

Gabapentyna i pregabalina

w leczeniu padaczki i bólu przewlekłego u zwierząt

Gabapentin and pregabalin in the treatment of seizures and chronic pain in animals

Streszczenie

Gabapentyna i pregabalina to leki strukturalnie podobne do kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Wiążą się z podjednostką α_2 -delta potencjałozależnych kanałów wapniowych w neuronach i poprzez obniżenie przepływu jonów wapnia hamują uwalnianie neuroprzekazników pobudzających (np. noradrenaliny, substancji P). Wynika z tego ich działanie przeciwpadaczkowe i przeciwbólowe. U zwierząt mogą być wykorzystane jako leki wspomagające w leczeniu padaczki lub bólu przewlekłego (zwłaszcza neuropatycznego), w sytuacji gdy dotychczasowa terapia okazała się nieskuteczna.

Słowa kluczowe

gabapentyna, pregabalina, leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwbólowe

Abstract

Gabapentin and pregabalin are structural analogues of γ -aminobutyric acid (GABA). They bind to α_2 -delta subunit of the voltage-gated calcium channels and by reducing calcium influx, they inhibit the release of excitatory neurotransmitters (e.g. norepinephrine, substance P). Gabapentin and pregabalin show antiepileptic and analgesic activity. In animals, gabapentin and pregabalin can be used as adjunctive therapy for refractory seizures or chronic pain, especially neuropathic pain, if conventional therapy is not effective.

Key words

gabapentin, pregabalin, antiepileptic drugs, analgesic drugs

Gabapentyna i pregabalina to leki, które mogą być wykorzystane u zwierząt w leczeniu padaczki jako leki uzupełniające terapię, np. fenobarbitalem i/lub bromkami, w sytuacji gdy dotychczasowe leczenie okazało się nieskuteczne (obecnie fenobarbital dostępny jest w produktach leczniczych weterynaryjnych w postaci tabletek 12,5 mg lub 50 mg). Ponadto można je stosować w leczeniu bólu przewlekłego, zwłaszcza neuropatycznego, jak również w leczeniu bólu w chorobie nowotworowej. W ostatnich latach pojawiło się więcej informacji na temat zastosowania tych leków u zwierząt, dotyczących ich skuteczności działania, właściwości farmakokinetycznych, dawkowania czy działań niepożądanych. Jednak wiedza na ten temat nie jest jeszcze kompletna, więc przy opisie leków podane są również informacje dotyczące ich działania u człowieka.

Gabapentyna

Wskazania

Gabapentynę wykorzystuje się jako lek wspomagający w leczeniu padaczki, zwłaszcza padaczki lekoopornej. Może być stosowana jako lek dodatkowy w terapii np. fenobarbitalem i/lub bromkami (6, 8).

Przeprowadzono badania kliniczne (bez grupy kontrolnej) u 11 psów, u których nieskuteczna stała się terapia fenobarbitalem i bromkiem potasu. Gabapentynę dodano do terapii w początkowej dawce 10 mg/kg co 8 godz. przez 3 miesiące. Za skuteczne działanie uznano zmniejszenie częstości napadów padaczkowych o co najmniej 50% – taki efekt wystąpił u 6 psów. Je-

dynie u 5 psów stwierdzono działania niepożądane – ataksję i uspokojenie – o niewielkim nasileniu (7).

W innych badaniach przeprowadzonych u 17 psów leczonych fenobarbitalem i/lub bromkiem potasu gabapentynę jako lek dodatkowy podawano w dawce 35-50 mg/kg/dobę, podzielonej na 2-3 podania, przez 4 miesiące. U 3 psów stwierdzono całkowite zapobieganie objawom padaczki, u innych wydłużył się okres pomiędzy napadami padaczkowymi. Z działań niepożądanych pojawiało się uspokojenie (ustępujące samoczynnie w ciągu kilku dni) i ataksja tylnych kończyn (ustępująca po obniżeniu dawki bromku potasu) (4).

Ze względu na działanie przeciwbólowe gabapentyna może być stosowana w leczeniu bólu przewlekłego, zwłaszcza bólu neuropatycznego, przeciwdziała allodynni i hiperalgezji. Może być stosowana jako dodatkowy lek przeciwbólowy w terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi czy lekami opioidowymi, w sytuacji gdy leczenie nimi okazało się nieskuteczne (2, 6, 8). W badaniach u ludzi stwierdzono, że gabapentyna stosowana pojedynczo jest nieskuteczna jako lek przeciwbólowy, ale zwiększa przeciwbólowe działanie morfiny (1). Działanie gabapentyny w leczeniu bólu ostrego nie jest wystarczające (1, 8).

Skuteczność stosowania gabapentyny jako dodatkowego leku przeciwpadaczkowego czy przeciwbólowego nadal wymaga potwierdzenia w kontrolowanych badaniach klinicznych (w badaniach z grupą kontrolną) (6, 8).

Mechanizm działania

Mechanizm działania nie został całkowicie poznany. Gabapentyna wiąże się w neuronach z podjednostką alfa₂-delta potencjałozależnych kanałów wapniowych i poprzez obniżanie przepływu jonów wapnia może hamować uwalnianie neuromediatorów pobudzających (np. noradrenaliny, substancji P, glutaminianów). Gabapentyna wywiera niewielki wpływ na funkcje prawidłowo działających neuronów. Efekt działania leku wynika z wpływu na neurony pobudzone, biorące udział w wywoływaniu drgawek czy reakcji bólowej (6, 8).

Mimo że gabapentyna strukturalnie podobna jest do kwasu γ -aminomasłowego (GABA), prawdopodobnie nie wywiera bezpośredniego działania na receptory GABA-ergiczne ani agonistycznego, ani antagonistycznego, nie wpływa też na wiązanie, wychwyty czy degradację GABA (6, 8). Gabapentyna może nasilać uwalnianie GABA (1).

Właściwości farmakokinetyczne

U psów gabapentyna dobrze i szybko wchłania się po podaniu doust-

nym, biodostępność wynosi ok. 80% (po podaniu dawki 50 mg/kg). Maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}) pojawia się po ok. 1,5-2 godz. po podaniu. W bardzo niewielkim stopniu wiąże się z białkami krwi (poniżej 3%). Gabapentyna jest częściowo metabolizowana (ok. 30-40% dawki), powstający metabolit jest nieaktywny. Wydalana jest z moczem. Okres półtrwania wynosi ok. 2-4 godz. (1, 5, 8, 11).

U kotów gabapentyna bardzo dobrze wchłania się po podaniu doustnym, biodostępność: ok. 90%, lecz obserwuje się w tym zakresie znaczne różnice osobnicze. C_{max} pojawia się po ok. 1,5 godz. po podaniu. Objętość dystrybucji jest stosunkowo niska – 0,65 l/kg. Średni okres półtrwania wynosi ok. 3 godz. (6, 8, 10).

U koni gabapentyna szybko wchłania się po podaniu doustnym, C_{max} pojawia się średnio po 1,4 godz. (8). Jednak biodostępność po podaniu doustnym nie jest wysoka (ok. 16%) (6). Zróżnicowane informacje dotyczą okresu półtrwania u koni; wg jednych źródeł wynosi ok. 3,4 godz. (8),

według innych jest dłuższy – ok. 8 godz. (6).

U ludzi zaobserwowano, że wchłanianie leku zależy od dawki; wraz ze wzrostem dawki zmniejsza się biodostępność. Obecność pokarmu jedynie w niewielkim stopniu wpływa na szybkość i stopień wchłaniania. Lek w bardzo niewielkim stopniu wiąże się z białkami krwi. U ludzi gabapentyna w całości wydalana jest w stanie niezmienionym. Okres półtrwania wynosi 5-7 godz. (8).

Stężenie terapeutyczne gabapentyny wynosi ok. 4-16 $\mu\text{g/ml}$ (8).

Przeciwwskazania

Gabapentyna jest przeciwwskazana u pacjentów nadwrażliwych na lek. U ludzi konieczna jest modyfikacja dawki w przypadku niewydolności nerek. U psów, ze względu na metabolizm gabapentyny, nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami funkcji nerek (8). Ze względu na wątrobowy metabolizm leku na działanie gabapentyny mogą wpływać zaburzenia funkcji wątroby (6). ▶

► Działania niepożądane

U psów i kotów najczęstsze działania niepożądane to uspokojenie i ataksja, jak również zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Można zmniejszyć ryzyko pojawienia się tych efektów, rozpoczynając leczenie od najniższych dawek terapeutycznych, w razie potrzeby stopniowo je zwiększając (6, 8, 11).

U ludzi do najczęstszych działań niepożądanych należą: zawroty głowy, nadmierne działanie uspokajające, senność, ataksja, nudności, wymioty, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, obwodowe obrzęki (1, 8, 11).

U szczurów po stosowaniu gabapentyny stwierdzono wzrost ryzyka zachorowań na gruczolakoraka trzustki, ale nie wiadomo, czy u innych gatunków istnieje podobne ryzyko (8).

Gabapentyna przechodzi do mleka, jednak wydaje się, że u zwierząt nie ma to istotnego znaczenia klinicznego (8). U szczurów, myszy i królików stwierdzono fetotoksyczne i teratogenne działanie gabapentyny podanej w wysokich dawkach (równych lub wyższych od maksymalnych dawek dla ludzi) (8).

Przedawkowanie

Niewiele jest informacji dotyczących przedawkowania gabapentyny. Objawy przedawkowania u psów: letarg/ospałość, senność, ataksja, wymioty. U kotów: ataksja, letarg/ospałość, sedacja (u ludzi główne objawy przedawkowania to: senność, ataksja, biegunka) (8).

W przypadku przedawkowania należy stosować leczenie mające na celu usunięcie gabapentyny z organizmu: wywołanie wymiotów, podanie leków adsorbujących (np. węgiel leczniczy) i przeczyszczających oraz leczenie objawowe. Po wchłonięciu leku jego usunięcie z organizmu jest możliwe poprzez hemodializę (8).

Interakcje

Leki neutralizujące kwas solny obniżają biodostępność gabapentyny o ok. 20%. Jeśli stosowanie tych leków jest konieczne, odstęp pomiędzy ich podaniem a podaniem gabapentyny powinien wynosić co najmniej 2 godz. (6, 8). Równoczesne podanie hydrokodonu może nasilać działanie

gabapentyny i zwiększać ryzyko pojawienia się działań niepożądanych (natomiast może się zmniejszyć skuteczność działania hydrokodonu). Również morfina może zwiększać stężenie gabapentyny we krwi (8).

Ze względu na metabolizm wątrobowy możliwe są interakcje z lekami wpływającymi na funkcje wątroby (6). Gabapentyna nie powoduje indukcji enzymów wątrobowych biorących udział w metabolizmie leków (1).

W badaniach laboratoryjnych gabapentyna może powodować w niektórych testach fałszywie dodatnie wyniki w zakresie obecności białka w moczu (8).

Dawkowanie

Droga podania: doustnie.

Psy:

- jako lek przeciwpadaczkowy:
 - 2,5-10 mg/kg, co 8-12 godz. (6);
 - 10-20 mg/kg, co 6-8 godz. (5, 8);
 - 10-30 mg/kg, co 8-12 godz. (1, 8);
 - 25-60 mg/kg/dobę podzielone na 3-4 podania (co 6 lub co 8 godz.) (8, 11);
- jako lek przeciwbólowy:
 - 1,25-10 mg/kg, raz dziennie (8);
 - 5-10 mg/kg, 2-3 razy dziennie (8);
 - 2,5-10 mg/kg (maks. do 15 mg/kg), 1-3 razy dziennie (8);
 - leczenie rozpocząć od dawki 5-15 mg/kg co 12 godz., którą w razie potrzeby można stopniowo zwiększać do 40 mg/kg co 8-12 godz. (6);
 - w bólu neuropatycznym: 10-30 mg/kg co 8 godz. (1);
 - jako terapia uzupełniająca w leczeniu bólu przewlekłego i bólu towarzyszącego chorobie nowotworowej: 3 mg/kg raz dziennie (1, 8).

Koty:

- jako lek przeciwpadaczkowy:
 - 5-10 mg/kg co 8-12 godz. (6, 8);
 - 10-30 mg/kg co 8-12 godz. (1, 8);
- jako lek przeciwbólowy:
 - 1,25-10 mg/kg raz dziennie (8);
 - 5-10 mg/kg 2-3 razy dziennie (6, 8);
 - 50 mg/zwierzę 1-3 razy dziennie (8);
 - jako terapia uzupełniająca w leczeniu bólu neuropatycznego: 2,5-5 mg/kg co 12 godz. (8);

- jako terapia uzupełniająca w leczeniu bólu przewlekłego i bólu towarzyszącego chorobie nowotworowej: 3 mg/kg raz dziennie (1, 8).

Konie:

- jako lek przeciwbólowy w bólu neuropatycznym:
 - 2,5 mg/kg co 12 godz. (6)

W przypadku konieczności przerwania leczenia należy stopniowo zmniejszać dawkę. Nagłe odstawienie leku może spowodować pojawienie się napadu padaczkowego (8).

Brak produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających gabapentynę.

W Polsce gabapentyna dostępna jest w postaci kapsułek twardych (100 mg, 300 mg, 400 mg) lub tabletek powlekaanych (600 mg i 800 mg).

U psów nie wolno stosować produktów leczniczych zawierających ksylitol. Ksylitol jest substancją pomocniczą, wchodzącą w skład roztworu doustnego z gabapentyną (w Polsce gabapentyna w tej postaci nie jest dostępna). Ksylitol może u psów wywołać hipokaliemię (w dawkach ok. 100 mg/kg). Dodatkowo ksylitol u psów wykazuje działanie hepatotoksyczne, stwierdzone po dawkach ok. 500 mg/kg, lecz pojawiają się informacje o możliwym działaniu hepatotoksycznym także znacznie niższych dawek ksylitolu. Dawki do 15 mg/kg przyjmuje się za bezpieczne (ale wymagałoby to potwierdzenia badaniami). U kotów nie stwierdzono niepożądanego działania ksylitolu, mimo to należy zachować ostrożność przy stosowaniu zawierających go preparatów (8).

Pregabalin

Wskazania

Podobnie jak gabapentyna, pregabalin może być stosowana jako dodatkowy lek w terapii padaczki lekoopornej i w leczeniu bólu przewlekłego, zwłaszcza neuropatycznego (6, 8). W terapii padaczki stosowana jest jako lek wspomagający terapię fenobarbitem i bromkiem potasu. W zwalczaniu bólu stosowana jako lek uzupełniający terapię niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi czy lekami opioidowymi, w przypadku gdy leczenie nimi okazało się nieskuteczne (6).

W badaniach klinicznych bez grupy kontrolnej przeprowadzonych u 11 psów, u których leczenie fenobarbi-

talem i/lub bromkiem potasu było nieskuteczne, do terapii dodano pregabaliny w dawce 3-4 mg/kg co 8 godz. przez 3 miesiące. Ostatecznie do zakończenia badań pozostało 9 psów. Za skuteczne działanie leku przyjęto zmniejszenie częstości napadów padaczkowych o co najmniej 50%. Taki efekt wystąpił u 7 na 9 psów (redukcja napadów padaczkowych o ok. 60%). U 10 psów pojawiły się działania niepożądane, ale o niewielkim nasileniu (3).

Jednak skuteczność pregabaliny jako leku przeciwpadaczkowego czy przeciwbólowego w terapii dodanej wymaga nadal potwierdzenia w kontrolowanych badaniach klinicznych (1).

Mechanizm działania

Pregabalina wykazuje działanie przeciwdrgawkowe, przeciwbólowe i anksjolityczne (przeciwłękowe). Mechanizm działania nie jest dokładnie poznany. Podobnie jak gabapentyna, również jest strukturalnie podobna do GABA, nie stwierdzono jednak ani agonistycznego, ani antagonistycznego wpływu pregabaliny na receptory GABA-ergiczne. Uważa się, że pregabalina (tak jak gabapentyna) działa poprzez wiązanie się z podjednostką alfa₂-delta potencjałozależnych kanałów wapniowych, w ten sposób obniżając przepływ jonów wapnia. To doprowadza do hamowania uwalniania neuroprzekazników pobudzających (np. noradrenaliny, substancji P, glutaminianów). Działanie pregabaliny dotyczy głównie neuronów pobudzonych, a nie neuronów prawidłowo działających. Pregabalina działa ok. 3-10 razy silniej od gabapentyny (1, 6, 8).

Właściwości farmakokinetyczne

Badania dotyczące farmakokinetyki pregabaliny u zwierząt są niepełne. Ustalono, że u psów po jednorazowym podaniu C_{max} pojawia się po 1,5 godz., okres półtrwania wynosi ok. 7 godz. Natomiast u kotów po jednorazowym podaniu C_{max} pojawia się po ok. 3 godz., a okres półtrwania wynosi ok. 10 godz. Objętość dystrybucji u psów to 0,6 l/kg. Pregabalina wydalana jest z moczem (1, 6, 8, 9). U większości gatunków (np. gryzonie, naczelnce) wydalana jest w stanie niezmiennym. Jednak u psów ok. 45% dawki wydalanej jest w postaci metabolitu (1).

U ludzi biodostępność po podaniu doustnym wynosi ok. 90%. Obecność pokarmu może opóźnić wchłanianie, ale nie wpływa na ilość wchłoniętego leku. Pregabalina w bardzo niewielkim stopniu wiąże się z białkami krwi. Objętość dystrybucji to 0,5 l/kg. Metabolizm wątrobowy jest nieznaczny i wydaje się też, że lek nie wpływa na aktywność enzymów wątroby. Lek jest wydalany przez nerki w stanie niezmiennym. Okres półtrwania wynosi ok. 6 godz. (8).

Stężenia terapeutyczne pregabaliny u ludzi to ok. 2,8-8,2 µg/ml (6).

Przeciwwskazania

Pregabalina jest przeciwwskazana u pacjentów nadwrażliwych na lek. Należy stosować ją z ostrożnością u pacjentów z niewydolnością nerek, może być u nich konieczna modyfikacja dawki. Ponadto trzeba stosować ją ostrożnie u pacjentów z niewydolnością serca (8).

Stosowanie pregabaliny u samic ciężarnych i karmiących należy rozważyć po uwzględnieniu korzyści wynikających z leczenia i potencjalnego ryzyka terapii (8).

Działania niepożądane

Niewiele jest informacji dotyczących działań niepożądanych pregabaliny u zwierząt. Do najczęstszych należy ataksja i uspokojenie, jak również senność (3, 6, 8).

U ludzi najczęstsze działania niepożądane to: senność, zawroty głowy, ataksja, problemy z koncentracją i pamięcią, nieostre widzenie, suchość w jamie ustnej, obwodowe obrzęki, zaparcia i przyrost masy ciała. Do rzadszych należą omdlenia i zastoinowa niewydolność serca. Rzadko występuje odwracalna niewydolność nerek i rhabdomyoliza – uszkodzenie mięśni poprzecznie prążkowanych, które może prowadzić do ostrej niewydolności nerek. Objawy nadwrażliwości na lek obejmują: obrzęk naczynioruchowy, wysypkę, powstawanie pęcherzy. Terapia pregabalina wiąże się również u niektórych pacjentów z obniżeniem produkcji płytek krwi i wzrostem stężenia kinazy kreatynowej (8).

W badaniach przeprowadzonych na królikach i szczurach stwierdzono, że pregabalina podana w wysokich

dawkach samicom ciężarnym może powodować wady rozwojowe szkieletu u potomstwa. Pregabalina przechodzi do mleka, przy czym nie jest ustalone, czy i w jakim stopniu może to wpływać na potomstwo samic karmiących (8).

Przedawkowanie

Niewiele jest informacji dotyczących objawów przedawkowania pregabaliny.

W przypadku przedawkowania należy prowadzić leczenie objawowe oraz leczenie mające na celu usunięcie pregabaliny z organizmu: wywołanie wymiotów, leki adsorpcyjne, przeczyszczające (8).

Interakcje leków

U ludzi równoczesne podawanie pregabaliny i inhibitorów konwertazy angiotensyny (np. benazeprylu, enalaprylu) może zwiększać ryzyko pojawienia się pokrzywki i obrzęków. Pregabalina może nasilać działanie leków wpływających depresyjnie na OUN. U ludzi stwierdzono, że niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne (naproksen, ketorolak) mogą obniżać przeciwpadaczkową skuteczność pregabaliny (8). Nie stwierdza się wpływu pregabaliny na aktywność enzymów cytochromu P-450 w wątrobie (1).

W badaniach laboratoryjnych pregabalina może powodować u niektórych psów niewielki wzrost stężenia enzymów wątrobowych (6). Może to być jednak efekt działania nie tyle samej pregabaliny, co stosowanego równocześnie fenobarbitalu (1, 3).

Dawkowanie

Droga podania: doustnie (może być podawana z pokarmem lub bez) (6).

Psy:

- jako lek przeciwpadaczkowy:
 - zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 2 mg/kg co 8 godz. i zwiększanie jej co tydzień o 1 mg/kg aż do dawki 3-4 mg/kg co 8 godz. (6, 8);
 - według niektórych autorów ww. dawki można stosować również co 12 godz. (8);
 - 4 mg/kg co 8 godz. (1);
 - 4 mg/kg co 12 godz. (9).
- Jako lek przeciwbólowy:
 - 4 mg/kg co 8 godz. (1);
 - 4 mg/kg co 12 godz. (6, 8).

► Koty:

– Jako lek przeciwpadaczkowy i przeciwbólowy:

- 1-2 mg/kg co 12 godz. (8);
- leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg/kg co 12 godz. i stopniowo zwiększać do 4 mg/kg co 12 godz. (6).

Nie należy nagle przerywać leczenia; może to powodować zwiększenie częstości napadów padaczkowych (6, 8). U ludzi nagłe odstawienie leku może wywołać zwiększenie częstości napadów padaczkowych oraz pojawienie się takich objawów, jak: biegunka, bezsenność, bóle głowy i nudności (8).

Brak produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających pregabalinę.

W Polsce pregabalina dostępna jest w postaci kapsułek twardych (25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg) lub roztworu doustnego (20 mg/ml).

Podsumowanie

Gabapentyna i pregabalina to leki, które w padaczkę lekoopornej mogą

stanowić alternatywę przy wyborze leku dodatkowego, wspomagającego terapię fenobarbitalem i/lub bromkami. Równie ważna jest możliwość wykorzystania ich w leczeniu bólu przewlekłego. Gabapentyna i pregabalina nie są dostępne w produktach leczniczych weterynaryjnych; w terapii należy skorzystać z produktów leczniczych przeznaczonych dla człowieka. □

Piśmiennictwo

1. Boothe D.M.: *Anticonvulsant and other neurologic therapies in small animals*. [W:] *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Saunders, St. Louis 2012.
2. Cashmore R.G.: *Clinical diagnosis and treatment of suspected neuropathic pain in three dogs*. „Aust. Vet. J.”, 2009, 87(1), 45-50.
3. Dewey C.W.: *Pregabalin as an adjunct to phenobarbital, potassium bromide, or a combination of phenobarbital and potassium bromide for treatment of dogs with suspected idiopathic epilepsy*. „J. Am. Vet. Med. Assoc.”, 2009, 235(12), 1442-1449.
4. Govendir M., Perkins M., Malik R.: *Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive*

agent. „Aust. Vet. J.”, 2005, 83(10), 602-608.

5. KuKanich B., Cohen R.L.: *Pharmacokinetics of oral gabapentin in greyhound dogs*. „Vet. J.”, 2011, 187(1), 133-135.
6. Papich M.G.: *Saunders Handbook of Veterinary drugs. Small and Large Animal*. Elsevier Saunders, St. Louis 2011.
7. Platt S.R.: *Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy*. „Vet. Rec.”, 2006, 159(26), 881-884.
8. Plumb D.C.: *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. Wiley-Blackwell, Ames 2011.
9. Salazar V.: *Pharmacokinetics of single-dose oral pregabalin administration in normal dogs*. „Vet. Anaesth. Analg.”, 2009, 36(6), 574-580.
10. Siao K.T., Pypendop B.H., Ilkiw J.E.: *Pharmacokinetics of gabapentin in cats*. „Am. J. Vet. Res.”, 2010, 71(7), 817-821.
11. Vernau K.M., Le Couteur R.A.: *Anticonvulsant drugs*. [W:] *Small Animal Clinical Pharmacology*. Saunders Elsevier, New York 2008.

dr n. wet. Marianna Szczyńska
Katedra Biochemii, Farmakologii
i Toksykologii
Wydział Medycyny Weterynaryjnej
Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu
50-375 Wrocław, ul. Norwida 31