

IMPIEGO DEL BROMURO DI POTASSIO IN CANI EPILETTICI. STUDIO RETROSPETTIVO SU 30 CASI

USE OF POTASSIUM BROMIDE AS ANTI-EPILEPTIC DRUG IN DOGS.
RETROSPECTIVE STUDY OF 30 CASES

MARCO BIZZETI ⁽¹⁾, MICAELA SGORBINI ⁽²⁾, SERGIO DEMI ⁽¹⁾

RIASSUNTO

In alcuni casi l'uso del fenobarbital può risultare insufficiente per controllare in modo adeguato le crisi epilettiche nel cane. Il bromuro di potassio (KBr), come noto, per la sua capacità di indurre una iperpolarizzazione delle membrane nervose, svolge un'azione anticonvulsivante. Grazie alla peculiare modalità di eliminazione ed alla sua emivita, KBr è considerato un farmaco antiepilettico di seconda scelta, ma può risultare di primaria importanza nel trattamento delle crisi epilettiche "refrattarie". Il nostro studio, svolto su 30 cani affetti da epilessia idiopatica in stadio di refrattarietà, ha voluto saggiare l'efficacia del farmaco, stabilendone le dosi terapeutiche ed il relativo range delle concentrazioni plasmatiche. A tutti i cani presi in considerazione è stata diagnosticata epilessia primaria (PES) sulla scorta di una normale valutazione diagnostica metabolica e neurologica. Tutti i cani considerati erano stati già trattati con diversi farmaci antiepilettici (AEDs). I soggetti presi in esame sono stati divisi in due gruppi: uno (gruppo A) è stato trattato con solo KBr, l'altro (gruppo B) impiegando invece l'associazione fenobarbital-KBr. Durante il periodo di studio, la somministrazione di KBr non è stata mai sospesa. Il valore della fenobarbitalemia è stata mantenuta in tutti i cani al di sotto di 34,6 mg/ml. Col trattamento singolo di KBr, si è avuto controllo delle crisi epilettiche nei soggetti che presentavano un range delle concentrazioni plasmatiche di KBr di 960-3000 mg/ml.

I soggetti trattati con KBr e fenobarbital hanno presentato un miglioramento della sintomatologia con un range del KBr compreso tra 830-2600 mg/ml.

Parole chiave: bromuro di potassio, concentrazioni sieriche, epilessia, cane.

SUMMARY

10 to 50% of epileptic dogs having seizures are refractory to phenobarbital sodium alone. Bromide is a halide anticonvulsivant that offers an effective alternative to phenobarbital and other barbiturates for treatment of epilepsy in dogs.

⁽¹⁾ Dipartimento di Clinica Veterinaria - Direttore Prof. Fabio Carlucci.

⁽²⁾ Titolare di assegno di ricerca.

Ricerca effettuata con Fondi di Ateneo dell'Università di Pisa.

Materials and methods. In this study, 30 dogs affected by idiopathic epilepsy has been investigated. All dogs were diagnosed as having idiopathic epilepsy based on normal metabolic and neurologic diagnostic evaluations. All the dogs investigated received multiple antiepileptic drugs (AEDs) before bromide therapy.

Dogs have been divided in two groups:

- Group A: 20 dogs, different for breed, sex, age, were considered refractory to treatment with barbiturates alone because of relapsing seizures and serum phenobarbital concentration higher than 36 mg/ml. Those dogs have been treated only with bromide (30 mg/Kg, PO, sid) after progressive dismissing therapy with phenobarbital.

- Group B: 10 dogs, different for breed, sex, age, with weekly seizures despite of an optimal serum phenobarbital concentration (9-36 mg/ml). Those dogs have been treated with bromide-phenobarbital association (bromide: 20 mg/Kg, PO, sid; phenobarbital 2-4 mg/Kg, PO, bid; serum phenobarbital concentration always < 35 mg/ml).

Serum bromide and phenobarbital have been monitored after 2 months of therapy. During this period, bromide administration has never been interrupted.

Results and discussion: Group A: bromide was effective overall in improving seizure control in 70% of epileptic dogs. Group B: bromide-phenobarbital association was effective in reduce weekly seizures in 70% of epileptic dogs.

In our study, the optimal serum bromide concentration for seizure control was 960-3000 mg/ml; in bromide-phenobarbital therapy were considered 810-2220 mg/ml for bromide and 9.6-34.6 mg/ml for phenobarbital (optimal range for seizure control).

Monotherapy with bromide was considered effective when serum bromide concentration was > 960 mg/ml and bromide-phenobarbital therapy was considered effective when serum bromide concentration was > 810 mg/ml and serum phenobarbital concentration was 9.6-34.6 mg/ml.

Key words: potassium bromide, serum concentrations, epilepsy, dog.

INTRODUZIONE

In neurologia clinica, il farmaco di prima scelta per il controllo delle crisi convulsive del cane, è il fenobarbital. In alcuni casi, per diverse motivazioni che riguardano il singolo individuo e/o le modalità di somministrazione del farmaco, non è possibile limitare in modo adeguato la comparsa degli accessi epilettici, giungendo a volte, purtroppo, a situazioni di c.d. “refrattarietà”, particolarmente esiziali per il paziente. In questi casi risulta necessario sostituire il fenobarbital o associare ad esso, un farmaco antiepilettico di seconda scelta: il bromuro.

Questo farmaco è disponibile sotto forma di vari sali (sodico, potassico, d’ammonio o canforato) che, oltre a presentare una buona solubilità in acqua, se pur diversa da sale a sale, dimostrano dopo

somministrazione orale un alto assorbimento a livello di intestino tenue, un'assenza di legame con proteine plasmatiche ed una ottima penetrabilità nel liquido cefalo-rachidiano (87% della concentrazione plasmatica nel cane a fronte di un 37% nell'uomo). La forma di bromuro che generalmente viene prescritta è quella di sale di potassio, anche se in alcuni casi può essere associato al sale sodico e/o a quello d'ammonio (Cauzinille, 1998).

Il meccanismo d'azione del bromuro deriva dalla competizione che viene a crearsi tra ioni bromo e ioni cloro nel loro trasporto attraverso le membrane; essendo infatti capaci gli ioni bromo di penetrare in numero maggiore ed essere quindi assai più numerosi degli ioni cloro, risulta una iperpolarizzazione delle membrane neuronali. Ciò fa sì che, grazie ad un potenziale di riposo più negativo, i neuroni siano meno esposti al superamento del potenziale d'azione e quindi della soglia di eccitazione; tale soglia risulta così più elevata e quindi meno soggetta ad essere superata dalle scariche provenienti da un focolaio epilettogeno. Detto ciò, si evince che l'efficacia del bromuro è proporzionale alla sua concentrazione plasmatica. In terapia però vanno considerati anche quelli che sono gli effetti collaterali di questa sostanza (letargia, Pu/Pd, atassia etc.), anch'essi di intensità proporzionale alle concentrazioni.

Scopo del clinico è dunque quello di individuare un range terapeutico sufficientemente adeguato per realizzare non solo un controllo stabile degli attacchi convulsivi, ma anche una qualità della vita che risulti accettabile non solo per il cane in cura, ma anche e soprattutto per i proprietari dell'animale. Con il presente lavoro si è voluto individuare il range delle concentrazioni plasmatiche della bromuremia entro cui sia stato ottenuto un soddisfacente controllo delle crisi nervose senza creare effetti collaterali inaccettabili.

MATERIALI E METODI

Sono stati presi in considerazione 30 cani diversi per sesso, razza ed età affetti da epilessia idiopatica (PES: Primary Epileptic Seizures) allo stadio di refrattarietà verso gli agenti anticonvulsivanti impiegati. Il lavoro si avvale di uno studio retrospettivo degli ultimi cinque anni (1995-2000) su cani osservati e curati presso il Dipartimento di

Clinica Veterinaria di Pisa. Per il presente lavoro sono stati scartati tutti i soggetti per i quali non era stato possibile individuare una precisa anamnesi e/o una completezza dell'esame clinico, comprendente l'esame neurologico completo. I soggetti considerati sono stati tutti indicati come sofferenti di PES sulla scorta degli esami di laboratorio eseguiti, che sono risultati normali ed escludenti quindi una forma reattiva (RES: Reactive Epileptic Seizures), e dell'esame neurologico, anch'esso escludente una forma secondaria (SES: Secondary Epileptic Seizures).

I cani oggetto dello studio sono stati suddivisi in due gruppi, A e B, a seconda se trattati con solo bromuro di potassio (KBr) o con l'associazione KBr-fenobarbital.

A tutti i soggetti è stato eseguito, prima e durante la terapia antiepilettica, un controllo della funzionalità renale, dosando i valori di urea (metodo enzimatico colorimetrico di Berthelot modificato, Boehringer Mannheim, Germania), creatinina (metodo cinetico colorimetrico di Jaffè modificato, Boehringer Mannheim, Germania) e fosforo (metodo colorimetrico con deproteinizzazione al molibdato/vanadiato, Boehringer Mannheim, Germania), nonché eseguendo l'esame emocromocitometrico (Hemacomp 10, SEAC, FI) ed un esame completo delle urine (lettore MicroAution MA/4260, Menarini, FI), al fine di stabilire la normalità della funzionalità renale.

Gruppo A: a questo gruppo appartenevano cani che presentavano una epilessia primaria refrattaria alla terapia con barbiturici (attacchi epilettici presenti e fenobarbitalemia > 36 mg/ml). Durante il primo mese si è proceduto ad eliminare gradualmente il farmaco antiepilettico somministrato in precedenza ed in concomitanza a somministrare KBr alla dose di 30 mg/Kg PO; la bromuremia è stata dosata alla fine del secondo mese di controllo e dopo un mese di monoterapia con KBr.

Gruppo B: a questo gruppo appartenevano soggetti che presentavano attacchi epilettici parzialmente controllati con la terapia barbiturica (crisi convulsive a cadenza circa settimanale). Questi soggetti presentavano una fenobarbitalemia (controllata al momento della visita completa del soggetto) nella norma (< 36 mg/ml). In questi cani si è proceduto alla somministrazione di KBr alla dose di 20 mg/Kg unitamente a fenobarbital (PB), a dosi terapeutiche (2-4 mg/Kg) e tali

comunque da non determinare un valore della fenobarbitalemia superiore a 36 mg/ml (Farnbach, 1984; Podell, 1995).

Anche per questo gruppo, la bromuremia e la fenobarbitalemia sono state dosate al secondo mese di controllo e quindi dopo un mese dall'inizio della somministrazione di KBr.

Durante tutto il periodo di studio la somministrazione di KBr non è mai cessata.

La determinazione della bromuremia è stata realizzata con metodo spettrofotometrico, con errore minimo: il "bianco" viene ottenuto con 800 ml di ac. tricloroacetico al 10% e 160 ml di cloruro d'oro. Le proteine del siero vengono fatte precipitare con 800 ml di ac. tricloroacetico al 10% in modo tale che queste non interferiscano con la lettura; i campioni vengono quindi centrifugati per 15 minuti a 2100 giri/m ed il surnatante (400 ml) viene mescolato con 80 ml di cloruro d'oro allo 0,5%; quest'ultimo reagendo col bromuro, ne permette la lettura con uno spettrofotometro (Ultrospec 4050, LKB, USA) (Trepanier & Babish, 1995).

La fenobarbitalemia è stata dosata mediante cromatografia ad alta pressione (HPLC) e con rilevazione UV (Pompa 880-PU e rilevatore UV-975, Jasco, Giappone).

RISULTATI

I risultati della bromuremia del gruppo A con la risposta ottenuta da ogni soggetto sono riportati in Tabella I.

I risultati di bromuremia, fenobarbitalemia e relative risposte ad entrambi i farmaci del gruppo B, sono riportati in Tabella II.

Al secondo mese di trattamento si è potuto constatare quanto segue: con la monoterapia a base di KBr (gruppo A), il controllo delle crisi si è avuto nel 70% dei casi trattati.

Con l'associazione PB + KBr (gruppo B), risultati altrettanto soddisfacenti si sono ottenuti sempre nel 70% dei cani trattati.

Osservando la Tabella I si evince che la remissione della sintomatologia nervosa è stata ottenuta con valori della bromuremia compresi tra 960 e 3000 mg/ml.

Con l'associazione PB-KBr, si è avuto il controllo delle crisi comiziali con valori della fenobarbitalemia compresi tra 9,6 e 34,6 mg/ml

Tab. I. Valori della bromuremia e risposta al farmaco nei 20 soggetti appartenenti al gruppo A (monoterapia con KBr). *Hematological values of bromide and pharmacological response in 20 subjects belonging to group A (mono-therapy with Kbr).*

Caso <i>Case no</i>	Bromuremia (mg/ml) <i>Hematological bromide (g/ml)</i>	Controllo farmacologico <i>Pharmacological control</i>
1	670	NO
2	2090	SI/YES
3	760	NO
4	210	NO
5	3000	SI/YES
6	960	SI/YES
7	3000	SI/YES
8	1230	SI/YES
9	720	NO
10	690	NO
11	1020	SI/YES
12	2130	SI/YES
13	980	SI/YES
14	820	NO
15	1960	SI/YES
16	2200	SI/YES
17	2830	SI/YES
18	990	SI/YES
19	2800	SI/YES
20	2450	SI/YES

(range normale: cioè > 9 e < 36 mg/ml) e della bromuremia compresi tra 810 e 2220 mg/ml.

DISCUSSIONE

I soggetti presi in considerazione presentavano crisi epilettiche non più controllabili con fenobarbital o altri farmaci antiepilettici (AEDs: Anti Epileptic Drugs). Molti di essi avevano raggiunto una concentrazione della fenobarbitalemia superiore a 36 mg/ml ed alcuni, sotto terapia con diverse associazioni di AEDs non comprendenti KBr, presentavano crisi convulsive frequenti e spesso “a grappolo”, nonostante essi avessero raggiunto una fenobarbitalemia ottimale (9-

Tab. II. Valori di bromuremia, fenobarbitalemia e relativa risposta all'associazione terapeutica nei 10 soggetti appartenenti al gruppo B. *Hematological values of bromide and phenobarbital, and pharmacological response to the therapeutical association in 10 subjects belonging to group B.*

Caso	Bromuremia (g/ml)	Fenobarbitalemia (g/ml)	Controllo farmacologico
<i>Case no</i>	<i>Hematological bromide (g/ml)</i>	<i>Hematological phenobarbital (g/ml)</i>	<i>Pharmacological control</i>
1	1550	12,2	SI/YES
2	1380	21,6	SI/YES
3	640	20,1	NO
4	810	9,6	SI/YES
5	240	16,6	NO
6	1270	30,4	SI/YES
7	730	22	NO
8	840	34,6	SI/YES
9	820	28,6	SI/YES
10	2220	14,8	SI/YES

36 mg/ml). Proprio in questi soggetti è di utilità la somministrazione di KBr, come monoterapia o in associazione a barbiturici.

Per quanto riguarda la nostra casistica, visti i risultati ottenuti, possiamo dedurre che i valori della bromuremia non dovrebbero risultare al di sotto di 960 mg/ml in corso di monoterapia con KBr (range 960-3000 mg/ml) e di 810 mg/ml (range 810-2220 mg/ml) in corso di terapia con KBr associato a PB.

Per poter stabilire un range più preciso sarebbe necessaria una campionatura maggiore e per un periodo di tempo più lungo (cadenza semestrale per un periodo di 18 mesi (Podell & Fenner, 1993) anche se, come è noto, i valori della bromuremia tendono ad essere molto variabili in ragione non soltanto della funzionalità renale, ma anche delle abitudini alimentari dei singoli individui e del contenuto alimentare in cloruri della dieta. È lecito comunque concludere che i nostri risultati, essendo peraltro in linea con quelli di altri AA., possono essere di riferimento nella pratica clinica neurologica (Trepanier e coll., 1998).

BIBLIOGRAFIA

- CAUZINILLE L. (1998). Modalités d'utilisation du bromure dans le traitement de l'épilepsie. *Prat. Med. Chir. Anim. Comp.*, 33: 85-88.
- FARNBACH G.C. (1984). Serum concentrations and efficacy of phenytoin, phenobarbital, and primidone in canine epilepsy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 184: 1117-1120.
- PODELL M. (1995). Phenobarbital: the good, the bad, and the ugly. *Proceedings. 13th Annu. Forum ACVIM*, 435-438.
- PODELL M., FENNER W.R. (1993). Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. *J. Vet. Intern. Med.*, 7 (5): 318-327.
- PODELL M., FENNER W.R. (1994). Use of bromide as an antiepileptic drug in dogs. *The Compendium*, 6: 767-772.
- TREPANIER L.A., BABISH J.G. (1995). Pharmacokinetic properties of bromide in dogs after the intravenous and oral administration of single doses. *Res. Vet. Sci.*, 58: 248-251.
- TREPANIER L.A., VAN SCHOICK A., SCHWARK W.S., CARILLO J. (1998). Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992-1996). *JAVMA*, 213 (10): 1449-1453.