

UNIVERZITET U BEOGRADU
FAKULTET VETERINARSKJE MEDICINE

ZBORNİK PREDAVANJA
XLII SEMINARA
ZA INOVACIJE
ZNAJJA VETERINARA



UNIVERZITET U BEOGRADU

FAKULTET VETERINARSKJE MEDICINE

**ZBORNİK PREDAVANJA XLII SEMINARA
ZA INOVACIJE ZNANJA VETERINARA**

Beograd, 2021

**XLII SEMINAR ZA INOVACIJE ZNANJA VETERINARA
18-19.02.2021, BEOGRAD**

Organizator:

Fakultet veterinarske medicine
Univerzitet u Beogradu

Organizacioni odbor:

Predsednik: Prof. dr Mirilović Milorad

Članovi: prof. dr Krstić Vanja, prof. dr Jovanović B. Ivan, prof. dr Milanović Svetlana,
prof. dr Petrujković Branko, dr Vejnović Branislav, Gabrić Maja

Programski odbor:

Predsednik: Prof. dr Kirovski Danijela

Članovi: prof. dr Aleksić-Kovačević Sanja, prof. dr Karabasil Neđeljko, prof. dr Šefer Dragan,
prof. dr Radojičić Sonja, prof. dr Vujanac Ivan, prof. dr Andrić Nenad



Izdavač:

Fakultet veterinarske medicine, Beograd
Centar za izdavačku delatnost i promet učila



Za izdavača:

Prof. dr Mirilović Milorad, v.d. dekan FVM

Urednik:

Prof. dr Lazarević Miodrag

Lektura i korektura:

Prof. dr Jovanović B. Ivan
Prof. dr Lazarević Miodrag

Dizajn korica:

Prof. dr Jovanović B. Ivan

Tehnički urednik:

Lazarević Gordana

Štampa:

Naučna KMD, Beograd, 2021.

Tiraž: 450 primeraka

ISBN 978-86-80446-41-7

TERAPIJA EPILEPSIJE PASA – IMA LI ŠTA NOVO?

Andrić Nenad*

Epilepsija je najčešći hronični neurološki poremećaj koji se sreće u praksi malih životinja, a kod najvećeg broja obolelih pasa je dijagnostikovana idiopatska epilepsija (IE). Antiepileptični lekovi predstavljaju osnovu terapije idiopatske epilepsije pasa, a lečenje je često doživotno. Međutim, kod oko 30% pasa sa IE, nema adekvatnog odgovora na terapiju. Osim toga, može doći do neželjenih efekata terapije koji su povezani sa lekovima što u krajnjem slučaju dovodi do pogoršanja kvaliteta života obolelih jedinki. Iz navedenih razloga su sprovedena brojna istraživanja sa ciljem iznalaženja alternativnih pristupa u terapiji IE pasa. Za sada se u kliničkoj praksi, u tom smislu, najviše primenjuje odgovarajući način ishrane u vidu ketogene dijeta koja se pokazala efikasnom kod ljudi sa epilepsijom i dodavanje odgovarajućih suplemenata u ishrani. Pored toga, kanabidiol ulje se pokazalo korisnim kako kod ljudi tako i kod pasa, a u literaturi postoje izveštaji koji potvrđuju i efikasnost akupunkture. Što se tiče homeopatskog pristupa terapiji idiopatske epilepsije pasa, u literaturi nema podataka o sprovedenim kontrolisanim istraživanjima, niti potvrde uspeha ovakvim pristupom terapiji. Hirurški pristup u terapiji takozvanih rezistentnih epilepsija još uvek je u povoju u veterinarskoj medicini i za sada je na nivou kliničkih ispitivanja.

Ključne reči: akupunktura, dijeta, epilepsija, homeopatija, Kanabidiol, psi

Epilepsija je bolest mozga koju karakteriše trajna predispozicija za nastajanje epileptičkih napada. Da bi moglo da se govori o epilepsiji neophodno je da se registruju barem 2 neprovocirana epileptička napada u periodu dužem od 24h (Fisher i sar. 2014). Prava prevalenca epilepsije kod pasa nije poznata, a procenjena je na 0,6–0,75 procenata u opštoj populaciji pasa (Heske i sar. 2014, Kearsley-Fleet i sar. 2013).

Primena antiepileptičkih lekova (AEL) predstavlja glavni pristup lečenju epilepsije pasa (Bhatti i sar. 2015), pri čemu se uglavnom misli na idiopatsku epilepsiju. Prilikom izbora AEL za kontrolu epilepsije kod pasa, treba uzeti u obzir

* Dr Andrić Nenad, vanredni profesor, Katedra za bolesti kopitara, mesojeda, živine i divljači, Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu

nekoliko faktora, kao što su: faktori specifični za AEL (regulacioni aspekti, bezbednost, podnošljivost, neželjeni efekti, interakcije lekova, učestalost primene), faktori povezani sa psima (učestalost i etiologija) i sa vlasnicima povezani faktori (način života, finansijske prilike) (Law i sar. 2015). Na kraju, generalno gledano, izbor AEL-a se često određuje od slučaja do slučaja.

Iako je kod pasa isprobana efikasnost mnogih AEL koji se koriste u terapiji epilepsije ljudi (Dewey i sar. 2009; Heske i sar. 2014; Kiviranta i sar. 2013; Platt i sar. 2006), od strane *International Veterinary Epilepsy Task Force* (IVETF) i *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) za male životinje, za terapiju epilepsije pasa su preporučeni samo fenobarbiton, Primidon, Zonisamid (samo u Sjedinjenim Američkim Državama - SAD) i Levetiracetam (Bhatti i sar. 2015; Podell i sar. 2016). Primidon je jedini AEL koji je zvanično odobren za lečenje pasa od epilepsije u SAD, dok su fenobarbiton, Imepitoin (kao dodatni lek) i kalijum bromid odobreni za lečenje epilepsije pasa u Evropi. Kod lekova kao što su fenitoin, karbamazepin, valproična kiselina i etosuksimid poluvreme eliminacije nije bilo pogodno za doziranje od strane vlasnika (Thomas, 2003). Neki su toksični kod pasa, kao što su lamotrigin (metabolit je kardiotoksičan) (Dewey i sar. 2004) i vigabatrin (povezan sa neurotoksičnošću i hemolitičkom anemijom) (Weiss i sar. 1994). Nijedna studija nije dokazala povećanu verovatnoću uspešnog lečenja pasa oralnom primenom Gabapentina (Neurontin, Gabagamma). Shodno tome, trenutno nema dovoljno dokaza za preporuku upotrebe Gabapentina kao dodatka AEL (Charalambous i sar. 2014). Terapija epilepsije pasa uglavnom započinje primenom fenobarbitona (PB) ili K/Na bromida zbog njihove dugotrajne i dokazane efikasnosti, široke dostupnosti i pristupačne cene. Imepitoin je lek koji se koristi isključivo kod idiopatske epilepsije pasa i svrstan je takođe u prvi nivo antiepileptika kod pasa od strane IVETF. Mada je svrstan u prvi nivo antiepileptika, Imepitoin svoj najbolji efekat postiže u kombinaciji sa fenobarbitonom (Nebler i sar. 2017), dok Levetiracetam (IV nivo) i Zonisamid (III nivo) daju dobre rezultate kada se primenjuju zajedno u kombinaciji ili sa fenobarbitonom ili KBr (Bhatti i sar. 2015).

Antiepileptični lekovi su osnova terapije idiopatske epilepsije pasa i lečenje je često doživotno. Međutim, oko 30% pasa razvija rezistenciju na antiepileptičke lekove (Mušana 2013) i takve epilepsije su označene kao refraktarne, uporne ili na lekove rezistentne epilepsije. Od strane ILAE, na lekove rezistentna epilepsija je definisana kao "neuspešan odgovor na dva adekvatno izabrana i adekvatno primenjena AEL (bilo kao monoterapija ili u kombinaciji) za postizanje efekta trajnog oslobađanja od napada" (Kwani i sar. 2010). Iako se IVETF slaže sa ILAE u pogledu definicije rezistentne epilepsije, jer potpuna kontrola napada ili potpuno odsustvo napada ("*seizure freedom*") takođe predstavlja idealan (primarni) cilj u veterinarskoj medicini, IVETF predlaže "parcijalni terapeutski uspeh" kao sekundarni cilj terapije uzimajući u obzir rezultate prethodnih studija kod veterinarskih pacijenata, kao i razlike u posledicama između humanih i veterinarskih pacijenata.

Terapija izbora kod ljudi sa epilepsijom rezistentnom na lekove može biti resektivna ili diskonektivna hirurgija, dijetalni režim ishrane ketogenom dijetom, terapija sa kanabidiol uljem, akupunktura i homeopatska terapija. Ukoliko se iden-

tifikuje moždani region iz koga nastaju napadi (epileptogena zona), a on se može ukloniti sa malim rizikom od pogoršanja neurološkog stanja, tada resektivna hirurgija predstavlja tretman prvog izbora. Cilj resektivne hirurgije je potpuno oslobađanje od napada, poboljšanje kognitivnog i psihosocijalnog stanja, a bez izazivanja značajnog neurološkog deficita. Diskonektivna hirurgija je više palijativna nego kurativna i njen cilj je da prekidanjem ili presecanjem određenih puteva bele mase kroz koje se napadi šire, smanji učestalost i ozbiljnost napada. Tretman resektivnom hirurgijom nije dovoljno razvijen i primenjen u kliničkoj praksi kod pasa sa epilepsijom rezistentnom na AEL, verovatno zbog toga što je veoma teško tačno lokalizovati poreklo napada imajući u vidu činjenicu da se EEG ne izvodi rutinski kod pasa. Interiktalni površinski EEG ima nisku osetljivost za lokalizaciju fokusa napada i zato se ne smatra korisnom metodom skrininga. Uprkos tome, što se i strukturni i funkcionalni imidžing mozga, sve više primenjuje veterinarskoj medicini, on ne može da se poredi sa sofisticiranim tehnikama koje se koriste kod ljudi. Zato je, pre nego što resektivna hirurgija postane opcija lečenja pasa sa idiopatskom epilepsijom rezistentnom na AEL, potrebno razviti tehnike za poboljšanje lokalizacije epileptogenog fokusa.

Uzimajući u obzir prethodno navedena ograničenja u hirurškom tretmanu, mogućnosti za lečenje pasa koji su slabo reagovali na konvencionalnu terapiju AEL, bile su prilično ograničene. Već je u prethodnom delu teksta navedeno da mnogi uobičajeni AEL koji se koriste kod ljudi sa epilepsijom, nisu prihvatljiva alternativa u veterinarskoj medicini zbog nedovoljne efikasnosti ili ispoljene toksičnosti. Nažalost, mnogi psi sa epilepsijom rezistentnom na lekove su na kraju eutanazirani ili su uginuli tokom nekontrolisanih napada. Kakve su mogućnosti u ovakvim situacijama u smislu pokušaja smanjenja učestalosti i težine napada kod pasa?

U jednom nedavnom istraživanju, koje je sprovedeno u saradnji sa vlasnicima pasa sa idiopatskom epilepsijom, dve trećine je izjavilo da su promenili ishranu svog psa, a gotovo polovina je dodavala suplemente u ishrani, sa ciljem smanjenja učestalosti ili težine napada ili pružanja zaštite od potencijalnih štetnih efekata povezanih sa AEL (Berk i sar. 2018). Međutim, manje od 20% vlasnika se konsutovalo sa svojim veterinarom o upotrebi suplemenata, već je većina preuzela informacije sa interneta (Berk i sar. 2018). Zbog toga je važno da veterinari shvate naučnu osnovu za predložene nutritivne strategije u lečenju epilepsije pasa kako bi mogli najbolje da pomognu i da edukuju svoje klijente.

Nefarmakoloških pristup podrazumeva dijetetsku ishranu pasa sa ketogenom dijetom koja ima visok sadržaj masnih kiselina sa srednjim lancima. Ispitivanja sa ketogenom dijetom su, u jednoj studiji, pružila dokaze o efikasnosti korišćenih masnih kiselina sa srednjim lancima kao terapijske opcije za lečenje epilepsije pasa (Law i sar. 2015). Rezultati su otkrili značajno nižu učestalost napada kod pasa hranjenih na ovakav način, a kod manjeg broja pasa je čak došlo i do potpunog prestanka napada. Druga studija, koja je sprovedena kod dvadeset jednog vlasničkog psa, kod kojih je dijagnostikovana IE, u trajanju od 6 meseci, takođe je dokazala značajno smanjenje učestalosti napada kod pasa koji su bili na keto-

genoj dijete (Berk i sar. 2019). Dokumentovano je da je kod pasa sa idiopatskom epilepsijom, koji su bili na terapiji fenobarbitonom, učestalost napada smanjena ishranom bogatom omega-3 masnim kiselinama (Matthews i sar. 2012), a da nedostatak ovih hranljivih materija može doprineti nastanku konvulzija.

Kada je u pitanju mogućnost upotrebe kanabidiol ulja (CBD) dobijenog iz konoplje (*Canabis sativa*) u terapiji epilepsije pasa, izvedena su prva kontrolisana istraživanja i rezultati su obećavajući. Studija koja je izvedena na Državnom univerzitetu Kolorado, procenila je kratkoročne efekte peroralne upotrebe CBD na učestalost napada. Od pasa koji su primili CBD u kliničkom ispitivanju, 89% je imalo smanjenu učestalost napada (McGrathi sar. 2019). U drugoj studiji, u kojoj je ispitivan efekat CBD na učestalost pojave napada kod pasa sa idiopatskom epilepsijom, a koji su već na terapiji sa AEL, zapaženo je smanjenje učestalosti napada kod 8 od 9 pasa, koji su bili na terapiji sa CBD i to za 33 procenata na mesečnom nivou u odnosu na prethodno registrovanu srednju mesečnu vrednost (Morrow, Belshaw, 2020). Ipak, treba reći da su ove studije urađene na malom broju pasa i da je ispitivanje trajalo relativno kratko.

Kod pasa postoji nekoliko dokumentovanih ispitivanja efekata akupunkture na refraktarne epilepsije sa primenjenim različitim tehnikama i efikasnošću (Berk i sar. 2018)

Upotreba hipoalergijske dijetete u lečenju epilepsije kod pasa je opisana u jednoj retrospektivnoj studiji koja je objavljena samo u vidu abstrakta. Izvešteno je da je sedam od 8 pasa ispoljilo smanjenje učestalosti i težine napada nakon uvođenja eliminacione dijetete.

Što se tiče homeopatskog pristupa terapiji IE pasa, u literaturi nema podataka o sprovedenim kontrolisanim istraživanjima, niti potvrde uspeha ovakvim tretmanom.

Zahvalnica

Rad je podržan sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (Ugovor broj 451-03-68/2020-14/200143).

LITERATURA

1. Berk AB, Packer RMA., Law TH, Wessmann A, Bathen-Nöthen A, Jokinen TS, et al. 2019, A double-blinded randomised dietary supplement crossover trial design to investigate the short-term influence of medium chain fatty acid (MCT) supplement on canine idiopathic epilepsy: study protocol, *BMC Vet Res*, 15, 181.
2. Berk AB, Packer RMA, Law TH, Volk HA, 2018, Investigating owner use of dietary supplements in dogs with idiopathic epilepsy, *Res Vet Sci*, 119, 276-84.
3. Bhatti S, De Risio L, Muñana K, Penderis J, Stein VM, Tipold A et al, 2015, International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe, *BMC Vet Res*, 11, 176.
4. Charalambous M, Brodbelt D, Volk HA, 2014, Treatment in canine epilepsy – a systematic review, *BMC Vet Res*, 10, 257.

5. Dewey CW, Cerda-Gonzalez S, Jonathan ML et al, 2009, Pregabalin as an adjunct to phenobarbital, potassium bromide, or a combination of phenobarbital and potassium bromide for treatment of dogs with suspected idiopathic epilepsy, *JAVMA*, 235,12,1442-9.
6. Fisher RS, Carlos A, Alexis A et al, 2014, ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy, *Epilepsia*, 55,4, 475-82.
7. Heske L, Nodtvedt A, Jaderlund KH, Berendt M, Egenvall A, 2014, A cohort study of epilepsy among 665 000 insured dogs: incidence, mortality and survival after diagnosis, *Vet J*, 202, 3, 471–6.
8. Kearsley-Fleet L, O'Neill DG, Volk HA, Church DB, Brodbelt DC, 2013, Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK, *Vet Rec*, 172, 13, 338.
9. Kiviranta AM, Laitinen-Vapaavuori O, Hielm-Björkman A, Jokinen T, 2013, Topiramate as an add-on antiepileptic drug in treating refractory canine idiopathic epilepsy, *J Small Anim Pract*, 54, 10, 512-20.
10. Law TH, Davies ES, Pan Y, Zanghi B, Want E, Volk^{HA}, 2015, A randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy, *Br J Nutr*, 114, 9, 1438-47.
11. Morrow L, Belshaw Z, 2020, Does the addition of cannabidiol to conventional antiepileptic drug treatment reduce seizure frequency in dogs with epilepsy? *Vet Rec*, 186, 15, 492-3.
12. Matthews H, Granger N, Wood J, Skelly B, 2012, Effects of essential fatty acid supplementation in dogs with idiopathic epilepsy: A clinical trial, *Vet J*, 191,3, 396–8.
13. Muñana KR, 2013, Management of refractory epilepsy, *Topics Comp Anim Med*, 28, 67-71.
14. Nebler J, Rundfeldt C, Löscher W, Kostic D, Keefe T, Tipold A, 2017, Clinical evaluation of a combination therapy of imepitoin with phenobarbital in dogs with refractory idiopathic epilepsy, *BMC Vet Res*, 13:33.
15. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G et al, 2010, Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies, *Epilepsia*, 51,6,1069–77.
16. Platt SR, Adams V, Garosi LS, Abramson CJ, Penderis J, De Stefani A et al, 2006, Treatment with Gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy, *Vet Rec*, 159, 26, 881-4.
17. Podell M, Volk HA, Berendt M et al, 2016, ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs, *J Vet Int Med*, 30, 477-90.
18. McGrath S, Bartner LR, Rao S, Packer RA, Gustafson DL, 2019, Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy, *JAVMA*, 254, 11, 1301-8.
19. Thomas WB, Seizures and narcolepsy, 2003, In: Dewey CW, editor. A practical guide to canine and feline neurology, Ames (IA): Iowa State Press, Blackwell Publishing, 193–212.
20. Weiss KL, Schroeder CE, Kastin SJ, Gibson JP, Yarrington JT, Heydorn WE et al, 1994, MRI monitoring of vigabatrin-induced intramyelinic edema in dogs, *Neurology*, 44, 1944–9.

THERAPY OF EPILEPSY IN DOGS - IS THERE SOMETHINGS NEW

Andrić Nenad

Epilepsy is the common chronic neurological disorder in small animals practice and idiopathic epilepsy is most common in affected dogs. Antiepileptic drugs are the corner stone of therapy for idiopathic epilepsy in dogs, and treatment is often lifelong. However, about 30% of dogs with Idiopathic epilepsy do not have an adequate response to therapy. In addition, drug-related side effects can occur, which ultimately leads to a deterioration in the quality of life. Numerous clinical trials have been conducted with the aim of finding

alternative approaches in the treatment of Idiopathic epilepsy in dogs. At the moment, in clinical practice, the most appropriate in this sense is the diet in the form of a ketogenic diet, which has been shown to be effective in people with epilepsy, and the addition of appropriate dietary supplements. Further, cannabidiol oil has been shown to be useful in epilepsy therapy, both in humans and dogs. There are reports that confirm the effectiveness of acupuncture, also, but there are no controlled studies that would show the success of homeopathic therapy in dogs with epilepsy. The surgical approach in the treatment resistant epilepsies is still in its infancy in veterinary medicine and is currently at the level of clinical trials.

Key words: acupuncture, Cannabidiol, diet, dogs, epilepsy, homeopathy

Organizaciju XLII simpozijuma za inovacije znanja veterinara, finansijski su podržale sledeće organizacije i preduzeća:

Ministarstvo poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede – Uprava za veterinu

Veterinarska komora Srbije

Naučni institut za veterinarstvo Srbije

Naučni institut za veterinarstvo Novi Sad

Institut za higijenu i tehnologiju mesa

Veterinarski institut dr Vaso Butozan

Veterinarski specijalistički institut Kraljevo

Veterinarski specijalistički institut Šabac

Veterinarski specijalistički institut Požarevac

Veterinarski specijalistički institut Sombor

Veterinarski specijalistički institut Jagodina

Veterinarski specijalistički institut Niš

Veterinarski specijalistički institut Zaječar

Veterinarski specijalistički institut Subotica

Veterinarski specijalistički institut Pančevo

Veterinarski specijalistički institut Zrenjanin

Veterinarski zavod Subotica – Labiana

Veterinarska stanica Zoolek

Veterinarska stanica Mladenovac

Veterinarska stanica Bujanovac

Beoveterina

Kinološki savez Srbije

Superlab

Promedia

Elixir feed additives

Sano – savremena ishrana životinja

Biochem Balkan

Primavet

Korvet team

Fish Corp. 2000 feed

Royal Vet

Vetanova

Krka farm

CIP - Каталогизација у публикацији - Народна библиотека Србије, Београд
636.09(082)

СЕМИНАР за иновације знања ветеринара (42 ; 2021 ; Београд)
Zbornik predavanja XLII Seminara za inovacije znanja veterinara,
Beograd, 2021 / [urednik Lazarević Miodrag]. - Beograd : Fakultet
veterinarske medicine, Centar za izdavačku delatnost i promet učila, 2021
(Beograd : Naučna KMD). - [8], 195 str. : ilustr. ; 24 cm

Na vrhu nasl. str.: Univerzitet u Beogradu. - Tiraž 450. - Str. [3]:
Predgovor / Milorad Mirilović, Danijela Kirovski. - Bibliografija uz svaki
rad. - Summeries. - Registar.

ISBN 978-86-80446-41-7

а) Ветерина - Зборници

COBISS.SR-ID 31706889

ISBN 978-86-80446-41-7



МИНИСТАРСТВО ПОЉОПРИВРЕДЕ,
ШУМАРСТВА И ВОДОПРИВРЕДЕ
РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ



VSI ЈАГОДИНА



VSI ЗРЕЊАНИН