

Idiopaattisen epilepsian lääkehoito koiralla

ELK Elina Holsti

Lisensiaatin tutkielma

Farmakologian oppiaine

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen laitos

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Helsingin yliopisto

2009



Tiedekunta - Fakultet - Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Laitos - Institution - Department Farmakologian laitos	
Tekijä - Författare - Author Elina Holsti			
Työn nimi - Arbetets titel - Title Idiopaattisen epilepsian lääkehoito koiralla			
Oppiaine - Läroämne - Subject Farmakologia			
Työn laji - Arbetets art - Level Lisensiaatin tutkielma		Aika - Datum - Month and year 31.3.2009	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 52
Tiivistelmä - Referat - Abstract			
<p>Lisensiaatin tutkielmani keskeisin tarkoitus on kerrata epilepsian ensisijainen lääkehoito ja yleisiä hoitokäytäntöön liittyviä asioita sekä jakaa tietoa praktiikkaa tekeville eläinlääkäreille uusista lääkevaihtoehtoista vaikeahoitoisissa epilepsia tapauksissa. Koiran idiopaattisen epilepsian ensisijaisen lääkevaihtoehdon rinnalle on tullut uusia lääkevaihtoehtoja ihmisten epilepsialääkkeistä. Kuitenkaan kaikki ihmisten epilepsialääkkeet eivät sovellu koirille käytettäväksi esimerkiksi sopimattoman farmakokinetiikan tai sivuvaikutusten takia.</p> <p>Lääkehoito on idiopaattisen epilepsian tärkein hoitomuoto. Suosituksena on lääkehoidon aloittaminen, mikäli kouristuskohtauksia on enemmän kuin yksi kohtaus kahden kuukauden aikana tai jos koiralla on niin sanottu pitkittynyt kohtaus (yli 5min), jolloin kyseessä voi olla status epilepticus. Ennen lääkinnän aloittamista tulisi koiralta määrittää perusverenkuva sekä elinarvot ja tutkia virtsanäyte. Tämä on erityisen tärkeää, siksi että saamme koiran yksilölliset laboratorioarvot ennen lääkityksen aloittamista. Näihin tietoihin verrataan hoidon aikana saatavia tutkimustuloksia. Lisäksi alkutiedon perusteella voidaan arvioida, mikä olisi sopivin lääkevaihtoehto ja lääkeannos kyseiselle koiralle.</p> <p>Koirille epilepsian hoitoon Suomessa on rekisteröity Barbivet, jonka vaikuttava-aine on fenobarbitaali. Fenobarbitaalilääkitys on suhteellisen turvallinen ja sillä saavutetaan hyvä hoitovaste 70 – 80 %:lla epileptikkokoirista. Täydellinen kohtauksettomuus saavutetaan noin 40 %:lla koirista. Koiralla, joilla kohtauksia ei saada kontrolloitua pelkällä fenobarbitaalilla tai fenobarbitaali aiheuttaa koiralle merkittäviä haittavaikutuksia, voidaan siirtyä fenobarbitaalin ja kaliumbromidi yhdistelmähoitoon. Tämä yhdistelmähoito on erittäin tehokas. Yhdistelmähoito vähentää merkittävästi elintoksisuusriskiä, sillä lääkeaineilla on eri metaboliareitit. Mikäli kohtauksia esiintyy edelleen enemmän kuin kerran 6 – 8 viikossa, suositellaan tarkempia jatkotutkimuksia. Koiralle voidaan tarvittaessa kokeilla ihmisten epilepsialääkkeitä. Eniten käytetään topiramaattia ja levetirasetaamia. Topiramaatin käyttöä koiralla ei vielä ole juurikaan kliinisesti tutkittu, mutta kliinisessä käytössä siitä on havaittu olevan hyötyä. Levetirasetaamin teho on osoitettu koirilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p>Mikäli kouristuskohtaus kestää yli 5 min tai kohtauksia tulee useampi kuin yksi kohtaus vuorokaudessa, koira tulisi viedä eläinlääkəriin. Pitkittynyt kohtaus vaatii välittömästi hoitoa, sillä se voi olla hengenvaarallinen. Aktiivinen kohtaus pyritään pysäyttämään ensisijaisesti diatsepaamilla i.v.. Hoitoon kannattaa lisätä myös fenobarbitaalia i.v., sillä sen vaikutus kestää pidempään. Mikäli kohtaus edelleen jatkuu, voidaan potilaalle antaa hitaasti propofolia i.v..</p>			
Avainsanat - Nyckelord - Keywords epilepsia, koira, lääkehoito			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited			
Työn valvoja (professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktör och ledare - Director and Supervisor(s) Valvoja Marja Raekallio Ohjaajat Juhana Honkavaara ja Tarja Jokinen			

Sisällysluettelo

1	JOHDANTO.....	1
2	EPILEPSIAN YLEISKUVAUS.....	2
3	NYKYINEN HOITOKÄYTÄNTÖ.....	3
3.1	Hoidon tavoite.....	4
3.2	Lääkityksen aloittaminen.....	4
3.3	Lääkityksen lopettaminen.....	6
3.4	Antiepileptisten lääkeaineiden vaikutusmekanismit.....	6
3.5	Seuranta.....	7
4	PÄÄSÄÄNTÖISESTI KÄYTETTÄVÄT LÄÄKEHOIDOT.....	8
4.1	Ensisijainen lääkehoito fenobarbitaali.....	9
4.2	Toissijainen lääkehoito bromidi.....	15
4.3	Fenobarbitaalin ja kaliumbromidin yhteiskäyttö.....	19
5	HÄTÄTILANTEEN LÄÄKEHOITO.....	21
5.1	Bentsodiatsebiinit.....	22
5.1.1	<i>Diatsepaami</i>	23
5.1.2	<i>Midatsolaami</i>	25
5.1.3	<i>Loratsepaami</i>	26
5.2	<i>Fenobarbitaali</i>	26
5.3	<i>Propofoli</i>	27
6	UUDET LÄÄKEAINEET JA YHDISTELMÄHOIDOT.....	28
6.1	<i>Gabapentiini</i>	28
6.2	<i>Fenytoiini</i>	30
6.3	<i>Felbamaatti</i>	30
6.4	<i>Tsonisamidi</i>	32
6.5	<i>Levetirasetaami</i>	33
6.6	<i>Topiramaatti</i>	35
6.7	ELB138.....	36
7	YHTEENVETO LÄÄKEAINEISTA.....	38
8	LÄÄKEHOIDON HAASTEET JA ONGELMAT.....	39
8.1	Mitä tulisi tehdä jos hoidosta huolimatta kohtaukset toistuvat?.....	40
8.2	Mitä jos lääkkeen unohtaa antaa?.....	40
8.3	$T_{1/2}$:n määrittäminen potilaalta.....	41
8.4	Lääkkeiden yhteisvaikutuksia.....	41
8.5	Omistajan sitoutuminen.....	42
9	ERIKOISPOTILAAT.....	42
9.1	Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta.....	42
9.2	Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta.....	43
9.3	Pennut.....	44
10	POHDINTA.....	45
11	SAATAVANA OLEVAT VALMISTEET.....	47
11.1	Myyntiluvalliset valmisteet.....	47
11.2	Erikoisluvalliset valmisteet.....	47
11.3	Humaanivalmisteita.....	48
12	KIITOKSET.....	48
13	LÄHDELUETTELO.....	49

1 JOHDANTO

Idiopaattisen epilepsian tärkein hoitomuoto on lääkehoito. Viime vuosina on tutkittu paljon erityisesti ihmisten epilepsialääkkeiden soveltuvuutta koirien epilepsian hoitoon. Kaikki ihmisille tarkoitettut epilepsialääkkeet eivät sovellu koirien epilepsian hoitoon esimerkiksi niiden sopimattoman farmakokinetiikan tai sivuvaikutuksien takia.

Toistuviin epilepsiakohtauksiin suositellaan jatkuvaa lääkehoitoa, jolla pyritään vähentämään aivojen rakenteellisia ja toiminnallisia vaurioita. Pitkittänyt kouristuskohtaus voi johtaa jopa koiran kuolemaan, siksi sen hoito on aloitettava mahdollisimman nopeasti. Lääkehoidon tavoitteena on saavuttaa tasapaino kohtausten kontrolloinnin, lääkkeestä aiheutuvien sivuvaikutusten sekä potilaan elämänlaadun välillä niin, että koira pystyisi elämään omistajansa kanssa mahdollisimman normaalia elämää. Lääkehoito vähentää kohtausten määrää ja lieventää niitä. Kohtausten täydellinen eliminointi ei yleensä ole tavoitteena.

Lisensiaatin tutkielmani lähtökohtana oli kerrata epileptisen lääkehoidon peruseriaatteet ja hoitokäytännöt sekä kertoa praktiikkaa tekeville eläinlääkäreille lisätietoa uusista lääkehoitovaihtoehdoista, erityisesti vaikeahoitoisissa epilepsiatapauksissa, joissa kohtauksia on vaikea saada kontrolliin ensisijaisilla lääkevaihtoehdoilla.

2 EPILEPSIAN YLEISKUVAUS

Epilepsia on yleisin neurologinen sairaus koiralla. Koirilla epileptisten kohtauksien esiintyvyys on noin 0,5 – 1 % (Rieck ym.2006). On havaittu, että puhdasrotuisilla koirilla (Knowles 1998), suurirottuisilla koirilla (yli 15 kg) (Rieck ym.2006) sekä uroskoirilla (Knowles 1998) on suurempi taipumus sairastua idiopaattiseen epilepsiaan. Idiopaattista epilepsiaa sairastavan koiran ensimmäinen kohtaus ilmenee yleensä 1 – 5 vuoden iässä (Knowles 1998, Chang ym.2006, Rieck ym.2006).

ILAE (International League Against Epilepsy) määrittää idiopaattisen epilepsian toistuviksi epilepsiakohtauksiksi, joissa ei ole löydettävissä rakenteellisia aivomuutoksia tai neurologisia oireita. Oletetaan, että idiopaattisella epilepsialla on geneettinen tausta (Podell 2004).

Epileptinen kohtaus

Epileptinen kohtaus saa alkunsa eksitatoristen ja inhibitoristen neurotransmissioiden epätasapainosta (Podell 2004). Kohtausaktiivisuuden leviäminen aivoissa johtuu joko estävän vaikutuksen vähenemisestä tai kiihottavan vaikutuksen lisääntymisestä (Podell 2004, Pesonen 2007). Aivojen merkittävin eksitatorinen neurotransmitteri on glutamaatti ja inhibitorinen neurotransmitteri on gamma-aminovoihappo (GABA) (Podell 2004). Neurotransmittereiden epätasapainon seurauksena solukalvon läpäisevyys muuttuu. Tästä seuraa spontaani aktiopotentiali. Aktiopotentiali leviää viereisiin neuroneihin, jolloin kehittyy paikallinen, multifokaalinen tai yleistynyt häiriötila, joka voi johtaa vaihteleviin kliinisiin oireisiin (Vaughan-Scott & Taylor 1999). Epileptiset kohtaukset luokitellaan kohtauksen alun perusteella joko paikallisiksi tai yleistyneiksi kohtauksiksi (Podell 2004).

Vaikeasti kontrolloitava epilepsiakohtaus

Koiran vaikeasti kontrolloitavasta epilepsiasta ns. refraktorisesta epilepsiasta puhutaan, kun koiran seerumin lääkeainekonsentraatiota ei voida nostaa riittävälle tasolle ilman, että liian voimakkaita sivuvaikutuksia esiintyy (Dewey ym.2004, Platt ym.2006), tai kun seerumin alin lääkeainekonsentraatio ylittää lääkkeelle tyypillisen terapeuttisen alueen ylärajan eikä potilaan kohtauksia silti saada kontrolliin (Vaughan-Scott & Taylor 1999, Dewey ym.2004, Platt ym.2006). Esimerkiksi silloin, kun kohtaukset eivät ole lieventyneet, vaikka neljän kuukauden fenobarbitaalilääkityksen aikana seerumin lääkeainekonsentraatio on ollut yli 20 – 40 µg/ml.

Tällöin koiralla on kyseiselle lääkeaineelle lääkeresistenssiä, jonka vuoksi tulisi harkita vaihtoehtoisia lääkehoitomuotoja (Podell & Fenner 1993, Platt ym.2006).

3 NYKYINEN HOITOKÄYTÄNTÖ

Hoitamattomana epilepsia voi aiheuttaa aivoihin rakenteellisia ja toiminnallisia häiriöitä, kuten hermoverkoston tuhoutumista. Epilepsian tärkein hoitomuoto on lääkehoito, jonka tavoitteena on pyrkiä ennaltaehkäisemään kohtauksien syntyminen ilman merkittäviä haittavaikutuksia, kuitenkin niin ettei lääkehoito vaikuta hermosolujen normaaliin toimintaan. Mikäli kohtauksia ilmenee, pyritään lääkinnällä ehkäisemään pysyvien vaurioiden syntymistä aivoissa (Pesonen 2007).

Eläinlääketieteessä kohtauksia ehkäisevien lääkkeiden määrä on rajallinen (Knowles 1998). Ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden käyttöä eläinten hoidossa rajoittaa: 1) sopimaton farmakokinetiikka; (Podell 1998, Volk ym.2006) esimerkiksi lyhyt puoliintumisaika, jolloin seerumin lääkeainekonsentraatio on vaikea pitää riittävän pitkään terapeuttisella tasolla (Knowles 1998), 2) toksiset sivuvaikutukset (Knowles 1998, Podell 1998, Volk ym.2006), 3) toleranssin kehittyminen (Knowles 1998, Podell 1998) ja 4) lääkekustannukset (Podell 1998).

Ensisijaisesti epileptisiä kouristuksia ehkäiseviä lääkkeitä ovat fenobarbitaali ja kaliumbromidi (Schwartz-Porsche ym.1985, Rieck ym.2006). Kuitenkaan noin 25 – 30 % epilepsiaa sairastavista koirista ei muodosta riittävää vastetta näillä lääkeaineilla (Podell 1998, Platt ym.2006). Tällöin lääkeannoksen kasvattaminen kohtausten kontrolloimiseksi voi johtaa kohtuuttomiin sivu- ja haittavaikutuksiin (Platt ym.2006). Tällaisilla koirilla on niin sanottu farmakoresistentti epilepsia, jolloin joudutaan turvautumaan useamman lääkeaineen yhteiskäyttöön tai vaihtamaan kokonaan toiseen lääkeaineeseen (Pesonen 2007). Koirilla yhdistelmä lääkkeenä ensisijaislääkityksen kanssa on käytetty menestyksellisesti gabapentiiniä, fenytoiinia, felbamaattia, tsonisamidia (Volk ym.2006), topiramaattia (Podell 2004, VIN) sekä levetirasetaamia (Platt ym.2006). Näitä kaikkia lääkeaineita käytetään ihmisten epilepsian hoidossa. Eläinlääketieteessä on puute uusista pitkätehoisista epilepsialääkevaihtoehdoista, erityisesti farmakoresistenteille epilepsiapotilaille (Volk ym.2006).

3.1 Hoidon tavoite

Eläinlääkäriin tulisi arvioida potilaan hoidon onnistumista ja potilaan elämänlaatua sekä fyysisestä että henkisestä näkökulmasta (Podell 1998). Ensisijainen tavoite koiran idiopaattisen epilepsian hoidossa on löytää tasapaino kohtausten kontrolloinnin, antiepileptisten lääkkeiden aiheuttamien sivuvaikutusten sekä potilaan elämänlaadun välillä (Knowles 1998, Chang ym.2006). Nämä asiat vaikuttavat merkittävästi omistajan hoitomyönteisyyteen (Podell 1998).

Realistisia hoidon tavoitteita on pyrkiä pidentämään kohtausten välistä aikaa, vähentämään yksittäisiä kovia kohtauksia ja vähentämään kohtausten määrää (Podell 1998) sekä minimoimaan komplikaatioita ennen ja jälkeen kohtausta (Podell 1996, Podell 1998). Potilaiden kohtausten täydellinen eliminointi ei yleensä ole tavoitteena (Podell 1996, Podell 1998, Chang ym.2006) Kohtausten kontrolloinnissa pidetään hyväksyttävänä määränä yksittäistä kohtausta kerran 6 – 8 viikossa (Knowles 1998). Täydellinen kohtauksettomuus minimaalisin sivuvaikutuksin saavutetaan kuitenkin noin 50 %:ssa tapauksista (Farnbach 1984, Vaughan-Scott & Taylor 1999).

Omistajan tulee olla tietoinen, että säännöllinen ja pitkäaikainen lääkehoito vaatii sitoutumista ja hoidon toistuvaa seuranta (Vaughan-Scott & Taylor 1999, Podell 1998). Säännöllisen lääkityksen tavoitteena on pyrkiä välttämään seerumin lääkaineekonsentraation suuria heilahteluja, jotka voisivat laukaista kohtauksia (Pesonen 2007). Omistaja voi käyttää epileptikkokoiran hoidon seurannassa apunaan kalenteria, jonne hän voi merkitä kaikki havaintonsa muistiin. Tällöin saadaan tarkkoja tietoja kohtauksista, niiden ajankohdista ja kestosta, eläimen käytösmuutoksista sekä liiallisesta syljen erityksestä. Kaikki edellä mainitut asiat ovat suorassa yhteydessä viimeksi annetun annoksen kanssa ja kuvaavat siten hoitovastetta (Podell 1998). Jotkut koirat voivat saada säännöllisestä lääkinnästä huolimatta hengenvaarallisia kohtauksia ja vaativat silloin välittömästi hoitoa (Vaughan-Scott & Taylor 1999, Podell 1998). Tulee muistaa, että kaikkiin lääkehoitoihin sisältyy riski eläimen käyttäytymisen ja/tai fysiologian muuttumisesta (Podell 1998).

3.2 Lääkityksen aloittaminen

Lääkehoito voidaan jakaa pitkäkestoiseen säännölliseen lääkehoitoon ja akuuttiin lääkehoitoon hätätilanteissa. Säännöllisen lääkehoidon tarkoituksena on vähentää kohtauksien määrää ja sitä

kautta suojata hermosoluja vaurioilta (Platt & McDonnell 2000). Häätätilanteen hoitotavoite on mahdollisimman nopeasti hillitä kohtausta (Platt & McDonnell 2000) ja siten pyrkiä suojaamaan potilasta kohtausten aiheuttamilta vaurioilta (Platt & McDonnell 2000). Sitä käytetään pääasiassa status epileptikuksen ja kohtausrykelmien hoitoon (Boothe 2001). Tällaiset tilanteet vaativat yleensä kiireellisesti eläinlääkärin apua.

Pitkäaikainen lääkitys aloitetaan, kun yksittäinen kohtaus on kestänyt yli 30 min, jolloin se on tyypiltään status epileptikus (Podell 1998, Vaughan-Scott & Taylor 1999) tai kun kohtaus on ollut niin sanottu kohtausrypäs, jolloin 24 tunnin sisällä on ollut vähintään kaksi kohtausta (Vaughan-Scott & Taylor 1999) (Boothe 2001) tai jos kohtauksia esiintyy liian lyhyin väliajoin. Jälkimmäisessä tapauksessa lääkityksen aloittamisen suositukset vaihtelevat lähteestä riippuen. Esimerkiksi silloin, kun kohtauksia on enemmän kuin yksi kohtaus kuudessa kuukaudessa (Podell 2004) tai kun kohtauksia on enemmän kuin yksi kohtaus kuudessa viikossa (Vaughan-Scott & Taylor 1999). Mikäli kohtauksia esiintyy usein, (esimerkiksi enemmän kuin yksi kohtaus kuudessa viikossa) lääkitys aloitetaan yleensä toisen kohtauksen jälkeen (Knowles 1998). Jos eläimellä on aloitettu lääkitys ensimmäisen kohtauksen jälkeen, kohtautyyppiä sekä hoidon vastetta voi olla vaikea arvioida (Knowles 1998).

Eläinlääkärin tulisi pohtia seuraavia asioita valitessa sopivaa antiepileptistä lääkettä: Onko lääkeaine osoitettu tehokkaaksi koiran epilepsian hoidossa? Sopiiko lääkeaineen farmakokinetiikka potilaalle? Onko lääke hyvin siedetty koirilla? Annettaanko lääke kaksi vai kolme kertaa päivässä? (Podell 1998) Voidaanko seerumin lääkeainekonsentraatio mitata tarvittaessa? Onko lääkkeen käyttö turvallista ja onko se taloudellisesti kannattavaa? (Vaughan-Scott & Taylor 1999). Lääkkeen valinnassa tulisi huomioida myös, että lääkkeen kouristuksia ehkäisevä vaikutus edellyttää lääkeaineen nopeaa pääsyä aivoihin, mikä on suorassa suhteessa proteiineihin sitoutumattoman lääkeaineen seerumikonsentraatioon, lääkeaineen rasvaliukoisuuteen ja aivojen omaan verenkiertoon (Platt & McDonnell 2000). Useiden antiepileptisten lääkeaineiden, kuten fenobarbitaalin, farmakokineettinen profiili vaihtelee potilaskohtaisesti. Jokaisella koiralla on yksilöllinen imeytymisnopeus, jakautuneisuus, metabolia- ja erityisnopeus. Tämä johtaa jokaisella koiralla yksilölliseen seerumin lääkeainekonsentraatioon, vaikka suun kautta annettava lääkeannos olisi kaikille sama (Vaughan-Scott & Taylor 1999).

Onnistunut hoitosuunnitelma vaatii perusteellisen arvion potilaan kliinisestä tilanteesta, tarkkaan suunnitellun lääkehoidon sekä suunnitelman hätätilanteen varalle. Hoidon aikana tulisi arvioida myös lääkkeen tehoa ja potilaan elämänlaatua (Podell 1998).

3.3 Lääkityksen lopettaminen

Mikäli koiralla ei ole ollut kohtauksia 1 – 2 vuoteen, voidaan harkita lääkitymisen lopettamista. Antiepileptista lääkitystä tulisi vähentää pikkuhiljaa 6 kuukauden – vuoden aikana (Knowles 1998). Sitä ei koskaan saisi lopettaa äkillisesti (Vaughan-Scott & Taylor 1999), sillä se voi johtaa vakavaan kohtaukseen tai status epileptikukseen (Knowles 1998).

Mikäli koiralla on taipumus saada uudelleen epileptinen kohtaus, tapahtuu se yleensä antiepileptisen lääkityksen vähentyessä tai 1 – 2 kuukauden kuluttua lääkitymisen lopettamisen jälkeen. Useimmat koirat, jotka sairastavat idiopaattista epilepsiaa tarvitsevat lääkehoitoa loppuelämänsä ajan (Knowles 1998).

3.4 Antiepileptisten lääkeaineiden vaikutusmekanismit

Antiepileptisten lääkeaineiden vaikutusmekanismit jaetaan neljään eri ryhmään. Lääkeaineet joko vähentävät natrium-kanavan aktivaatiota (Podell 2004), tehostavat inhibitorisen välittäjäaineen (GABA) toimintaa, vähentävät kalsium-ionien virtausta hermosolun kalvon läpi tai vähentävät glutamaatin aiheuttamaa eksitaatiota eli kiihtymystä (Podell 1998). Eläinlääketieteessä useimmiten käytetyt antiepileptiset lääkeaineet, esimerkiksi fenobarbitaali ja bentsodiatsepiinit (Podell 1998) kasvattavat GABA:n inhibitorista vaikutusta lisäämällä kloridi-ionin läpäisevyyttä hermosolun kalvon läpi, jolloin jännite-ero sisä- ja ulkopuolen välillä lisääntyy. Tämä johtaa postsynaptisen hermosolun kalvon hyperpolarisaatioon. Se kohottaa kyseisen solun ärsykekynnystä ja ehkäisee näin epileptisen kohtauksen syntymistä (Podell 1998, Pesonen 2007). Koirilla käytettävien antiepileptisten lääkeaineiden vaikutusmekanismit on kuvattu taulukossa 1 (Podell 2004, muokattu).

Taulukko 1. Koirilla käytettävien antiepileptisten lääkeaineiden vaikutusmekanismit

Lääkeaine	Vähentää kohtauksen syntymistä		Vähentää kohtauksen leviämistä	
	Vähentää Na ⁺ kanavan aktivaatiota	Lisää GABA:n aktivaatiota Cl ⁻ vaikutuksella	Vähentää Ca ²⁺ kanavan läpivirtausta	Vähentää glutamaatin aiheuttamaa ärsykettä
Fenobarbitaali		**	*	*
Kaliumbromidi		**		
Bentsodiatsebiinit		**		
Gabapentiini	*	**	*	*
Felbamaatti	*	*		**
Tsonisamidi	*		**	
Levetirasetami		**		
Topiramaatti	*	*		*

**= lääkeaineen päävaikutusmekanismi, *= lääkeaineen toissijainen vaikutusmekanismi

Na⁺ = natrium, Cl⁻ = kloridi, Ca²⁺ = kalsium, GABA = gamma-aminovoihappo

3.5 Seuranta

Seerumin lääkeainekonsentraatioiden seurannasta on tullut tärkeä työkalu yksilöllisten lääkeannosten määrittämiseksi. Mittaamalla seerumin lääkeainekonsentraatio sopivin ajoin, voidaan optimoida lääkeannoksen suuruus, antotiheys ja teho sekä ehkäistä seerumin lääkeainekonsentraatiota nousemasta liian korkeaksi välttämällä näin lääkkeen aiheuttamaa toksisuutta (Podell 1998, Vaughan-Scott & Taylor 1999). Lisäksi voidaan havaita lääkeaineen toleranssin kehittyminen ja arvioida hoitomyönteisyyttä (Podell 1998). Jotta ymmärrettäisiin, milloin terapeuttinen lääkeainekonsentraation seuranta tulisi tehdä, täytyy tietää lääkeaineen farmakokineettiset peruseräatteen. Lääkeaineen puoliintumisajan perusteella voidaan määrittää, milloin seerumin lääkeainekonsentraation vakaatila muodostuu. Lääkkeenkonsentraatio seerumissa kasvaa nopeasti, jos lääkkeen antotiheys on lyhyempi kuin lääkeaineen puoliintumisaika. Lopulta lääkkeen annostelu- ja erittymisnopeus ovat tasapainossa, josta käytetään nimitystä vakaatila. Yleisohjeena voidaan ajatella, että vakaatila saavutetaan noin 5 puoliintumisajan jälkeen (Vaughan-Scott & Taylor 1999). Ennen kuin vakaatila on saavutettu, seerumin lääkeainekonsentraatioissa tapahtuu isoja vaihteluita, jolloin lääkeainekonsentraation mittaaminen on epäluotettavaa ja siten myös rahan haaskausta (Vaughan-Scott & Taylor 1999). Tilastollisen mallin avulla tiettyjen lääkeaineiden seuranta voidaan aloittaa jo 30 päivän jälkeen hoidon aloittamisesta (Vaughan-Scott & Taylor 1999).

Usein suositellaan, että seerumin lääkeainekonsentraatiotasoa mitataan aina 6 – 12 kuukauden välein. Hyödyllisempää se olisi mitata vain silloin, kun siihen on kliinisesti tarvetta (Knowles

1998). Kun halutaan selvittää koiran seerumin matalin lääkeainekonsentraatio, tulisi näyte ottaa, kun lääkkeen antoväli on pisimmillään, koska tällöin lääkkeen antama suoja on heikoimmillaan (Knowles 1998). Huono kohtauskontrolli tai epäonnistunut antiepileptinen lääkehoito voi johtua liian alhaisesta lääkeainekonsentraatiosta (Podell 1998, Vaughan-Scott & Taylor 1999). Lääkeaineen huippukonsentraatio mitataan silloin, kun halutaan tietää ylittääkö lääkeainekonsentraatio terapeutin alueen ylärajan, jolloin lääkeaine voi aiheuttaa toksisuutta (Podell 1998). Koiran kohtausten kontrolloinnilla ja kliinisellä hyvinvoinnilla on kuitenkin suurempi merkitys kuin seerumin lääkeainekonsentraatiosuosituksilla. Alhainen seerumin lääkeainekonsentraatio ei ole syy nostaa lääkeannosta koiralla, jolla on hyvä kohtauskontrolli.

Terapeuttinen monitorointi on erityisen käyttökelpoinen mm. silloin, kun lääkeaineella on kapea terapeuttinen alue, pyrittäessä määrittämään lääkkeen terapeuttista tehoa, varmistettaessa tai ehkäistäessä lääkeaineen aiheuttamaa toksisuutta, epäiltäessä lääkeannoksen ja seerumikonsentraation välisen korrelaation olevan huono, terapeuttisen tehon puuttuessa, tai kun arvioidaan hoitomyönteisyyttä (Vaughan-Scott & Taylor 1999). Hematologian ja seerumin kemiallisen profiilin arviointi ennen lääkehoidon aloittamista on välttämätöntä, jotta niiden tuloksia voidaan käyttää lähtökohtana seuraaville arvioinneille (Vaughan-Scott & Taylor 1999).

Joissain erityistilanteissa voi olla tarpeellista potilaskohtaisesti muokata annosteluväliä esimerkiksi seuraavasti. Jos 75 % koiran kohtauksista tapahtuu keskiyön ja aamun klo 6 välisenä aikana ja koira saa yhtä suuret annokset kahdesti päivässä, tulisi koiralle antaa illalla isompi annos (Knowles 1998) tai antotiheyttä voidaan kasvattaa kolmeen kertaan vuorokaudessa (Podell 1998). Mikäli potilaalle annetaan kahdesti päivässä fenobarbitaalia ja potilas sedatoituu liikaa, tulisi kokonaispäiväannos jakaa kolmeen annokseen ja annostella tasaisesti 8 tunnin välein (Knowles 1998).

4 PÄÄSÄÄNTÖISESTI KÄYTETTÄVÄT LÄÄKEHOIDOT

Tavoitteena on aloittaa epilepsian lääkehoito yhdellä lääkeaineella (Podell 1998), joka on yleensä fenobarbitaali. Se on ainoa lääkeaine Suomessa, joka on rekisteröity koiralle epileptisten kohtausten ehkäisyyn ja on siten ensisijainen lääkevaihtoehto (lääkelaitos). Kaliumbromidi on ihmisten antiepileptinen lääkeaine, jonka on todistettu olevan tehokas

kouristuksia ehkäisevä lääkeaine myös koirilla. Sitä käytetään koirien epilepsian hoitoon joko yksin tai yhdistelmähoidossa (Podell & Fenner 1993, Podell 1998).

4.1 Ensisijainen lääkehoito fenobarbitaali

Fenobarbitaali on historiallisesti pisimpään käytetty antiepileptinen lääkeaine eläinlääketieteessä (Podell 1998). Se on halpa, turvallinen, hyvin siedetty ja tehokas lääkeaine epileptisten kohtausten ehkäisyyn koiralla (Schwartz-Porsche ym.1985, Podell 1998, Vaughan-Scott & Taylor 1999, Platt & McDonnell 2000). Se vaikuttaa kaiken tyyppisiin epileptisiin kohtauksiin (Boothe 2001). Fenobarbitaalihoidon aikana noin 70 – 80 % koirista saavuttaa hyvän kohtauskontrollin (Schwartz-Porsche ym.1985, Rieck ym.2006). Täydellinen kohtausvapaus saavutettiin noin 40 % koirasta (Schwartz-Porsche ym.1985). Kuitenkaan noin 30 % koirien kohtauksista ei koskaan saatu kontrolloitua fenobarbitaalilla tai primidonilla, joka metaboloituu maksassa fenobarbitaaliksi (Farnbach 1984, Podell & Fenner 1993).

Farmakodynamiikka

Fenobarbitaalin tarkkaa vaikutusmekanismia ei vielä tiedetä, mutta se parantaa GABA:n inhibitorista vaikutusta post-synaptisissa neuroneissa. Tämän seurauksena hermosolukalvo hyperpolarisoituu, mikä inhiboi näin glutamaatin eksitatorista vaikutusta (Podell 1996, Platt & McDonnell 2000).

Farmakokinetiikka

Fenobarbitaalilla on suotuisa farmakokinetiikka koirassa. Sitä voi annostella suun kautta (p.o.) 2 – 3 kertaa päivässä (Podell 1998). Hätätilanteessa myös suonensisäinen (i.v.) tai lihaksensisäinen (i.m.) annostelu on mahdollista (Platt & McDonnell 2000). Suun kautta annettuna fenobarbitaali imeytyy suhteellisen hitaasti (VIN) noin 2 tunnissa, sillä on korkea hyötyosuus (86 – 96 %) ja se saavuttaa maksimaalisen seerumikonsentraation 4 – 8 tunnissa (Podell 1996, Podell 1998, Vaughan-Scott & Taylor 1999). Fenobarbitaali sitoutuu seerumin proteiineihin noin 45 % ja vain sitoutumattomat komponentit läpäisevät veri-aivoesteen. Fenobarbitaali jakautuu keskushermostoon ensimmäisen 30 minuutin aikana suonensisäisen kerta-annoksen jälkeen (Platt & McDonnell 2000). Fenobarbitaalilla on pitkä 37 – 90 tunnin puoliintumisaika (Podell 1996, Vaughan-Scott & Taylor 1999, Boothe 2001), mutta pitkäkestoisessa hoidossa puoliintumisaika lyhenee, sillä fenobarbitaali indusoi maksan mikrosomaalisia entsyymejä (Podell 1998, Boothe 2001). Kohonnut maksaentsyymipitoisuus

lyhentää myös lääkeaineen omaa puhdistumaa. Tällöin usein vaaditaan annoksen suurentamista, jotta seerumin lääkeainekonsentraatio pysyisi samana (Vaughan-Scott & Taylor 1999). Pääasiassa fenobarbitaali metaboloituu maksassa, mutta noin 25 % lääkeaineesta konjugoituu glukuronidin kanssa ja erityy munuaisten kautta virtsaan (Boothe 2001).

Annostelu

Useissa tutkimuksissa suositellaan aloitusannokseksi 2 – 5 mg/kg p.o. kahdesti päivässä (Schwartz-Porsche ym.1985, Podell 1996, Podell 1998, Knowles 1998). Annosta tulee kasvattaa vähitellen noin 30 päivän aikana kunnes saavutetaan seerumin alin terapeutinen taso (noin 20 µg/ml) (Podell 1998), saadaan kohtausten määrä halutulle tasolle (Knowles 1998) tai potilaalla ilmenee haittavaikutuksia. Haittavaikutuksia esiintyy erityisesti annoksen aloitus- ja suurennus vaiheessa (Pesonen 2007).

Fenobarbitaalin kokonaispäiväannos vaihtelee yleensä 5 – 17 mg/kg välillä (Schwartz-Porsche ym.1985). Koirilla hyvän vasteen saavuttaminen on hyvin yksilöllistä. Jotkut koirat saavuttavat sen pienellä päiväannoksella, kuten 7,6 mg/kg, jotkut saavuttavat sen vasta suurella annoksella 16 – 20 mg/kg (Schwartz-Porsche ym.1985, Knowles 1998). Mikäli lääke annostellaan p.o. kolme kertaa päivässä, tulisi kokonaispäiväannoksen olla noin 25 % suurempi kuin annosteltaessa kaksi kertaa päivässä (Boothe 2001).

Seuranta

Seerumin fenobarbitaalikonsentraatio suositellaan mittaamaan 14, 45, 90, 180, ja 360 päivän jälkeen lääkehoidon aloittamisesta. Tämän jälkeen riittää, kun seerumin lääkeainekonsentraatiota mitataan aina kuuden kuukauden välein, mikäli tarvetta tiheämmille mittauksille ei ole. Seerumin lääkeainekonsentraatio tulisi kuitenkin mitata uudelleen, mikäli koiralla esiintyy enemmän kuin kaksi kohtausta kuuden kuukauden aikana. Uusi mittaus tulisi suorittaa myös aina kahden viikon kuluttua lääkkeen annostason muuttamisesta (Podell 1998, Podell 2004). On havaittu, että koiralle suun kautta annettava fenobarbitaaliannos korreloi huonosti seerumin lääkeainekonsentraation suuruuden ja siten kohtauskontrollin kanssa (Farnbach 1984). Arviolta vain 46 % koirista, joita hoidettiin normaalilla fenobarbitaaliannoksella, oli seerumin lääkeainekonsentraatio terapeutin alueen sisällä (Vaughan-Scott & Taylor 1999).

Kun fenobarbitaalia käytetään yksistään, sen terapeutinen seerumikonsentraatio alue on 15 – 45 µg/ml (Farnbach 1984, Podell 1996, Trepanier ym.1998, Boothe 2001, Dewey ym.2004).

Mikäli seerumin fenobarbitaalikonsentraatio ylittää 35 µg/ml, eikä kohtauksia siltikään saada kontrolloitua, voidaan puhua vaikeasti hoidettavasta epilepsiasta (Boothe 2001). Fenobarbitaali saavuttaa vakaantilan noin 15 vuorokauden kuluttua lääkkeen aloittamisesta, jolloin vakiintunut seerumikonsentraatio voidaan mitata ensimmäisen kerran (Vaughan-Scott & Taylor 1999, Boothe 2001). Mikäli seerumin fenobarbitaalikonsentraatiota halutaan muuttaa, voidaan muutos laskea kaavan 1 avulla (Podell 1998).

$$\frac{\text{haluttu } _C \bullet \text{ nykyinen } _AED \text{ annos} \left(\frac{mg}{vrk} \right)}{\text{todellinen } _C} = \text{uusi } _AED : n \text{ annos} \left(\frac{mg}{vrk} \right)$$

Kaava 1. AED tarkoittaa antiepileptista lääkeainetta ja C on lyhenne konsentraatiosta.

Sivuvaikutukset

Fenobarbitaali on ensisijainen lääkevaihtoehto idiopaattisen epilepsian hoitoon (Knowles 1998), vaikka sillä on useita sivuvaikutuksia kuten runsasvirtaisuus, runsasjuontisuus, ylensyönti, uneliaisuuden kasvaminen ja painon nousu (Podell 1998). Myös välinpitämättömyyttä, takaraajojen heikkoutta sekä ataksiaa on havaittu (Boothe 2001). Käytösmuutoksia, esimerkiksi levottomuutta ja aggressiivisuutta, on raportoitu koirilla vain harvoin fenobarbituraattilääkityksen yhteydessä (Podell 1998, Chang ym.2006). Sivuvaikutukset eivät ole yleensä annoksesta riippuvaisia ja ne lievenvät tyypillisesti ensimmäisen viikon aikana hoidon aloittamisesta (Podell 1998). Joillakin koirilla sivuvaikutukset voivat kestää pidempään tai ilmaantua tietyssä vaiheessa hoitoa (Podell 1998, Boothe 2001). Pitkäkestoisesta fenobarbitaalihoidosta voi kehittyä potilaalle fyysinen riippuvuus (Podell 1998).

Haittavaikutukset

Maksatoksisuus

Fenobarbitaalilääkitys indusoi maksaentsyymejä. Erityisesti alaniiniaminotransferaasi (ALAT) on spesifinen maksaentsyymi koiralla, jonka aktiivisuus korreloi merkitsevästi koiran iän ja fenobarbitaalilääkityksen pituuden suhteen (Garkill ym.2005). Kuitenkaan ei ole voitu osoittaa johtuuko ALAT aktiivisuuden lisääntyminen entsyymien vapautumisesta vaurioituneista maksasoluista vai vapautuvatko ne jollain muulla mekanismilla. Kohonnut seerumin maksaentsyymien aktiivisuus on yleistä myös koirilla, joilla ei esiinny maksasairauteen liittyviä kliinisiä oireita tai histopatologisia muutoksia maksassa (Garkill ym.2005). Lähes kaikilla koirilla, joita hoidetaan pitkäaikaisesti fenobarbitaalilla, havaitaan myös kohonnut

seerumin alkaalinen fosfataasi (AFOS) entsyymien aktiivisuus. Muutos voi olla nähtävissä jo kahden viikon kuluttua hoidon aloituksesta (Podell 1998). Tämäkään ei välttämättä tarkoita maksatoksisuutta (Vaughan-Scott & Taylor 1999).

Maksan toimintatestin (niin sanottu seerumin sappihappotestin) muutokset yhdessä kohonneiden maksaentsyymiaktiivisuuksien (Vaughan-Scott & Taylor 1999) sekä alentuneen seerumin urean typpipitoisuuden ja albumiinipitoisuuden kanssa, viittaavat fenobarbitaalin aiheuttamaan patologiseen maksamuutokseen (Boothe 2001). Maksatoksisuuden diagnosointi ei ole helppoa eikä sitä voi tehdä yhden testituloksen perusteella (Vaughan-Scott & Taylor 1999). Eräässä tutkimuksessa fenobarbitaalilla hoidetuista koirista 83 %:lla havaittiin kohonnut ALAT aktiivisuus. Näistä koirista 67 %:lla havaittiin myös hypoalbumemia ja 44 %:lla ateriala edeltänyt kohonnut sappihappopitoisuus (Vaughan-Scott & Taylor 1999). Bilirubiinimääritys ei ole herkkä mittari fenobarbitaalin aiheuttamassa maksavauriossa. Se yleensä kohoaa vasta maksavaurion loppuvaiheessa, jos silloinkaan (Boothe 2001).

Yleensä maksan toiminta katsotaan heikentyneeksi kun koiralla havaitaan askites, alhainen seerumin albumiini ja veren urean typpipitoisuus, normaali tai kohtalaisesti kasvanut seerumin bilirubiini konsentraatio ja epänormaalin korkea aterianjälkeinen seerumin sappihappo konsentraatio. Histologisesti maksakudos on voimakkaasti sidekudostunut, siinä havaitaan kyhmymäistä uudismuodostusta, sappiteiden hyperplasiaa, lievää tulehdussolujen kertymistä ja nekroosia (March ym.2004).

Maksatoksisuuden riski kasvaa merkittävästi, mikäli seerumin fenobarbitaalikonsentraatio ylittää 35 µg/ml (Podell 1998, Knowles 1998, Boothe 2001), tai jos koiran seerumin lääkeainekonsentraatio jää terapeuttisen alueen alapuolelle korkeasta fenobarbitaaliannoksesta huolimatta. Tällöin maksan metabolia on lisääntynyt merkittävästi (Boothe 2001). Vaikka fenobarbitaali on yleisesti ajateltu olevan melko turvallinen ja tehokas lääke, maksatoksisuus voi olla harvinaisuudestaan huolimatta jopa tappava (Gaskill & Cribb 2000, Gaskill ym.2005).

Ei ole olemassa tutkimusmenetelmää, jolla voitaisiin erottaa haitaton maksaentsyymien kohoaminen alkavasta maksavauriosta, eikä spesifiä histopatologista muutosta, joka olisi merkinä erityisesti fenobarbitaalilääkityksestä johtuvasta maksavauriosta. Jos kuitenkin epäillään, että maksaentsyymien aktiivisuuden lisäys johtuu varhaisesta subkliinisestä maksavauriosta, fenobarbitaalilääkitys tulisi vaihtaa toiseen vaihtoehtoiseen lääkeaineeseen.

Näin voidaan ehkäistä maksavaurion eteneminen, joka pahentuessaan voisi johtaa vakavaan maksan vajaatoimintaan (Garkill ym.2005).

Harvinaisemmat haittavaikutukset

Kilpirauhasen vajaatoiminnalle tyypillisiä muutoksia ovat matalat seerumin totaali ja vapaa tyroksiini (T4) konsentraatio sekä korkea seerumin TSH konsentraatio. Lähtökohtaisesti matala totaali T4 konsentraatio liitetään hypotyroidismiin. Muutosten on havaittu liittyvän myös pitkäaikaiseen fenobarbitaalilääkitykseen, joillakin koirilla. (Kantrowitz ym.1999).

Fenobarbitaalihoidon aikana esiintyvien totaali (15 % koirilla) ja vapaa (35 % koirilla) T4 pitoisuuksien alenemisen ajatellaan johtuvan kasvaneesta metaboliasta (Kantrowitz ym.1999, Boothe 2001), T4 lisääntyneestä erittymisestä sappeen sekä muuttuneesta T4 sitoutumisesta seerumin proteiineihin (Kantrowitz ym.1999). Kliinisesti terveeltä vaikuttava koira, jolla on fenobarbitaali hoidon seurauksena alhainen seerumin T4 pitoisuus, ei tarvitse hoitoa. Mikäli kliinisiä merkkejä esiintyy, tulisi lääkeaine vaihtaa toiseen (Boothe 2001).

Luuydinmuutosten on havaittu liittyvän joillakin koirilla kouristuksia ehkäisevään lääkitykseen, lähinnä fenobarbitaaliin. Sitä kuitenkin esiintyy erittäin harvoin. Luuydinmuutoksia ei ole raportoitu alkuperäistutkimuksissa fenobarbitaalin haittavaikutuksena, mutta tapauselostuksessa fenobarbitaalilääkityksen ja luuydinmuutoksen välillä on havaittu yhteys (Jacobs ym.1998).

Luuydinmuutokset johtavat neutropeniaan eli neutrofiilien puutokseen, trombosytopeniaan eli verihiutaleiden puutokseen ja anemiaan (Jacobs ym.1998, Vaughan-Scott & Taylor 1999, Boothe 2001), sekä luuytimen esiasteen hyperplasiaan (Jacobs ym.1998). Neutropenia ja trombosytopenia altistaa elämää uhkaaviin infektioihin ja verenvuotoihin (Jacobs ym.1998). On havaittu, että fenobarbitaalilla hoidetuilla koirilla oli merkittävästi enemmän eriasteisia tulehduksia, nekroosia, verisuonimuutoksia ja fibroosia (Garkill ym.2005). Luuydinsuppressio lievenee yleensä nopeasti fenobarbitaalilääkityksen lopettamisen jälkeen (Boothe 2001) keskimäärin 7 – 21 päivässä (Jacobs ym.1998).

Koska edellä mainitut hematologiset ongelmat kehittyvät yleensä ensimmäisten 5 kuukauden aikana kouristuksia ehkäisevän lääkehoidon aloittamisesta, suositellaan veren kuvan tutkimista kuukausittain tai joka toinen kuukausi ensimmäisen kuuden kuukauden ajan. Vielä ei tiedetä, millä mekanismeilla lääkeaineet ja niiden metaboliitit aiheuttavat hematopoeesivaurioita

(Jacobs ym.1998). On kuitenkin tärkeää, että kliinikot ovat tietoisia tällaisista haittavaikutuksista.

Nekrolyyttinen dermatiitti

Koirien pinnallinen nekrolyyttinen dermatiitti (SND) on etenevä ihosairaus, jossa ihossa havaitaan multifokaalista eroosiota. Sen seurauksena ihon pinnalle muodostuu rakkuloita ja rupia. Ihon punoitus ja hilseily kuuluvat SND:n varhaiseen vaiheeseen ja johtuvat maksan epänormaalista toiminnasta ja plasman alhaisesta aminohappokonsentraatiosta (March ym.2004). Vakava aminohappojen puute vaikuttaa erityisesti ihon, ruuansulatuskanavan, keskushermoston ja maksan toimintaan. Tämä selittää SND myöhäisen vaiheen kliiniset oireet (oksentelu, ripuli ja anoreksia), jotka johtuvat vakavasta glutamiinin puutteesta (March ym.2004).

Koiran pitkäaikainen fenobarbitaali altistus (keskimäärin kuusi vuotta) voi olla riski SND kehittymiselle, koska fenobarbitaali on maksatoksinen lääkeaine. SND esiintyvyys pitkäkestoisen fenobarbitaalilääkityksen jälkeen on 8,3 – 44 %. Koiran keski-ikä SND diagnosointihetkellä oli noin 10 vuotta (March ym.2004).

SND pitkäaikainen ennuste on yleensä huono. Eräässä tutkimuksessa kaikki koirat, joilla todettiin SND, jouduttiin lopettamaan vakavien oireiden takia, keskimäärin noin kolmen kuukauden kuluttua diagnoosista. On kuitenkin havaittu, että ennuste paranee, mikäli SND havaittiin alkuvaiheessa. Tällöin fenobarbitaalilääkitys tulee keskeyttää ja koiralle aloitetaan voimakas aminohappolisäravinteiden antaminen. Myös sekundaarisen dermatiitin hoito tulee aloittaa välittömästi (March ym.2004).

Primidoni on fenobarbitaalin sukulaisaine, josta huomattava osa metaboloituu maksassa fenobarbitaaliksi (Schwartz-Porsche ym.1985, Podell 1998, Pesonen 2007). Fenobarbitaalin ja primidonin tehon välillä ei ole merkittävää eroa hoidettaessa koiran epilepsiaa (Schwartz-Porsche ym.1985). Primidonin on havaittu aiheuttavan kuitenkin enemmän haittavaikutuksia kuin fenobarbitaali. Primidoni on selvästi huonommin siedetty lääkeaine verrattuna fenobarbitaaliin ja sen käyttöön liittyy merkittävä annoksesta riippuvainen maksatoksisuuden riski (Schwartz-Porsche ym.1982, Schwartz-Porsche ym.1985, Podell 1998, Boothe 2001, Rieck ym.2006).

Primidonin aloitusannos on 10 – 15 mg/kg p.o., jota sitten nostetaan 30 – 35 mg/kg usean viikon aikana. (Schwartz-Porsche ym.1982, Schwartz-Porsche ym.1985). Ylläpitoannoksen on 15 – 70 mg/kg/vrk p.o. kaksi tai kolme kertaa vuorokaudessa (Schwartz-Porsche ym.1982, Schwartz-Porsche ym.1985, Knowles 1998). Primidonin on havaittu vähentävän epileptisiä kohtauksia koirilla 52 – 73 % (Schwartz-Porsche ym.1985, Podell 1998, Rieck ym.2006) ja kohtauksettomuus saavutetaan noin 25 % koirista (Schwartz-Porsche ym.1985). Primidoni on suhteellisen kallis lääkeaine (Schwartz-Porsche ym.1985).

4.2 Toissijainen lääkehoito bromidi

Bromidi on vanha antiepileptinen lääkeaine, jota on käytetty pitkään eläinlääketieteessä (Boothe 2001). Se on ihmisille myyntiluvallinen lääkeaine eikä sitä ole rekisteröity koiralle (lääkelaitos). Bromidi on turvallinen ja edullinen lääkeaine eikä sitä lasketa pääasiassa keskushermostoon vaikuttaviin lääkeaineisiin (Rossmeisl ym.2006).

Eläinlääketieteessä bromidia käytetään pääasiassa yhdistelmähoitona fenobarbitaalin kanssa vaikeasti hoidettavissa niin sanotussa refraktorisissa epilepsia tapauksissa, joissa kohtauksia ei saada kuriin pelkällä fenobarbitaalilla (Podell & Fenner 1993, Gaskill & Cribb 2000, Boothe 2001). Bromidia käytetään myös silloin, kun fenobarbitaali aiheuttaa potilaalle vakavia haittavaikutuksia (Vaughan-Scott & Taylor 1999) tai potilaille, joille on kehittynyt maksasairaus, jonka takia fenobarbitaalin konsentraatiota pitää alentaa (Boothe 2001). Bromidia voidaan käyttää myös koirilla, joiden omistajat eivät ole täsmällisiä lääkkeen annon suhteen. Pitkän puoliintumisajan takia seerumin bromidikonsentraatio ei ole niin altis suurille muutoksille, vaikka lääkkeen antaminen viivästyisikin (Boothe 2001).

Bromidilääkitys vähentää koirien epilepsiakohtausten määrän noin puoleen 72 – 83 % tapauksista (Podell & Fenner 1993, Trepanier ym.1998) sekä muuttaa kohtaustyyppiä lievemmäksi (Podell & Fenner 1993). Bromidia on saatavilla natrium, kalium ja ammonium suoloina (Boothe 2001).

Farmakodynamiikka

Bromidin vaikutusmekanismia ei ole täysin pystytty selvittämään (Boothe 2001). On havaittu, että se avaa post-synaptisen neuronin kloridikanavat, jolloin solukalvo hyperpolarisoituu

(Podell 1998, Boothe 2001). Tämän seurauksena solun aktiopotentiaalikyngys nousee (Vaughan-Scott & Taylor 1999).

Farmakokinetiikka

Koirilla käytetään yleensä kaliumbromidia, koska sillä on todettu hyvä lääkeainekinetiikka koirissa. Kaliumbromidi imeytyy hyvin ruuansulatuskanavasta ja saavuttaa seerumin huippukonsentraation 90 minuutissa lääkkeen antamisesta p.o. (Podell & Fenner 1993). Sillä on pitkä puoliintumisaika, jopa 21 – 24 vuorokautta (Podell & Fenner 1993, Boothe 2001, Rossmeisl ym.2006). Jos lääkitys aloitetaan ilman latausannosta, bromidi saavuttaa elimistössä vakaantilan vasta noin 150 vuorokauden jälkeen lääkityksen aloittamisesta (Vaughan-Scott & Taylor 1999). Tämän takia bromidi ei sovellu esimerkiksi status epileptikuksen hoitoon, ellei käytetä latausannosta (Platt & McDonnell 2000). Bromidi ei sitoudu seerumin proteiineihin (Podell 2004) ja siksi se pystyy läpäisemään veri-aivoesteen helposti (Rossmeisl ym.2006). Maksimaalinen lääkeainekonsentraatio selkäydinnesteessä saavutetaan noin kahdessa tunnissa lääkkeen antamisen jälkeen p.o.. Bromidi eliminoituu hitaasti lähes kokonaan munuaisten kautta (Vaughan-Scott & Taylor 1999, Boothe 2001, Rossmeisl ym.2006). Tämän takia se ei juurikaan reagoi muiden lääkeaineiden kanssa (Boothe 2001).

Kaliumbromidi imeytyy hyvin myös peräsuolen limakalvon kautta. Tällöin sen hyötysuhde on 57,7 %. Peräsuolen kautta annosteltuna (p.r.) bromidi vaikuttaa nopeammin kuin suun kautta annosteltuna. Tätä voidaan käyttää hyödyksi silloin, kun halutaan nostaa seerumin konsentraatiota nopeasti eli niin sanotussa latausannoksessa (Platt & McDonnell 2000).

Hyvin suolainen ruokavalio johtaa bromidin tehokkaampaan eliminaatioon munuaisissa ja siten alentuneeseen seerumin lääkeainekonsentraatioon (Vaughan-Scott & Taylor 1999, Boothe 2001). Tämän epäillään johtuvan siitä, että alkuvirtsan korkea natriumkloridipitoisuus kilpailee bromidin kanssa takaisinimeytymisestä. Munuaiset ottavat valikoidusti takaisin vain kloridia, jolloin bromidi erittyy tehokkaammin. Nestemäisenä natriumkloridia eli ruokasuolaa voidaan käyttää tämän takia akuutin bromidi myrkytyksen hoitoon. Suolahoidon jälkeen tulisi aina seurata bromidin seerumikonsentraatio (Boothe 2001).

Mikäli epilepsia potilaalla on todettu myös addisonintauti tai munuaissairaus, tulisi kaliumbromidin sijasta käyttää natriumbromidia, koska kyseisissä taudeissa kaliumtasapaino on häiriintynyt (Podell 1998).

Annostelu

Jos kaliumbromidia käytetään yksittäisenä lääkeaineena pitkäaikaiseen ylläpitohoitoon, sen annossuositus on 40 – 50 mg/kg/vrk p.o.. Jotkut koirat tarvitsevat kuitenkin suuremman annoksen 70 mg/kg/vrk. Yksin käytettynä kaliumbromidi saavuttaa vakaan seerumikonsentraation vasta useiden kuukausien kuluttua pitkän puoliintumisaikansa takia (Knowles 1998). Bromidin seerumikonsentraatiota voi nostaa nopeasti antamalla kaksin tai kolminkertaisen annoksen parina ensimmäisenä hoitopäivänä tai käyttämällä latausannosta. Siitä saattaa kuitenkin seurata vakava sedaatio ja oksentelua sekä sekundaarisia komplikaatioita, kuten aspiraatio pneumoniaa (Knowles 1998). Latausannosta suositellaan potilaille, joilla on aikaisemmin ollut vakavia kohtauksia tai potilaille, joiden seerumin fenobarbitaalikonsentraatiota pitää nopeasti laskea maksatoksisuuden tai luuydin reaktioiden takia (Boothe 2001).

Latausannos saavuttaa seerumin vakaantilan nopeasti, jolloin konsentraatio on 1000 – 1500 µg/ml. Latausannoksen kokonaismäärä on 450 – 600 mg/kg p.o., joka jaetaan viidelle päivälle (Knowles 1998, Boothe 2001). Kokonaispäiväannos latauksen aikana on tällöin esimerkiksi 120 mg/kg (latausannos) + 45 mg/kg (normaali päiväannos) eli yhteensä 165 mg/kg, jota käytetään viiden päivän ajan. Päivittäin annettava annos voidaan jakaa tarvittaessa kahteen annokseen. Annostelu kaksi kertaa päivässä vähentää merkittävästi mahan ärsyyntyneisyyttä (Boothe 2001). Latausannos jätetään pois 6. päivästä eteenpäin ja päiväannosta (45 mg/kg) lasketaan seerumin lääkeainekonsentraatiosta riippuen (Boothe 2001). Jokainen 225 – 250 mg/kg:n latausannos nostaa seerumin bromidikonsentraatiota noin 500 µg/ml (Boothe 2001).

Latausannos (600 mg/kg) voidaan antaa myös peräsuolen kautta kuudessa jaksossa 24 tunnin aikana (100 mg/kg p.r. neljän tunnin välein) (Platt & McDonnell 2000). Tässä hoitomenetelyssä voi esiintyä sivuvaikutuksina ohimenevää ripulia ja sedaatiota (Platt & McDonnell 2000).

Seuranta

Mikäli bromidilääkitystä käytetään yksinään, on sen terapeuttiseksi seerumin lääkeainekonsentraatioalueeksi suositeltu 800 – 3000 µg/ml (Podell & Fennar 1993, Podell 1996, Trepanier ym.1998, Dewey ym.2004, Rossmeisl ym.2006) Eräässä tutkimuksessa 91 %:lla koirista, joita lääkittiin pelkällä bromidilla, saavutettiin kohtauskontrolli, kun seerumin bromidikonsentraatio oli yli 2000 µg/ml. 71 %:a koirista saavutti kohtauskontrollin bromidikonsentraation oltua alle 2000 µg/ml (Trepanier ym.1998). Ihmisillä seerumin

bromidikonsentraatio korreloi lineaarisesti terapeuttisen annoksen kanssa, sama ei kuitenkaan päde koirilla (Rossmeisl ym.2006). Seerumin bromidikonsentraation seuranta on tärkeää, koska se riippuu mm annetusta annoksesta, munuaisten toimivuudesta (Trepanier ym.1998) ja ravinnon kloridi pitoisuudesta (Trepanier ym.1998).

Jos käytetään latausannosta, lääkeainekonsentraatio tulisi mitata latausannoksen antamisen jälkeen ja uudelleen kuukauden kuluttua. Ylläpitoannos tulisi määrittää uudelleen, jos näiden kahden konsentraation poikkeama on yli 10 % (Boothe 2001). Mikäli latausannosta ei käytetä, bromidipitoisuuden voi mitata ensimmäisen kerran vasta ensimmäisen puoliintumisajan jälkeen eli noin 3 – 4 viikon jälkeen hoidon aloituksesta. Tällöin tilastollisen mallin perusteella lääkeainekonsentraatio on noin puolet siitä, mitä se on vakaassa tilassa. Näin säästetään aikaa, kun ei tarvitse odottaa todellisen vakaan tilan muodostumista (2 – 3 kuukautta) ennen kuin voidaan mitata seerumin bromidikonsentraatio (Boothe 2001).

Sivuvaikutukset

Kaliumbromidilla lääkityillä koirilla esiintyy vähän sivuvaikutuksia ja ne ovat kliinisesti siedettäviä sekä usein ohimeneviä (Podell & Fenner 1993, Chang ym.2006, Rossmeisl ym.2006). Sivuvaikutukset ovat yleensä annos riippuvaisia. Ne ovat lähinnä keskushermostoon liittyviä oireita, kuten ataksiaa ja heikkoutta. Sopeutuminen sedatiiviseen vaikutukseen vie aikaa yleensä yli kolme kuukautta (Boothe 2001). Muita mahdollisia sivuvaikutuksia ovat ylensyönti, runsasvirtsaus, runsasjuontisuus, oksentelu, ummetus, anoreksia (VIN), uneliaisuus, mahatulehdukset sekä ihomuutokset (Schwartz-Porsche ym.1982, Boothe 2001, Rieck ym.2006). Myös kutinaa voi esiintyä kaliumbromidihoidon aikana (Chang ym.2006). Toksisuuden kliinisiä merkkejä ovat asento- ja liikeaistin menettäminen, takaraajojen heikkous, lihaskivut, ataksia, horros ja kooma (Podell 1996).

Hyperaktiivisuus on satunnainen sivuvaikutus ja se voi olla annoksesta riippuvainen. Oksentelua ja mahan ärsyyntymistä on myös havaittu (Gaskill & Cribb 2000, Boothe 2001). Mahan ja suolen ärsytystä voidaan lieventää jakamalla päiväannos pienempiin annoksiin, antamalla lääkettä useammin sekä antamalla lääke ruuan yhteydessä tai sen jälkeen. Lisäksi bromidilääkitys lisää ruokahalua (Boothe 2001). Bromideista natriumbromidi on parhaiten siedetty (Boothe 2001).

Haittavaikutukset

Epäillään, että **haimatulehdus** liittyy nimenomaan kaliumbromidilääkitykseen. Sen esiintyvyys on noin 10 % (Gaskill & Cribb 2000). Haimatulehdusta esiintyy myös fenobarbitaali ja kaliumbromidi yhdistelmähoidon yhteydessä. Pelkän fenobarbitaalihoidon yhteydessä esiintyvyys on 0,3 % (Gaskill & Cribb 2000). Haimatulehduksen lisäksi voi ilmetä haiman atrofiaa, vajaatoimintaa sekä haiman sidekudostumista. Haimatulehduksien kliiniset merkit ovat oksentelu, ripuli, anoreksia ja vatsakipu (Gaskill & Cribb 2000). Kohonneet seerumin amylaasi- ja lipaasiaktiivisuus eivät ole spesifinen löydös haimatulehdukselle. Atsotemia, munuaissairaus ja muut mahasuolikanavan sairaudet voivat myös aiheuttaa kyseisten entsyymien kohoamisen. Verikoetuloksessa kohonneet tulehdusarvot tukevat haimatulehdusepäilyä (Gaskill & Cribb 2000).

Bromidilääkitykseen liitetään **pseudohyperkloremia**, sillä monet automaattiset analyttiset menetelmät mittaavat kloridipitoisuutta todellisuudessa näytteen kokonaisanionikonsentraatiosta. Tutkimuksessa selvitettiin, voisiko pseudohyperkloremian suuruudesta arvioida koiran seerumin bromidipitoisuutta, jos koiran idiopaattista epilepsiaa hoidetaan bromidilla. Tätä ei kuitenkaan voida suositella. Tutkimus vahvisti, että bromidihoidon seuranta tulisi perustua seerumista tehtyyn bromidikonsentraation määrittämiseen (Rossmeisl ym.2006).

4.3 Fenobarbitaalin ja kaliumbromidin yhteiskäyttö

Yhdistelmähoito on hyvin tehokas kontrolloimaan koirien epileptisia kohtauksia silloin, kun kohtausten kontrollointi ei onnistu pelkällä fenobarbitaalilla. Tästä syystä kaliumbromidilla on tärkeä merkitys antiepileptisessä lääkehoidossa koirilla (Gaskill & Cribb 2000), vaikka sitä ei olekaan rekisteröity koirien lääkkeeksi. Yhdistelmähoidolla saavutetaan kohtauskontrolli noin 58 %:lla koirista, jotka ovat farmakoresistenttejä fenobarbitaalille tai primidonille (Rieck ym.2006). Yhdistelmähoito on erityisen käyttökelpoinen isoilla koiraroduilla, joilla esiintyy rykelmäkohtauksia (Knowles 1998). Se vähentää epileptikkokoiran kohtausten määrää ja vakavuutta merkittävästi. Kohtausvapaus saavutetaan noin 21 – 26 %:lla koirista (Podell 1996).

Mikäli fenobarbitaalilääkitys aiheuttaa koiralle voimakkaita haittavaikutuksia, voidaan niitä yrittää lieventää aloittamalla samanaikaisesti annettava kaliumbromidilääkitys. Tällöin

kaliumbromidihoidon tavoitteena on vähentää tai keskeyttää fenobarbitaalilääkitystä kuitenkin niin, että kohtauskontrolli säilyy. Kaliumbromidihoidon aloituksen jälkeen noin 35 %:lla koirista voidaan fenobarbitaalin kokonaispäiväannosta vähentää jopa 32 – 47 % (Podell & Fenner 1993, Trepanier ym.1998) Tämä on erityisen tärkeää koirilla, joilla nähdään fenobarbitaalilääkitykseen liittyviä maksatoksisuuden kliinisiä merkkejä, kuten ikterusta ja hyytymissairauksia (Trepanier ym.1998). Fenobarbitaali ja kaliumbromidi yhdistelmä­lääkitys vähentää merkittävästi mm elintoksisuus riskiä, sillä kaliumbromidi metaboloituu eri kautta kuin fenobarbitaali (Podell 1998, Knowles 1998, Gaskill & Cribb 2000). Tällöin maksan kuormitus vähenee, joka havaitaan seerumin epänormaalien maksaentsyymien ja sappihappojen määrän normalisoitumisena (Trepanier ym.1998).

Yhdistelmä­lääkityksen aloitus

Kun yksistään käytetyn fenobarbitaalin alin seerumipitoisuus on 30 – 35 µg/ml, eikä sillä ole vaikutusta kohtausten ehkäisyyn, tulisi pohtia yhdistelmä­lääkityksen aloittamista. Tällöin kaliumbromidia tulisi lisätä hoitoon kokonaispäiväannoksella 20 – 50 mg/kg/pv (Knowles 1998). Kaliumbromidi annoksen asteittainen nostaminen (100 – 200 mg viikossa) fenobarbitaalilääkityksen rinnalle, mahdollistaa koiran paremman sopeutumisen lääkkeeseen (Podell 1998).

Seuranta

Fenobarbitaali ja kaliumbromidi yhdistelmähoidossa fenobarbitaalin terapeuttinen seerumikonsentraatioalue on 9 – 36 µg/ml (Trepanier ym.1998, Kantrowitz ym.1999) ja kaliumbromidin 1000 – 3000 µg/ml (Boothe 2001). Tavoitteena on saavuttaa seerumin vakaatila, jossa fenobarbitaalin konsentraatio olisi noin 25 µg/ml ja bromidinkonsentraatio on 1500 – 2000 µg/ml (Podell 1998).

Eräässä tutkimuksessa havaittiin, että 45 % koirista saavutti hyvän kohtauskontrollin, kun seerumin bromidikonsentraatio on 500 – 2 880 µg/ml ja seerumin fenobarbitaali konsentraatio alle 20 µg/ml. Kun bromidikonsentraatio pysyi samana, mutta fenobarbitaali konsentraatio oli alle 15 µg/ml, kohtauskontrollin saavutti 27 %:a koirista (Trepanier ym.1998).

Yhdistelmä­lääkityksen lopetus

Jos fenobarbitaali ja kaliumbromidi yhdistelmähoidossa koiran kohtausvapaus on säilynyt yli kuusi kuukautta, voidaan seerumin fenobarbitaalikonsentraatiota vähitellen laskea ja lopulta jopa lopettaa kokonaan (Podell 1998). Joillakin epilepsiakoirilla kaliumbromidi on

tehokkaampi antiepileptinen lääkeaine kuin fenobarbitaali (Trepanier ym.1998). Mikäli kohtausvapaan epilepsiapotilaan fenobarbitaalilääkitys halutaan lopettaa, tulisi seerumin bromidikonsentraation olla 1500 – 2000 µg/ml (Trepanier ym.1998, Boothe 2001). Tämän jälkeen koiraa hoidetaan yksistään kaliumbromidilla, jolloin seerumin kaliumbromidikonsentraatio tulisi ylittää 2500 µg/ml ja olla mieluummin lähempänä 3000 µg/ml (Podell 1998).

Yhdistelmä­lääkityksen haittavaikutukset

Tutkimukset ovat osoittaneet, että yleisimmät haittavaikutukset fenobarbitaali ja kaliumbromidi yhdistelmähoidossa ovat runsasvirtaisuus (56 % koirista), ylensyö­nti (30 % koirista), kohtuuton sedaatio (30 % koirista), sekä yleinen ataksia (17 % koirista). Myös uneliaisuuden lisääntymistä ja takaraajojen osittaista halvaantumista havaittiin (Podell & Fenner 1993, Podell 1998). Niillä koirilla, jolla havaittiin ataksiaa, seerumin bromidikonsentraation oli yli 1500 µg/ml (Podell & Fenner 1993). Sedaatio ja takaraajan heikkous on merkittävänä ongelmana, kun yhdistelmähoidon fenobarbitaalin seerumikonsentraatiotaso on yli 35 µg/ml ja bromiditaso on 2500 µg/ml (Knowles 1998).

Haimatulehdus voi olla paljon yleisempi ja paljon vakavampi haittavaikutus fenobarbitaali ja kaliumbromidi yhdistelmähoidossa kuin tähän asti on raportoitu (Gaskill & Cribb 2000). On osoitettu, että fenobarbitaalin ja kaliumbromidin yhdistelmähoitoon liittyvä kuolemaan johtava haimatulehdusriski voi olla suurempi kuin fenobarbitaalihoitoon liittyvä kuolemaan johtava maksatoksisuus­riski, etenkin ensimmäisen hoitovuoden aikana (Gaskill & Cribb 2000).

5 HÄTÄTILANTEEN LÄÄKEHOITO

Status epileptikuksella (SE) tarkoitetaan epileptistä kohtausta, jossa kohtaukset kestävät poikkeuksellisen pitkään (jopa 30 min) (Podell 2004) tai toistuvat lyhyin väliajoin niin, ettei potilas ole ehtinyt toipua edellisestä kohtauksesta (Pesonen 2007). SE on hengenvaarallinen hätätila, jossa kallonsisäinen paine kasvaa. Tästä seuraa valtimoiden hypotensio, aivoverisuonten säätelyn epäonnistuminen, veri-aivoesteen häiriöt ja lopulta aivoödeema. SE:n liittyy oleellisesti myös riski hermosolujen pysyvästä vaurioitumisesta (Podell 1998) sekä suuri kuolleisuus (Pesonen 2007). SE:n aikana voi esiintyä hypertermiaa, jota pitäisi hoitaa pikaisesti jäähdyttämällä (Platt & McDonnell 2000).

Hoidon tavoite

SE tarvitsee välittömästi hoitoa kohtauksen aikana, jotta voitaisiin ehkäistä mahdolliset pysyvät aivovauriot (Platt & McDonnell 2000). Tällöin hoidon tavoitteena on mahdollisimman nopeasti hillitä kohtausta, pysäyttämällä aivojen epänormaali sähköinen toiminta (Platt & McDonnell 2000, Pesonen 2007) ja turvata potilaan normaalit elintoiminnot (Pesonen 2007). On tärkeää, että koiralla on ennakoon suunniteltu nopea hoitoprotokolla hätätilannetta varten (Podell 1998). Lääkkeiden, joita käytetään SE hoidoissa, täytyy olla helposti annettavia, nopeasti vaikuttavia, suhteellisen pitkäkestoisia, ja niiden vaikutuksen sydämen ja hengitystien toimintaan sekä tajunnan tasoon tulisi olla vähäinen (Platt & McDonnell 2000).

Hoito

Bentsodiatsepiinit ja barbituraatit ovat pääasialliset antiepileptiset lääkeaineet, joita käytetään hätätilanteissa kohtausten hoidossa. Bentsodiatsepiineihin kuuluva diatsepaami saavuttaa nopeasti tehokkaan lääkeainekonsentraation aivoissa ja sen tulisi olla ensisijainen hoitovaihtoehto aktiivisen kohtauksen lopettamisessa (Podell 1998, Pesonen 2007). Sitä voidaan annostella sekä i.v., p.r. (Pesonen 2007) että i.m. (Podell 1998). Barbituraateista eniten käytetään fenobarbitaalia, jonka suonensisäinenannos jakautuu koirassa nopeasti (Podell 1998) ja saavuttaa korkean seerumikonsentraation. Fenobarbitaalin i.v. ja i.m. annostusta käytetään usein yhdessä diatsepaamin kanssa, jolloin kohtauskontrolli säilyy pidemmän ajan (Platt & McDonnell 2000).

5.1 Bentsodiatsepiinit

Bentsodiatsepiinit (diatsepaami, midatsolaami ja loratsepaami) ovat tehokkaita, nopeasti vaikuttavia antiepileptisiä lääkeaineita. Bentsodiatsepiinit eivät kuitenkaan ole tehokkaita pitkäaikaisessa kohtausten kontrolloinnissa (Platt & McDonnell 2000), sillä ne kehittävät nopeasti toleranssin (Podell 1998, Löscher ym.2004) ja menettävät näin tehonsa suonen sisäisessä hätätilanteen lääkinnässä (Podell 1998). Tämän takia bentsodiatsepiinejä, erityisesti diatsepaamia, käytetään koirille ensisijaisena lääkevaihtoehtona vain akuutin status epileptikuksen keskeyttämiseen (Boothe 1998, Löscher ym.2004)

Farmakodynamiikka

Bentsodiatsepiinit ovat erittäin rasvaliukoisia ja siten ne pääsevät nopeasti aivoihin i.v. annostuksen jälkeen (Platt & McDonnell 2000). Ne kohottavat pääasiassa GABA-ergistä transmissiota sekä pre- että postsynapseissa (Boothe 1998, Pesonen 2007). Kloridi-ioni virtaus solun sisälle lisääntyy, jolloin se vähentää solun mahdollisuutta aloittaa uusi aktiopotentiaali (Platt & McDonnell 2000). Näin bentsodiatsepiinit parantavat GABAn inhibitorista vaikutusta aivoissa ja selkäytimessä (Boothe 2001).

Seuranta

Bentsodiatsepiinit ehkäisevät kohtauksia, kun seerumin lääkeainekonsentraatio on yli 300 µg/l (Platt & McDonnell 2000). Koirien bentsodiatsepiinien terapeuttinen alue on ekstrapoloitu ihmisillä käytettävästä terapeuttisesta alueesta eikä se pidä paikkaansa tilanteessa, jossa käytetään yhdistelmähoitoa (Boothe 2001).

Sivu- ja haittavaikutukset

Yleisin bentsodiatsepiinien sivuvaikutus on sedaatio (Boothe 2001). Myös ataksiaa, toleranssin kehittymistä, riippuvuutta (Löscher ym.2004, Pesonen 2007) sekä lisääntynyttä ruokahalua ja joillain koirilla myös hyperaktiivisuutta, on havaittu (Boothe 2001). Erityisesti bentsodiatsepiinien i.v. annostelussa haittavaikutukset ovat hengitysteiden depressio, hypotensio ja tajunnantason heikkeneminen (Platt & McDonnell 2000, Pesonen 2007). Haittavaikutuksia esiintyy todennäköisimmin silloin, kun lääkeainekonsentraatio on noussut yli 500 ng/ml (Boothe 2001). Tulee myös muistaa, että bentsodiatsepiinien käyttöön liittyy aina väärinkäytön riski (Löscher ym.2004).

Ihmisillä bentsodiatsepiinien on havaittu aiheuttavan sikiölle epämuodostumia käytettäessä sitä raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Bentsodiatsepiinit ja niiden metaboliitit erittyvät maitoon, jonka seurauksena rintaruokinnalla olevalla vastasyntyneellä on havaittu keskushermosto-oireita (VIN).

5.1.1 *Diatsepaami*

Diatsepaami i.v. on ensisijainen hoitovaihtoehto status epileptikuksen hoitoon, koska se läpäisee helposti veri-aivoesteen ja pääsee erittäin nopeasti aivoselkäydinnesteeseen (Boothe

2001, Pesonen 2007). Se on tehokas ja nopeavaikutteinen kouristuksia ehkäisevä lääkeaine (Podell 2004).

Farmakokinetiikka

Diatsepaami annostellaan pääasiassa suonensisäisesti, mutta joissakin tapauksissa myös suun kautta, lihaksensisäisesti sekä peräsuolen limakalvojen kautta. Suun kautta annettu diatsepaami imeytyy hyvin, mutta sen hyötyosuus on kuitenkin vain 1 – 2 % (Boothe 2001). Diatsepaamin antaminen suun kautta pitkäaikaisesti ei ole suotavaa, sillä koiralla kehittyy diatsemaapille toleranssi noin viikossa (Boothe 2001). Lihakseen annosteltaessa sen imeytymisnopeus voi olla vaikeasti ennustettavissa (Boothe 1998, Podell 1998, Boothe 2001). Peräsuolin kautta annettuna lääkeaineen hyötyosuus on noin 50 %, mutta yksilöiden välillä on merkittävää vaihtelua (VIN).

Diatsepaami metaboloituu nopeasti päästessään verenkiertoon ja sen puoliintumisaika koirassa on lyhyt (2 – 3 tuntia) (Vaughan-Scott & Taylor 1999), mutta sen metaboliittien puoliintumisaika on hieman pidempi (3,6 – 5,2 tuntia) (Platt & McDonnell 2000, Boothe 2001). Diatsepaami indusoi maksaentsyymien synteesiä, jonka seurauksena koiralle voi kehittyä lääkeaineelle riippuvuus (Podell 1998). Diatsepaami on hyvin rasvaliukoinen lääkeaine, joka sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. Se metaboloituu maksassa useiksi aktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka erittyvät munuaisten kautta virtsaan (VIN).

Annostelu

Diatsepaamia on suositeltu annettavaksi 0,5 – 2,0 mg/kg i.v. (Parent 1988, Podell 1998). Tämän annoksen voi toistaa toisen ja vielä kolmannenkin kerran 2 tunnin sisällä (Platt & McDonnell 2000), vähintään kahden minuutin välein (Boothe 2001). Hätätilanteessa koiralle voidaan antaa diatsepaamia myös peräsuoleen annoksella 1 mg/kg. Tämä johtaa plasman huippukonsentraation saavuttamiseen noin 14 minuutissa (Platt & McDonnell 2000). Diatsepaamia voidaan antaa myös infuusiona (2 – 5 mg/h), kun halutaan saavuttaa pitkävaikutteisempi vakaatila (Boothe 2001). Diatsepaamivalmisteet ovat epäsopivia sekoitettavaksi muiden kuin lipidivalmisteiden kanssa (lääkelaitos). Kun kohtausta on saatu keskeytettyä, potilaan yleistilaa tulisi seurata. Mikäli status epilepticus uusii 2 – 4 tunnin kuluttua hoidon aloituksesta, hoito on uusittava (Boothe 2001).

Jos vastetta ei esiinny diatsepaami annosten jälkeen, voidaan antaa fenobarbitaalia latausannos 2 – 4 mg/kg i.v. tai i.m. (Platt & McDonnell 2000). Mikäli kohtausta jatkuu vielä 15 – 30

minuutin kuluttua, voidaan annostus toistaa vielä kahdesti (Podell 2004). Mikäli kohtaus edelleen jatkuu, voi olla tarpeen käyttää yleisanestesiaa kohtauksen pysäyttämiseksi, esimerkiksi antamalla propofolia (4 – 8 mg/kg) hitaasti suoneen (Boothe 2001, Podell 2004). Suun kautta annettava kouristuksia ehkäisevä lääke (esimerkiksi fenobarbitaali 8 – 32 mg p.o. 2 – 3 kertaa vrk:ssa) tulisi aloittaa heti kun kohtaukset ovat loppuneet (Boothe 2001). Jos koira on farmakoresistentti fenobarbitaalille, voidaan antaa diatsepaamia 2 – 5 mg p.o. 2 – 3 kertaa vuorokaudessa muutaman vuorokauden ajan (Boothe 2001).

Pentobarbitaali i.v. on erittäin tehokas lääkeaine lopettamaan hallitsemattoman status epileptikuksen aktiivisen näkyvän kohtauksen koiralla. Mutta on epävarmaa jatkuuko kohtausaktiivisuus aivojen eri osissa (Podell 2004), sillä pentobarbitaali on yleisanestaatti, eikä ole varsinaisesti kouristuksia ehkäisevä lääkeaine. Pentobarbitaalilla on erittäin kapea terapeutinen leveys ja se vaikuttaa voimakkaasti kardiovaskulaariseen- ja hengityssystemiin (Boothe 2001).

5.1.2 Midatsolaami

Midatsolamilla on suuri terapeutinen leveys. Sillä on nopea kliininen teho ja sedatiivinen vaikutus (Platt & McDonnell 2000).

Farmakokinetiikka

Midatsolaami on vesiliukoinen, mutta fysiologisessa pH:ssa se muuttuu erittäin rasvaliukoiseksi ja pääsee diffuntoitumaan nopeasti keskushermostoon (Platt & McDonnell 2000). Se sitoutuu voimakkaasti seerumin proteiineihin (94 – 97 %:sti)(VIN). Sen puoliintumisaika on 35 – 77 minuuttia i.v. annostuksen jälkeen. Midatsolaamin metaboliittien puoliintumisaika on merkittävästi lyhyempi (11 minuuttia) (Platt & McDonnell 2000). Midatsolaami imeytyy nopeasti i.m. annoksen jälkeen ja sen hyötyosuus on tällöin yli 90 % (Platt & McDonnell 2000, VIN). Plasman huippukonsentraatio saavutetaan 15 minuutin kuluttua i.m. annostelun jälkeen ja puoliintumisaika on tällöin 56 minuuttia (Platt & McDonnell 2000). Midatsolaami metaboloituu maksassa (VIN). Verrattuna diatsepaamin i.m. annokseen, midatsolaami voi olla luotettavampi ja tehokkaampi lääkeaine koirien kohtausten kontrolloinnissa (Platt & McDonnell 2000).

Annostelu

Huonosti dokumentoitu midatsolaamin suositusannos koiralla on 0,066 – 0,22 mg/kg i.m. tai i.v. (Platt & McDonnell 2000). Midatsolaamia ei tulisi annostella peräsuolen kautta, sillä sen hyötysuhde on silloin erittäin alhainen (VIN).

5.1.3 Loratsepaami

Loratsepaami on vähemmän rasvaliukoinen lääkeaine kuin diatsepaami ja sen vuoksi lääkeainekonsentraatio nousee hitaammin aivo-selkäydinnesteessä i.v. annostelun jälkeen (Platt & McDonnell 2000). Loratsepaamille ei kehity toleranssia niin helposti kuin diatsepaamille (Boothe 2001). Sitä voidaan käyttää yhdessä fenobarbitaalin tai bromidin kanssa pitkäaikaiseen kohtauskontrolliin koiralla (Boothe 2001).

Annostelu

Koiralle loratsepaamia voidaan annostella suonensisäisesti, peräsuolen limakalvoille tai suun kautta (Boothe 2001). Sen annossuositukset ovat 0,2 mg/kg i.v. ja 0,5 – 1,0 mg/kg p.r.. Peräsuoleen annostelu ei kuitenkaan ole suotavaa voimakkaan alkureitin metabolian takia (Platt & McDonnell 2000). Loratsepaamilla 2 mg/kg p.o. saavutetaan huippukonsentraatio (446 – 1542 ng/ml) koirassa 8,5 tunnin kuluttua. Useiden annosten jälkeen huippukonsentraatio saavutetaan merkittävästi myöhemmin, jopa 11 tunnin kuluttua (Boothe 2001).

Mikäli loratsepaamilääkitystä käytetään yhdessä fenobarbitaalilääkityksen kanssa, fenobarbitaalikonsentraatio voi nousta nopeasti. Etenkin jos molempia lääkkeitä annetaan samanaikaisesti. Tarvittaessa fenobarbitaaliannosta tulee laskea (Boothe 2001).

5.2 Fenobarbitaali

Hätätilanteen annostus

Fenobarbitaalin aloitusannos on 2 mg/kg i.v., ja sen voi toistaa 20 – 30 minuutin välein (Boothe 1998) kaksi kertaa (VIN). Maksimi 24 tunnin annos on kuitenkin 24 mg/kg (Boothe 1998). Fenobarbitaalin seerumikonsentraatio kasvaa noin 5 µm/ml jokaista 3 mg/kg i.v. annosta kohden (Boothe 1998, Boothe 2001). Fenobarbitaalin terapeuttinen seerumikonsentraatio alue on 15 – 45 µg/ml (Farnbach 1984, Trepanier ym.1998, Boothe

2001, Dewey ym.2004). Jos hätätapauksessa halutaan välitön terapeutinen konsentraatio, suositeltu annos on 12 – 24 mg/kg i.v. (Boothe 1998).

Haittavaikutukset

Fenobarbitaalin i.v. annostus voi laskea hengitystiheyttä, tajunnan tasoa sekä verenpainetta. Tällöin se vaikeuttaa status epilepticuspotilaan hoitoa, jolloin henkitorven intubaatio voi olla tarpeen (Platt & McDonnell 2000). Lihaksensisäinen antotapa on suositeltavaa, jos diatsepaamia on jo annettu aikaisemmin. Näin pyritään välttämään mahdollinen hengitysteiden ja kardiovaskulaarinen depressio (Boothe 1998).

5.3 Propofoli

Propofolia käytetään lähinnä hätätilanteissa, kun kohtausta ei saada kuriin diatsepaami tai fenobarbitaali lääkityksestä huolimatta. Tällöin voidaan kokeilla kohtausten pysäyttämistä propofoli yleisanestesian avulla (Podell 2004). Humaanipuolella on todettu, että epileptisen kohtausten kontrollointi propofolilla epäonnistuu vain harvoin. Koiralla propofolin käytöstä epileptisen kohtausten kontrolloinnista on vain yksi tutkimus, jossa pystyttiin kyseisellä lääkeaineella pysäyttämään noin 92 % vaikeasti kontrolloitavista kohtauksista (Steffen & Grasmueck 2000).

Farmakodynamiikka

Propofolin antiepileptisen tehon oletetaan perustuvan GABA-agonistiseen ja koko keskushermostoa rauhoittavaan vaikutukseen (Steffen & Grasmueck 2000).

Farmakokinetiikka

Propofolin hyöty verrattuna tavanomaisiin barbituraatteihin on sen nopea farmakokinetiikka. Se läpäisee nopeasti veri-aivoesteen ja vaikuttaa jo noin yhden minuutin kuluttua (VIN). Sillä on nopea puhdistuma (Steffen & Grasmueck 2000) ja nopea puoliintumisaika (1,4 tuntia) (VIN). Tämän ansiosta se saavuttaa kohtauskontrollin nopeammin kuin barbituraatit (Steffen & Grasmueck 2000). Yhden boluksen vaikutuksenkesto on noin 2 – 5 minuuttia (VIN). Propofoli kiinnittyy seerumin proteiineihin erittäin voimakkaasti (95 – 99 %) (VIN). Lääkeaine metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka erittyvät pääosin munuaisten kautta virtsaan (VIN).

Annostelu

Kun kohtausta halutaan yrittää hillitä yleisanestesian avulla, voidaan käyttää propofoli bolusta annoksella 4 – 8 mg/kg i.v. (Steffen & Grasmueck 2000, Podell 2004) tai infuusiota 0,1 – 0,6 mg/kg/min tai 6 – 12 mg/kg/h (Podelli 2004). Propofoli tulisi annostella hitaasti, jotta välttyttäisiin vakavilta sivuvaikutuksilta (Steffen & Grasmueck 2000). Bolusta annettaessa suositellaan annostelunopeudeksi 25 % kokonaismäärästä 30 sekunnin välein, kunnes saavutetaan toivottu vaste (Steffen & Grasmueck 2000).

Sivu- ja haittavaikutukset

Propofoli voi aiheuttaa hengitysteiden depressiota ja sen seurauksena apneaa ja syanoosia (Steffen & Grasmueck 2000). Tämän takia potilas tulisi intuboida heti, kun se on tarpeeksi syvässä sedaatiossa (Podell 2004). Propofoli voi aiheuttaa myös sydämen rytmihäiriöitä (Steffen & Grasmueck 2000) ja depressiota (Podell 2004), josta seuraa hypotensio. Myös opistotonusta ja tärinää voi esiintyä (Steffen & Grasmueck 2000).

6 UUDET LÄÄKEAINEET JA YHDISTELMÄHOIDOT

Uusimmat antiepileptiset lääkeaineet kuten gabapentiini, fenytoiini, felbamaatti, tsonisamidi, levetirasetami ja topiramaatti ovat ihmisten epilepsian hoitoon käytettäviä lääkeaineita. Niitä on tutkittu pieneläimillä kliinisessä käytössä vasta vähän aikaa ja niistä on erittäin vähän kokemuksia eläinlääketieteessä (VIN). Niitä ei ole rekisteröity koiralle antiepileptisiksi lääkeaineiksi, mutta niitä voidaan kuitenkin käyttää lisälääkkeenä fenobarbitaali ja/tai kalsiumbromidilääkityksen rinnalla tapauksissa, joissa idiopaattisia epilepsia kohtauksia ei saada kontrolliin ensisijaisilla lääkevaihtoehdoilla (Platt ym.2006, VIN)

6.1 Gabapentiini

Gabapentiini on turvallinen, mutta kallis lääkeaine (Boothe 2001). Gabapentiini on hyväksytty 1994 ihmisille paikallisten ja yleistyneiden epileptisten kohtausten hoitoon (Boothe 2001). Tutkimuksessa 55 %:a koirista hyötyi lääkeaineen vaikutuksesta (Platt ym.2006).

Farmakodynamiikka

Gabapentiinin vaikutusmekanismia ei vielä täysin tunneta (Podell 1998, Platt ym.2006). Se on GABA-agonisti (Platt ym.2006) ja se läpäisee erittäin helposti veri-aivoesteen. Sillä ei kuitenkaan ole vaikutusta GABA-reseptoreihin aivoissa, vaan se lisää GABA:n synteesiä ja siten sen määrää aivoissa (Podell 1998, Boothe 2001, Pesonen 2007). On osoitettu, että gabapentiini vähentää kalsiumionin sisään virtausta neuroniin erityisesti jännitteestä riippuvien kalsiumkanavien kautta (Platt ym.2006)

Farmakokinetiikka

Lääkeaineesta 99,8 % imeytyy ruuansulatuskanavan kautta eikä imeytymiselle ole kliinistä merkitystä annetaanko se samanaikaisesti ruuan seassa (Platt ym.2006, Pesonen 2007). Gabapentiinin imeytyminen on annoksesta riippuvainen (Boothe 2001). Suun kautta annettuna sen hyötyosuus on 80 % ja huippukonsentraatio saavutetaan 2 tunnin kuluttua (VIN). Gabapentiini ei juurikaan sitoudu plasman proteiineihin (Pesonen 2007). Koirassa gabapentiinillä on lyhyt puoliintumisaika (3 – 4 tuntia) (Boothe 1998, Boothe 2001, Platt ym.2006). Ihmisellä lääkeaine saavuttaa vakaan tilan 24 – 48 tunnissa (Boothe 2001).

Lääkeaineen suurin hyöty on siinä, että gabapentiini ja sen metaboliitit eliminoituvat pääasiassa munuaisten kautta virtsaan (Platt ym.2006, Pesonen 2007), välttämällä näin maksatoksisuutta ja lääke – lääke interaktioriskiä toisten antiepileptisten lääkeaineiden kanssa (Podell 1998, Boothe 2001, Pesonen 2007).

Annostelu

Tutkimuksissa suositellaan matalaa aloitusannosta (Podell 1998) 10 – 30 mg/kg (60 mg/kg) p.o. (Boothe 2001), jotta välttyttäisiin liialliselta sedaatiolta. Mikäli potilaalla on munuaistenvajaatoimintaa, tulisi annosta pienentää. Lääkeainetta tulisi annostella 6 – 8 tunnin välein sen nopean puoliintumisajan takia (Podell 1998, Boothe 2001). Maksimi seerumikonsentraatio saavutetaan yleensä kahden tunnin sisällä p.o. annostelun jälkeen (Platt ym.2006).

Seuranta

Säännöllinen seerumin lääkeainekonsentraation seuranta ei ole tarpeen, sillä koiran seerumin gabapentiinikonsentraation terapeuttisia rajoja ei vielä tiedetä (Platt ym.2006). Lisäksi lääkeaineella on erittäin leveä terapeuttinen alue ja vähäinen taipumus lääke – lääke interaktioon. Pitoisuusmittaukset ovat kalliita siitä saatavaan hyötyyn verrattuna (Podell 1998).

Sivu- ja haittavaikutukset

Sedaatio on yleisin gabapentiinin aiheuttama sivuvaikutus. Gabapentiiniä käytetään koirilla niin vähän, ettei sen aiheuttamista sivu- ja haittavaikutuksista ole laajempaa tietoa (VIN).

6.2 Fenytoiini

Fenytoiini on rakenteellisesti sukua fenobarbitaalille (Pesonen 2007), mutta se ei ole kovinkaan tehokas lääkeaine koirien epilepsia kohtausten kontrolloinnissa (Platt & McDonnell 2000). Fenytoiinilla on erittäin lyhyt ja vaihteleva puoliintumisaika, jonka takia sillä on vaikea saavuttaa riittävän pitkää vaikutusta seerumitasolla (Knowles 1998, Platt & McDonnell 2000). Fenytoiinilla saavutetaan hyvä kontrolli vain alle 2 % koirista (Podell 1998). Fenytoiinia ei myöskään käytetä koiralla status epilepticuksen hoitoon korkean maksatoksisuusriskin takia (Boothe 2001).

6.3 Felbamaatti

Felbamaatti on osoittautunut hyvin turvalliseksi ja tehokkaaksi paikallisten ja yleistyneiden kohtausten hoidossa koiralla. Yhdistelmähoito fenobarbitaalin kanssa auttaa kontrolloimaan refraktorista epilepsiaa. Lääkeaine voi olla vaikeasti saatavilla (UK:ssa vaatii erityisluvan) ja se on kallista (Boothe 2001, Podell 2004).

Koirasta 75 %:a, joita hoidettiin fenobarbitaali ja kaliumbromidi yhdistelmähoidolla vaikeasti kontrolloitavan epilepsian takia, kohtausten määrä väheni felbamaatti hoidon aloituksen jälkeen (Volk ym.2006). Felbamaattilääkityksen tavoitteena on korvata fenobarbitaali ja kaliumbromidi yhdistelmähoidon fenobarbitaali felbamaatilla, jolloin maksatoksisuusriski ja vuorovaikutukset toisten lääkeaineiden kanssa vähenevät. Kaliumbromidin seerumikonsentraatio tulisi lääkkeen vaihdon aikana olla yli 2500 µg/ml (Podell 1998).

Farmakodynamiikka

Felbamaatti inhiboi kalsiumin- ja natriumionin sisään virtausta soluun NMDA-reseptorin kautta sekä samalla inhiboi kloridi-ionin sisään virtausta GABA-reseptorin kautta. Lääkeaineella on laaja kouristuksia ehkäisevä vaikutus, joten se täydentää ensisijaisten

lääkeaineiden vaikutusta (Boothe 2001). Felbamaatin on uskottu kasvattavan kohtauskynnystä ja estävän kohtauksen leviämistä hillitsemällä eksitatorista neurotransmissiota aivoissa. Hermosolujen suojaavavaikutus on myös pystytty osittamaan (Podell 1998).

Farmakokinetiikka

Felbamaatti imeytyy hyvin p.o. annostelun jälkeen, aikuisilla koirilla hyötyosuus on suhteellisen korkea, nuorilla koirilla matalampi (Boothe 2001, Podell 2004). Felbamaatti sitoutuu voimakkaasti seerumin proteiineihin ja sen puoliintumisaika on suhteellisen lyhyt (4 – 8 tuntia) (Podell 1998, Boothe 1998, Boothe 2001). Lääkeaineesta osa metaboloituu maksassa mikrosomaalisten P450 entsyymien avulla metaboliiteiksi (Podell 1998, Podell 2004), jotka ovat pääasiassa inaktiivisia (Boothe 2001). Metaboliitit erittyvät munuaisten kautta virtsaan (VIN). Kuitenkin noin 50 % lääkeaineesta erittyy muuttumattomana virtsaan (VIN).

Annostelu

Aloitusannossuositus on 15 – 20 mg/kg p.o. 2 – 3 kertaa päivässä (Podell 1998, Boothe 2001). Myös annosta 15 – 65 mg/kg p.o. kahdeksan tunnin välein on suositeltu. Jotkut koirat tarvitsevat jopa 70 mg/kg 8 tunnin välein (VIN). Felbamaattia on annettu tutkimuksissa koirille korkealla annoksella (300 mg/kg) kuuden kuukauden ajan ilman sivuvaikutuksia (Boothe 2001). Felbamaatti ei ole sedatoiva lääkeaine (Podell 2004). Annoksella 60 mg/kg huippukonsentraatio on 12,6 – 169 µg/ml (Boothe 2001).

Seuranta

Felbamaattia ei ole juurikaan tutkittu kliinisessä käytössä koiralla. Lääkeaine näyttää kuitenkin olevan riittävän turvallinen (Boothe 2001). Seerumin lääkeainekonsentraation terapeutinen alue on tyypillisesti 25 – 100 mg/l 1 – 2 viikon jälkeen hoidon aloituksesta (Podell 2004).

Mikäli fenobarbitaalia ja felbamaattia käytetään yhdistelmähoitona, tulisi fenobarbitaalin seerumikonsentraatiota pienentää normaalisti. Yhdistelmähoidossa lääkeaineisen interaktiot voivat vaikeuttaa hoitoa (Boothe 2001). Maksan toimintaa ja maksa-arvoja tulisi seurata säännöllisesti erityisesti fenobarbitaalin kokonaisannoksen ylittäessä 3000 mg päivässä (Podell 1998). Suositellaan, että maksantoiminta testi ja täydellinen verenkuvatutkimus tehdään 2 – 3 kuukauden välein (VIN).

Sivu- ja haittavaikutukset

Koiralla felbamaatin ei ole havaittu aiheuttavan sedaatiota, runsasvirtaisuutta, ylen juontia ja syöntiä eikä luuydin supressiota kuten ihmisillä (Boothe 2001). Toisen tietolähteen mukaan felbamaattilääkityksen aikana koiralla on havaittu sedaatiota, oksentelua, pahoinvointia sekä trombosytopeniaa, lymfopeniaa ja leukopeniaa (VIN). Felbamaatin on raportoitu aiheuttavan ihmisellä korkealla pitoisuudella aplastista anemiaa ja maksatoksisuutta (Podell 1998, Podell 2004). Vaikka kaikkia näitä ihmispuolella raportoituja sivuvaikutuksia ei ole vielä raportoitu koiralla, suositellaan kokoverenkuvan ja veren biokemiallisten tekijöiden seurantaan ensimmäisen kuukauden jälkeen ja jatkossa kolmen kuukauden välein hoidon aloituksesta (Boothe 2001, Podell 2004). Korkea annos voi aiheuttaa haluttomuutta ja käytös muutoksia (Podell 1998).

6.4 Tsonisamidi

Tutkimuksessa on todettu, että suurimmalla osalla koirista oli suotuisa vaste tsonisamidilääkityksen lisäämisestä ensisijaisvaihtoehdon rinnalle (noin 58 – 80 % tutkituista koirista) (Dewey ym.2004, von Klopmann ym.2007). Tällöin koirien kohtausten määrä vähenee, kohtausten kesto lyhenee sekä kohtaustyyppi muuttui lievemmäksi (von Klopmann ym.2007). Tämän seurauksena voidaan useilla koirilla vähentää fenobarbitaalin ja / tai kaliumbromidin määrää. Tämä johtaa sivuvaikutusten vähenemiseen ja sitä kautta parantaa koiran elämänlaatua (von Klopmann ym.2007). Tsonisamidin käyttöä rajoittaa sen kallis hinta (von Klopmann ym.2007) (Dewey ym.2004) ja vaikea saatavuus (von Klopmann ym.2007).

Farmakodynamiikka

Tsonisamidi salpaa jännitteestä riippuvaisia natrium- ja kalsium-kanavia (von Klopmann ym.2007).

Farmakokinetiikka

Tsonisamidi on hyvin siedetty suun kautta annettuna ja tällöin sen puoliintumisaika koiralla on 15 tuntia (Dewey ym.2004, von Klopmann ym.2007). Lyhyen puoliintumisajan vuoksi sitä ei juurikaan suositella antiepileptisena lääkkeenä koiralle (Dewey ym.2004, Rieck ym.2006), vaikkakin tsonisamidi on osoittanut hyviä todisteita lyhytkestoisen kohtauskontrollin aikaansaamiseksi (Dewey ym.2004, Volk ym.2006). Tsonisamidi metaboloituu ensisijaisesti maksassa mikrosomaalisten entsyymien vaikutuksesta (Dewey ym.2004). Toisen tietolähteen

mukaan vain noin 20 % lääkeaineesta metaboloituu maksassa ja suurin osa lääkeaineesta erittyy munuaisten kautta virtsaan (VIN). Rotilla on havaittu toleranssin kehittymistä tsonisamidille, mutta tätä ei ole havaittu koirilla (Dewey ym.2004, von Klopmann ym.2007).

Annostelu

Tsonisamidin suositusannos on 5 – 10 mg/kg p.o. 12 tunnin välein. Tällä saavutetaan seerumin terapeutinen konsentraatio alue 10 – 40 µg/ml (Dewey ym.2004, von Klopmann ym.2007).

Sivu- ja haittavaikutukset

Lääkeaine näyttää olevan hyvin siedetty koirilla, myös suuria annoksia käytettäessä. Minimaalisia sivuvaikutuksia esiintyy koirilla, kun annos on ylittänyt 75 mg/kg päivässä yhden vuoden käytön jälkeen (Dewey ym.2004). Koirilla on havaittu tsonisaminilääkityksen aloittamisen jälkeen vain vähän tilapäisiä keskushermoston sivuvaikutuksia (Dewey ym.2004, von Klopmann ym.2007) kuten apatiaa, ataxiaa, sedataatiota ja takajalkojen osittaista halvaantumista (von Klopmann ym.2007). Lisäksi yhdessä tutkimuksessa havaittiin yhdellä koirista ontumista, joka johtui todennäköisesti tsonisamidista. On mahdollista, että tsonisamidi pahentaa aikaisempaa subkliinistä nivelsairautta (Dewey ym.2004).

Eräässä tutkimuksessa kaikille koirilla, joita hoidettiin tsonisamidilla, havaittiin maksaentsyymien kohonnut aktiivisuus, erityisesti seerumin AFOS (alkaalinen fosfataasi). Tässä tutkimuksessa kaikki koirat saivat samanaikaisesti kuitenkin myös fenobarbitaalia, joten ei voida varmasti sanoa entsyymi aktiivisuuden kohoamisen johtuvan tsonisamidista (Dewey ym.2004). Eräässä toisessa tutkimuksessa havaittiin, että ALAT (alaniiniaminotransferaasi) ja GLDH:n (glutamaattidehydrogenaasi) maksaentsyymien seerumipitoisuudet olivat hieman alhaiset ja AFOS oli kohtuullisella tasolla (von Klopmann ym.2007). Tsonisamidilla on koirilla tutkitusti teratogeeninen vaikutus (VIN).

6.5 Levetirasetami

Levetirasetami on tehokas lääkeaine koirille, joilla on resistenttinen epilepsia fenobarbitaali ja kaliumbromidi lääkitykselle. Se vähentää kohtaustiheyttä tehokkaasti etenkin hoidon alkuvaiheessa (Volk ym.2006). Levetirasetamilääkitys vähentää myös kohtausten vakavuutta ja kohentaa kohtausten jälkeistä jaksoa (Volk ym.2006). Isokokoisille koirille lääke on kallis ja se rajoittaa lääkkeen käyttöä (Volk ym.2006).

Farmakodynamiikka

Levetirasetaami on rakenteeltaan uudentyypinen lääkeaine, jolla on todettu olevan laaja antiepileptinen aktiivisuus ihmislääketieteen tutkimuksissa (Volk ym.2006). Vaikutusmekanismia ei ole vielä tarkkaan selvitetty (Pesonen 2007), mutta levetirasetaami näyttää toimivan ainutlaatuisella vaikutusmekanismilla. Se sitoutuu synaptisen vesikkelin proteiiniin ja vapauttaa synaptisen neurotransmitterin (Volk ym.2006). Levetirasetaamin tärkein metaboliareitti ei ole riippuvainen maksan sytokromi P450 systeemistä, eikä se inhiboi tai indusoi maksaentsyymien tuotantoa koirilla (Volk ym.2006).

Farmakokinetiikka

Ihmisillä on todettu, että levetirasetaami imeytyy hyvin ruuansulatuskanavasta, mutta se metaboloituu nopeammin kuin muut antiepileptiset lääkeaineet (Podell 2004). Koirilla levetirasetaamin puoliintumisaika on noin 3 – 4,5 tuntia ja tämän takia lääkitystä on suositeltu kolme kertaa vuorokaudessa (Dewey 2006, Volk ym.2006). Levetirasetaami sitoutuu seerumin proteiineihin vain vähän (VIN). Pääasiassa lääkeaine erittyy muuttumattomana virtsaan. Osa lääkeaine hajoaa entsymaattisen hydrolyysin toimesta inaktiiviseen muotoon (VIN).

Levetirasetaamilla on korkea teho ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Mutta hoitoa jatkettaessa sen teho tasaantuu, mutta myös heikkenee. Tätä ilmiötä kutsutaan myös ”kuherruskuukausi vaikutukseksi”. Sitä on tavattu monien antiepileptisten lääkeaineiden yhteydessä, kuten fenytoiinin ja gabapentiinin käytön yhteydessä (Volk ym.2006). Tutkimuksessa havaittiin, että suurimmalla osalla koirista kohtaustiheys ja kohtauspäivien määrä kasvoi 4 – 8 kuukauden jälkeen hoidon aloittamisesta. Yksi mahdollinen selitys on, että koirat kehittävät toleranssin lääkeaineelle. Toleranssin voi määrittää vasteen vähenemisenä lääkkeen toistuvan käytön jälkeen (Volk ym.2006).

Annostelu

Levetirasetaamin suositusannos koiralla on 5 – 30 mg/kg p.o. 8 – 12 tunnin välein (Podell 2004). Kun tutkimukseen osallistuvien koirien annos nostettiin 20 mg/kg kolme kertaa vuorokaudessa, kohtaustiheys laski 81 % ja kohtauspäivien määrä väheni 73 %:lla (Volk ym.2006).

Sivu- ja haittavaikutukset

Tutkimukseen osallistuneiden koirien omistajat eivät havainneet koirillaan levetirasetaami hoidon aikana ylensyöntiä, ylen juontia, painon nousua, runsasvirtaisuutta, ataksiaa tai aggressiivisuutta, joita oli esiintynyt muiden antiepileptisten lääkehoitojen yhteydessä (Volk ym.2006). Muutamalla koiralla, jotka saivat suurempaa lääkeannosta päivässä (30 mg/kg tai 32 mg/kg kolme kertaa vuorokaudessa) oli raportoitu sedaatiota (Volk ym.2006). Myös käytösmuutoksia ja uneliaisuutta voi esiintyä (VIN).

Eräässä tutkimuksessa vuoden ajan annettiin levetirasetaamia suun kautta annoksella, joka oli yli 1200 mg/kg/vrk. Tämä aiheutti joillain koirilla syljeneritystä ja oksentelua. Kankeutta ja epävakautta oli kuvattu koirilla, joille annettiin 300 mg/kg/vrk (Dewey 2006, Volk ym.2006). Pitkäkestoinen toksisuusaineisto osoittaa, että levetirasetaami on koirilla erittäin turvallinen lääkeaine (Dewey 2006, Volk ym.2006) ja koirat sietävät sitä hyvin (Volk ym.2006).

6.6 Topiramaatti

Topiramaattia on tutkittu kliinisesti koirilla vasta vähän. Topiramaatin farmakokinetiikka ei ole kovinkaan suotuista koiralla, mutta siitä voi olla hyötyä tilanteissa, joissa koiran kohtauksia ei saada kontrolliin fenobarbitaalilla eikä kaliumbromidilla (VIN). Lyhyen puoliintumisajan takia useasti annostelusta voi olla hyötyä (VIN). Topiramaatti on kallis lääkeaine.

Farmakodynamiikka

Topiramaatin tarkkaa vaikutusmekanismia ei vielä tiedetä, mutta se kasvattaa keskushermoston GABA:n aktiivisuutta ja vähentää siten kohtauksia. Topiramaatin teho on konsentraatio-riippuvainen (VIN).

Farmakokinetiikka

Topiramaatti absorboituu p.o. annoksen jälkeen nopeasti, mutta sen hyötyosuus vaihtelee suuresti (30 – 60 %). Sen puoliintumisaika koiralla on lyhyt (2 – 4 tuntia), jonka takia sitä tulisi annostella useasti (VIN). Aikuisella ihmisellä topiramaatti imeytyy hyvin (Podell 2004), mutta metabolia ei ole täydellistä. Noin 70 % lääkeaineesta erittyy muuttumattomana virtsaan (VIN). Ihmisillä puoliintumisaika on pitkä 20 – 30 tuntia. Ihmisillä topiramaattia voidaan käyttää myös lapsipotilailla (Podell 2004).

Annostelu

Topiramaatti on vaihtoehtoinen lääkehoito ja sen annossuositus on 5 – 10 mg/kg p.o. kaksi kertaa päivässä (VIN). Ihmisillä suositellaan varovaisuutta lääkkeenkäytössä, mikäli havaitaan heikentynyt munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Eläimillä vastaavia tutkimuksia ei ole tehty (VIN).

Sivu- ja haittavaikutukset

Koirilla haittavaikutuksia ei vielä tarkkaan tunneta, koska lääkettä käytetään koirilla suhteellisen harvoin. Ihmisillä on raportoitu mm. uneliaisuutta, huimausta, hermostuneisuutta, sekavuutta ja ataksiaa. Hiirillä ja rotilla tehdyissä tutkimuksissa on topiramaatilla todettu aiheuttavan sikiölle epämuodostumia (VIN).

6.7 ELB138

ELB 138 on uudenlainen lääkeaine, joka on tutkimuksissa todettu tehokkaaksi pitkäaikaiseen kouristuksia ehkäisevään lääkehoitoon koiralle. Lisäksi koirat sietävät ELB 138:a hyvin (Löscher ym.2004, Rieck ym.2006). Noin 75 % koirista reagoi ELB 138 hoitoon, kun sitä käytettiin yksistään. Ja kun ELB 138 annetaan lisälääkkeenä, 59 % koirasta vastaa hoitoon. ELB 138 laskee kohtaustiheyttä sekä lyhentää epileptisen kohtauksen kestoa koirilla (Rieck ym.2006).

Farmakodynamiikka

ELB 138 on bentsodiatsepiini reseptorin agonisti (Löscher ym.2004), joka on uusi ja turvallinen kouristuksia ehkäisevä lääkeaine koiralle. Sen toimintamekanismia ei vielä täysin tiedetä (Rieck ym.2006).

Farmakokinetiikka

ELB 138 puoliintumisaika vaikuttaa olevan annos riippuvainen. Puoliintumisaika on suhteellisen nopea matalalla annoksella (5 mg/kg), mutta hidastuu annoksen kasvaessa. Suhteellisen suurelle annoksella se on noin 6 tuntia (Löscher ym.2004).

Annostelu

Eräässä tutkimuksessa ELB 138 aloitusannos oli 5 mg/kg p.o. kahdesti päivässä viikon ajan. Tämän jälkeen seuraavalla viikolla annosta kasvatettiin 10 mg/kg kahdesti päivässä. Mikäli kolmannella viikolla kohtauksia vielä esiintyi, annosta nostettiin 30 mg/kg kahdesti päivässä (Löscher ym.2004).

Terapeuttinen annos vaihtelee yksilöittäin merkittävästi. Vielä ei ole tehty tutkimusta, jossa selvitetäisiin uuden ELB 138 lääkkeen optimaalinen annos. Eräässä tutkimuksessa havaittiin, että kohtauksia ehkäisevä vaikutus saavutetaan koirilla, kun annos on 20 mg/kg p.o. kahdesti päivässä. Myös tätä pienemmät annokset osoittivat kohtauksia ehkäisevän vaikutuksen (Rieck ym.2006).

Seuranta

ELB 138:n terapeuttista aluetta ei vielä tiedetä ja on havaittu, ettei plasmakonsentraatio korreloi suoraan kohtaustiheyden kanssa (Rieck ym.2006). Yleisesti ottaen uuden ELB 138 lääkeaineen siedettävyys koirilla on kuitenkin erinomainen (Löscher ym.2004).

Sivu- ja haittavaikutukset

Omistajien hoitomyönteisyys on erityisen hyvä ELB 138:n lääkitykselle, koska koirissa ei havaittu sedaation merkkejä (Rieck ym.2006). Omistajien ilmoitusten mukaan, 58 % koirilla, joita hoidettiin pelkällä ELB 138:llä, esiintyi sivuvaikutuksena ylensyöntiä. Näistä ylensyöntiä esiintyi 65 %:lla vain tutkimuksen alussa. Pitkäaikaisia sivuvaikutuksia ei havaittu koirilla pelkän ELB 138 hoidon aikana (Rieck ym.2006). Tutkimuksissa ei ole havaittu fenobarbitaalin tai ELB 138:n välillä merkittävää eroa antiepileptisessä vaikutuksessa (Rieck ym.2006). ELB 138 hoidon yhteydessä ei ole havaittu maksaentsyymien (ALAT, AFOS ja GLDH) kohoamista (Rieck ym.2006), toisin kuin pitkäaikaisen fenobarbitaalin käytön aikana (Schwartz-Porsche ym.1985, Rieck ym.2006). Kun koirien epilepsian hoitoon käytettiin lisälääkkeenä joko ELB 138 tai kaliumbromidia, oli kohtaustiheyden väheneminen yhtä merkityksellistä molemmilla lääkeaineilla (Rieck ym.2006).

7 YHTEENVETO LÄÄKEAINEISTA

Taulukko 2. Yhteenveto pitkäkestoisissa lääkehoidoissa käytettävistä lääkeaineista

lääkeaine	annos/annostelutapa	terapeuttinen seerumi taso	puoliintumisaika	eliminaatio reitti	haittavaikutukset
Fenobarbitaali	aloitusannos 2 – 5 mg/kg p.o. BID ylläpitoannos 5 – 20 mg/kg BID/TID	15 – 45 µg/ml	37 – 90 h	Metaboloituu pääasiassa maksassa. Annoksesta 25 % erittyy muuttumattomana munuaisten kautta virtsaan.	PU, PD, ylensyönti, uneliaisuus, painon nousu, välinpitämättömyys, takaraajojen heikkous, ataksia, sedaatio, rippuvuuden kehittyminen. Harvoin myös anemiaa, trombosytopeniaa, neutropeniaa ja SND.
Kaliumbromidi	ylläpitoannos 40 – 50 mg/kg/vrk p.o.	0,8 – 3 mg/ml	21 – 24 vrk	Eliminoituu hitaasti lähes kokonaan munuaisten kautta	vähän sivuvaikutuksia; ohimenevää ataksiaa, heikkoutta ja sedaatiota. Harvoin myös PU, PD, ylensyönti, oksentelua, ummetusta, anoreksiaa sekä haimatulehdus ja pseudohyperkloremia.
Gabapentiini	aloitusannos 10 – 30 mg/kg p.o.	Terapeuttisia rajoja ei vielä tiedetä.	3 – 4 h	Eliminoituu pääasiassa virtsaan.	Haittavaikutukset vähäisiä. Liiallinen sedaatio mahdollinen. Vähän tietoa.
Felbamaatti	aloitusannos on 15 – 20 mg/kg p.o. BID/TID	25 – 100 mg/l	4 – 8 h	Metaboloituu osittain maksassa. Noin 50 % lääkeaineesta erittyy muuttumattomana virtsaan.	Haittavaikutukset vähäisiä. Oksentelua ja pahoinvointia sekä trombosytopeniaa, lymfopeniaa ja leukopeniaa on raportoitu. Vähän tietoa.
Tsonisamidin	5 – 10 mg/kg p.o. BID	10 – 40 µg/ml	noin 15 h	Pääosin lääkeaine erittyy munuaisten kautta virtsaan. Kuitenkin n.20 % metaboloituu maksassa.	Haittavaikutukset vähäisiä. Joskus apatiaa, ataksiaa, sedataatiota ja takajalkojen osittaista halvaantumista. Voi pahentaa nivelrikkoa. Teratogeeninen vaikutus. Vähän tietoa.
Levetirasetaami	5 – 30 mg/kg p.o. BID/TID	Terapeuttisia rajoja ei vielä tiedetä.	3 – 4,5 h	Pääasiassa lääkeaine erittyy muuttumattomana virtsaan. Osa lääkeaine hajoaa entsyymaattisen hydrolyysin kautta.	Haittavaikutukset vähäisiä. Sedaatiota, käytösmuutoksia ja uneliaisuutta voi esiintyä. Vähän tietoa.

Topiramaatti	5 – 10 mg/kg p.o. BID	Ei tiedossa.	2 – 4 h	Ihmisillä noin 70 % lääkeaineesta erittyy muuttumattomana virtsaan.	Koirilla haittavaikutuksia ei vielä tarkkaan tunneta, koska lääkettä käytetään koirilla suhteellisen harvoin. Vähän tietoa.
ELB 138	aloitusannos 5 mg/kg p.o. BID	Terapeuttisia rajoja ei vielä tiedetä.	annosriippuvainen noin 6 h	Ei tiedossa.	Lääkityksen alkuvaiheessa ylensyönti. Vähän tietoa.

BID= lääkkeen annostelu kaksi kertaa vuorokaudessa, TID= lääkkeen annostelu kolme kertaa vuorokaudessa, PU= runsasvirtsaus, PD= ylen juonti, SND= pinnallinen nekrolyyttinen dermatiitti

Taulukko 3. Yhteenveto hätälääkityksessä käytettävistä lääkeaineista

lääkeaine	annos/annostelutapa	puoliintumisaika	eliminaatio reitti	haittavaikutukset
Diatsepaami	annossuositus 0,5 – 1,0 mg/kg i.v. Tämän annoksen voi toistaa 2 kertaa 2 h sisällä.	2-3 h, metabolittien puoliintumisaika on 3,6 – 5,2 h	Metaboloidaan maksassa useiksi aktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka erittyvät virtsaan.	Liiallinen sedaatio.
Midatsolaami	annossuositus 0,066 – 0,22 mg/kg i.m. / i.v.	35 – 77 min	Metaboloidaan maksassa useiksi lievästi aktiivisiksi metaboliiteiksi.	Liiallista sedaatiota ja hengitys depressiota voi esiintyä.
Loratsepaami	0,2 mg/kg i.v. 0,5 – 1,0 mg/kg p.r.	Ei tiedossa.	Ei tiedossa.	Liiallinen sedaatio.
Fenobarbitaali	aloitusannos 2 mg/kg i.v., sen voi toistaa 20 – 30 min välein. Maksimiannos 24 h aikana on 24 mg/kg.	37 – 90 h	Metaboloidaan pääasiassa maksassa. 25 % eliminoituu munuaisten kautta virtsaan.	Laskea hengitystiheyttä, tajunnan tasoa ja verenpainetta.
Propofoli	annoksella 4 – 8 mg/kg i.v. bolus infuusiota 0,1 – 0,6 mg/kg/min tai 6 – 12 mg/kg/h	1,4 h	Metaboloidaan maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka erittyvät pääosin munuaisten kautta virtsaan.	hengitysteiden depressiota ->apneaa ja syanoosia, sydämen rytmihäiriöitä ja depressiota ->hypotensio, opistotonusta ja tärinää

8 LÄÄKEHOIDON HAASTEET JA ONGELMAT

Lääkehoidolla ei aina saavuteta toivottua kliinistä vastetta, tällöin tulisi määrittää lääkeaineen alin terapeuttinen seerumikonsentraatio ja pohtia, mitkä tekijät vaikuttavat lääkeaineen metaboliaan ja sitä kautta sen tehoon. Potilaalta voidaan myös määrittää lääkeaineen puoliintumisaika. Kannattaa myös arvioida, onko hoito-ohjeita pystytty noudattamaan.

8.1 Mitä tulisi tehdä jos hoidosta huolimatta kohtaukset toistuvat?

Mikäli koiran seerumin lääkeainekonsentraatio on terapeuttisella tasolla, mutta kohtaukset jatkuvat, tulisi pohtia: 1) Onko lääkeaineelle kehittynyt toleranssi? Toleranssin muodostuminen on yleisin syy. 2) Mikä on potilaan ja omistajan myönteisyys hoitoon? Mikäli seerumin alin lääkeainekonsentraatio on vähentynyt 20 % tai enemmän, vaikuttaa se myönteisyysongelmalta. Joko omistaja ei anna lääkettä ohjeiden mukaisesti tai eläin ei nielaise koko annosta. 3) Ongelmana voi olla myös lääke-lääke-vuorovaikutus. Lääkeaine, joka indusoi maksan mikrosomaalisia entsyymejä, nopeuttaa antiepileptisen lääkeaineen puoliintumisaikaa. Näin hoitoannoksella saavutetaan matalampi seerumin lääkeainekonsentraatio kuin aikaisemmin (Podell 1998).

Päädettäessä lääkityksen muuttamiseen uuden lääkkeen annosta tulisi nostaa asteittain optimaaliselle tasolle samalla, kun vanhan lääkkeen annosta vähennetään asteittain. Vanhan lääkkeen äkillinen lopettaminen voi johtaa status epileptikukseen (Knowles 1998). Toistuva lääkkeen vaihto ei ole suositeltavaa. Potilaalle annettavan lääkkeen terapeuttisen annoksen suuruus tulee määrittää ja jokaiselle lääkkeelle tulisi antaa riittävän pitkä koeaika ennen lääkkeen vaihtamista toiseen (Knowles 1998).

8.2 Mitä jos lääkkeen unohtaa antaa?

Säännöllisen lääkityksen tavoitteena on pyrkiä välttämään seerumin lääkeainekonsentraation suuria heilahteluja, jotka voivat laukaista kohtauksen (Pesonen 2007). Lääkeannos, joka on unohdettu antaa ajallaan, tulisi antaa heti, kun se on mahdollista (Boothe 2001)

Mikäli kaliumbromidilääke unohtuu antaa, ei sillä ole suurta merkitystä sen hetkiseen seerumin lääkeainekonsentraatioon, koska kyseisellä lääkeaineella on pitkä puoliintumisaika (Boothe 2001). Tämän vuoksi bromidilääkitystä voidaan käyttää myös koirilla, joiden omistajat eivät ole täsmällisiä lääkkeen annon suhteen (Boothe 2001).

8.3 $T_{1/2}$:n määrittäminen potilaalta

Plasman lääkeainekonsentraatio aaltoilee tasaisesti lääkkeen antovälin mukaan, ellei lääkeaineen puoliintumisaika ole merkittävästi pidempi kuin lääkkeen antoväli. Aallon pohja on lääkeaineen matalin seeruminkonsentraatio eikä se saisi tippua terapeuttisen alueen alarajaa alemmaksi. Potilaalle voidaan laskea yksiköllinen puoliintumisaika kaavojen 2 ja 3 avulla.

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{0,693}{k_{el}}$$

Kaava 2

$$k_{el} = \frac{\ln\left(\frac{C_1}{C_2}\right)}{(t_1 - t_2)}$$

Kaava 3

$t_{1/2}$ = puoliintumisaika, k_{el} = eliminaatio nopeus, C_1 , C_2 = lääkeaineenkonsentraatio näytteessä 1 ja 2, t_1 , t_2 = aika 1 ja 2 näytteen ottohetkellä

8.4 Lääkkeiden yhteisvaikutuksia

Farmakokineettiset interaktiot voivat vaikeuttaa sopivien lääkannosten ja hyvän hoitotasapainon löytämistä (Pesonen 2007). Otettaessa antiepileptisen lääkeaineen (fenobarbitaali) lisäksi toista lääkeainetta, jolla on parempi sitoutumiskapasiteetti seerumin proteiineihin, se johtaa kilpailukykyensä takia fenobarbitaalin vähäisempään sitoutumiseen. Tällaisia lääkeaineita ovat esim. kaikki nonsteroidaaliset anti-inflammatoriset lääkkeet ja digoxin. Tästä johtuen aivojen fenobarbitaalikonsentraatio kasvaa, mikä voi johtaa liialliseen sedaatioon, ataksiaan ja/ tai heikkouteen (Podell 1998).

Kortikosteroidi aiheuttaa maksaentsyymien määrän kasvun, joka voi vaikuttaa antiepileptisten lääkeaineiden puoliintumisajan lyhenemiseen ja siten tehon alenemiseen (Knowles 1998). Estrogeeni vaikuttaa steriloimattomiin naaraskoiriin niin, että kohtaustiheys voi nousta juoksujen aikaan. Samoin voi käydä koirille, joilla on estrogeenilääkitys virtsan pidättämisvaikeuteen (Knowles 1998). Mikäli samanaikaisesti käytetään jotain sellaista lääkeainetta, joka inhiboi p450 systeemiä, kuten kloramfenikoli, havaitaan barbituraattien

(esim. fenobarbitaalin) metabolian hidastuminen ja siten seerumin fenobarbitaalikonsentraation suureneminen. Seurauksena voi olla liiallinen sedaatio (Podell 1998).

8.5 Omistajan sitoutuminen

Eräissä tutkimuksissa tutkittiin omistajien suhtautumista koiransa epilepsian hoitoon. Suurin osa omistajista koki lääkehoidon antamisen koiralleen vaivattomaksi. Noin 60 % epileptikkokoiran omistajista kuitenkin koki, että koiran hoitaminen on vaikuttanut heidän jokapäiväiseen elämään ja vapaa-ajan toimintaan. Noin puolet omistajista viittaa, että koiran kohtaukset ovat vaikuttaneet heidän kykyyn olla pois kotoa yön yli. Yleisin syy oli pelko jättää epileptikkokoiraa yksin (Chang ym.2006).

Omistajista 52 % oli samaa mieltä siitä, että kohtausten hoito on kaiken kaikkiaan onnistunut heidän koirallaan. Yleinen mielipide omistajien keskuudessa oli, että hyväksyttävä kohtausväli on yksi kohtaus 3 – 6 kuukauden aikana. Mikäli kohtausten esiintyvyys pystytään vähentämään enintään yhteen kohtaukseen kolmessa kuukaudessa, omistajien hoitomyönteisyys kasvaa merkittävästi. Toisaalta puolet omistajista kertoi heidän koiransa elämän laadun laskeneen. Syynä tähän ovat sivuvaikutukset, puutteellinen kohtauskontrolli sekä käytösmuutokset (Chang ym.2006).

9 ERIKOISPOTILAAT

Erityispotilailla tarkoitetaan koiraa, jolla on epilepsian lisäksi jokin muu sairaus, mikä tulee huomioida lääkehoitoa suunniteltaessa. Erityispotilaisiin lasketaan myös pennut, joiden elimistö ei ole vielä täysin kehittynyt ja metaboliakapasiteetti on aikuisen koiran vastaavaa kapasiteettiä heikompi.

9.1 Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Maksan kyky metaboloida lääkeaineita riippuu maksan verenkierrosta, metaboliakapasiteetista ja lääkeaineen proteiineihin sitoutumisesta sekä lääkeaineen puhdistumis- ja

erittymisnopeudesta. Alentunut maksan verenkierto voi merkittävästi nostaa lääkeaineen hyötyosuutta. Vakavassa maksasairaudessa seerumin albumiini- ja veren urean tyypipitoisuus laskevat merkittävästi. Ihmisillä maksasairaudessa lääkeaineannos yleensä puolitetaan. Etenkin, jos lääkeaineella on matala terapeuttinen indeksi. 15 % koirista, joilla on ollut pitkäaikainen kouristuksia ehkäisevä lääkitys, voi kehittyä vakavan maksasairauden (Bothe 2001).

Koiralla, jolla on todettu maksan vajaatoiminta tai jolla todetaan ennen lääkityksen aloittamista tehdyissä verinäytetutkimuksissa kohonneita maksaentsyymiarvoja, tulisi harkita sellaisten lääkeaineiden käyttöä, jotka metaboloituvat jotakin muuta reittiä kuin maksan kautta. Tällaisia ovat esimerkiksi kaliumbromidi (Vaughan-Scott & Taylor 1999) ja gabapentiini (Podell ym.2006).

9.2 Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnassa munuaisten verenvirtaus merkittävästi heikkenee, lääkeaineen eliminaatio ja puhdistuma hidastuu ja lääkeaineen puoliintumisaika pitenee. Tällöin lääkeaineen annosta voidaan pienentää tai annosväliä pidentää, jotta lääkeainekonsentraation alin taso pysyisi lääkkeelle ominaisen terapeuttisen alueen sisäpuolella. Happamien lääkeaineiden (esim. kouristuksia ehkäisevät lääkeaineet) sitoutuminen proteiineihin vähenee. Myös elektrolyytti ja happo-emäs tasapainot voivat muuttua munuaissairaalla potilaalla (Boothe 2001).

Munuaisvikaisille koirille voidaan käyttää ensisijaisesti fenobarbitaalia, vaikkakin siitä pieni osa (noin 25 %) metaboloituu munuaisten kautta (Boothe 2001). Epilepsialääkkeistä suurin osa metaboloituu pääasiassa maksan kautta. Tällaisia lääkeaineita ovat esimerkiksi fenobarbitaali (Schwartz-Porsche ym.1985, Boothe 2001), felbamaatti (Podell 1998) ja tsonisamidi (Dewey ym.2004).

9.3 Pennut

Lääkkeen imeytymisellä ohutsuoletta ei kliinisesti ole paljonkaan eroa nuoren ja aikuisen koiran välillä. Imeytyminen on vain vähän hitaampaa. Hidastunut imeytyminen voi olla suojaimekanismi, joka estää seerumin toksisen lääkeainekonsentraation muodostumisen. Tätä suojaimekanismia ei ole vielä vastasyntyneellä. Mikäli ohutsuoletin pH nousee, se laskee useiden lääkeaineiden imeytymistä. Lääkeaineen imeytyminen peräsuolen limakalvolta on pennulla erittäin tehokasta (Boothe 2001).

Lihaksen sisäisen lääkeaineen imeytymisnopeus riippuu lähinnä lihasmassasta ja verenkierrasta. Koska pennuilla on vähän lihasmassaa, suositellaan toistuvien injektioiden antaminen nahan alle. On kuitenkin huomioitava, että nahan alainen imeytyminen on vaihtelevaa ja riippuvainen mm ympäristön lämpötilasta. Suurin ero lääkeaineen levinneisyydessä on nesteen jakautumisessa ja seerumin proteiineihin sitoutumisessa. Prosentuaalisesti vesipitoisuus vähenee iän myötä. Tulee huomioida, että pennussa on vähemmän rasvaa ja enemmän vettä ja se voi johtaa lääkeaineen nopeampaan imeytymiseen verrattuna aikuisen (Boothe 2001).

Suurin osa vesipitoisista lääkeaineista jakautuu pennussa ekstrasellulaari nesteeseen. Tämän takia pentu tarvitsee suhteessa määrällisesti enemmän lääkeainetta kuin aikuinen koira. Rasvaliukoiset lääkeaineet taas jakautuvat ruumiin totaali nesteen mukaan, jolloin lääkeaine tulee annostella ruumiinpainon mukaan. Monet rasvaliukoiset lääkeaineet sitoutuvat tehokkaasti seerumin proteiineihin. On huomioitava, että pennuilla on seerumin albumiinia vähemmän kuin aikuisella koiralla. Tämä on erityisen tärkeää lääkeaineilla, joilla on alhainen terapeutinen indeksi (Boothe 2001).

Pennuilla munuaisten erityis- ja puhdistumanopeus on alhaisempi aikuisen verrattuna. Munuaisten toiminta kehittyy 2,5 kuukauden ikään asti (Boothe 2001).

Pennuilla maksan metaboliakapasiteetti on heikompi kuin aikuisilla koirilla, tämä tulee huomioida lääkeainetta ja annosta valittaessa (Boothe 2001). Felbamaatti on todettu tehokkaaksi lapsille, mutta koiran pennuilla tehoa ei ole tutkittu (Dewey ym.2004). Lapsipotilaille käytetään myös topiramaattia (Podell 2004). Bentsodiatsebiinejä voi käyttää turvallisesti pennulle, koska sillä on korkea terapeutinen indeksi ja se metaboloituu maksan

kautta. Maksan metabolia on aikuiseen verrattuna hitaampaa. Maksan vierasainemetabolia kehittyy 135 päivään asti syntymästä (Boothe 2001).

10 POHDINTA

Helsingin Yliopistollisessa Eläinsairaalassa epileptisformisia kohtauksia saaneen koiran hoidossa pyritään selvittämään kohtauksen etiologia. Koiralle tehdään perusteellinen kliininen tutkimus sekä neurologinen tutkimus. Tämän jälkeen tutkitaan koiran täydellinen verenkuvat ja peruselinarvot ja virtsanäyte. Tällä pyritään sulkemaan pois kohtauksen mahdolliset metaboliset syyt. Mikäli kaikki tutkimukset viittaavat normaaliin tulokseen, voidaan epäillä idiopaattista epilepsiaa. Mikäli koiralla on esiintynyt kohtauksia kerran kahdessa kuukaudessa tai useammin, tai jos kohtaus on ollut ns. rykelmäkohtaus tai status epilepticus, voidaan koiralla yleensä aloittaa epilepsialääkitys fanobarbitaalilla. Tähän vaikuttavat mm muut koiran lääkitykset ja verinäytteen elinarvot. Hematologian ja seerumin kemiallisen profiilin arviointi ennen lääkehoidon aloittamista on välttämätöntä, jotta tulosta voidaan käyttää lähtökohtana seuraaville arvioinneille. Potilaalta tulisi tutkia vähintään hematokriitti, ALAT, AFOA, UREA, albumiini, ja kokonaisproteiini. Mikäli näissä arvoissa on poikkeavuuksia normaali arvoista, suositellaan vielä tehtävän maksan toimintaa kuvaava sappihappotesti ja rasituskoete sekä mahdollisesti vielä maksan ultraäänitutkimus.

Koiralla lääkitys aloitetaan yleensä ensisijaislääkkeellä eli fenobarbitaalilla annoksella 2 – 3 mg / kg kaksi kertaa päivässä. Toinen vaihtoehto on aloittaa kaliumbromidilla annoksella 10 – 20 mg/kg kahdesti päivässä. Tätä suositellaan erityisesti maksavikaisille koirille, sillä tämä lääkeaine erittyy munuaisten kautta. Mikäli kohtauksia ei saada näissä lääkeaineilla kontrolliin, suositellaan perusteellisempia tutkimuksia.

Kontrollia suositellaan alussa noin 1 – 3 kuukauden välein, kunnes seerumin lääkeainekonsentraation vakaatila saavutetaan. Mikäli hoitovaste on hyvä, voidaan tämän jälkeen siirtyä vuosittaisiin kontroleihin. Kontrollikäynnillä tulisi kontrolloida maksa-arvot, lääkeainekonsentraatio ja tarvittaessa kokoverenkuvat. Erityisesti, jos epäillään mahdollista anemiaa tai trombosytopeniaa. Koiran kohtauksen kontrolloinnilla ja kliinisellä hyvinvoinnilla on kuitenkin suurempi merkitys kuin seerumin lääkeainekonsentraatiosuosituksilla. Alhainen

seerumin lääkeainekonsentraatio ei ole syy nostaa lääkeaineannosta koiralla, jolla on hyvä kohtauskontrolli.

Mikäli fenobarbitaalilla ja kaliumbromidilla ei saavuteta riittävää vastetta, voidaan näistä toinen lääkeaine korvata uusilla ihmisten epilepsian hoitoon tarkoitetuilla lääkeaineilla kuten esimerkiksi topiramaatilla, gabapentiinilla tai levetirasetaamilla. Kaikista näistä lääkeaineista on kuitenkin saatavilla vain vähän kliinistä tutkimustietoa koiralla ja yksityiset eläinlääkärit määräävät näitä lääkeaineita vielä harvemmin.

Status epileptikuksen hoito:

Hoidon tavoitteena on pysäyttää kohtaus, jonka jälkeen tulisi turvata elintoiminnot. Tässä vaiheessa muista tarkistaa hengitystiet ja verenkierto. Koira tulisi kanyloidia heti kun siihen on mahdollisuus. Veri näytteestä tulisi tutkia elektrolyytit (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}), glukoosi ja mahdollisuuksien mukaan myös maksa- ja munuaisarvot. Muista mitata koiran ruumiinlämpö. Jos koira on hyperterminen, tulisi sitä aktiivisesti jäähdyttää.

Aktiivisesti kouristelevan koiran ensisijaisena lääkevaihtoehtona on diatsepaami 0,5 – 2, 0 mg/kg i.v.. Annos voidaan uusia tarvittaessa 2 – 3 kertaa 5 – 10 minuutin välein. Maksimiannos on 20 mg/ koira. Lisäksi voidaan antaa fenobarbitaalia, jolla on pidempi vaikutusaika. Sen aloitusannos on 2 – 4 mg/kg 20 – 30 minuutin välein kunnes kohtaus saadaan loppumaan. Maksimiannos on 24 mg/kg vuorokauden aikana. Status epileptikus tilanteessa käytetään fenobarbitaalin latausannosta, jolloin seerumin fenobarbitaalikonsentraatio saavuttaa vakaan tilaan. Tällä pyritään ehkäisemään uusien kohtausten syntyminen.

Kohtauksen jatkuessa ensihoidosta huolimatta, voidaan koiralle antaa propofoli-infuusio 2 – 12 mg/kg/h (0,1 – 0,6 mg/kg/min) tai medetomidiniä annoksella 20 µg/kg i.v. tai s.c.. Medetomidiinista ei ole tutkimustuloksia, vaan käyttö perustuu empiriseen kokemukseen.

Puhelimessa omistajia neuvotaan menemään eläinlääkäriin, mikäli kohtaus on jatkunut yli 5 minuuttia. Tällöin voi olla kyseessä status epileptikus, jota tarvitsee välittömästi hoitoa, vaikka joidenkin lähteiden mukaan status epileptikuksesta puhutaan vasta kun kohtaus on kestänyt yli 30 minuuttia. Eläinlääkäriin on syytä hakeutua, jos koiralla on aiemmin ollut status epileptikus-kohtaus, kohtaukset tulevat ryppäinä niin, että 24 tunnin sisällä on tullut kaksi tai useampi kohtaus, tai koiralla on merkkejä yleissairaudesta, jotka voivat aiheuttaa kohtauksen.

11 SAATAVANA OLEVAT VALMISTEET

Saatavana olevat valmisteet on jaettu koirille myyntiluvallisiin valmisteisiin, erityisluvallisiin valmisteisiin ja humaanivalmisteisiin. Humaanivalmisteista on valittu vain muutamia sopivia vaihtoehtoja esimerkiksi.

11.1 Myyntiluvalliset valmisteet

Taulukko 4. Myyntiluvalliset valmisteet

Vaikuttava aine	Valmisteen nimi	Markkinoija	ATC-koodi	vahvuus	pakkaus-koko	hinta €	20kg koiran ylläpitoannoksen hinta kk:ssa
Fenobarbitaali	Barbivet vet	Vetcare	QN03AA02	30 mg 60 mg	100 tabl 100 tabl	10,17 18,20	2x20 mg/kg = 73,70€

11.2 Erikoisluvalliset valmisteet

Taulukko 5. Erikoisluvalliset valmisteet

Vaikuttava aine	Valmisteen nimi	Markkinoija	ATC-koodi	vahvuus	pakkaus-koko	hinta €	20kg koiran ylläpitoannoksen hinta kk:ssa
Fenobarbitaali	Luminaletten	Desiti	N03AA02	15 mg	50 tabl	6,10	2x20 mg/kg = 193 €/kk
Fenobarbitaali	Luminal		N03AA02	100 mg	tabl		
Fenobarbitaali	Phenobarbital Sodium		QN03AA02	200 mg/ml	inj		
Fenobarbitaali	Fenemal		QN03AA02	200 mg/ml	inj		
Kaliumbromidi	Dibro-BE mono	Vetcare	QN03A	800 mg	tabl		
Kaliumbromidi * oraalineste		YA		250 mg/ml	200 ml	16,39	50 mg/kg = 9,80 €/kk

*Kaliumbromidi oraalineste on Yliopisto apteekin valmistama ex-tempore valmiste.

11.3 Humaanivalmisteita

Taulukko 6. Humaanivalmisteita

Vaikuttava aine	Valmisteen nimi	Markkinoija	ATC-koodi	vahvuus	pakkaus-koko	hinta €	20kg koiran ylläpitoannoksen hinta kk:ssa
Gabapentiini	Gabapentin Copyfarm	Orifarm generics	NO3AX12	300 mg	100 kaps	45,00	30 mg/kg = 27,00 €/kk
Gabapentiini	Gabapentin Hexal	Sandoz	NO3AX12	600 mg	100 tabl	101,74	30 mg/kg = 30,50 €/kk
Gabapentiini	Gabapentin Ratiopharm	Ratiopharm	NO3AX12	600mg	100 tabl	121,14	30 mg/kg = 36,35 €/kk
Gabapentiini	Neurontin	Gödeck	QN03AX12	100 mg	100 kaps	41,23	30 mg/kg = 74,20 €/kk
Gabapentiini	Neurontin	Pfizer	NO3AX12	300 mg 300 mg 400 mg 600 mg 800 mg	50 kaps 100 kaps 100 kaps 100 tabl 100 tabl	37,99 70,11 85,27 121,14 148,26	30 mg/kg = 36,35 €/kk
Topiramaatti	Topimax	Janssen-cilag OY	NO3AX11	200 mg	60 tabl	188,75	2x10 mg/kg = 188,70 €/kk
Topiramaatti	Topiramet	Ratiopharm	NO3AX11	200 mg	60 tabl	122,69	2x10 mg/kg = 122,68 €/kk
Levetirasetaami	Keppra	Pharma	NO3AX14	1000 mg	100 tabl	296,58	
Levetirasetaami	Keppra	Pharma	NO3AX14	100 mg/ml	300 ml oraaliliuos	117,69	2x30 mg/kg = 140,12 €/kk

12 KIITOKSET

Haluan kiittää lisenssiaatin tutkielmani ohjaajia Juhana Honkavaaraa ja Tarja Jokista erittäin kannustavasta ja toimivasta yhteistyöstä, sekä valvojaa Marja Raekallioita tuesta ja avusta. Oli erittäin hienoa tehdä yhteistyötä alan ammattilaisten kanssa. Lisäksi haluan kiittää ELK Jenni Hovia, joka on ollut korvaamaton tuki koko kirjoitus prosessin ajan. Kiitos.

13 LÄHDELUETTELO

Artikkelit:

Boothe D., Anticonvulsant therapy in small animals, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1998, 28 (2), s. 411 – 448.

Chang Y, Mellor DJ, Anderson TJ. Idiopathic epilepsy in dogs: owners' perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide. *J Small Anim Pract.*, 2006, Oct; 47(10): 574 – 581.

Dewey CW., Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, 2006, Sep; 36(5):1107 – 1127. Review.

Dewey CW, Guiliano R, Boothe DM, Berg JM, Kortz GD, Joseph RJ, Budsberg SC. Zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.*, 2004, Jul-Aug; 40(4):285 – 291.

Farnbach G., Seizures in the dog. Part1. Basis, classification and predilection, *CCE* 6, 1984, s. 569 – 574.

Gaskill CL, Cribb AE. Pancreatitis associated with potassium bromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. *Can Vet J.*, 2000, Jul; 41(7):555 – 558.

Gaskill CL, Miller LM, Mattoon JS, Hoffmann WE, Burton SA, Gelens HC, Ihle SL, Miller JB, Shaw DH, Cribb AE., Liver histopathology and liver and serum alanine aminotransferase and alkaline phosphatase activities in epileptic dogs receiving phenobarbital. *Vet Pathol.*, 2005, Mar; 42(2):147 – 160.

Jacobs G., Calvert C. and Kaufman A., Neutropenia and thrombocytopenia in three dogs treated with anticonvulsants, *JAVMA* Vol 212, No.5, March 1, 1998, s. 681 – 684.

Kantrowitz LB, Peterson ME, Trepanier LA, Melián C, Nichols R. Serum total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations in epileptic dogs treated with anticonvulsants. *J Am Vet Med Assoc.*, 1999, Jun 15; 214(12):1804 – 1808.

Knowles K., Idiopathic epilepsy, *Clin Tech Small Anim Pract.*, 1998, Aug; 13(3):144 – 151. Review.

Löscher W, Potschka H, Rieck S, Tipold A, Rundfeldt C. Anticonvulsant efficacy of the low-affinity partial benzodiazepine receptor agonist ELB 138 in a dog seizure model and in epileptic dogs with spontaneously recurrent seizures. *Epilepsia*, 2004, Oct; 45(10):1228 – 1239.

March P., Hillier A., Weisbrode S., Mattoon J., Johnson S., DiBartola S., and Brofman P., Superficial Necrolytic Dermatitis in 11 Dogs with a History of Phenobarbital Administration (1995 – 2002), *J Vet Intern Med*, 2004, 18; s.65 –74.

Parent J., Clinical Management of Canine Seizures, *Vet Clin of North Am: Small Animal Practice* 1988, May Vol. 18, No.3,

Platt SR, Adams V, Garosi LS, Abramson CJ, Penderis J, De Stefani A, Matiasek L. Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy. *Vet Rec.*, 2006, Dec 23 – 30; 159(26):881 – 884.

Platt SR, McDonnell JJ., Status epilepticus: patient management and pharmacologic therapy. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 2000; 22(8): 722 – 729

Podell M., Seizures in dogs. *Vet Clin of North Am: Small Animal Practice*, 1996, 13; 185 – 192

Podell M., Antiepileptic drug therapy. *Clin Tech Small Anim Pract.*, 1998, Aug; 13(3):185 – 192.

Podell M, Fenner WR., Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med.*, 1993, Sep-Oct; 7(5):318 – 327.

Rieck S, Rundfeldt C, Tipold A. Anticonvulsant activity and tolerance of ELB138 in dogs with epilepsy: a clinical pilot study. *Vet J.*, 2006, Jul; 172(1):86 – 95.

Rossmeisl JH Jr, Zimmerman K, Inzana KD, Higgins MA., Assessment of the use of plasma and serum chloride concentrations as indirect predictors of serum bromide concentrations in dogs with idiopathic epilepsy, *Vet Clin Pathol.*, 2006, Dec; 35(4):426 –433.

Schwartz-Porsche D. and others., Treatment of canine epilepsy with primidone., *JAVMA*, 1982, 181, s.592 – 595.

Schwartz-Porsche, D., and others. Therapeutic efficacy of Phenobarbital and primidone in canine epilepsy: a comparison. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 1985, 8, s.113 – 119

Serrano S, Hughes D, Chandler K., Use of ketamine for the management of refractory status epilepticus in a dog., *J Vet Intern Med.*, 2006, Jan-Feb; 20(1):194 – 197.

Steffen F, Grasmueck S. Propofol for treatment of refractory seizures in dogs and a cat with intracranial disorders. *J Small Anim Pract.*, 2000, Nov; 41(11):496 – 499.

Trepanier,-L-A; Schoick,-A-van; Schwark,-W-S; Carrillo,-J. Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992 – 1996). *JAVMA*, 1998; 213(10): 1449 – 1453

Vaughan-Scott T, Taylor JH., Drug choice and therapeutic drug monitoring in the management of canine primary epilepsy. *J S Afr Vet Assoc.*, 1999, Dec; 70(4):172 – 176.

Volk HA, Matiasek LA, Feliu-Pascual AL, Platt SR, Chandler KE., The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmaco-resistant epileptic dogs. *Vet J.*, 2008, Jun; 176(3):310 – 319. Epub 2007 Apr 30.

von Klopmann T, Rambeck B, Tipold A. Prospective study of zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J Small Anim Pract.*, 2007, Mar; 48(3):134 – 138.

Kirjat:

Boothe D., 2001 Anticonvulsants and Other Neurologic Therapies in Small Animals, teoksessa Small Animal Clinical pharmacology and therapeutics, by W.B. Saunders Company, USA, s. 18 – 38, 431 – 456.

Podell M., 2004, Seizures, Platt and Olby, BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology, USA, s. 97 – 112, 332 – 336.

Ullamari Pesonen, 2007, Epilepsialääkkeet, teoksessa Farmakologia ja toksikologia, 7.p, Medicina, Kuopio, s. 447 – 467.

Internet:

Lääkelaitos

<<http://www.laakelaitos.fi/laaketeollisuus/elainlaakkeet>>, haettu 22.2.2009

VIN. The Vererinary Information Net Work.

<<http://www.vin.com/Members/Drug/>>, haettu 18.2.2009