



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

GABAPENTIN

- Analgetisk effekt vid
neuropatisk smärta hos djur

Ruby Peck

*Uppsala
2015*

Kandidatarbete 15 hp inom veterinärprogrammet

Kandidatarbete 2015:45

GABAPENTIN

- Analgetisk effekt vid neuropatisk smärta hos djur

GABAPENTIN

- Analgetic effect in treatment of neuropathic pain in animals

Ruby Peck

Handledare: Carina Ingvast Larsson, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Kandidatarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 15 hp
Nivå och fördjupning: grundnivå, G2E
Kurskod: EX0700

Utgivningsort: Uppsala
Utgivningsår: 2015

Delnummer i serie: 2015:45
Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen / Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: gabapentin, neurontin, neuropatisk smärta, evidens, effekt, farmakologi, djur
Key words: gabapentin, neurontin, neuropathic pain, evidence, effect, pharmacology, animal

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	4
MATERIAL OCH METODER	4
LITTERATURÖVERSIKT	4
Vad är neuropatisk smärta?	4
<i>Behandling av neuropatisk smärta</i>	5
Godkända indikationer	5
Molekylär struktur och verkningsmekanism	5
Analgesi	6
Synergistiska effekter	7
<i>Gabapentin och morfin</i>	7
<i>Gabapentin och NSAID</i>	7
<i>Gabapentin och kolinesterashämmare</i>	7
Farmakokinetik	7
<i>Hund</i>	8
<i>Katt</i>	9
<i>Häst</i>	9
<i>Gnagare</i>	10
<i>Nötkreatur</i>	10
<i>Primat</i>	10
Biverkningar och toxicitet	10
DISKUSSION	11
LITTERATURFÖRTECKNING	14

SAMMANFATTNING

Få läkemedel har visat god effekt vid lindring av neuropatisk smärta och denna typ av smärtlindring är därför fortfarande en stor utmaning. Inom humanmedicinen har dock ett läkemedel innehållande gabapentin uppvisat god effekt vid smärta av denna karaktär. Gabapentin finns ej godkänt till behandling av djur men används allt mer inom veterinärmedicinen. Läkemedlet skulle kunna innebära lindring vid annars svårbehandlade tillstånd. Det är därför av intresse att granska den veterinärmedicinska evidens som ligger till grund för behandling med gabapentin vid tillstånd karakteriserade av neuropatisk smärta. Denna litteraturstudie vill även belysa vilken kunskap som finns kring verkningsmekanism och analgetisk effekt. Både med gabapentin som enda behandling och i kombination med annan analgetika. Dessutom vilka skillnader som eventuellt finns påvisade mellan djurslag.

Gabapentin är en substans som verkar genom att binda till $\alpha_2\text{-}\delta$ -subenheten hos de spänningsberoende kalciumkanalerna i ryggmärgens dorsalhörn och Ca^+ -inflödet till neuronet hindras. Frisättningen av excitatoriska neurotransmittorer minskar och en inhiberande effekt erhålls.

Gabapentin har hög fettlöslighet och låg till obefintlig proteinbindningsgrad. Substansen distribueras till i princip alla vävnader och passerar blod-hjärn-barriären. Substansen passerar också kroppen nästintill helt ometaboliserad hos många djurslag. Hund är dock ett undantag. Hos hund metaboliseras approximativt 34 % av läkemedlet till N-metyl-gabapentin. Utöver hur läkemedlet metaboliseras förekommer också skillnader i oral biotillgänglighet mellan djurslag. Råtta absorberar nästintill 100 % av läkemedlet medan häst tar upp knappt 20 %. Även clearance, distributionsvolym och halveringstid varierar mellan djurslag. Häst har relativt låg clearance medan råtta har ovanligt hög.

Den terapeutiska koncentrationen hos människa har visat sig vara plasmakoncentrationer över 2 $\mu\text{g/mL}$ vilket också anges som målkoncentration i många farmakokinetiska studier på djur trots att evidens för att samma koncentration är terapeutisk även hos våra husdjur saknas. Smärtlindrande effekt har endast observerats hos försöksdjur och enstaka fallstudier på häst pekar mot att viss effekt finns även hos detta djurslag. Utöver den smärtlindrande effekten verkar gabapentin också vara ett relativt säkert läkemedel. Det finns några dokumenterade biverkningar hos människa i form av yrsel, perifert ödem och dåsighet. Ökad risk finns för patienter med njursjukdom eftersom gabapentin nästintill uteslutande utsöndras via urinen.

Gabapentin är ett analgetikum som verkar mycket lovande för behandling av neuropatiska och kroniska smärttillstånd men evidensen är i dagsläget otillräcklig för att kunna rekommendera läkemedlet till våra husdjur. Läkemedlet används redan inom veterinärmedicinen trots att studier som relaterar farmakokinetiska egenskaper till smärtlindrande effekt saknas. För att säkerställa att tillräcklig smärtlindring fås krävs kunskap kring vilka plasmakoncentrationer som anses terapeutiska hos respektive djurslag. Väldesignade, kontrollerade kliniska studier efterfrågas därför för att säkerställa god analgesi vid annars svårbehandlade smärttillstånd.

SUMMARY

Not many drugs have been effective in alleviating neuropathic pain. Therefore treatment of neuropathic pain is still a challenge. In treatment of humans there is a substance, gabapentin, which has exhibited signs of effectiveness for such afflictions.

The substance is not approved for animals but is used increasingly within the veterinary field. Gabapentin could be a future drug of choice for otherwise refractory conditions. It is therefore of interest to investigate the foundation of evidence within the veterinary field for treatment with gabapentin in states of neuropathic pain. This review will also shine light upon what knowledge there is about how, and how well, gabapentin alleviates pain, how the pharmacokinetics differ among species and if gabapentin can be combined with other medication to obtain satisfactory analgesia.

The mechanism through which gabapentin exerts effect is through binding to the $\alpha 2$ - δ -subunit of the voltage dependent calcium channels in the dorsal horn of the spinal cord. This leads to a decrease in the release of excitatory neurotransmitters which in turn leads to an inhibitory effect on signaling within the nervous system.

Farmacokinetic research has shown that gabapentin has high lipid solubility and low protein binding capacity. The drug is distributed to practically all tissues and crosses the blood-brain-barrier to the CNS. Gabapentin is not metabolised to any greater extent in any species studied in this review except for canines. In canines approximately 34 % of the gabapentin administered is metabolised to N-methyl-gabapentin. There are also species differences in regard to oral bioavailability. While the rat absorbs close to 100 % of the substance the horse absorbs less than 20 %. Clearance, volume of distribution and half time are also parameters that vary between species. Horses have relatively low, while rats have very high, clearance.

The lowest therapeutic concentration in humans has been shown to be around 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in plasma. This value is also used as target concentration in treatment of our domestic animals. The actual effect of gabapentin is poorly investigated within the veterinary field. Pain relieving effect has only been seen in laboratory animals and a few case reports also point toward certain effects in horses. In addition to the pain alleviating effect gabapentin has also proved to be a relatively safe substance. There are some documented side effects in humans, of which the most common are nausea, peripheral edema and somnolence. There are certain risks for patients with kidney impairment. This is because of gabapentins exclusive elimination route via the urine.

Gabapentin is an analgesic which shows promise in treatment of neuropathic pain but the base of evidence we have today is not yet strong enough to legitimize recommendation of gabapentin to our domestic animals. The substance is already being used in the veterinary field for treatment of pain even though basic information about gabapentins pharmacodynamic properties in vivo is lacking. To ensure that proper pain relief is being attained from gabapentin treatment knowledge about what plasma concentrations are therapeutic in different species is required. Well-designed, controlled clinical studies are of great importance to investigate further how effective the substance is for treatment of various species. Without basic information about

gabapentins farmacodynamic properties in vivo the clinical knowledge of the substance, and therefore its analgesic potential, may be impaired.

INLEDNING

Smärtlindring inom veterinärmedicinen är ett mycket komplext område. Det krävs till en början identifiering och diagnostisering av en smärtsam upplevelse hos våra husdjur. Vidare behövs det finnas ett läkemedel som potentiellt kan behandla denna smärta och till sist måste en bedömning göras huruvida detta läkemedel ger fullgod analgesi. Att kunna ge fullgod analgesi vid smärtsamma tillstånd är en djurvälfråga som måste tas på allra största allvar (Sneddon *et al.*, 2014).

Inom veterinärmedicinen saknas i dagsläget goda medicinska alternativ vid kroniska smärttillstånd. Fokus är därför för tillfället inte farmakologisk behandling utan omkringliggande vård av djuret (Läkemedelsverket, 2005). Inom humanmedicinen har dock läkemedel innehållande gabapentin visat sig vara effektiva vid lindring av neuropatiska smärttillstånd och substansen finns tillgängligt som godkänt läkemedel (Rose *et al.*, 2002; Backonja *et al.*, 2002; Serpell *et al.*, 2002). Gabapentin används även med denna indikation inom veterinärmedicinen enligt kaskadprincipen (SJVFS 2010:17) trots att läkemedlet inte finns godkänt till djur (Papich, 2013).

Denna litteraturstudie ämnar granska den veterinärmedicinska evidens som ligger till grund för behandling med gabapentin vid tillstånd karakteriserade av neuropatisk smärta. Utöver detta granskas även vilken kunskap som finns kring hur, och hur väl, gabapentin lindrar smärta. Fokus har också lagts på hur farmakokinetiken skiljer sig mellan djurslag och om gabapentin kan kombineras med andra läkemedel för att ge fullgod analgesi.

MATERIAL OCH METODER

Litteratur till studien erhöles genom databaserna Pubmed, Web of science, Google scholar och Primo. Sökord som använts är bland annat (neurontin OR gabapentin) AND (neuropathic pain OR neuralgia OR streptozotocin induced diabetes). Även kombinationen gabapentin AND (cat OR horse OR dog OR cattle OR ruminant) har använts för att finna information om vilka studier som gjorts på läkemedlet hos olika djurslag. (Pharmacodynamic* OR effect) AND gabapentin söktes på för att finna studier på gabapentins effekter hos olika djurslag.

Reviewartiklar har också använts för att finna fler referenser. Större vikt har lagts vid artiklar med högre relevans och kvalitet. Grundinformation om läkemedlets indikationsområden, veterinärmedicinska rekommendationer för behandling av smärta och dylikt har hämtats från www.FASS.se och läkemedelsverkets hemsida.

LITTERATURÖVERSIKT

VAD ÄR NEUROPATISK SMÄRTA?

Neuropatisk smärta karakteriseras av skada eller sjukdom i det somatosensoriska nervsystemet. Kroniska smärttillstånd har ofta en neuropatisk komponent. Orsakerna bakom denna smärta kan

variera mycket. Exempel på orsaker kan vara trauma, kompression av nervändar, cancer etc. (Field *et al.*, 2004; Läkemedelsverket, 2005). Behandling av neuropatisk smärta är problematiskt och många gånger ger traditionell analgetika såsom NSAID och opioider inte tillräcklig lindring. Behandling med opioider har inte bara varit ineffektivt utan kan även leda till toleransutveckling hos patienten (Field *et al.*, 2004; Läkemedelsverket, 2005).

Analgesi vid denna typ av smärta är fortfarande en stor utmaning. En bättre förståelse för etiologin, symptomen och mekanismerna bakom smärtan behövs. Neuropatisk smärta är komplext då en rad olika mekanismer kan ge upphov till smärta av liknande karaktär och flera mekanismer kan samverka i uppkomsten av symptomen hos en enskild patient. Dessa mekanismer kan också förändras under tid. Det är därför svårt att förutspå en lämplig behandling endast baserat på symptom och etiologi (Woolf *et al.*, 1999; Sneddon *et al.*, 2014).

BEHANDLING AV NEUROPATISK SMÄRTA

En fullgod analgesi till djur som lider av smärta är av största vikt för att säkerställa god djurvälstånd (Sneddon *et al.*, 2014). I dagsläget saknas läkemedel som ger fullgod analgesi vid neuropatiska smärttillstånd. En workshop anordnad av läkemedelsverket år 2005 har tagit fram rekommendationer för behandling av smärta, inklusive neuropatisk smärta. Dessa rekommendationer föreslår NSAID, muskelrelaxerande medel, akupunktur och värmebehandling vid kroniska tillstånd hos hund. Till katt rekommenderas också behandling med NSAID och akupunktur, men också glukokortikoider. Det poängteras dock även här att god analgesi för behandling över längre tid inte finns tillgängligt i dagsläget. De förklarar att kroniska smärttillstånd, ofta av neuropatisk karaktär, sällan upphävs i tillräcklig grad av opioider. Vid tillstånd som ej kan smärtlindras på ett tillfredsställande sätt anses att djurskydd och etik bör övervägas och eventuell avlivning diskuteras med djurets ägare (Läkemedelsverket, 2005).

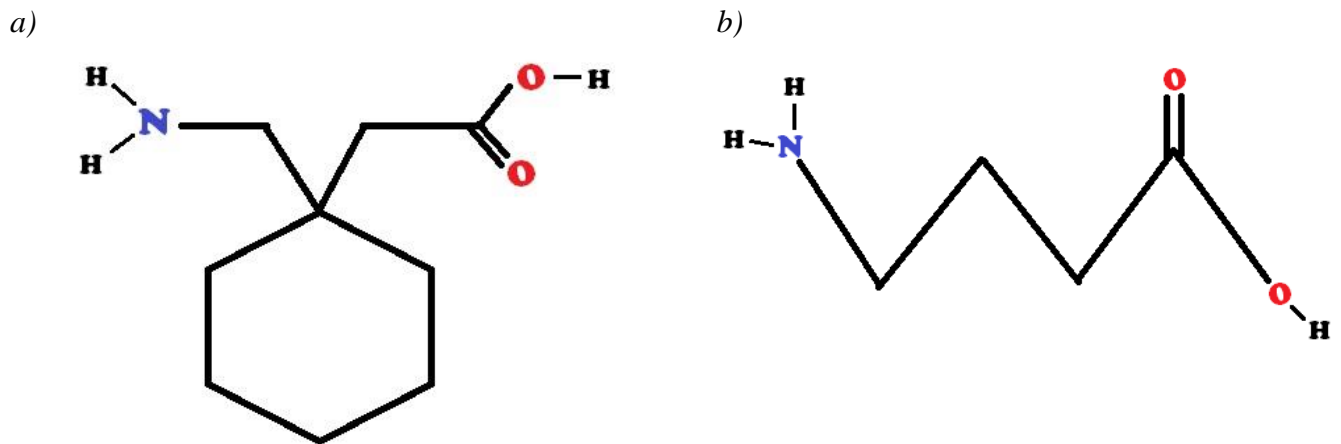
GODKÄNDA INDIKATIONER

Gabapentin används idag inom humanmedicinen för behandling av epilepsi, amyotrofisk lateralskleros (ALS) och tillstånd av neuropatisk smärta (FASS, 2014; Thomson/Micromedex, 2006) och rekommenderas i första hand vid neuropatisk smärta (Dworkin *et al.*, 2007; O'Connor *et al.*, 2009; Moulin *et al.*, 2014). Läkemedlet används både vid stimulusoberoende smärta (allodyni) och vid ökad smärtekänslighet (hyperalgesi) (Woolf *et al.*, 1999; Backonja *et al.*, 2003).

MOLEKYLÄR STRUKTUR OCH VERKNINGSMEKANISM

Gabapentin är en aminosyra som ursprungligen framställdes som en tänkt analog till den hämmande transmittorsubstansen gammaaminosmörtsyra (GABA). Läkemedlet skulle verka via GABA-receptorer och användas för behandling av epileptiska tillstånd men visade sig ha en annan verkningsmekanism och därmed ett bredare spektrum av användningsområden. Gabapentin har inte visats ha någon affinitet till varken GABA_A- eller GABA_B-receptorena hos råttan trots dess likhet till GABA-molekylen (se *Figur 1a.* respektive *1b.*). Substansen metaboliseras inte heller till GABA. Istället verkar gabapentin via spänningsberoende

kalciumkanaler. Den tidigare teorin att gabapentin verkade som en GABA-agonist har därför dementerats (Gee *et al.*, 1996; Bryans *et al.*, 1999; Field *et al.*, 2000; Errante *et al.*, 2003; Kammerer *et al.*, 2011).



Figur 1. En 2D-modell av den molekylära strukturen för a) gabapentin och b) den endogena signalsubstansen GABA, som gabapentin framställdes för att verka som en analog av.

Den dominerande teorin kring hur gabapentin verkar är för närvarande att substansen binder till $\alpha 2$ - δ -subenheterna hos de spänningsberoende kalciumkanalerna (VDCC) i ryggmärgens dorsalhörn. Flera studier med olika djurmodeller har påvisat vikten av $\alpha 2$ - δ -subenheterna för den analgetiska effekten av gabapentin vilket stärker denna teori (Gee *et al.*, 1996; Bryans *et al.*, 1999; Field *et al.*, 2000). Field *et al.* (2004) har påvisat att möss med en mutation i $\alpha 2$ - δ -1-subenheten får låg till utebliven analgetisk effekt av gabapentin. Substansen har visat sig interagera både med $\alpha 2$ - δ -1- och $\alpha 2$ - δ -2-subenheten hos VDCC men den analgetiska effekten fås via $\alpha 2$ - δ -1. Det finns dock, utöver denna teori, studier som pekar mot att gabapentin kan verka smärtlindrande genom flera olika mekanismer beroende på karaktären av den neuropatiska smärtan (Liao *et al.*, 2010).

ANALGESI

Genom att gabapentin binder till VDCC och hindrar inflödet av Ca^{2+} till neuronet minskar frisättningen av excitatoriska neurotransmittorer och därmed fås en inhiberande effekt på signaleringen i nervsystemet (Taylor *et al.*, 2004). Denna effekt har visats ge smärtlindring hos människor. Gabapentin har också uppvisat positiv effekt på sekundära parametrar såsom sömnstörningar och livskvalitet (Backonja *et al.*, 2003).

Underlaget av studier som berör gabapentins analgetiska effekt hos andra djurslag än människor är litet. Gabapentin har visats ge analgetisk effekt hos möss med visceral smärta. Flera studier har påvisat positiv effekt även på råttor (Liao *et al.*, 2010; Hooker *et al.*, 2014). En av dessa studier undersökte om gabapentin kan smärtlindra vid inducerad kronisk pankreatit. Substansen verkade då minska uttrycket av mRNA som kodar för $\alpha 2$ - δ -1-subenheten hos VDCC, vilket tolkades som en smärtlindrande effekt (Liao *et al.*, 2010).

Flera fallrapporter på häst beskriver användningen av gabapentin i smärtlindrande syfte. En fallrapport skriver att gabapentin administrerats till ett sto som diagnostiserats med neuropatisk

smärta, vilket verkade ha lindrande effekt på hästens smärttillstånd. Ingen negativ effekt på aptit eller tarmmotilitet observerades under behandlingen. Stoet var dessutom dräktigt under gabapentinbehandlingen men inga skador dokumenterades hos fölet (Davis *et al.*, 2007). Hos häst har beteendestudier visat att mild sedering fås av gabapentin. Denna milda sedering inkluderar något minskad frekvens och hastighet i rörelsemönster, avslappnad kroppshållning och sänkta öron och nacke (Terry *et al.*, 2010).

En häst med temporohyoid osteoartropati (THO) har behandlats med gabapentin för att lindra smärta associerat med nervskador som kan fås av denna sjukdom. I fallstudien av Readford *et al.* (2013) beskrivs att huvudskakningarna som hästen uppvisade mildrades avsevärt inom 48 timmar från och med att gabapentin sattes in. Hästen administrerades dock, utöver gabapentin, även NSAID och antibiotika.

SYNERGISTISKA EFFEKTER

GABAPENTIN OCH MORFIN

Gilron *et al.* (2005) har hos människa studerat gabapentin, morfin och de två substanserna i kombination. En viss ökad smärtlindrande effekt fanns hos de fall där gabapentin kombinerats med morfin jämfört med de patienter som behandlats med endast ett av de två preparaten. Andra studier (Eckhardt *et al.*, 2000) har påvisat högre serumkoncentrationer av gabapentin i de fall då substansen givits i kombination med morfin. Genom det kombinerade användandet av gabapentin och morfin hos råttan kan även den kraftiga toleransutvecklingen som uppstår vid analgetisk behandling med endast morfin undvikas. Den terapeutiska profilen vid kombination av dessa preparat verkar överlägsen behandling med endast gabapentin (Gilron *et al.*, 2005).

GABAPENTIN OCH NSAID

Även kombinationen NSAID och gabapentin har synergistisk analgetisk effekt. Den sammanlagda effekten är tre gånger högre än summan av de två substansernas effekt med avseende på inflammatorisk smärta i perifera nerver hos råttan (Picazo *et al.*, 2006).

GABAPENTIN OCH KOLINESTERASHÄMMARE

Viss evidens finns för att en ökad mängd acetylkolin i synapserna i CNS tillsammans med aktivering av α_2 -receptorer minskar hypersensitivitet vid neuropatisk smärta. Specifika acetylkolinesterashämmare kan användas för att uppnå ökad halt acetylkolin i synapser (Kimura *et al.*, 2012). I en obliktad studie har människor diagnostiserade med neuropatisk, cancerinducerad smärta behandlats med gabapentin i kombination med acetylkolinesterashämmare. Denna kombination har visat på positiva effekter då smärtlindringen var signifikant högre hos de sex patienterna än förväntat. Här har dock ingen jämförelse med placebo gjorts (Basnet *et al.*, 2014).

FARMAKOKINETIK

Gabapentin är hos människa dokumenterat som ett läkemedel med hög fettlöslighet och låg till obefintlig proteinbindningsgrad. Substansen passerar också kroppen helt ometaboliserad.

Gabapentin distribueras till i princip alla vävnader och passerar blod-hjärn-barriären till CNS (Vollmer *et al.*, 1986; Radulovic *et al.*, 1995). Halveringstiden hos människa är 5-6 timmar och distributionsvolymen (V_D) har visat sig ligga mellan 50-60 L (0,7-0,9 L/kg).

Koncentrationen av gabapentin i cerebrospinalvätska (CSF) uppgår till 20 % av koncentrationen i plasma (Radulovic *et al.*, 1995; Thomson/Micromedex, 2006). Den längsta terapeutiska koncentrationen i plasma, vid behandling av epilepsi hos människa, anses vara 2 $\mu\text{g/mL}$. Dessa koncentrationer förväntas även ha analgetisk effekt (Sivenius *et al.*, 1991).

Substansens biotillgänglighet varierar mellan djurslag. Exempelvis har primater som administrerats 25 mg/kg en genomsnittlig biotillgänglighet på 40 % medan den för råttor som administrerats en dos på 50 mg/kg är 79 %. Substansen tas hos människa upp via ett mättnadsbart transportsystem och därför minskar läkemedlets biotillgänglighet med ökad dos. Filtrering sker till 80 % via njuren och trots dess fettlösliga karaktär återfinns gabapentin i urinen i helt oförändrad form (Radulovic *et al.* 1995; Thomson/Micromedex, 2006).

Gabapentin har studerats i flera djurmodeller för att utvärdera dess effekt mot epilepsi. Läkemedlet har då visat sig absorberas snabbt, vara aktivt efter oralt intag och passera blod-hjärnbarriären. Då gabapentin har mättnadsbar absorption och endast tas upp från en kort del av duodenum finns viss risk för varierande, oförutsägbara och suboptimala plasmakoncentrationer (Vollmer *et al.*, 1986; Gidal *et al.*, 2000; Kammerer *et al.*, 2011). Därför har flera studier gjorts på eventuella prodrugs som skulle kunna förbättra läkemedlets tillgänglighet. Ett exempel på dessa är gabapentin enacarbil som hos människa ger upp till dubbelt så hög biotillgänglighet som administration av gabapentin (Cundy *et al.*, 2008; Backonja *et al.*, 2011). Dessutom blir variansen mellan patienterna mindre med avseende på biotillgänglighet och därmed även plasmakoncentrationen (Backonja *et al.*, 2011).

HUND

Hos hund elimineras gabapentin snabbt och flera studier har fastställt att halveringstiden hos detta djurslag ligger på ungefär 3-4 timmar. Den orala biotillgängligheten är 80 % hos hundar som administrerats en dos på 50 mg/kg (se *Tabell 1.*) (Vollmer *et al.*, 1986; Radulovic *et al.* 1995; KuKanich *et al.* 2011). För att hos hund uppnå och bibehålla en plasmakoncentration på 2 $\mu\text{g/mL}$, vilket är den terapeutiska koncentrationen hos människa (Thomson/Micromedex, 2006), krävs oral administration av en dos på 10-20 mg/kg med ett doseringsintervall på åtta timmar. En prospektiv kohortstudie på fyra beaglar visade på liknande farmakokinetisk profil som flera andra studier. Redan vid första blodprovet, efter 30 minuter, upptäcktes substansen i plasma, vilket indikerar snabb absorption av läkemedlet (Rhee *et al.*, 2008). Radulovic *et al.* (1995) har rapporterat ett clearancevärde på 2-3 ml/min/kg ($n=1$). Metabolismen skiljer sig markant från den hos andra djurslag. Hos hund omvandlas nämligen en stor mängd av läkemedlet (34 % av plasmakoncentrationen) till N-metyl-gabapentin i blodet och metaboliseras alltså i hög grad medan läkemedlet passerar oförändrat hos andra djurslag (Vollmer *et al.*, 1986; Radulovic *et al.*, 1995).

Tabell 1. Farmakokinetiska parametrar för människa, hund, katt, häst och råtta.

	F_{oral} (%)	T_{max} (h)	V_d (L/kg)	Cl (ml/min/kg)	T_{1/2} (h)	Referenser
Människa	60% (13 mg/kg om 70 kg) 27% (69 mg/kg om 70 kg)	2-4	0,8 (om 70 kg)	2,7	5-6	(Thomson/Micromedex, 2006)
Hund	80% (50 mg/kg)	2	0,158 (n=1)	2,27 (n=1)	2,9-4	(Vollmer <i>et al.</i> , 1986; Radulovic <i>et al.</i> , 1995; Rhee <i>et al.</i> , 2008)
Katt	88,8% ± 11,1% (10 mg/kg)	1,7	0,65	3,02	2,8	(Siao <i>et al.</i> , 2010)
Häst	17,9% (20 mg/kg)	1,2	0,81	1,61	1,8	(Dirikolu <i>et al.</i> , 2008; Terry <i>et al.</i> , 2010)
Råtta	79% (50 mg/kg)	1,7	1,44	9,27	2-3	(Vollmer <i>et al.</i> , 1986; Radulovic <i>et al.</i> , 1995)

F_{oral} = Den orala biotillgängligheten vid specificerad dos, *T_{max}* = Tid till uppnådd maxkoncentration, *V_d* = Distributionsvolym, *Cl* = Clearance, *T_{1/2}* = Halveringstid

KATT

För att hos katt uppnå och bibehålla de plasmakoncentrationer som motsvarar de terapeutiska koncentrationerna hos människa (2 µg/mL) behövs en oral giva på 3 mg/kg var sjätte timme. Farmakokinetiken hos katter har visat på lägre distributionsvolym och clearance än hos råtta men större än hos den enda hund som ingick i studien av Radulovic *et al.* (1995). Den terminala halveringstiden hos katt överensstämmer med den hos hund (se Tabell 1.) (Siao *et al.*, 2010).

HÄST

Flera studier har granskat de farmakokinetiska egenskaperna av gabapentin hos häst. Dirikolu *et al.* (2008) har analyserat farmakokinetiken efter oral giva av gabapentin i singeldos 5 mg/kg till fyra fullblodsston. Resultaten visade att gabapentin metaboliseras snabbare eller absorberas i mycket lägre grad hos häst än hos andra djurslag. Detta eftersom *C_{max}* var mycket lägre än hos andra studerade djurslag. Terry *et al.* (2010) stärker denna teori med en studie utförd på sex valacker. Dessa gavs en dos på 20 mg/kg som administrerats intravenöst eller per os och den orala biotillgängligheten beräknades till 17,9 %. Denna var mycket riktigt lägre än hos andra studerade djurslag (se tabell 1.).

GNAGARE

Gabapentin har studerats med råttor som modelldjur för människa. Halveringstiden har då rapporterats till 1,7-3 timmar (Vollmer *et al.*, 1986; Radulovic *et al.* 1995). Även hos råttor genomgår substansen en mycket låg grad av biotransformation och exkretionen sker till 99,8 % via njurarna (Vollmer *et al.*, 1986) vilket är nästan 20 % högre än hos människa (se *Tabell 1.*) (Thomson/Micromedex, 2006). Den orala biotillgängligheten hos möss och råttor som administrerats dosen 50 mg/kg är 79 % och bindningsgraden till plasmaprotein är, som hos flera andra djurslag, mindre än 3 %. Högst koncentration av läkemedlet har uppmätts i pankreas men bindningen i denna vävnad är reversibel. Efter 28 dagars upprepad administration till råttor sågs ingen ackumulering av läkemedlet. Detta indikerar att doser för upprepad administration kan beräknas utifrån singel-dos-data (Vollmer *et al.*, 1986; Radulovic *et al.* 1995).

NÖTKREATUR

En studie utförd på sex kalvar har administrerat gabapentin i kapselform i kombination med meloxicam. En dos på 10 mg/kg ger plasmakoncentrationer som, i upp till 15 timmar, håller sig över den lägsta terapeutiska koncentrationen hos människa (2 µg/mL) (Coetzee *et al.*, 2010). Läkemedlets halveringstid är hos nötkreatur 5,5 timmar. Gabapentin passerar ut i mjölk men ackumuleras ej. Halterna i mjölk är 99 % lägre än de som återfinns i plasma. Koncentrationen i mjölk sjunker i samma takt som den sjunker i plasma (Malreddy *et al.*, 2012).

PRIMAT

Hos primater är den orala biotillgängligheten 40 % efter administration av en dos på 25 mg/kg (Vollmer *et al.*, 1986). Den terminala halveringstiden överensstämmer med människa och är alltså ungefär tre timmar (Radulovic *et al.* 1995).

BIVERKNINGAR OCH TOXICITET

Gabapentin binder i nästintill obefintlig grad till plasmaproteiner, inducerar inte CYP450 och passerar hos många djurslag kroppen nästintill helt ometaboliserat. Detta gör läkemedlet unikt jämfört med andra antiepileptiska läkemedel (Radulovic *et al.* 1995).

I och med att gabapentin utsöndras via njuren finns viss risk för toxisk påverkan på nervsystemet vid kronisk njursjukdom. Flera fallrapporter finns på gabapentin-inducerad myokloni (Kaufman *et al.*, 2014). En dos som hos friska patienter är ofarlig kan hos njursjuka individer ge upphov till mycket högre serumhalter av läkemedlet, vilket kan resultera i en ökad grad skadliga effekter. Individer som lider av njursjukdom, framför allt i kombination med hög ålder och andra sjukdomar, är därför i riskzonen för toxisk påverkan av gabapentin (Zand *et al.*, 2010).

Hos häst har en låg grad biverkningar mot gabapentin dokumenterats. Infusion, 20 mg/kg, under 30 minuter har ej visat påverkan på hjärtfrekvens eller arteriellt blodtryck. Inga skadliga effekter på CNS har heller dokumenterats. Emellertid har ökat vattenintag rapporterats hos hästar som administrerats gabapentin intravenöst (Terry *et al.*, 2010).

För individer utan nedsatt njurfunktion har gabapentin visat sig vara ett generellt atoxiskt läkemedel. Parsons *et al.* (2004) skriver i en sammansatt studie av tre kliniska försök på människa om biverkningar vid användning av gabapentin. Den totala studerade populationen utgjordes av 603 människor med perifer neuropati. De vanligaste biverkningarna associerade med gabapentin var yrsel, perifert ödem och dåsighet. I studien sågs perifert ödem korrelera med doserna som titrerades men endast om doserna överskred 1800 mg/dygn. Doser under 1800 mg/dygn ökade inte risken för perifert ödem. Yrsel och dåsighet var ej dosberoende biverkningar. Biverkningarna ansågs då inte så pass svåra att risken för dessa behövdes tas i beräkning vid behandling av gabapentin.

DISKUSSION

Underlaget av studier som berör gabapentins farmakokinetiska egenskaper vid behandling av olika djurslag är växande. Till flera djurslag skulle läkemedlet, ur farmakokinetisk synvinkel, kunna vara ett mycket bra alternativ för smärtlindring av neuropatiska tillstånd. Det framkommer dock att skillnader förekommer med avseende på bland annat läkemedlets metabolism, distributionsvolym och clearance mellan olika djurslag. Detta påverkar doseringsregimer för läkemedlet (Vollmer *et al.*, 1986; Radulovic *et al.*, 1995; Siao *et al.*, 2010; Terry *et al.*, 2010).

Synergistiska effekter mellan gabapentin och andra analgetiska preparat är intressant att titta närmare på eftersom ingen traditionell analgetika varit framgångsrikt som enskild behandling av neuropatisk smärta. Flera studier har visat på goda resultat avseende gabapentins synergistiska effekter med andra läkemedel. Dessa effekter skulle kunna utnyttjas för att öka den totala smärtlindrande effekten och därmed skulle möjligheten att uppnå tillräcklig smärtlindring hos våra husdjur öka.

Prodrugs har tagits fram för att öka den orala biotillgängligheten eftersom gabapentin tas upp från en så kort del av tarmen och därmed lätt kan passera oupptaget (Vollmer *et al.*, 1986; Cundy *et al.*, 2008). Dessa har ökat den orala biotillgängligheten av substansen avsevärt. Variansen i plasmakoncentration har också visat sig vara mindre hos människor som tilldelats en prodrug jämfört med de som administrerats gabapentin i aktiv form. En minskad varians i läkemedlets absorption skulle kunna underlätta doseringsrekommendationer då absorptionen blir mer förutsägbar. Inte minst hos häst skulle en prodrug vara värdefullt då den orala biotillgängligheten hos detta djurslag ligger långt under andra studerade djurslag.

I och med att läkemedlet inte ackumuleras i mjölk och endast 1 % av substansen i plasma utsöndras via juvret (Malreddy *et al.*, 2012) skulle eventuellt en framtida användning för smärtlindring hos lantbrukets djur vara en möjlighet. *Maximum Residue Limits* (MRL)-värden för gabapentin krävs då för att fastställa karenstider och därmed utesluta påverkan på konsumenter. För detta krävs dock vidare efterforskning då lämpliga MRL-värden saknas i dagsläget.

Det är i nuläget den dokumenterade humanmedicinska terapeutiska koncentrationen som ligger till grund för hur behandling med gabapentin sker inom veterinärmedicinen. Denna

koncentration är alltså målkoncentrationen i plasma vid farmakokinetiska studier hos flera olika djurslag (Dirikolu *et al.*, 2008; Siao *et al.*, 2010).

Hos hund metaboliseras 34% av gabapentin som administreras till N-metyl-gabapentin. Huruvida denna metabolit är farmakologiskt aktiv har ej framkommit under artikelsökningar till denna studie. Det verkar åtminstone ej ha betydelse för läkemedlets halveringstid. Metabolismen av läkemedlet hos hund skiljer sig dock mycket från den nästintill obefintliga hos människa, vilket oavsett farmakologisk aktivitet talar för att djurslagsskillnader förekommer. Dessa djurslagsskillnader är viktiga att ta i beräkningen när doseringsrekommendationer till olika djurslag skall göras.

Gabapentin betraktas som ett säkert läkemedel med relativt få biverkningar (Parsons *et al.*, 2004). Substansen binder heller inte till plasmaproteiner eller inducerar CYP450 (Vollmer *et al.*, 1986) vilket ökar läkemedlets säkerhet, eftersom risken för interaktioner mellan gabapentin och andra läkemedel minskar avsevärt. Den stora riskfaktorn är kanske därför inte toxisk påverkan av läkemedlet utan det faktum att preparatet används som analgesi utan att evidens på att läkemedlet är effektivt i de doser som används. Detta kan eventuellt få som resultat att våra husdjur behandlas för svåra smärtor med suboptimala plasmakoncentrationer av substansen. Vid administrering av gabapentin är det dock viktigt att ta djurets njurfunktion i beräkning. Risk för toxisk påverkan uppkommer med de höga plasmakoncentrationer som kan bli ett resultat av patientens nedsatta filtration.

Ett flertal felkällor har identifierats under arbetets gång då de studier som ingår i denna litteraturstudie har varit av varierande kvalitet. Framför allt har populationsstorleken inte alltid varit tillräcklig för att representera det djurslag som avses eller dra säkra slutsatser. Resultat baserade på små populationer bör därför bedömas med försiktighet. Dirikolu *et al.* (2008) studerade en population på endast fyra hästar. I just denna studie var dock variansen i resultaten mycket liten och andra studier (Terry *et al.*, 2010) stärker också de resultat som Dirikolu *et al.* presenterar. Dessa faktorer minskar osäkerheten i resultaten. Ytterligare en felkälla är det faktum att radioaktivt märkta substanser i vissa fall använts för att studera distribution och eliminering av gabapentin (Vollmer *et al.*, 1986). Då läkemedlet ej metaboliseras hos de flesta djurslag är detta en god metod för att studera kinetiken. Hund är dock ett undantag här. Hos detta djurslag metaboliseras 34% av läkemedlet och metaboliten som bildas är troligtvis också radioaktivt märkt, vilket ger högre siffror på halten gabapentin än vad som faktiskt finns. Flera studier som presenterat siffror på farmakokinetiken hos gabapentin har endast administrerat läkemedlet oralt. Detta gäller bland annat Rhee *et al.* (2008) och KuKanich *et al.* (2011) som båda studerat hund och Dirikolu *et al.* (2008) som studerat häst. Trots att de endast administrerat läkemedlet per os presenteras siffror på läkemedlets clearance och distributionsvolym hos de olika djurslagen. Då dessa siffror vid oral giva är helt beroende av läkemedlets biotillgänglighet krävs intravenösa jämförelser för att kunna lita på dessa siffror.

Flera studier co-administrerar gabapentin med andra smärtstillande substanser, vilket är problematiskt eftersom utvärdering av enskilda substansers analgetiska effekt blir omöjligt. Exempel på studier som co-administrerar substansen är Readford *et al.* (2013). Hästen som studerades visade tydliga tecken på förbättring efter behandling med gabapentin. Här har dock

hästen också administrerades NSAID. Detta gör det svårt att säga om det är en av substanserna, kombinationen av dem eller tidsfaktorn som givit effekt. Liknande är situationen med farmakokinetiken av gabapentin hos nötkreatur som studerats med co-administration av meloxicam (Malreddy *et al.*, 2012). Trots att gabapentin är ett läkemedel som inte anses interagera i någon högre grad med andra substanser så finns ändå viss risk att farmakokinetiska parametrar påverkas av detta.

Den veterinärmedicinska evidensen bakom användandet av gabapentin är bristande. Många gånger är den enda forskning som finns på området fallrapporter. Dessa fallrapporter har inga kontroller, är ofta baserade på kombinationsbehandlingar och beskriver en enskild individ. Flertalet studier refererar också till Radulovic *et al.*s studie (1995) när de diskuterar gabapentins farmakokinetiska egenskaper hos hund. Radulovic *et al.* (1995) presenterar, bland annat, ett värde på distributionsvolymen av gabapentin. Detta värde är betydligt lägre än hos andra djurslag vilket implikerar att hund avviker signifikant med avseende på fördelning av gabapentin till kroppens vävnader. Viktigt att notera är dock att endast en hund studerats. Det är därför omöjligt att se denna studie som representativ för samtliga hundar och därmed bör slutsatser ej dras kring distributionsvolymen av läkemedlet hos hund utifrån denna siffra. Trots detta refererar flertalet andra studier till just dessa siffror vid jämförelse av hund med andra djurslag. Denna otillräckliga evidens är i dagsläget den enda tillgängliga forskning som finns på området. När dessa studier sedan refereras till som sanningar finns risk att gabapentin används på grunder som ej är helt klarlagda.

Gabapentin är sammanfattningsvis ett analgetikum som verkar mycket lovande för behandling av neuropatiska och kroniska smärttillstånd. Evidensen är dock i dagsläget otillräcklig för att kunna rekommendera läkemedlet till våra husdjur. Läkemedlet används redan inom veterinärmedicinen trots att studier som relaterar farmakokinetiska egenskaper till smärtlindrande effekt saknas. För att säkerställa att tillräcklig smärtlindring fås krävs kunskap kring vilka plasmakoncentrationer som anses terapeutiska hos respektive djurslag. Väl designade, kliniska studier efterfrågas därför för att ge grundinformation kring läkemedlets egenskaper *in vivo*. Utan detta försvåras den kliniska användningen av gabapentin – ett läkemedel som skulle kunna innebära god analgesi vid annars svårbehandlade smärttillstånd.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Backonja, M, Glanzman, RL. (2002). Gabapentin dosing for neuropathic pain: Evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials.
- Backonja, M, Canafax, D, Cundy, K. (2011). Efficacy of Gabapentin vs Placebo in patients with postherpetic neuralgia and a pharmacokinetic comparison with oral gabapentin. *Pain Medicine*, 12, 1098-1108.
- Basnet, A, Butler, S, Honoré, PH, Butler, M, Gordh, TE, Kristensen, K, Bjerrum, OJ. (2014). Donepezil provides positive effects to patients treated with gabapentin for neuropathic pain: an exploratory study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 58, 61-73.
- Bryans, JS, Wustrow, DJ. (1999). 3-substituted GABA analogs with central nervous system activity: a review, *Med Res Rev*, 19, 149–177.
- Coetzee, JF, Mosher, RA, Kohake, LE, Cull, CA, Kelly, LL, Mueting, SL, KuKanich, B. (2010). Pharmacokinetics of oral gabapentin alone or co-administered with meloxicam in ruminant beef calves. *The Veterinary Journal*, 190, 98-102.
- Cundy, KC, Sastry, S, Luo, W, Zou, J, Moors, TL, Canafax, DM. (2008). Clinical pharmacokinetics of XP13512, a novel transported prodrug of gabapentin. *Journal of Clinical Pharmacology* 48 (12), 1378–1388.
- Davis, JL, Posner, LP, Elce, Y. (2007). Gabapentin for the treatment of neuropathic pain in a pregnant horse. *J Am Vet Med Assoc*, 231, 755-758.
- Dirikolu, L, Dafalla, A, Ely KJ, Connerly, AL, Jones, CN, Elkholy, H, Lehner, AF, Thompson, K, Tobin, T. (2008). Pharmacokinetics of gabapentin in horses. *J. vet. Pharmacol. Therap*, 31, 175-177.
- Dworkin, RH, O'Connor, AB, Backonja, M, Farrar, JT, Finnerup, NB, Jensen, TS, Kalso, EA, Loeser, JD, Miaskowski, C, Nurmikko, TJ, Portenoy, RK, Rice, AS, Stacey, BR, Treede, R-D, Turk, DC, Wallace, MS. (2007). Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain*, 132, 237-251.
- Eckhardt, K, Ammon, S, Hofmann, U, Riebe, A, Gugeler, N, Mikus, G. (2000) Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesth Analg*, 91, 185–191.
- Errante LD, Petroff OA. (2003). Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate, and glutamine concentrations. *Seizure*. Jul;12(5):300-306.
- FASS (2014-11-07). <http://www.fass.se/LIF/result?query=gabapentin&userType=2> [2015-02-18]
- Field, MJ, Hughes, J, Singh, L. (2000). Pregabalin may represent a novel class of anxiolytic agents with a broad spectrum of activity. *Br J Pharmacol*, 131, 282–286.
- Field, MJ, Cox, PJ, Stott, E, Melrose, H, Offord, J, Su, T-Z, Bramwell, S, Corradini, L, England, S, Winks, J, Kinloch, R, Hendrich, J, Dolphin, A, Webb, T, Williams, D. (2004). Identification of the $\alpha 2$ - δ -1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. *PNAS*, vol. 103 nr. 46, 17537–17542.

- Gee, NS, Brown, JP, Dissanayake, VU, Offord, J, Thurlow, R, Woodruff, GN. (1996). The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. *J Biol Chem.* 271, 5768-5776.
- Gidal, BE, Radulovic, LL, Kruger, S, et al. (2000). Inter- and intra-subject variability in gabapentin absorption and absolute bioavailability. *Epilepsy Res*, 49, 123-127.
- Gilron, I, Biederman, J, Jhamandas, K, Hong, M. (2003). Gabapentin blocks and reverses antinociceptive morphine tolerance in the rat paw-pressure and tail-flick tests. *Anesthesiology*, 98, 1288-1292.
- Gilron, I, Bailey, J, Tu, D, Holden, R, Weaver, D, Houlden, R. (2005). Morphine, Gabapentin, or Their Combination for Neuropathic Pain. *N Engl J Med*, 352, 1324-1334.
- Hooker, BA, Tobon, G, Baker, SJ, Zhu, C, Hesterman, J, Schmidt, K, Rajagovindan, R, Chandran, P, Joshi, SK, Bannon, AW, Hoppin, J, Beaver, J, Fox, GB, Day, M, Upadhyay, J. (2014). *Eur J Pain*, 18, 223-237.
- Jordbruksverket (2010). Saknummer D9 (SJVFS 2010:17).
- Kammerer, M, Rassner, M P, Freiman, T M, Feuerstein, TJ. (2011). Effects of antiepileptic drugs on GABA release from rat and human neocortical synaptosomes. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 384, 47–57.
- Kaufman, K R, Parik A, Chan L, Bridgeman, M, Shahf, M. (2014) Myoclonus in renal failure: Two cases of gabapentin toxicity. *Epilepsy Behav Case Rep.*, 2: 8–10.
- Kimura, M, Saito, S, Obata, H. (2012). Dexmedetomidine decreases hyperalgesia in neuropathic pain by increasing acetylcholine in the spinal cord. *Neuroscience Letters*, 529, 70– 74.
- KuKanich, B, Cohen, RL. (2011). Pharmacokinetics of oral gabapentin in Greyhound dogs. *Vet J.*, 187, 133-135.
- Liao, X-Z, Zhou, M-T, Mao, Y-F, Xu, H, Chen, H, Sun, J-H, Xiong, Y-C. (2010). *Brain Research*, 1337, 104-112.
- Läkemedelsverket (2005). Smärtbehandling hos hund och katt – Behandlingsrekommendation. Oslo: Information från Läkemedelsverket Supplement 1:2005.
- Malreddy, PR, Coetzee, JF, KuKanich, B, Gehring, R. (2012). Pharmacokinetics and milk secretion of gabapentin and meloxicam co-administered orally in Holstein-Friesian cows. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 36, 14-20)
- Moulin, DE, Boulanger, A, Clark, AJ, et al. (2014). Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*, 19, 328-334.
- O'Connor, AB, Dworkin, RH. (2009). Treatment of neuropathic pain: An overview of recent guidelines. *The American Journal of Medicine*, 122, S22-S33.

- Papich, MG. (2013). Anticonvulsant drugs. I: Riviere, JE & Papich, MG. (red.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics, Ninth Edition*. Iowa, USA: Blackwell Publishing, 493-508.
- Parsons, B, Leslie, T, Huang, S. (2004). Gabapentin: A Pooled Analysis of Adverse Events from three Clinical Trials in Patients with Postherpetic Neuralgia. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2, 157-162.
- Picazo, A, Castañeda-Hernández, G, Ortiz, MI. (2006). Examination of the interaction between peripheral diclofenac and gabapentin on the 5% formalin test in rats. *Life Sci.*, 79, 2283-2287.
- Radulovic, L, Tûrck, D, Von Hodenberg, A, Vollmer, KO, McNally, WP, Dehart, P, Hanson BJ, Bockbrader, HN, Chang, T. (1995). Disposition of gabapentin (Neurontin) in mice, rats, dogs, and monkeys. *Drug Metabolism and Disposition*, 23, 441-448.
- Readford, PK, Lester, GD, Secombe, CJ. (2013) Temporohyoid osteoarthropathy in two young horses. *Aust. Vet. J.* 91, 209-212.
- Rhee, Y-S, Park, S, Lee, T-W, Park, C-W, Nam, T-Y, Oh, T-O, Jeon, J-W, Han, SB, Lee, D-S, Park, E-S. (2008). In vitro/in vivo relationship of gabapentin from a sustained-release tablet formulation: A Pharmacokinetic study in the beagle dog. *Arch Pharm Res*, 31, 911-917.
- Rose, MA, Kam, PC. (2002). Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia*, 57, 451-462.
- Serpell, MG. (2002). Gabapentin in neuropathic pain syndromes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*, 99, 557-566.
- Siao, KT, Pypendop, BH, Ilkiw, JE. (2010). Pharmacokinetics of gabapentin in cats. *Am J Vet Res*, 71, 817-821.
- Sivenius, J, Kälviäinen, R, Ylinen, A, Riekkinen, P. (1991). Double-blind study of Gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia*, 32(4):539-42.
- Sneddon, LU, Elwood, RW, Adamo, SA, Leach, MC. (2014). Defining and assessing animal pain. *Animal Behaviour*, 97, 201-212.
- Taylor, CP. (2004). *The Biology and Pharmacology of Calcium Channel $\alpha_2\text{-}\delta$ proteins*. New Orleans, LA: Taylor, CP. (Pfizer Satellite Symposium to the 2003 Society for Neuroscience Meeting).
- Terry, RL, McDonnell, SM, Van Eps, AW, Soma, LR, Liu, Y, Uboh, CE, Moate, PJ, Driessen, B. (2010). Pharmacokinetic profile and behavioral effects of gabapentin in the horse. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 33, 485-494.
- Thomson/Micromedex. Drug Information for the Health Care Professional. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/gabapentin> [2015-02-15]
- Vollmer, KO, von Hodenberg, A, Kölle, EU. (1986). Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog and man. *Arzneimittelforschung*, 36, 830-839.
- Woolf, CJ, Mannion, RJ. (1999). Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. *The Lancet*. 353, 1959-1964.

Zand, L, McKian, KP, Qian, Q. (2010). Gabapentin Toxicity in Patients with Chronic Kidney Disease: A Preventable Cause of Morbidity. *Am J Med*, 123, 367–373.