

UNIVERZITET U BEOGRADU
FAKULTET VETERINARSKЕ MEDICINE

ZBORNİK PREDAVANJA
XXIX SEMINARA
ZA INOVACIJE
ZNAIJA VETERINARA



SADRŽAJ

PREDAVANJA

Popović N.: Nova oboljenja u dermatologiji malih životinja	1
Ministarstvo poljoprivrede, Uprava za veterinu: Izgradnja kapaciteta za nadzor i prevenciju BSE-a i drugih zoonoza – uticaj na uspostavljanje sistema u Republici Srbiji	15
Jezdimirović Milanka: Novine u etiološkoj terapiji infekcija prouzrokovanih mikroorganizmima	19
Trailović S., Kulišić Z., Marinković D.: Fascioloides magna kod jelenske divljači Vojvodine - naša iskustva	29
Vučinić Marijana: Klinička psihopatologija kod farmskih životinja	41
Katić Vera: Zakon o bezbednosti hrane - obaveze veterinara	65
Trailović D.: Osnovne procedure u dijagnostici i terapiji količnih bolesti konja - odgovornost veterinara i tehničara	79
STRUČNE RADIONICE (WORKSHOPS)	
Bunčić Olivera: Brze metode u kontroli namirnica i kontroli higijene	99
Krstić V., Marinković D.: Bronhoskopija konja i pasa	109
Andrić N.: Savremena dijagnostika i terapija epilepsije pasa	119
Ilić V.: Komunikacija u maloj praksi	129
INDEKS AUTORA	134

SAVREMENA DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA EPILEPSIJE PASA

Nenad Andrić

Kratak sadržaj

Nervni napadi predstavljaju čest neurološki poremećaj kod pasa. Postoji mnogo oboljenja koja za posledicu imaju pojavu nervnih napada ali svakako najčešći razlog pojave napada kod pasa predstavlja epilepsija (epilepsija čini 1% od svih oboljenja koja se razvijaju kod pasa). Od svih vidova epilepsije, kod pasa se uglavnom dijagnostikuje idiopatska (prava) epilepsija. Klinička manifestacija napada kod idiopatske epilepsije je dosta dobro proučena što je veoma značajno za postavljanje dijagnoze, s obzirom, da je klinička dijagnoza kod ovog oboljenja veoma bliska etiološkoj. Uprkos progresu u razumevanju nastajanja idiopatske epilepsije, još uvek postoji relativno malo informacija o patogenezi ovog neurološkog poremećaja. U nedostatku razumevanja specifičnih mehanizama koji dovode do napada kod idiopatske epilepsije, tretman izbora je dugotrajna (doživotna) aplikacija antiepileptičnih lekova. Uprkos adekvatnoj terapiji kod 30% obolelih pasa još uvek nije postignut očekivan efekat terapije, što je zabeleženo i u terapiji epilepsije ljudi. Uzimajući u obzir navedeni podatak, usledila su dugogodišnja istraživanja i primena velikog broja novosintetisanih antiepileptika ali do sada oni nisu pokazali očekivane rezultate. Najnovija istraživanja ukazuju na moguće poboljšanje u terapiji primenom novih antiepileptika kao što su levetiracetam i zonisamid, što će pokazati predstojeća klinička iskustva.

Ključne reči: epilepsija, psi, antiepileptici

Reči "napad", "iktus" ili "fit" predstavljaju termine za prolazno, paroksizmalno, neumereno električno pražnjenje moždanih neurona koje se obično javlja iznenada i spontano prestaje [21,26]. Napadi se manifestuju različitim stepenom pojave motornih, senzornih, vegetativnih i psihičkih simptoma pri čemu svest može biti očuvana ili dolazi do njenog gubitka. Kao klinički simptom, napadi mogu nastati usled strukturalnih, funkcionalnih i metaboličkih poremećaja u moždanom tkivu. Sa patofiziološkog stanovišta, do pojave napada može doći usled: 1) povećanja koncentracije ekscitatornih neurotransmitera (prvenstveno glutamata), 2)

smanjenja koncentracije inhibitornih neurotransmitera (c-aminobuterne kiseline) 3) promena u jonskom transportu ili intracelularnoj koncentraciji kateholamina 4) promena u lipidnom ili proteinskom sastavu membrane neurona 5) smanjenja mogućnosti za održavanje membranskog potencijala mirovanja (-70 mV) usled energetske iscrpljenosti natrijum-kalijumove pumpe.

Učestalost pojave napada tokom života pasa aproksimativno iznosi 2 do 5,7% i u kliničkoj praksi malih životinja predstavlja najčešći neurološki poremećaj [14,17,22]. Postoji veliki broj uzroka koji mogu dovesti do pojave napada kod pasa, s tim da klinička iskustva ukazuju da je epilepsija najčešći razlog za njihovu pojavu [8,21,22].

Epilepsija

Epilepsija predstavlja oboljenje mozga različite etiologije koje se manifestuje u vidu epileptičnih napada. Epileptični napadi su klinička manifestacija paroksizmalnog bioelektričnog funkcionalnog poremećaja mozga, uzrokovanog paroksizmalnim električnim pražnjenjem moždanih neurona koje ima tendenciju ponavljanja, a bez postojanja aktivnog ili progresivnog oboljenja mozga [8,16,17]. Ova paroksizmalna pražnjenja se mogu pojaviti u ograničenim delovima mozga ili simultano u obe moždane hemisfere. Zavisno od veličine i lokalizacije pražnjenja, epileptični napadi klinički se mogu različito manifestovati. U humanoj medicini, klasifikacija epileptičnih napada je standardizovana (Tabela 1) i ozvaničena od strane Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy [12]. Koncept klasifikacije epileptičnih napada kod pasa, zasnovan na ILAE sistemu podržali su Schwartz-Porsche i Berendt i Gram, i on je prihvaćen i u veterinarskoj neurologiji [2,8]. Tako su u zavisnosti od kliničke manifestacije epileptični napadi kod pasa podeljeni na: parcijalne, generalizovane i ne-klasifikovane napade. Epileptični napadi se mogu sastojati od dve, tri ili četiri faze (prodroma, aura, iktus i postiktalna faza). Prve dve faze napada često je teško jasno razlikovati, mada, nekada mogu da budu jasno izražene i lako prepoznatljive ali takođe mogu i potpuno da izostanu.

Prodromalni stadijum može da prethodi pojavi napada nekoliko minuta, nekoliko sati do nekoliko dana [8,23]. Aura predstavlja fazu napada koja neposredno prethodi stvarnom napadu (iktus) i traje nekoliko sekundi (retko nekoliko minuta). Iktus predstavlja stvarni napad, počinje iznenada, traje od nekoliko sekundi do nekoliko minuta i njegova klinička manifestacija zavisi od tipa napada. Postiktalni stadijum sledi nakon iktusa i predstavlja period u toku koga se životinja oporavlja od iktusa i vraća u normalno stanje.

Tabela 1. - *Internacionalna klasifikacija epileptičnih napada kod ljudi***I. Parcijalni napadi (lokalni, fokalni)**

- A. Prosti parcijalni napadi (bez poremećaja svesti)
 1. Sa motornim simptomima
 2. Sa somatosenzornim ili posebnim senzornim simptomima
 3. Sa autonomnim simptomima
 4. Sa psihičkim simptomima
- B. Kompleks parcijalnih napada (sa poremećajem svesti)
 1. Počinje kao prost parcijalni napad i progredira sa poremećajem svesti
 2. Sa poremećajem svesti na početku napada
- C. Parcijalni napadi sa sekundarnom generalizacijom

II. Primarni generalizovani napadi (bilateralni simetrični bez fokalne inicijacije, sa poremećajem ili gubitkom svesti)

- A. Absans napadi
- B. Mioklonični napadi
- C. Klonični napadi
- D. Tonični napadi
- E. Tonično - klonični napadi
- F. Atonični napadi

III. Neklasifikovani epileptični napadi (nekompletni ili neadekvatni podaci)

Na osnovu etioloških faktora, epilepsija je podeljena na dve [13,17] ili tri [4,8] grupe: idiopatsku epilepsiju (primarna, prava, urođena), simptomatsku epilepsiju (stečena, sekundarna i poznate je etiologije) i kriptogenu epilepsiju (nepoznate etiologije).

Idiopatska epilepsija (prava, primarna, urođena)

Idiopatska epilepsija predstavlja vid epilepsije za koju je karakteristično da ne prethodi, niti predstavlja uzrok bilo koje druge bolesti. Kod pasa obolelih od idiopatske epilepsije nema morfoloških promena u mozgu i nema poznate suspektne etiologije izuzev, moguće genetičke predispozicije [6,8,11,17,20]. Idiopatska epilepsija je najčešći uzrok pojave napada kod ljudi i pasa, čak u 50-90% slučajeva pojave napada kod pasa dijagnostikovana je idiopatska epilepsija [9,11,22]. Klinički, po pravilu, idiopatska epilepsija pasa se manifestuje primarnim generalizovanim klonično-toničnim napadima koji su bilateralno simetrični od samog početka

napada [3,4,8,11,13,17]. Pojedini autori prezentuju i podatke o pojavi parcijalnih napada [5,11]. Faze generalizovanog tonično - kloničnog napada idiopatske epilepsije mogu znatno da variraju između životinja, ali uvek imaju sličan, osnovni način ispoljavanja.

Tako, prodromalna faza može da varira u trajanju i jačini, a u nekim slučajevima potpuno izostaje. Ona se može manifestovati samo blagim poremećajem u ponašanju, ili se može sastojati od perioda uznemirenosti pri čemu životinja može nervozno da se šeta okolo, laje, traži sklonište kao da se skriva ili pak dolazi do vlasnika i kao da od njega traži pomoć. Može se ispoljiti pojačana salivacija ili povraćanje. Ova faza traje od nekoliko minuta do nekoliko časova pa i par dana pre nego započne iktus [8,23].

Aura se najčešće karakteriše unilateralnom fokalnom motornom aktivnošću glave (psi okreću glavu na jednu stranu) i ekstremiteta ili zabacivanjem glave unazad (opistotonus). Tokom nekoliko sekundi, pas je nepomičan ili hoda u krug. Ovu fazu, vlasnici često ne mogu lako da opišu zato što traje veoma kratko. Neki autori pripisuju ove simptome prodromalnoj fazi [17,23], dok drugi smatraju da je ovo ipak zasebna faza, i pripisuju ih auri [9,20].

Iktus počinje iznenada, zbog toga što dolazi do iznenadnog povećanja tonusa celokupne skeletne muskulature i gubitka svesti. Toničnoj fazi mogu prethoditi simetrični grčevi orofacijalne muskulature. Vilica može biti širom otvorena ili čvrsto zatvorena a pupile su dilatirane. Klonični pokreti često počinju još za vreme tonične faze (preklapaju se) i postaju dominantni kada tonična faza oslabi. Jaki pokreti vilice kao za vreme žvakanja, pojačana salivacija, nevoljno uriniranje i defekacija mogu se takođe pojaviti za vreme ove faze. Za vreme klonične faze, izraženi su pokreti ekstremiteta kao da pas trči ili vesla nogama. Iktus traje od nekoliko sekundi do nekoliko minuta.

U post-iktalnom periodu, psi mogu ili da padnu u dubok san ili ostaju da leže i laju. Većina životinja nakon toga ustaje za nekoliko sekundi ili minuta pri čemu su u početku dezorjentisani, lutaju okolo uznemireni, ne odgovaraju na poziv vlasnika, čini se kao da su oslepele ili ogluveli ili postaju agresivni. Kada se potpuno oporave, često su jako gladni ili žedni. Post-iktalni period može trajati od nekoliko sekundi, minuta, pa čak i do nekoliko dana.

Prva klinička manifestacija idiopatske epilepsije obično je povezana sa starosnom kategorijom životinja. Potvrdu za ovakvu konstataciju nalazimo u literaturi, gde brojni autori ističu da se idiopatska epilepsija javlja u starosnoj kategoriji od šest meseci do pet godina, a najčešće između prve i treće godine [5,17,20,25,27]. Postoje i donekle drugačiji litera-

turni podaci, koji ukazuju da je u ovoj starosnoj kategoriji bilo 50% obolelih pasa, a da je ostalih 50% pasa bilo u starosnoj kategoriji od 3 meseca do 10 godina [11,13]. Za razliku od idiopatske epilepsije, simptomatska epilepsija kod pasa nije zavisna od starosne kategorije, mada se češće javlja u starosti ispod jedne godine i posle sedme godine starosti [23].

Idiopatska epilepsija uobičajeno počinje sa pojedinačnim generalizovanim napadom, a inicijalni inter-iktalni interval (interval između napada) može da varira od jednog dana do šest meseci [8,13]. Najčešće je taj interval od nekoliko nedelja do nekoliko meseci [17,22]. Većina napada kod idiopatske epilepsije se javlja dok životinja spava ili se odmara, pa shodno tome, uzimajući u obzir doba dana, napadi se javljaju predveče, noću ili u ranim jutarnjim satima [10].

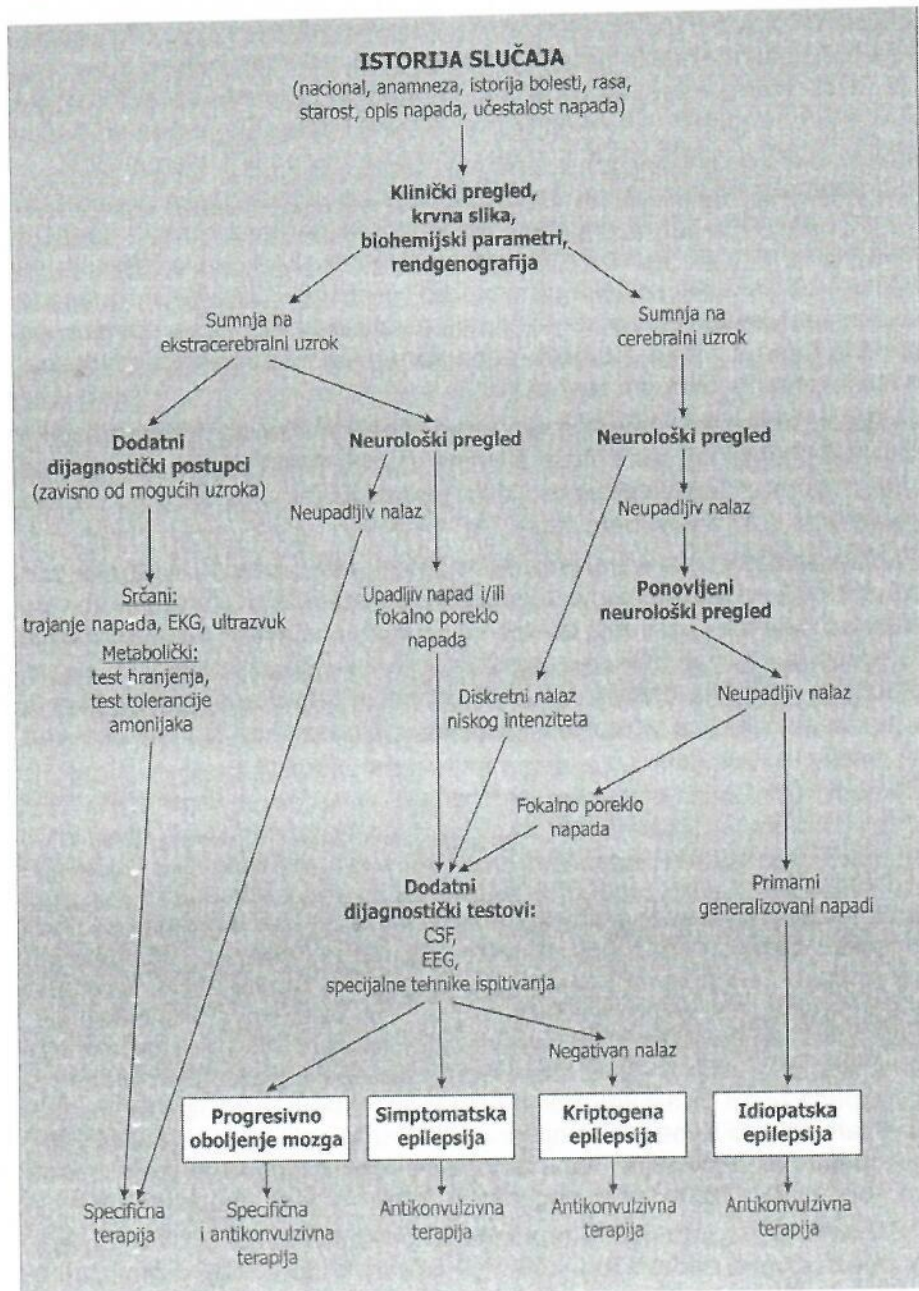
Pored starosne kategorije, veoma važna klinička karakteristika idiopatske epilepsije je ponašanje životinje u inter-iktalnom periodu. Psi sa idiopatskom epilepsijom u inter-iktalnom periodu ne pokazuju bilo kakav poremećaj u zdravstvenom stanju [8,11,17,23].

Navedene kliničke karakteristike idiopatske epilepsije i zapažanja vlasnika dobijena iscrpnim prikupljanjem anamnestičkih podataka znatno utiču na dalji tok ispitivanja obolelih životinja i postavljanje dijagnoze (sl. 1, naredna strana). Kliničke manifestacije ove bolesti dosta su dobro proučene, te se na osnovu njih može postaviti klinička dijagnoza koja je u nekim slučajevima vrlo bliska etiološkoj dijagnozi, kao što je slučaj kod idiopatske epilepsije.

Terapija

Uprkos progresu u razumevanju nastajanja prave, idiopatske epilepsije i njenoj kliničkoj manifestaciji, postoji relativno malo informacija o patogenezi ovog neurološkog poremećaja. U nedostatku razumevanja specifičnih mehanizama koji dovode do pojave napada, izbor tretmana je dugotrajna (doživotna) aplikacija antiepileptičnih lekova. Fenobarbiton, iako "stari" lek, u humanoj i veterinarskoj medicini još uvek predstavlja antiepileptik prvog izbora u monoterapiji epilepsije pasa, bez obzira na tip napada [4,15,18,19,24]. Epitet leka prvog izbora, fenobarbiton je stekao zahvaljujući tome što je njegov uspeh u terapiji epilepsije kod pasa dokumentovano povoljan, zato što ga psi dobro podnose, zato što se aplikuje na 8 - 12h, a cena ovog leka je relativno pristupačna.

Peroralna doza fenobarbitona koja se koristi kod pasa obolelih od epilepsije najčešće iznosi 3 mg – 16 mg/kg/dnevno. Efekat leka prati se klinički (učestalost i težina napada) i preko koncentracije fenobarbitona u krvnom serumu (referentne vrednosti terapijske koncentracije fenobarbitona u krvnom serumu su 65 µmol/L – 194 µmol/L).



Slika 1. - Algoritamska ilustracija dijagnostičkog pristupa napadima (preuzeto od Dorothea Schwartz -Porsche, 1999).

Kalijum bromid (KBr) predstavlja lek drugog izbora u terapiji pasa obolelih od epilepsije (mada ga neki koriste i kao lek prvog izbora). U slučajevima kada već postoji oštećenje jetre kod pasa obolelih od epilepsije, ovaj lek postaje lek prvog izbora. Može se koristiti u monoterapiji ili u kombinaciji sa fenobarbitonom (visoke doze KBr i niske doze fenobarbitona). Doza KBr koja se primenjuje za kontrolu epi napada kod pasa je od 20 mg – 80 mg/kg/dnevno [1,27,28].

Uprkos adekvatnom tretmanu i brizi vlasnika, kod oko 30% pasa obolelih od epilepsije (sličan procenat je ustanovljen i u humanoj medicini) napadi se teško mogu kontrolisati. U želji da se efekat terapije poboljša pristupilo se primeni niza nosintetisanih antiepileptika (Diazepam, Karbamazepin, Difenilhidantion, Primidon, Valproična kiselina, Etosuksimid, Nimodipin, Vigabatrin, Topiramet) međutim, oni nisu dali očekivane rezultate.

Najnovija istraživanja i iskustva kada je u pitanju terapija pasa obolelih od epilepsije, ukazuju na mogućnost korišćenja levetiracetama (Kepra) i zonisamida (Zonegran). Levetiracetam se koristi kao dodatna terapija kod pasa koji su na terapiji fenobarbitonom ili KBr, a kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola napada, dok se zonisamid koristi samostalno, bez primene drugih antiepileptika (monoterapija). Prema malobrojnim izveštajima o korišćenju levetiracetama kod pasa upotrebljena doza iznosila je 5-25 mg/kg/8h [29], s tim što je najčešće preporučena doza 20 mg/kg/8h. Zonisamid se kod pasa koristi kao antiepileptik u dozi od 5-10mg/kg/12h [7]. Rezultati primene levetiracetama i zonisamida na brojnijoj populaciji pasa obolelih od epilepsije tek se očekuju.

Literatura:

1. *Andrée Quesnel, 2001, Antiepileptic drug therapy in dogs and cats – an update, 26th WSAVA CONGRESS PROCEEDINGS, August 8-11, Vancouver, British Columbia, Kanada, 62 – 66.*
2. *Berendt M, 1999a, Classification of epileptic seizures. In Proceedings of the 13th Animal Congress of the ESVN on neuropharmacology. Maastricht, The Netherlands 24 and 25 september, 18 - 23.*
3. *Berendt M, Gram L, 1999 b, Epilepsy and Seizures classification in 63 dogs: A reappraisal of veterinary epilepsy terminology. J Vet Int Med. 13, 14 -20.*
4. *Berendt M, 2002 a, Epilepsy. In: Clinical Neurology in Small animals - Localization, Diagnosis and Treatment. Braund KG (Ed). International Veterinary Information Service, 77 – 98, New York, Ithaca, USA.*
5. *Chrisman CL. Seizures, 1991, In: Problems in Small Animal Neurology, 2edn, pp, 177 – 205, Lea & Febiger, Philadelphia, USA.*
6. *Cunningham JG, Fambach GC, 1988, Inheritance and Idiopathic canine epilepsy, J Am Anim Hosp Assoc. 24, 421 - 424.*

7. Curtis WD, Dawn MB, Jason MB, Gregg DK, Richard JJ, Steven CB, 2004, Zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 40, 285 – 291.
8. Dorothea Schwartz – Porsche, 1994, Seizures. In Braund KG (ed). *Clinical Syndromes in Veterinary Neurology* (2nd edn). St. Luis: Mosby, 233 - 251.
9. Dorothea Schwartz – Porsche, 1998, Approach to the diagnosis of seizures. Part 1: Epileptic and non - epileptic seizures, *Focus Waltham.* Vol 8, No 4, 15 - 19.
10. Dorothea Schwartz – Porsche, 1999, Approach to the diagnosis of seizures. Part 2: Diagnostic procedures, *Focus Waltham.* Vol 9, No 1, 9 - 16.
11. Heynold Y, Faissler D, Steffen F and Jaggy A, 1997, Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long - term study. *Journal of Small Animal Practice.* 38, 7 - 14.
12. International League Against Epilepsy, 1989, Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes, *Epilepsia.* 30, 389 - 399.
13. Jaggy A, Heynold Y, 1998, Idiopathic epilepsy in dog. *The European Journal of Companion Animal Practice.* Vol VIII, Issue 1, 51 - 57.
14. Kim Knowles, 1998, Idiopathic epilepsy, *Clinical Techniques in Small Animal Practice.* Vol 13, No 3, 144 – 151.
15. Lane SB, Susan E Bunch, 1990, Medical management of recurrent seizures in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 4, 26 -39.
16. Le Colter RA, 1989, Clinical management of epilepsy of dogs and cats, *Problems in Veterinary Medicine.* 1, 578 - 595
17. Le Colter RA, Seizures and Epilepsy, 1995, In Wheeler SJ (ed). *Manual of Small Animal Neurology* (2nd edn), Cheltenham, BSAVA, 95 - 111.
18. Mandigers PJJ, 1999, Update on new and old anti - epileptics. *Proceedings of the 13th annual congress of the ESVN on neuropharmacology.* Maastricht, The Netherlands 24 and 25 september, 64 – 67.
19. McNamara JD, 1996, Drugs effective in therapy of epilepsies. In Hardmoan JG, Limbird LE (eds): *Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, pp, 461 – 485, McGraw – Hill, New York, USA.
20. Oliver JE, Lorenz MD, Kornegay JN (eds), 1997, *Seizures and Narcolepsy. Handbook of Veterinary Neurology*, 3rd edn. Philadelphia, Saunders. 313 - 331.
21. Pikavet PH, April 1995 a, Seizures in dogs and cats; diagnostic and therapeutic management, *The European Journal of Companion Animal Practice.* Vol V, 17 - 25.
22. Podell M, William R. Fenner, Jean D. Powers, 1995, Seizure classification in dogs from nonreferral - based population. *JAVMA.* Vol 206, No 11, 1721 - 1727.
23. Podell M, 1996, Seizures in dogs, *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice.* Vol 26, No 4, 779 - 811.
24. Rambeck B, May TW, Jürgens U, Schwartz - Porsche D, 2001, Concentrations of phenobarbital in epileptic dogs on phenobarbital or primidone therapy. *The European Journal of Companion Animal Practice.* Vol XI (1), 39 - 44.
25. Saito M, Muñana KR, Sharp NJH, Olby NJ, 2001, Risk factors for development of status epilepticus in dogs with idiopathic epilepsy and effects of status epilepticus on outcome and survival time: 23 cases (1990 - 1996). *JAVMA.* Vol 219, No 5, 618 - 624.

26. Shell LG, July 1993, *Understanding the fundamentals of seizures. Veterinary Medicine*, 622 - 628.
27. Sisson A, 1990, *Diagnosis and treatment of seizures disorders of dogs and cats. Proc 8th ACVIM Forum. May, Washington D. C, USA*, 349 - 356.
28. Trepanier LA, 1995, *Use bromide as an anticonvulsant for dogs with epilepsy. JAVMA. Vol 207, No. 2*, 163 - 166.
29. Volk HA, Matiasek LA, Feliu-Pascual AL, Platt SR, Chandler KE, 2007, *The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmaco-resistant epileptic dogs. Vet J. Apr 27 (Epub ahead of print)*.