

# Trattamento farmacologico dell'epilessia felina: evidenze terapeutiche attuali, limiti e prospettive future



Il trattamento dell'epilessia felina prevede l'utilizzo di farmaci antiepilettici, con l'obiettivo di ridurre la frequenza e l'intensità delle crisi epilettiche. Nel caso di epilessia di origine strutturale, qualora possibile, è consigliabile trattare anche la causa sottostante.

Nella gestione del paziente epilettico, è di fondamentale importanza il raggiungimento di un buon controllo delle crisi limitando i possibili effetti collaterali della terapia.

Nel gatto il fenobarbitale è il farmaco di prima scelta per il trattamento dell'epilessia idiopatica e strutturale. Ad oggi, in medicina felina, è l'unico farmaco antiepilettico per il quale esista un livello di evidenza relativamente robusto in termini di efficacia e sicurezza. Possibili alternative, specialmente nei gatti che sviluppano reazioni avverse al fenobarbitale, sono rappresentate dal levetiracetam, dalla zonisamide e dall'imepitoina. L'impiego di questi farmaci antiepilettici è supportato da risultati incoraggianti, ma derivanti da studi di dimensioni limitate e spesso privi di gruppo di controllo.

Il levetiracetam può essere impiegato in monoterapia, soprattutto nei gatti con epilessia audiogenica. L'uso del bromuro di potassio e del diazepam nella terapia cronica dell'epilessia felina è sconsigliato in virtù dei possibili gravi effetti collaterali, potenzialmente letali.

Per altri farmaci antiepilettici (gabapenti, pregabalin, topiramato), ad oggi non è disponibile robusta letteratura scientifica che ne provi efficacia e sicurezza.



Teresa Gagliardo,  
Med Vet, PhD, Dipl. ECVN  
Centro Diagnostico Veterinario  
Palermovet, Viale Regione Siciliana  
sud-est 4111, Palermo, Italia

L'epilessia è una malattia di comune riscontro clinico non solo nella specie canina, ma anche in quella felina. Studi epidemiologici condotti in UK hanno rilevato una prevalenza nella popolazione generale dello 0.16%.<sup>1</sup> In studi condotti su una popolazione di referenza di origine austriaca e tedesca, la prevalenza stimata era rispettiva-

mente del 3.5% e del 2.1%.<sup>2,3</sup>

Nonostante si tratti di una condizione non infrequente, la letteratura disponibile in medicina veterinaria in questa specie è limitata. Pertanto, le informazioni e le indicazioni terapeutiche nel gatto vengono spesso estrapolate dall'esperienza sul cane, sebbene tra le due specie

\*Corresponding author: teresagagliardo@hotmail.it

Ricevuto: 01/07/2025 - Accettato: 26/01/2026

siano presenti alcune significative differenze.<sup>4</sup>

Analogamente a quanto avviene nel cane, l'obiettivo del trattamento dell'epilessia felina è quello di migliorare la qualità di vita, riducendo la frequenza delle crisi e gli effetti collaterali dei farmaci antiepilettici.<sup>4,6</sup>

Nei gatti con epilessia idiopatica, le indicazioni per l'inizio della terapia seguono le raccomandazioni fornite dall'International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) e dal consensus ACVIM pubblicato nel 2015 per l'epilessia canina, e prevedono:

- crisi epilettiche a grappolo o stato epilettico
- 2 o più crisi in 6 mesi
- un prolungato, severo o anomalo periodo post ictale.<sup>5,6</sup>

È inoltre consigliabile iniziare la terapia antiepilettica in caso di comparsa di crisi secondarie a trauma cranico e nei soggetti con epilessia strutturale sospetta o confermata, trattando, quando possibile, la patologia eziologica sottostante.<sup>4,6</sup>

Di seguito verranno descritti i principali farmaci antiepilettici utilizzati nella specie felina, con particolare attenzione alle caratteristiche farmacologiche, ai potenziali effetti avversi, efficacia e sicurezza in questa specie (Tabella 1).

## FENOBARBITALE

Il fenobarbitale è il farmaco antiepilettico di prima scelta nei gatti con crisi epilettiche ricorrenti sia in corso di epilessia idiopatica sia di epilessia strutturale. Ad oggi, in medicina felina, è l'unico farmaco antiepilettico per il quale esista un livello di evidenza relativamente robusto in termini di efficacia e sicurezza.<sup>7</sup>

Secondo studi che ne hanno valutato l'efficacia, il fenobarbitale si è rivelato in grado di ottenere un buon controllo delle crisi (seizure-free o riduzione marcata della frequenza) in oltre il 90% dei gatti con sospetta epilessia idiopatica o strutturale.<sup>8</sup>

Il meccanismo d'azione consiste nell'indurre iperpolarizzazione neuronale, facilitando l'effetto inibitorio del GABA. Inoltre, il fenobarbitale esercita un effetto inibitorio sull'attività del glutammato.<sup>9</sup>

Il fenobarbitale viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale, raggiungendo la concentrazione massima entro 1.5 ore. Viene metabolizzato a livello epatico ed escreto per via renale.<sup>10</sup> L'emivita è simile a quella riportata per i cani e, pertanto, nella maggior parte dei gatti lo steady state viene raggiunto dopo 10-14 giorni dall'inizio del trattamento. La concentrazione sierica del fenobarbitale può essere misurata dopo 2-3 settimane dall'inizio della terapia o dopo ogni cambio dose. Nel gatto la concentrazione sierica terapeutica dovrebbe essere compresa tra 23-30 µg/ml, leggermente differente da quella considerata terapeutica nel cane e spesso indicata come range di riferimento da molti laboratori (15-45 µg/ml).<sup>11</sup>

La dose raccomandata è 2.5-5 mg/kg ogni dodici ore. Dal momento che i gatti sono particolarmente sensibili all'effetto sedativo di questo farmaco, si consiglia di iniziare con una dose più bassa 2 mg/kg ogni dodici ore.<sup>10</sup>

**Il fenobarbitale è l'antiepilettico di prima scelta nei gatti con crisi epilettiche ricorrenti in cui sono state escluse cause metaboliche.**

Una delle difficoltà principali per i proprietari di gatti epilettici riguarda la somministrazione orale che spesso costituisce un'impresa ardua per il proprietario, esitando in una condizione di stress per il gatto e in una ridotta compliance per il proprietario. In uno studio condotto su gatti epilettici, più del 18% dei proprietari rifiutava di iniziare il trattamento antiepilettico per le difficoltà nella somministrazione.<sup>12</sup>

Nonostante la somministrazione due volte al giorno (ogni 12 ore) sia tuttora lo schema raccomandato e maggiormente supportato dalla letteratura, un recente studio retrospettivo condotto in gatti con sospetta epilessia idiopatica ha valutato l'impiego del fenobarbitale una volta al giorno (ogni 24 ore), sfruttando la lunga emivita del farmaco nella specie (circa 43-76 ore).<sup>13</sup>

In questo case series (n= 9) la singola somministrazione giornaliera è stata ben tollerata, e nonostante i livel-

Tabella 1

FARMACO ANTIEPILETTICO	DOSE	EFFETTI COLLATERALI
Fenobarbitale	2-5 mg/kg q12h	Sedazione, atassia, PU/PD, polifagia, leucopenia, tricitopenia, linfadenopatia, ipertermia, prurito cutaneo
Levetiracetam	20 mg/kg q8h	Inappetenza, sedazione, ipersalivazione
Zonisamide	5-10 mg/kg q24h	Sedazione, inappetenza, vomito, diarrea
Imepitoina	30 mg/kg q12h	Letargia, riduzione dell'appetito e vomito.
Gabapentin	5-10 mg/kg q8-12h	Sedazione, atassia
Pregabalin	1-2 mg/kg q12h	Sedazione
Topiramato	10 mg/kg q24h	Sedazione, inappetenza

li sierici si mantenessero al di sotto del range terapeutico, il controllo delle crisi è risultato adeguato con follow-up a 3.5 anni.<sup>13</sup> Considerata l'esigua numerosità del campione e la natura retrospettiva dello studio, la somministrazione ogni 24 ore dovrebbe al momento essere considerata una strategia alternativa riservata a situazioni particolari, quali ad esempio gravi difficoltà nella somministrazione due volte al giorno. Lo schema di somministrazione ogni 12 ore resta dunque la modalità raccomandata.

Considerata la frequente difficoltà nella somministrazione è stata inoltre valutata la possibilità di somministrazione transdermica, dimostrando che la concentrazione sierica terapeutica del fenobarbitale può essere ottenuta anche attraverso questa modalità.<sup>14</sup> Tuttavia, la concentrazione sierica non sembra essere direttamente correlabile alla dose di fenobarbitale somministrata attraverso questa via, comportando quindi la necessità di monitoraggi sierici molto più frequenti.<sup>15</sup>

Le formulazioni transdermali rappresentano dunque un'opzione interessante nei gatti in cui la somministrazione orale di farmaci risulta difficoltosa, ma le prove indicano un rischio concreto di concentrazioni sub-terapeutiche<sup>16</sup> se non adeguatamente monitorate, per tanto va considerata come 'opzione di seconda linea' e non come alternativa alla somministrazione per via orale ogni dodici ore.

Gli effetti collaterali associati all'assunzione del fenobarbitale nel gatto includono: sedazione, atassia, polifagia e perdita di peso. Nel gatto, la poliuria/polidipsia risulta meno marcata rispetto ai cani trattati con fenobarbitale.<sup>17</sup>

Nel gatto, sebbene il farmaco abbia metabolismo epatico, non induce aumento delle transaminasi epatiche.<sup>18</sup> Occasionalmente, possono verificarsi reazioni idiosincrasiche, caratterizzate da leucopenia, tricitemia, ipertermia, linfadenopatia e prurito cutaneo. Tutte queste condizioni in genere si risolvono con la sospensione del farmaco.<sup>19-25</sup>

In generale, il fenobarbitale nel gatto può essere considerato sicuro ed efficace. Si consiglia di ripetere un profilo emato-biochimico almeno una volta ogni 6-12 mesi.<sup>11-12</sup>

## LEVETIRACETAM

Il levetiracetam è un antiepilettico approvato nell'uomo dalla Food and Drug Administration nel 1999 per il trattamento delle crisi epilettiche parziali refrattarie. Il levetiracetam possiede un meccanismo d'azione completamente differente rispetto ad altri comuni farmaci antiepilettici. Si ritiene che esplichi una azione modulatrice sul rilascio dei neurotrasmettitori, agendo su una specifica proteina (SV2A).<sup>26,27</sup> Quattro studi ne hanno valutato l'efficacia nel gatto, in monoterapia e in associa-

zione al fenobarbitale, dimostrando che la maggior parte della popolazione risponde con successo al trattamento.<sup>7,28,29</sup>

**Il levetiracetam è la prima scelta nei gatti con epilessia audiogenica.**

Risultati eccellenti sono stati ottenuti in uno studio prospettico randomizzato open label condotto su gatti affetti da epilessia audiogenica, in cui tutta la popolazione trattata ha risposto con successo al trattamento.<sup>29</sup>

Il levetiracetam è considerato un antiepilettico ideale per quanto riguarda la sua farmacocinetica. Viene assorbito rapidamente in seguito a somministrazione orale e ha una biodisponibilità orale di circa il 100%. Il picco plasmatico si raggiunge in 2 ore nella maggior parte dei gatti. Il cibo non influisce sul grado di assorbimento del levetiracetam, consentendo di somministrarlo in modo sicuro indipendentemente dall'alimentazione, il che facilita il compito di somministrare il farmaco tre volte al giorno. La maggior parte del levetiracetam viene escreta immutata nelle urine e circa il 24% viene escreto come metabolita inattivo. L'eliminazione renale avviene principalmente attraverso la filtrazione glomerulare e si correla bene con la clearance della creatinina. Pertanto, nei soggetti nefropatici va valutata una riduzione della dose.<sup>27</sup> La dose consigliata è di 20 mg/kg PO q8 h. L'intervallo terapeutico del levetiracetam è sconosciuto ed è stato estrapolato dall'uomo per l'uso nei cani e nei gatti (5-45 microg/mL).<sup>10</sup>

La necessità di somministrazioni giornaliere multiple, analogamente a quanto detto per il fenobarbitale, potrebbe costituire un problema non irrilevante per il proprietario. Studi preliminari hanno dunque valutato la concentrazione sierica e gli effetti collaterali della somministrazione per bocca in un'unica dose giornaliera a lento rilascio e gli effetti della somministrazione transdermica, dimostrando il raggiungimento di una concentrazione sierica maggiore rispetto all'intervallo minimo di riferimento utilizzato per l'uomo. Sebbene siano dei dati di significativa rilevanza, si tratta comunque di risultati preliminari. Si precisa inoltre che la formulazione orale long-acting non è attualmente disponibile in Italia.<sup>30,31</sup>

Gli effetti collaterali sono rari e possono includere ipersalivazione, inappetenza transitoria e letargia.<sup>32</sup>

Il monitoraggio delle analisi del sangue di routine è raccomandato circa ogni 6-12 mesi, come in tutti i gatti trattati con farmaci antiepilettici.<sup>11</sup>

Alla luce delle evidenze scientifiche disponibili, il levetiracetam costituisce un'opzione terapeutica secondaria (da utilizzare in associazione o, in casi selezionati, in monoterapia) nei casi in cui sia necessario ottenere un con-

trollo migliore delle crisi o nei casi in cui il fenobarbitale risulti controindicato o non tollerato.<sup>7</sup>

## ZONISAMIDE

La zonisamide è un antiepilettico di derivazione sulfamidica sviluppato per la prima volta nei gatti e nei ratti alla fine degli anni '70 in Giappone. Il suo meccanismo d'azione non è del tutto stato chiarito, sembrerebbe agire bloccando i canali del sodio e del calcio. Inoltre, sembrerebbe svolgere un ruolo neuroprotettivo eliminando i radicali liberi e agisce come debole inibitore dell'anidrasi carbonica.<sup>33</sup>

Benché gli studi che ne abbiano valutato l'efficacia nel gatto siano ancora relativamente limitati, risultati recenti su 57 gatti hanno dimostrato una percentuale di rispondenti alla terapia superiore al 50%, suggerendone dunque l'utilizzo in monoterapia o come farmaco aggiuntivo nei gatti con crisi scarsamente controllate con il solo fenobarbitale.

In particolare, tale studio retrospettivo clinico ha riportato un tasso di responsivi alla zonisamide (riduzione della frequenza delle crisi >50%) pari al 62% considerando l'intera popolazione, pari al 69,2% (9/13 gatti) considerando esclusivamente i soggetti con epilessia idiopatica.

In tale popolazione, la frequenza mensile delle crisi si riduceva significativamente, con una riduzione mediana di una crisi al mese e di 1 crisi giornaliera al mese nei gatti che manifestavano crisi a grappolo.<sup>34</sup>

**Lo zonisamide è un antiepilettico efficace sia in monoterapia che in aggiunta al fenobarbitale nei gatti con crisi epilettiche scarsamente controllate.**

Lo zonisamide ha un buon assorbimento dopo somministrazione orale e raggiunge il picco di concentrazione plasmatica in 4 ore. Viene metabolizzato principalmente dal fegato, ha una lunga emivita (circa di 33 ore) e raggiunge lo steady state in 7 giorni. L'emivita si accorcia significativamente nei gatti che assumo fenobarbitale o altri farmaci induttori del citocromo P450. Data la lunga emivita la dose consigliata nel gatto è 5-10 mg/kg q24h.<sup>10</sup>

Nel complesso, la zonisamide è risultata ben tollerata nella maggior parte dei gatti, con effetti avversi clinici per lo più lievi e transitori.<sup>33,34</sup> Nello studio che ha valutato l'efficacia della zonisamide su 57 gatti, i principali effetti collaterali riportati sono stati sedazione (17%), disoressia (17%), atassia (11%) e vomito (5%), mentre le alterazioni laboratoristiche includevano lievi incrementi di ALT e ALP, una lieve anemia non rigenerativa in un gatto e una modesta acidosi metabolica in due soggetti, tutte reversibili con aggiustamento di dose o sospensione del farmaco.<sup>33,34</sup>

In un gatto è stata segnalata una sospetta reazione idiosincrasica caratterizzata da linfadenomegalia, trombocitopenia e ipergammaglobulinemia.<sup>35</sup> Alterazioni clinico patologiche riportate includono aumento delle transaminasi epatiche e lieve acidosi metabolica. L'acidosi metabolica è spiegabile dalle proprietà di inibitore dell'anidrasi carbonica.<sup>33</sup>

È consigliabile eseguire esami emato-biochimici 2-3 settimane dopo l'inizio del trattamento e successivamente ogni 6-12 mesi.<sup>26</sup>

I dati disponibili ad oggi in letteratura supportano il ruolo della zonisamide come alternativa terapeutica promettente nei gatti con epilessia scarsamente controllata da altri antiepilettici.<sup>7</sup>

## DIAZEPAM

Il diazepam è una benzodiazepina a rapida azione, comunemente utilizzata sia nel cane che nel gatto per gestire condizioni d'emergenza come lo stato epilettico o le crisi a grappolo. Il diazepam agisce principalmente potenziando la trasmissione GABA-ergica, con conseguente afflusso intracellulare di ioni cloro e iperpolarizzazione neuronale. Viene rapidamente assorbito dopo somministrazione per via orale e raggiunge il picco plasmatico entro 30 minuti. Il diazepam viene metabolizzato a livello epatico in diversi metaboliti attivi, tra cui il nordiazepam, il temazepam e l'oxazepam. Il nordiazepam nel gatto ha un'emivita di circa 20 ore, sei volte più lunga rispetto al cane. Questa differenza farmacocinetica nel gatto lo renderebbe un farmaco idoneo ad essere utilizzato non solo nella gestione di condizioni d'emergenza come lo stato epilettico, ma anche nella terapia di mantenimento.<sup>36</sup>

Gli studi disponibili sull'utilizzo del diazepam per via orale nel gatto riportano che l'impiego alla dose di 0,5-2,0 mg/kg PO ogni 8-12 ore può risultare efficace: circa il 40% dei gatti con epilessia idiopatica diventava seizure-free, un ulteriore 40% mostrava una riduzione >50% della frequenza delle crisi e il 20% risultava refrattario al trattamento.<sup>10</sup>

Anche in questo caso, si tratta comunque di risultati tratti da studi con un numero limitato di casi e privi di gruppo di controllo.<sup>7</sup>

A fronte di questo potenziale beneficio antiepilettico, sono stati però descritti casi di necrosi epatica acuta idiosincrasica dopo somministrazioni orali ripetute (0,3-2 mg/kg ogni 12-24 ore), con comparsa dei segni clinici entro 5-13 giorni dall'inizio della terapia e un tasso di mortalità elevato nonostante le cure intensive.<sup>37-41</sup> Pertanto, secondo una metanalisi condotta sull'efficacia e la sicurezza dei farmaci antiepilettici nel gatto, considerato che il beneficio antiepilettico del diazepam per via orale come terapia di mantenimento è minimo e che il rischio di necrosi epatica è potenzialmente fatale, il suo

uso cronico nel gatto non è raccomandato.<sup>7</sup>

La somministrazione di diazepam per via endovenosa, per il trattamento d'emergenza dello stato epilettico o delle crisi a grappolo non è stata associata a epatotossicità.<sup>10</sup>

Nel gatto, in caso di crisi a grappolo o stato epilettico, è dunque possibile utilizzare questa benzodiazepina come farmaco di prima linea; in condizioni d'emergenza in alternativa al diazepam può essere utilizzato il midazolam (0,2-0,5 mg/kg) che viene preferito al diazepam per il suo profilo di maggiore potenza e sicurezza.<sup>42</sup>

In particolare, le recenti linee guida sulla gestione dello stato epilettico e delle crisi a grappolo consigliano la somministrazione domiciliare da parte del proprietario di midazolam per via intranasale come intervento di prima linea (in modalità off-label per analogia con il cane) qualora sia disponibile un adeguato dispositivo di somministrazione (atomizzatore).<sup>42</sup>

In assenza di tale dispositivo, il diazepam per via rettale è indicato come opzione alternativa.<sup>43</sup>

## IMEPITOINA

L'imepitoina è un farmaco antiepilettico autorizzato in Europa e in Australia per il trattamento dell'epilessia idiopatica nel cane. Il suo utilizzo, attualmente, non è stato approvato nei gatti. L'imepitoina agisce come agonista parziale a bassa affinità per i recettori benzodiazepinici GABA<sub>A</sub>, legandosi a questi recettori, favorisce l'ingresso del cloro favorendo l'iperpolarizzazione neuronale.

Attualmente, in letteratura, è disponibile un unico studio clinico pilota che ne ha valutato la tollerabilità e l'efficacia in gatti sani ed epilettici.

In questo studio, l'utilizzo di dosaggi fino a 80 mg/kg per 30 giorni si è dimostrato privo di effetti collaterali significativi. Gli effetti collaterali spesso lievi e transitori includono letargia, riduzione dell'appetito e vomito.

Rispetto all'efficacia, valutata su 8 gatti epilettici, l'utilizzo dell'imepitoina alla dose di 30 mg/kg q12h, ha indotto la scomparsa delle crisi epilettiche nel 50% (4) dei gatti per almeno 8 settimane.<sup>44</sup>

L'evidenza a supporto dell'uso dell'imepitoina nel gatto è ancora molto limitata, basandosi su un singolo studio non controllato con un numero esiguo di soggetti. Di conseguenza, attualmente il suo uso non può essere considerato un'alternativa di prima linea al fenobarbitale.

L'imepitoina dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di seconda scelta in gatti selezionati, in particolare quando il fenobarbitale risulti controindicato, mal tollerato o quando si ricerchi un farmaco con un buon profilo di sicurezza. Tuttavia, il suo impiego, dovrebbe essere accompagnato dalla consapevolezza della scarsità di dati a lungo termine rispetto ad altre molecole (in particolare fenobarbitale e levetiracetam)<sup>7</sup>

## BROMURO DI POTASSIO

Il bromuro di potassio è un farmaco antiepilettico comunemente utilizzato nel trattamento dell'epilessia canina. L'esatto meccanismo d'azione non è stato ancora completamente chiarito, ma si ipotizza che abbia un effetto iperpolarizzante sulla membrana postsinaptica, agendo sui canali del cloro. Nel cane, viene in genere utilizzato soprattutto in associazione al fenobarbitale, in particolare quando quest'ultimo non è in grado di controllare adeguatamente le crisi epilettiche. Raramente viene utilizzato come farmaco di prima scelta, perché, avendo un'emivita molto lunga richiede circa 4 mesi per raggiungere una concentrazione sierica adeguata.<sup>5</sup>

Nel gatto, sebbene l'emivita sia più breve (circa 10 giorni) e lo steady state venga raggiunto in 2 mesi, l'utilizzo del bromuro viene in genere sconsigliato per i gravi effetti collaterali che può indurre.

**Il bromuro di potassio nel gatto può causare sintomi respiratori talvolta irreversibili.**

La somministrazione del bromuro di potassio alla dose di 30 mg/kg q24h o 15 mg/kg q12h, si è rilevata in grado di controllare le crisi nel 35-40% dei gatti trattati, ma è stata associata alla presenza di gravi sintomi respiratori simili all'asma in circa il 50% dei gatti in cui è stato utilizzato.<sup>45</sup>

I sintomi respiratori, caratterizzati da dispnea e tosse, possono essere gravi e non sempre reversibili con la sospensione del trattamento; in alcuni casi la sintomatologia può progredire verso bronchiolite/fibrosi polmonare e talvolta esitare nella morte dell'animale.<sup>45</sup>

Considerata la frequenza, la gravità dei potenziali effetti collaterali e la disponibilità di alternative antiepilettiche meglio tollerate, l'impiego del bromuro di potassio nel gatto è controindicato e non dovrebbe essere raccomandato per il trattamento dell'epilessia felina.<sup>7</sup>

## GABAPENTIN/PREGABALIN

Il gabapentin è stato approvato in medicina umana per il trattamento delle crisi epilettiche parziali. Il suo meccanismo d'azione sembra legato all'interazione con le subunità  $\alpha 2\delta$  dei canali del calcio e alla conseguente riduzione nel rilascio di glutammato.

Nel gatto, il gabapentin viene utilizzato principalmente nella gestione del dolore neuropatico e dell'ansia. L'evidenza a supporto del suo utilizzo come farmaco antiepilettico è estremamente limitata e si basa quasi esclusivamente su dati estrapolati da studi condotti su cane e uomo, nonché su segnalazioni aneddotiche. Attualmente non sono disponibili trial clinici prospettici sull'uso del gabapentin per l'epilessia felina. Pertanto il suo utilizzo

come antiepilettico si fonda essenzialmente su evidenze derivanti da altre specie.<sup>46</sup>

Dal punto di vista farmacocinetico, il gabapentin nell'uomo viene completamente escreto per via renale, nel cane invece 30-40% del farmaco viene metabolizzato a livello epatico. Uno studio condotto su gatti ha evidenziato un'emivita di 2.5-3.5 ore, suggerendo che la somministrazione di 8 mg/kg ogni 6 ore per via orale potesse risultare in una concentrazione plasmatica simile a quella raccomandata nell'uomo. La dose utilizzata nei pochi report disponibili in letteratura è di 5-10 mg/kg q8-12h.<sup>10</sup>

Gli effetti collaterali riportati nel gatto, come per il cane includono atassia e sedazione.<sup>46</sup>

Recentemente sono stati riportati casi di presunto mioclono indotto da gabapentin in gatti epilettici con malattia renale cronica in cui il gabapentin veniva utilizzato prima della visita veterinaria per alleviare l'ansia.<sup>47</sup>

Il pregabalin è un farmaco di nuova generazione, rappresenta un analogo strutturale del gabapentin, con maggiore affinità per la subunità  $\alpha 2-\delta$  dei canali del calcio voltaggio-dipendenti e, di conseguenza, una potenza teoricamente superiore.

La dose riportata nel gatto è 1-2 mg/kg q12h per via orale. Gli effetti collaterali più comuni includono sedazione e atassia.<sup>48,49</sup> È possibile limitare questi effetti collaterali riducendo la dose (0.5 mg/kg q12h) e aumentandola gradualmente durante le successive settimane.<sup>11</sup>

Una piccola case series (n=6) suggerisce che il pregabalin possa ridurre significativamente la frequenza delle crisi in gatti con epilessia refrattaria, portando alla remissione in alcuni casi (2/6).<sup>50</sup>

Tuttavia, la mancanza di studi prospettici controllati non consente al momento di definirne con precisione l'efficacia, limitandone l'uso come farmaco di terza scelta in casi selezionati.<sup>7</sup>

## TOPIRAMATO

Il topiramato è utilizzato in medicina umana sia in monoterapia che in aggiunta, per il trattamento delle crisi focali e generalizzate. Il topiramato agisce potenziando l'attività GABAergica e inibendo i canali voltaggio dipendenti del sodio e del calcio<sup>4</sup>. Dai dati tratti dall'uomo, sappiamo che il topiramato non viene particolarmente metabolizzato a livello epatico e viene per il 70-80% eliminato immutato con le urine. Il topiramato ha un'emivita di 2-4 ore. La clearance renale nei pazienti nefropatici è ridotta.<sup>5</sup>

In letteratura veterinaria è disponibile un unico studio

sulla farmacocinetica e sulla sicurezza del topiramato a rilascio prolungato in gatti sani: la somministrazione di 10 mg/kg PO SID per 30 giorni ha consentito il raggiungimento di concentrazioni plasmatiche considerate terapeutiche senza effetti avversi clinici evidenti ma con sviluppo di anemia subclinica in 4/8 soggetti (50%).<sup>44</sup>

Ad oggi non esistono studi clinici che dimostrino l'efficacia del topiramato nel controllo delle crisi epilettiche nel gatto. Pertanto, nelle principali review sull'epilessia felina, il farmaco viene citato come opzione off-label con evidenze limitate, non raccomandabile come terapia di prima o seconda scelta rispetto ad antiepilettici più consolidati quali fenobarbitale, levetiracetam, zonisamide ed imepitoina.<sup>7</sup>

## RIDUZIONE O SOSPENSIONE DELLA TERAPIA ANTIEPILETTICA

Le due indicazioni principali per sospendere la terapia antiepilettica sono la completa scomparsa delle crisi epilettiche per un periodo prolungato o lo sviluppo di gravi effetti collaterali. Studi con follow-up a lungo termine indicano che l'epilessia idiopatica nel gatto richiede nella maggior parte dei casi un trattamento a vita e che la remissione è possibile solo in una minoranza di soggetti; nei gatti in cui si è tentata la sospensione del fenobarbitale dopo almeno 1 anno di remissione, le crisi nella maggior parte dei casi sono recidivate.<sup>52,53</sup>

La decisione di sospendere i farmaci antiepilettici va ponderata caso per caso, valutando rischi e benefici, e discutendo con il proprietario la possibilità di recidiva e l'eventuale difficoltà nel recuperare il controllo delle crisi. Dal momento che la terapia con il fenobarbitale può dare assuefazione, la somministrazione non deve essere interrotta bruscamente, ma è opportuno procedere con una riduzione graduale del farmaco, scalando la dose del 20% ogni mese, monitorando l'eventuale ricomparsa di crisi e rivalutando la necessità di mantenere il trattamento. In caso di effetti collaterali potenzialmente letali, la somministrazione va invece interrotta immediatamente sostituendolo con un antiepilettico alternativo e gestendo in modo intensivo la fase di transizione per ridurre al minimo il rischio di destabilizzare il controllo delle crisi.<sup>5</sup>

## Dichiarazione di conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse finanziari, personali o accademici relativi al contenuto del presente articolo.

## PUNTI CHIAVE

- I farmaci antiepilettici per i quali nel gatto è stata dimostrata una certa efficacia e sicurezza sono limitati al fenobarbitale e al levetiracetam.
- Il fenobarbitale è attualmente considerato il farmaco di prima scelta per l'epilessia felina
- Il levetiracetam è un farmaco sicuro e ben tollerato efficace sia in monoterapia, in particolare nell'epilessia audiogenica, che in aggiunta al fenobarbitale.
- Diazepam e bromuro di potassio possono indurre gravi effetti collaterali
- Per gli altri farmaci antiepilettici non sono disponibili robusti dati che ne provino sicurezza ed efficacia.

## Pharmacological treatment of feline epilepsy: current therapeutic evidence, limitations, and future perspectives

### Summary

*Anti-epileptic drugs (AEDs) are the mainstay of treatment for epilepsy. Treatment aims to decrease the frequency and severity of seizures. In structural epilepsy, it is also important to treat the underlying cause, when possible. In the management of epilepsy, it is of fundamental importance to achieve a good seizure control minimizing drug-associated adverse effects.*

*In cats, phenobarbital is the first-line AED for idiopathic epilepsy and many form of structural epilepsy. To date, it is the only AED supported by a relative robust level of evidence regarding efficacy and safety. Levetiracetam, zonisamide and imepitoin can be considered for monotherapy, mainly in cats that develop adverse reactions to phenobarbital, or as add-on medication in cat with poorly controlled seizure activity. The use of these drugs is supported by encouraging findings; however, the available evidence is derived from studies with small sample sizes and frequently without a control group.*

*Levetiracetam can be used in monotherapy, especially in cats with audiogenic epilepsy. The use of Potassium bromide and diazepam is not recommended for their severe and potentially fatal side effects.*

*To date, no strong clinical trials have been published evaluating efficacy and safety of other AEDs (gabapentin, pregabalin, topiramate) in cats.*

## BIBLIOGRAFIA

1. O'Neill DG, Philipps SA, Egan JT *et al.* Epidemiology of recurrent seizure disorders and epilepsy in cats under primary veterinary care in the United Kingdom. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 34:2582-2594, 2020.
2. Pákozdy Á, Leschnik M, Sarchahi AA *et al.* Clinical comparison of primary versus secondary epilepsy in 125 cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 12:910-916, 2010.
3. Schriefl S, Steinberg TA, Matiassek K *et al.* Etiologic classification of seizures, signalment, clinical signs, and outcome in cats with seizure disorders: 91 cases (2000-2004). *Journal of American Veterinary Medical Association* 233:1591-1597, 2008.
4. Pákozdy Á, Lőrincz BA. Feline Epilepsy. In: De Risio L, Muñana K. Ed. *A practical guide to seizure disorders in dogs and cats*. Edra, 2022, pp163-179.
5. Bhatti SF, De Riso L, Muñana K *et al.* International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Veterinary Research* 11: 176, 2015.
6. Podell M, Volk HA, Berendt M *et al.* 2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30:477-490, 2016.
7. Charalambous M, Pakozdy A, Bhatti SFM *et al.* Systematic review of antiepileptic drugs' safety and effectiveness in feline epilepsy. *BMC Veterinary Research* 14:64, 2018.
8. Finnerty KE, Barnes Heller HL, Mercier MN *et al.* Evaluation of therapeutic phenobarbital concentrations and application of a classification system for seizures in cats: 30 cases (2004-2013). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 244:195-199, 2014.
9. De Risio L. Phenobarbital. In: De Risio L, Platt S. Ed. *Feline Epilepsy, Diagnosis and Management*. CABI, 2014, pp 374-396.
10. Hazenfratz M, Taylor SM. Treatment-which antiepileptic drugs are recommended? *Journal of Feline Medicine and Surgery* 20:825-834, 2018.
11. Bailey KS, Dewey CW. The seizuring cat: Diagnostic work-up and therapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11: 385-394, 2009.
12. Szelecsenyi AC, Giger U, Golini L *et al.* Survival in 76 cats with epilepsy of unknown cause: a retrospective study. *Veterinary Record* 181: 479, 2017.
13. Mojarradi A, de Decker S, Van Meervenne S. Once a day oral treatment with phenobarbital in cats with presumptive idiopathic epilepsy. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 25:1-11, 2023.
14. Krull DP, Thomosky SA, Chen AV *et al.* Evaluation of transdermal administration of phenobarbital in healthy cats. *Journal of American Animal Hospital Association* 55:1-7, 2029.
15. Delamaide Gasper JA, Barnes Heller HL, Robertson M *et al.* Therapeutic serum phenobarbital concentrations obtained using chronic transdermal administration of phenobarbital in healthy cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 17:359-363, 2014.
16. Barnes Heller HL, Trepanier LA, Robertson M *et al.* Prospective crossover clinical trial comparing transdermal with oral phenobarbital administration in epileptic cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 21:1181-1187, 2019.
17. Marsh O, Corsini G, Van Dijk J *et al.* Prevalence and clinical characteristics of phenobarbitone-associated adverse effects in epileptic cats. *Journal*

- of Feline Medicine and Surgery 23:59-66, 2021.
18. Hermans M, Charalambous M, Pakozdy A *et al.* Evaluation of the effect of phenobarbital administration on the biochemistry profile, with a focus on serum liver values, in epileptic cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 24:530-538, 2022.
  19. Ducote JM, Coates JR, Dewey CW *et al.* Suspected hypersensitivity to phenobarbital in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 1:123-126, 1999.
  20. Baho MJ, Hostutler R, Fenner W *et al.* Suspected phenobarbital-induced pseudolymphoma in a cat. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 238:353-5, 2011.
  21. Lieser J, Schwedes CS. Pseudolymphoma in a cat on phenobarbital treatment. *Journal of Small Animal Practice* 59:444-447, 2018.
  22. Sohn SJ, Jeung SY, Chae HK *et al.* Phenobarbital-induced anticonvulsant hypersensitivity syndrome in a cat. *Journal of Veterinary Medical Science* 81:1850-1852, 2019.
  23. Djani DM, Draper WE. Suspected phenobarbital-induced fever in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports* 5:2055116919830214, 2019.
  24. Lyraki M, Wilson H. Suspected phenobarbital-induced pancytopenia in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports* 6:205511692091694, 2020.
  25. Walton-Clark M, Travail V, Best M. Phenobarbital-induced autoimmune haemolytic anaemia, thrombocytopenia and peripheral lymphadenomegaly due to reactive lymphoid hyperplasia in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports* 1-5, 2022.
  26. Moore SA. Seizure and epilepsy in cats. *Veterinary Medicine: Research and reports* 5:41-47, 2014.
  27. Mastrocco A, Prittie J, West C *et al.* A review of the pharmacology and clinical applications of levetiracetam in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio)* 34:9-22, 2024.
  28. Bailey KS, Dewey CW, Boothe DM *et al.* Levetiracetam as an adjunct to phenobarbital treatment in cats with suspected idiopathic epilepsy. *Journal of American Veterinary Medical Association* 232:867-72, 2008.
  29. Lowrie M, Thomson S, Bessant C *et al.* Levetiracetam in the management of feline audiogenic reflex seizures: a randomised, controlled, open-label study. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 19:201-206, 2017.
  30. Barnes Heller HL, Granick M, Van Hesteren M *et al.* Serum levetiracetam concentrations and adverse events after multiple dose extended release levetiracetam administration to healthy cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32:1145-1148, 2018.
  31. Smith C, Barnes Heller HL, Reif N *et al.* Serum levetiracetam concentrations after transdermal levetiracetam administration, 3 times daily, to healthy cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 33:827-830, 2019.
  32. Barnes Heller H. Feline Epilepsy. *Veterinary Clinic of North America: Small Animal Practice* 48:31-43, 2017.
  33. Hasegawa D, Kobayashi M, Kuwabara T *et al.* Pharmacokinetics and toxicity of zonisamide in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 10:418-421, 2008.
  34. Djani DM, Liou M, Aravamuthan S *et al.* A retrospective study of the efficacy of zonisamide in controlling seizures in 57 cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 38:1092-1100, 2024.
  35. Collinet A, Sammut V. Suspected zonisamide-related anticonvulsant hypersensitivity syndrome in a cat. *Journal of American Veterinary Medical Association* 251:1457-146, 2017.
  36. Van Beusekom CD, Van den Heuvel JJ, Koenderink JB *et al.* Feline hepatic biotransformation of diazepam: differences between cats and dogs. *The Veterinary Journal* 103:119-125, 2015.
  37. Platt S. Feline Seizure Control. *Journal of the American Hospital Association* 37: 515-517, 2001.
  38. Center SA, Elston TH, Rowland PH *et al.* Fulminant hepatic failure associated with oral administration of diazepam in 11 cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 209:618-625, 1996.
  39. Park FM, Blois SL, Holowaychuk MK *et al.* Successful treatment of hepatic failure secondary to diazepam administration in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 14:450-454, 2012.
  40. Weingarten MA, Mehler SJ, DeNovo RC. Acute liver failure in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 45:419-438, 2015.
  41. Papich MG. Guidelines and precautions for drug therapy in cats. In: *Veterinary Pharmacology references / online update* 2025.
  42. Charalambous M, Muñana K, Patterson EE *et al.* ACVIM Consensus Statement on the management of status epilepticus and cluster seizures in dogs and cats. *Journal of Veterinary* 38:19-40, 2024.
  43. Charalambous M, Bhatti SFM, Van Ham L *et al.* Comparison of intranasal versus intravenous midazolam for the management of status epilepticus in dogs: a multi-centre randomized parallel group clinical study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31:1149-1158, 2017.
  44. Engel O, von Klopmann T, Maiolini A *et al.* Imepitoin is well tolerated in healthy and epileptic cats. *BMC Veterinary Research* 13:172; 2017.
  45. Boothe DM, George KL, Couch P. Disposition and clinical use of bromide in cats. *Journal of American Veterinary Medical Association* 221: 1131-5, 2002.
  46. Di Cesare F, Negro V, Ravasio G *et al.* Gabapentin: clinical use and pharmacokinetics in dogs, cats and horses. *Animals* 13:2045, 2023.
  47. Buckley C, Griffin C, Andron H *et al.* Presumed gabapentin-induced myoclonus in two cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open reports* 10:2, 2024.
  48. Lamminen T, Doedee A, Hyttila-Hopponen M *et al.* Pharmacokinetics of single and repeated oral doses of pregabalin oral solution formulation in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapy* 45:385-391, 2022.
  49. Esteban MA, Dewey CW, Schwark WS *et al.* Pharmacokinetics of Single Dose Oral Pregabalin administration in normal cats. *Frontiers Veterinary Science* 45:385-391, 2022.
  50. Delgado N, Mova A, Garcia L *et al.* Pregabalin treatment for refractory epilepsy. *Clinica Veterinaria de Pequeños Animales* 44, 2024.
  51. Graham LT, Foss KD, Reinhart J *et al.* The pharmacokinetics of single oral dose extended release topiramate and adverse effects after multi dose administration in healthy cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapy* 46:218-228, 2023.
  52. Pakozdy A, Sarchahi AA, Leschnik ML *et al.* Treatment and long term follow up of cats with suspected primary epilepsy. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 15:267-273, 2013.
  53. Pakozdy Á, Halász P, Thalhammer JG. Epilepsy in cats: theory and practice. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28:255-263, 2014.