mg kapszula Neurontin 100 mg kapszula	2000–2500 Ft
Pregabalin	2 mg/kg napi 2x	Lyrica 75 mg kapszula NEM PRAKTIKUS	-
Karbamazepin	10 mg/kg napi 2x	Tegretol 100 mg/5 ml szuszpenzió	kb. 1000 Ft
Topiramát	12,5–25 mg/kg napi 2x	Topamax 100 mg tabletta	9500–19000 Ft
Propentofillin	5 mg/kg napi 2x	Karsivan 50 mg tabletta A.U.V. Vitofyllin 50 mg filmtabletta A.U.V.	3000–3500 Ft
Taurin	100 mg/állat napi 2x	Számos táplálékkiegészítő készítmény	kb. 600 Ft

\* Mivel macskán az epilepszia rendszerint heveny módon indul, célszerű a kezelést is gyorsan a kívánt adagban elkezdni akár a mellékhatások terhére is.

A kivárás vagy tört adaggal végzett kezelés (általában elfogadható 50%-os adaggal indulni) is megfelelő lehet abban az esetben, ha a rohamok gyakorisága nem kívánja meg a gyors és nagy gyógyszer szint elérését. A szedatív hatás az első 2–3 hét után jelentősen mérséklődik, és az ajánlott adagban LEV, PHB, ZON monoterápia esetén a legtöbb macska jól tolerálja a kezelést.

**FELTÉTELESEN AJÁNLOTT SZEREK**

**Gabapentin.** Hátránya, hogy 3-szor kell adagolni, megbízható vizsgálatokon alapuló tapasztalat nincs vele kapcsolatban.

**Pregabalin.** A napi kétszeri adagolás lehetősége potenciálisan alkalmas szerré teszi, de nincs vele még kellő tapasztalat. Használatát leginkább a fenyegető tüdőgyulladás limitálja. Kivételes esetekben, kontroll alatt bevethető.

**Diazepam.** Hatékony antiepileptikus szer, és a napi kétszeri adagolás lehetősége alkalmassá teszi macskák kezelésére. Potenciálisan súlyos májkárosodás miatt kivételes esetekben, kontroll alatt bevethető.

**Taurin.** Nincs klinikai tapasztalat vele kapcsolatban, de régebbi experimentális irodalmi adatokra támaszkodva hatékonysága és mellékhatás-mentessége miatt kiegészítő kezelésként mérlegelendő.

**Karbamazepin.** Elsősorban a mellékhatások szólnak használatára ellen, jóllehet kevés az adat.

**Propentofillin.** Nincs megbízható tapasztalat macskák antiepileptikus kezelésében. Kiegészítő kezelésként szóba jöhet.

**Topiramát.** Itt sincs megbízható tapasztalat, és a napi háromszori adagolás nem teszi érdekes szerré.

#### NEM AJÁNLOTT SZEREK

**Primidon.** Nincs megbízható tapasztalat vele kapcsolatban, nem látszik előnye a PHB-val szemben.

**Fenitoin, valproát.** Elsősorban a kis tapasztalat és a mellékhatások limitálják a felhasználásukat.

**Imepitoin.** Jelenleg még nem ajánlható, de ez feltehetőleg hamarosan változni fog.

A bizonyítékokon alapuló orvoslás kritériumait az ILAE elemezte antiepilepsziás szerek esetében. Az I és II-es kategóriába tartoznak a placebo-kontrollált, randomizált, kettősvak-vizsgálatok az esetszám és a megfigyelési idő függvényében. Open-label prospektív, retrospektív vizsgálatok a III-as kategóriába, esetleírások, szakvélemények a leggyengébb IV-es kategóriába tartoznak (25).

A macskaepilepszia kezelését illetően a legtöbb adat a leggyengébb (IV) kategóriába sorolható. Jólal kevesebb a III-as kategória. Placebo-kontrollált, random, kettősvak-vizsgálatok nincsenek a hatékonysággal kapcsolatban. A közelmúltban ilyen epilepsziás kutyákkal végzett vizsgálat leírása már megjelent (27, 44), macskán is előnyös lenne.

A vizsgálatba bevont állatok száma jelentős mértékben befolyásolja a vizsgálat erejét. Macskák antiepilepsziás kezelését illetően 4 vizsgálatba vontak be 25-nél (16, 36, 47) több állatot (22, 47, 51, 56). A vizsgálatok döntő többségében az esetszám 20 alatt van. További korlátozó tényező a megfigyelt időszak hossza, amely sok vizsgálatban csak néhány hónap, és ritkán 1 év feletti. Hosszan tartó vizsgálatokban visszatérő nehézség, hogy több gyógyszer egyidejű használata miatt az egyes szerekről csak bizonytalan következtetések vonhatóak le (51).

Az összehasonlító vizsgálatok hiánya miatt olyan típusú kérdésekre, hogy melyik szer a hatékonyabb, nem lehet bizonyossággal válaszolni. Ezek miatt az sem állítható nagy biztonsággal, hogy a FB hatékonyabb lenne, mint más szer. A klinikus szerzők a napi rutinban a FB- és LEV-kezelést részesítik előnyben, és nagy (50% körüli) a tartósan rohammentes macskák aránya. Mivel a lebenyi lokalizációhoz kötött (frontális, temporális, parietális stb.) elkülönítése még nem szerepel a macska-szakirodalomban, erre jelen cikkünkben külön nem térünk ki. A temporális lebeny epilepszia kezd elsőként külön entitássá válni, de egyelőre nincs külön ajánlás a szakirodalomban a kezelésére vonatkozóan.

A macska antiepilepsziás kezelésére vonatkozó irodalom áttekintése után lehet ajánlásokat érvekké alátámasztani, de egyértelmű, hogy alacsony szintű bizonyítékok állnak csak rendelkezésre.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetet mondanak DEMETER Zsuzsának a kiváló grafikai munkáért.

## IRODALOM

- BAHO, M. J. – HOSTUTLER, R. et al.: Suspected phenobarbital-induced pseudolymphoma in a cat. *J. of Am. Vet. Med. Assoc.*, 2011. 238. 353–355.
- BERENDT, M. – FARQUHAR, R. G. et al.: International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet. Res.*, 2015. 11. 182.
- BERTOLANI, C. – HERNADET, J. et al.: Bromide-associated lower airway disease: a retrospective study of seven cats. *J. Fel. Med. Surg.*, 2012. 14. 591–597.
- BHATTI, S. F. M. – DERISIO, L. et al.: International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: Medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Vet. Res.*, 2015. 11. 148.
- BOOTHE, D. M.: Anticonvulsant therapy in small animals. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.*, 1998. 28. 411–448.
- BOOTHE, D. M. – GEORGE, K. L. – COUCH, P.: Disposition and clinical use of bromide in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2002. 221. 1131–1135.
- CARNES, M. B. – AXLUND, T. W. – BOOTHE, D. M.: Pharmacokinetics of levetiracetam after oral and intravenous administration of a

- single dose to clinically normal cats. *Am. J. Vet. Res.*, 2011. 72. 1247–1252.
8. CAUTELA, M. A. – DEWEY, C. W. et al.: Pharmacokinetics of oral Pregabalin in cats after single dose administration. *J. Vet. Int. Med.*, 2010. 24. 739–740.
9. CENTER, S. A. – ELSTON, T. H. et al.: Fulminant hepatic failure associated with oral administration of diazepam in 11 cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1996. 209. 618–626.
10. CHENG, J. K. – CHIOU, L. C.: Mechanisms of the antinociceptive action of gabapentin. *J. Pharm. Sci.*, 2006. 100. 471–486.
11. COCHRANE, S. M. – BLACK, W. D. et al.: Pharmacokinetics of phenobarbital in the cat following intravenous and oral administration. *Can. J. Vet. Res.*, 1990. 54. 132–138.
12. COCHRANE, S. M. – PARENT, J. M. et al.: Pharmacokinetics of phenobarbital in the cat following multiple oral-administration. *Can. J. Vet. Res.*, 1990. 54. 309–312.
13. COTLER, S. – GUSTAFSON, J. H. – COLBURN, W. A.: Pharmacokinetics of Diazepam and Nordiazepam in the cat. *J. Pharm. Sci.*, 1984. 73. 348–351.
14. DELEO, J. – SCHUBERT, P. – KREUTZBERG, G. W.: Protection against ischemic brain-damage using Propentofylline in gerbils. *Stroke*, 1988. 19. 1535–1539.
15. DEWEY, C. W.: *A practical guide to canine and feline neurology*. 2nd ed. Wiley-Blackwell. Oxford, 2008.
16. DEWEY, C. W.: Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.*, 2006. 36. 1107–1135.
17. DREIMANN, E.: Pharmakokinetik und klinische Nebenwirkungen der Antiepileptika Carbamazepin und Valproinsäure bei der Katze. *Freie Univ. Berl.*, 1992. 94.
18. DUCOTE, J. M. – COATES, J. R. et al.: Suspected hypersensitivity to phenobarbital in a cat. *J. Fel. Med. Surg.*, 1999. 1. 123–126.
19. EBERT, U. – FREY, H. H. – SCHULZ, R.: Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS). In: *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. Enke-Verlag. Stuttgart, 2002.
20. ENGEL, O. – MÜLLER, J. – DE VRIES, F.: Imepitoin is well tolerated by healthy cats. *J. Vet. Int. Med.*, 2016. 30. 440–468.
21. FARIELLO, R. G. – LLOYD, K. G. – HORNYKIEWICZ, O.: Cortical and subcortical projected foci in cats Inhibitory action of taurine. *Neurology*, 1975. 25. 1077–1077.
22. FINNERTY, K. E. – HELLER, H. L. B. et al.: Evaluation of therapeutic phenobarbital concentrations and application of a classification system for seizures in cats: 30 cases (2004–2013). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2014. 244. 195–199.
23. FOLGER, W. R.: Treatment of the seizuring cat. *J. Fel. Med. Surg.*, 2009. 11. 779–779.
24. FREY, H. H.: *Wirkungsmechanismen von Antiepileptika*. In: WALDEN, J. – SPECKMANN, E. (Hrsg.): *Elementarprozesse epileptischer Anfälle und Grundlagen der medikamentösen Epilepsitherapie*. Zuckschwerdt. München, 1988. 43–53.
25. GLAUSER, T. – BEN-MENACHEM, E. et al.: ILAE treatment guidelines: Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2006. 47. 1094–1120.
26. GOTO, M. – DEMURA, N. – SAKAGUCHI, T.: Effects of Propentofylline on disorder of learning and memory in rodents. *Jap. J. Pharm.*, 1987. 45. 373–378.
27. HARDY, B. T. – PATTERSON, E. E. et al.: Double-Masked, Placebo-Controlled Study of Intravenous Levetiracetam for the Treatment of Status Epilepticus and Acute Repetitive Seizures in Dogs. *J. Vet. Int. Med.*, 2012. 26. 334–340.
28. HASEGAWA, D. – KOBAYASHI, M. et al.: Pharmacokinetics and toxicity of zonisamide in cats. *J. Fel. Med. Surg.*, 2008. 10. 418–421.
29. HEYER, E. J. – MACDONALD, R. L.: Barbiturate reduction of calcium-dependent action-potentials – correlation with anesthetic action. *Brain Research*, 1982. 236. 157–171.
30. HUGHES, D. – MOREAU, R. E. et al.: Acute Hepatic Necrosis And Liver Failure Associated With Benzodiazepine Therapy In Six Cats, 1986–1995. *J. Vet. Emer. Crit. Care*, 1996. 6. 13–20.
31. ITO, T. – HORI, M. et al.: Effect of anticonvulsants on cortical focal seizure in cats. *Epilepsia*, 1977. 18. 63–71.
32. KAPL, D. – RUDOLPHI, K. A.: Neue pharmakologische Aspekte zum Neurologischen Profil von Propentofyllin. *Tier. Prax.*, 1998. 26. 317–321.
33. KLANG, A. – SCHMIDT, P. et al.: Histopathological pulmonary changes in a cat with Potassium bromide-induced lower airway disease. *Wien Tierarzt. Mon.*, 2012. 99. 34–37.
34. LEPPIK, I. E.: The place of levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Epilepsia*, 2001. 42. 44–45.
35. LEPPIK, I. E.: Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics. *Seizure*, 2004. 13. S5–S9.
36. LEVY, J. K. – CULLEN, J. M.: Adverse reaction to diazepam in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1994. 205. 156–157.
37. LOWRIE, M. – THOMSON, S. et al.: Levetiracetam in the management of feline audiogenic reflex seizures: a randomised, controlled, open-label study. *J. Fel. Med. Surg.*, 2015. 109–118.
38. LÖSCHER, W.: Valproate induced changes in gaba-metabolism at the subcellular level. *Biochem. Pharm.*, 1981. 30. 1364–1366.
39. LÖSCHER, W. – HOFFMANN, K. et al.: The novel antiepileptic drug imepitoin compares favourably to other GABA-mimetic drugs in a seizure threshold model in mice and dogs. *Pharm. Res.*, 2013. 77. 39–46.
40. LYNCH, B. A. – LAMBENG, N. et al.: The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 2004. 101. 9861–9866.
41. MANEUF, Y. P. – LUO, Z. D. – LEE, K.: Alpha 2 delta and the mechanism of action of gabapentin in the treatment of pain. *Seminars Cell Devel. Biol.*, 2006. 17. 565–570.
42. MCLEAN, M. J. – MACDONALD, R. L.: Sodium valproate, but not ethosuximide, produces use-dependent and voltage-dependent limitation of high-frequency repetitive firing of action-potentials of mouse central neurons in cell-culture. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1986. 237. 1001–1011.
43. MOORE, S.: Seizures and epilepsy in cats. *Vet. Med. Res. Rep.*, 2014. 5. 41–41.
44. MUNANA, K. R. – ZHANG, D. – PATTERSON, E. E.: Placebo Effect in Canine Epilepsy Trials. *J. Vet. Int. Med.*, 2010. 24. 166–170.
45. MUNANA, K. R.: Management of refractory epilepsy. *Top. Comp. Anim. Med.*, 2013. 28. 67–71.
46. OLBY, N.: *Antiepileptic drugs and cats*. Proc. Small Anim. Ex. Orlando, Florida. 2005. 576.
47. ORBOVICH-WAGNER, S. O.: Lower airway disease in cats on bromide therapy for seizures. *Ann. Am. Coll. Vet. Int. Med. Forum Denver*, 2001. 562.

48. ORITO, K. – SAITO, M. et al.: Pharmacokinetics of zonisamide and drug interaction with phenobarbital in dogs. *J. Vet. Phar. Ther.*, 2008. 31. 259–264.
49. PAKOZDY, A. – HALASZ, P. – KLANG, A.: Epilepsy in Cats: Theory and Practice. *J. Vet. Int. Med.*, 2014. 28. 255–263.
50. PÁKOZDY, Á. – SARCHACHI, A. A. et al.: Clinical comparison of primary versus secondary epilepsy in 125 cats. *J. Fel. Med. Surg.*, 2010. 12. 910–916.
51. PÁKOZDY, Á. – SARCHACHI, A. A. et al.: Treatment and long-term follow-up of cats with suspected primary epilepsy. *J. Fel. Med. Surg.*, 2013. 15. 267–273.
52. PELLEGRINI, A. – GLOOR, P. – SHERVIN, A. L.: Effect of valproate sodium on generalized penicillin epilepsy in cat. *Epilepsia*, 1978. 19. 351–360.
53. PLATT, S. R.: Feline seizure control. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 2001. 37. 515–517.
54. PODELL, M.: Seizures. In: PLATT, S. R. – OLBY, N. J. (eds.): *BSAVA manual of canine and feline neurology*, British Small Animal Veterinary Association. Gloucester. 2013. 117–135.
55. POTSCHKA, H. – VOLKA, H. A. – PEKEC, A.: Aktueller Stand und Trends in der Epilepsitherapie bei Hund und Katze Current position and trends in epilepsy therapy in dog and cat. *Tier. Prax.*, 2009. 37. 211–217.
56. QUESNEL, A. D. – PARENT, J. M. – MCDONELL, W.: Clinical management and outcome of cats with seizure disorders: 30 cases (1991–1993). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1997. 210. 72–77.
57. RIGO, J. M. – HANS, G. et al.: The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. *Br. J. Pharm.*, 2002. 136. 659–672.
58. ROYE, D. B. – SERRANO, E. E. et al.: Plasma kinetics of diphenylhydantoin in dogs and cats. *Am. J. Vet. Res.*, 1973. 34. 947–950.
59. RUNDFELD, C. – LÖSCHER, W.: The pharmacology of imepitoin: the first partial benzodiazepine receptor agonist developed for the treatment of epilepsy. *CNS drugs*, 2014. 28. 29–43.
60. RUSBRIDGE, C.: Diagnosis and control of epilepsy in the cat. *In Practice*, 2005. 27. 208–214.
61. SAWCHUK, S. A. – PARKER, A. J. et al.: Primidone in the cat. *J. Am. Animal Hosp. Assoc.*, 1985. 21. 647–650.
62. SCHMUTZ, M.: Carbamazepine, in Handbook of experimental pharmacology. Springer-Verlag. Berlin, 1985. 479–506.
63. SCHWARZ-PORSCHKE, D. – LÖSCHER, W. – FREY, H. H.: Treatment of canine epilepsy with primidone. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1982. 181. 592–595.
64. SCHWATZ-PORSCHKE, D. – KAISER, E.: Feline epilepsy. *Probl. Vet. Med.*, 1989. 1. 628–649.
65. SHINODA, I. – FURUKAWA, Y.: Stimulation of nerve growth-factor synthesis secretion by propentofylline in cultured mouse astroglial cells. *Biochem. Pharm.*, 1990. 39. 1813–1816.
66. SI, Q. S. – NAKAMURA, Y. et al.: Adenosine and propentofylline inhibit the proliferation of cultured microglial cells. *Exp. Neur.*, 1996. 137. 345–349.
67. SIAO, K. T. – PYOENDOP, B. H. – ILKIW J. E.: Pharmacokinetics of gabapentin in cats. *Am. J. Vet. Res.*, 2010. 71. 817–821.
68. SMITH BAILEY, K. – DEWEY, C. W. et al.: Levetiracetam as an adjunct to phenobarbital treatment in cats with suspected idiopathic epilepsy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2008. 232. 867–872.
69. SMITH BAILEY, K. – DEWEY, C. W.: The seizing cat. Diagnostic work-up and therapy. *J. Fel. Med. Surg.*, 2009. 11. 385–394.
70. SOLOMON, G. E. – HILGARTEN, M. W. – KUTT, H.: Phenobarbital-induced coagulation defects in cats. *Neurology*, 1974. 24. 920–924.
71. TAYLOR, C. P. – ANGELOTTI, T. – FAUMAN, E.: Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel alpha(2)-delta (alpha(2)-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res.*, 2007. 73. 137–150.
72. TAYLOR, C. P. – GEE, N. S. et al.: A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res.*, 1998. 29. 233–249.
73. THOMAS, W. B.: Idiopathic Epilepsy in Dogs and Cats. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.*, 2010. 40. 161–170.
74. THOMAS, W. B. – DEWEY, C. W.: *Seizures and Narcolepsy*. In: DEWEY, C. W. (ed.): *A practical guide to canine and feline neurology*. Wiley-Blackwell. Oxford, 2008. 237–259.
75. TIPOLD, A. – KEEFE, T. J.: Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs. *J. Vet. Pharm. Therap.*, 2015. 38. 160–168.
76. TWYMAN, R. E. – ROGERS, C. J. – MACDONALD, R. L.: Differential regulation of gamma-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann. Neur.*, 1989. 25. 213–220.
77. VAN GELDER, N. M.: Antagonism by taurine of cobalt induced epilepsy in cat and mouse. *Brain Res.*, 1972. 47. 157–165.
78. VAN GELDER, N. M. – KOYAMA, I. – JASPER, H. H.: Taurine treatment of spontaneous chronic epilepsy in a cat. *Epilepsia*, 1977. 18. 45–54.
79. VOLK, H. A. – CHANDLER, K. E. et al.: New insights into efficacy and side effects on KBr in epileptic cats. *Am. Coll. Vet. Int. Med. Forum, Louisville*, 2006. 780.
80. VOLK, H. A. – LODERSTEDT, S.: Update on the treatment of epilepsy in dogs and cats. *Kleintierpraxis*, 2011. 56. 649–656.
81. WADA, J. A. – OSAWA, T. et al.: Effects of taurine on kindled amygdaloid seizures in rats, cats, and photosensitive baboons. *Epilepsia*, 1975. 16. 229–234.
82. WADA, Y. – HASEGAWA, H. et al.: Anticonvulsant effects of Zonisamide and Phenytoin seizure activity of the feline visual-cortex. *Brain Dev.*, 1990. 12. 206–210.
83. WANG, H. C. – GAO, J. L. et al.: Levetiracetam is neuroprotective in murine models of closed head injury and subarachnoid hemorrhage. *Neur. Care*, 2006. 5. 71–78.
84. ZORAN, D. L. – BOECKH, A. – BOOTHE, D. M.: Hyperactivity and alopecia associated with ingestion of valproic acid in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2001. 218. 1587–95.

Közlésre érkező: 2016. okt. 12.