Toksičnost lijekova za životinje

Novaković, Andrea

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:178:562269

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Veterinary Medicine - Repository of PHD, master's thesis

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

VETERINARSKI FAKULTET

ANDREA NOVAKOVIĆ

Toksičnost lijekova za životinje: Bezreceptni lijekovi

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2021

Diplomski rad je izrađen na Zavodu za farmakologiju i toksikologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Predstojnica:

Doc. dr. sc. Jelena Šuran

Mentorice:

Prof. dr. sc. Andreja Prevendar Crnić

Doc. dr. sc. Jelena Šuran

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. Izv. prof. dr. sc. Ivana Kiš

2. Prof. dr. sc. Andreja Prevendar Crnić

3. Doc. dr. sc. Jelena Šuran

4. Prof. dr. sc. Frane Božić (zamjena)

ZAHVALA

Veliku zahvalnost, u prvom redu, dugujem svojim mentoricama prof. dr. sc. Andreji Prevendar Crnić i doc. dr. sc. Jeleni Šuran. Hvala Vam na ukazanom povjerenju, stručnom vodstvu, pomoći i strpljenju pri izradi ovog rada.

Hvala mojim prijateljima i kolegama na višegodišnjoj ogromnoj podršci i neizmjernoj motivaciji. Učinili ste ove godine studiranja nezaboravnima.

U konačnici, iznimno zahvaljujem cijeloj svojoj obitelji i Lukši na beskonačnom strpljenju, razumijevanju i potpori tijekom cijelog razdoblja studiranja.

Posebice veliko hvala mojoj majci koja je uvijek bila uz mene kao moj najveći idol, a time i beskonačna podrška.

POPIS KRATICA

α-1 = alfa-1-adrenergični receptor

AA = engl. (arachidonic acid) - arahidonska kiselina

ACE = engl. (angiotensin - converting enzyme) - angiotenzin konvertirajući enzim

ALT = alanin aminotransferaza

ALP = alkalna fosfataza

ASPCA = engl. (American Society for the Prevention of Cruelty to Animals) - Američko društvo za prevenciju okrutnosti prema životinjama

APCC = engl. (American Poison Control Center) - Američki centar za kontrolu otrovanja životinja

AST = aspartat aminotransferaza

ATP = adenozin trifosfat

BUN = engl. (blood urea nitrogen) - urea nitrat u krvi / BUN test

cAMP = ciklički adenozin monofosfat

CK = engl. (creatine kinase) - kreatin kinaza

COX = ciklooksigenaza

DIK = diseminirana intravaskularna koagulacija

EKG = elektrokardiogram

g = gram

GSH = glutation

GI = gastrointenstinalni

G-penicilin = benzilpenicilin

h = engl. (hour) - sat

H^+ / K^+ATPaza = engl. (hydrogen potassium ATPase) - vodik kalijeva ATPaza

ILE = engl. (intravenous lipid emulsion) - intravenska lipidna emulzija

i.m. = intramuskularno

i.v. = intravenski

kg = kilogram

KKS = kompletna krvna slika

LD_{50} = srednja letalna doza - količina otrova kod koje 50% otrovanih životinja ugine

LT = leukotrieni

LTA4 = leukotrien A4

LTB4 = leukotrien B4

LTC4 = leukotrien C4

LTE4 = leukotrien E4

μg = mikrogram

MAO = monoaminooksidaza

MAO inhibitori = monoaminooksidaza inhibitori

mg = miligram

ml = mililitar

NAPQI = engl. (N-Acetyl-p-benzoquinone imine) - N-acetil-p-benzokinonimin

NAC = engl. (N-Acetyl-Cysteine) - N-acetilcistein

Na^+/K^+ = kalij natrijeva pumpa

NSPUL = nesteroidni protuupalni lijekovi

OTC lijekovi = engl. (Over The Counter) – bezreceptni lijekovi

PAP = para-aminofenol

PG = prostaglandini

PGH_2 = prostaglandin H2

PGE_2 = prostaglandin E2

PGI_2 = prostaciklin

pH = lat. (potentia hydrogenii) - pH vrijednost

pK_a = konstanta disocijacije kiselina

p.o. = peroralno

PPA = fenilpropanolamin

PT = engl. (prothrombin time) - protrombinsko vrijeme

PTT = engl. (partial prothrombin time) - djelomično tromboplastinsko vrijeme

SAD = Sjedinjene Američke Države

SAMe = engl. (S-Adenosyl methionine) - S-adenozil-metionin

s.c. = lat. (subcutaneum) - subkutano

SŽS = središnji živčani sustav

tzv = takozvani

UDP-glukoroniltransferaza = uridindifosfat glukoroniltransferaza

POPIS PRILOGA

Tablica 1: Antidotska terapija prilikom otrovanja paracetamolom (TREPANIER, 2013.; KHAN, 2018.)

Tablica 2: Popis nesteroidnih protuupalnih lijekova (BISCHOFF, 2018.)

Tablica 3: Primjeri NSPUL-ova za ljudsku i veterinarsku upotrebu (TALCOTT i GWALTNEY-BRANT, 2013.; MCLEAN i KHAN, 2018.).

Tablica 4: Nuspojave korištenja NSPUL-a (ISAACS, 1996.)

Tablica 5: Preporučena terapija za pse i mačke kod gastroduodenalnih lezija uzrokovanih s prekomjernom primjenom NSPUL-a (PAPICH, 1995.)

Tablica 6: Podjela antihistaminika (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.)

SADRŽAJ:

1. UVOD *1*
2. PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA *2*
2.1. ANALGETICI *2*
2.1.1.PARACETAMOL *2*
2.1.1.1. TOKSIČNOST *2*
2.1.1.2. TOKSIKOKINETIKA *3*
2.1.1.3. MEHANIZAM TOKSIČNOG DJELOVANJA *4*
2.1.1.4. ZNAKOVI OTROVANJA *7*
2.1.1.5. BIOKEMIJSKE PRETRAGE *8*
2.1.1.6. DIJAGNOZA I TERAPIJA *8*
2.1.1.7. POSTMORTALNE PROMJENE *12*
3.2. NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI *12*
3.2.1. TOKSIČNOST *15*
3.2.2. TOKSIKOKINETIKA *16*
3.2.3. MEHANIZAM TOKSIČNOG DJELOVANJA *18*
3.2.4. ZNAKOVI OTROVANJA *21*
3.2.5. BIOKEMIJSKE PRETRAGE *22*
3.2.6. DIJAGNOZA I TERAPIJA *23*
3.2.7. POSTMORTALNE PROMJENE *29*
3.3. ACETILSALICILNA KISELINA I OSTALI SALICILATI *30*
3.3.1. TOKSIČNOST *30*
3.3.2. TOKSIKOKINETIKA *31*
3.3.3. MEHANIZAM TOKSIČNOG DJELOVANJA *32*
3.3.4. ZNAKOVI OTROVANJA *34*
3.3.5. BIOKEMIJSKE PRETRAGE *34*
3.3.6. DIJAGNOZA I TERAPIJA *34*
3.4. LIJEKOVI PROTIV PREHLADE, KAŠLJA I ALERGIJE *35*
3.5. DEKONGESTIVI *36*
3.5.1. TOKSIČNOST *37*
3.5.2. TOKSIKOKINETIKA *38*
3.5.3. MEHANIZAM TOKSIČNOG DJELOVANJA *39*
3.5.4. ZNAKOVI OTROVANJA *39*
3.5.5. BIOKEMIJSKE PRETRAGE *40*
3.6. ANTIHISTAMINICI *42*
3.6.1. TOKSIČNOST *43*
3.6.2. TOKSIKOKINETIKA *43*
3.6.3. MEHANIZAM TOKSIČNOG DJELOVANJA *44*

3.6.4. ZNAKOVI OTROVANJA *45*
3.6.5. DIJAGNOZA I TERAPIJA *45*
3.7. LIJEKOVI ZA PROBAVNI SUSTAV *46*
3.7.1. ANTACIDI *46*
3.7.1.1. FARMAKOKINETIKA *47*
3.7.1.2. TOKSIČNOST, MEHANIZAM TOKSIČNOG DJELOVANJA I ZNAKOVI OTROVANJA *47*
3.7.2. MINERALNI ANTACIDI *48*
3.7.3. LAKSATIVI, KATARTICI I KLISTIRI *49*
3.7.3.1. VOLUMNI LAKSATIVI *49*
3.7.3.2. EMOLIJENTNI LAKSATIVI *49*
3.7.3.3. KONTAKTNI LAKSATIVI *50*
3.7.3.4. OSMOTSKI KATARTICI *51*
3.7.3.5. KLISTIRI *52*
3.7.4. ANTIDIJAROICI *53*
4. RASPRAVA *55*
5. ZAKLJUČCI *59*
6. LITERATURA *60*
7. SAŽETAK *70*
8. SUMMARY *71*
9. ŽIVOTOPIS *72*

1. UVOD

Otrovanja kućnih ljubimaca bezreceptnim lijekovima koji su uglavnom dostupni u kućanstvu, sve su češća pojava. Najčešće su posljedica liječenja dobronamjernih vlasnika, ali i samih veterinara. Međutim, mogu biti i posljedica nepažnje vlasnika kućnih ljubimaca, odnosno neadekvatnog skladištenja lijekova kada dolazi do slučajne ingestije lijeka. Otprilike četvrtina poziva centrima za kontrolu otrovanja životinja odnosi se na otrovanja životinja humanim lijekovima i to uglavnom bezreceptnim (MURPHY, 1994.; VILLAR i sur., 1998.). Proizvodi su dostupni za peroralnu, lokalnu, intraokularnu, intranazalnu i intrarektalnu primjenu, iako se ipak većina proizvoda unese ingestijom. Procjenjuje se da je na raspolaganju preko 300 tisuća formulacija bezreceptnih lijekova s oko 700 aktivnih sastojaka u različitim kombinacijama (PAPICH, 1990.). Reakcija na dani lijek može biti vrsno specifična ili različita između jedinki iste vrste. Važne skupine lijekova koje su uzrok otrovanja kod životinja su analgetici odnosno nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPUL), paracetamol i acetilsalicilna kiselina, zatim lijekovi koji se koriste za olakšavanje simptoma prehlade i gripe, antihistaminici za alergije i lijekovi za probavni sustav. Za svaku skupinu lijekova navedena je toksičnost, toksikokinetika, mehanizam toksičnog djelovanja, klinički znakovi otrovanja, biokemijske pretrage, te dijagnostika i preporučeni postupci s otrovanom životinjom. Cilj ovog rada je informirati vlasnike životinja o opasnosti bezreceptnih lijekova, kao i veterinare o korištenju istih te o njihovoj pravilnoj primjeni.

2. PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA

2.1. ANALGETICI

Najčešće korišteni bezreceptni analgetici su paracetamol i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPUL) poput acetilsalicilne kiseline, ibuprofena, naproksena i ketoprofena. Iako acetilsalicilna kiselina dijeli mnoga svojstva s drugim NSPUL-ovima, zasebno će se opisivati zbog nekih posebnih svojstava.

2.1.1. PARACETAMOL

Paracetamol je analgetik i antipiretik iako nema protuupalna svojstva NSPUL-a (HJELLE i GRAUER, 1986.). Paracetamol je metabolit povijesnog lijeka fenacetina.

Paracetamol se nalazi u različitim vrstama lijekova odnosno sredstvima za ublažavanje boli i često se kombinira s drugim lijekovima protiv prehlade, gripe i alergije (RODER, 2004a). Toksičnost se najčešće prijavljuje kod mačaka (RUMBEIHA i sur., 1995.). Klinički, otrovanje paracetamolom je obično povezano s jednim uzimanjem lijeka, iako su štetni učinci zabilježeni kao rezultat višestrukog davanja lijeka (HJELLE i GRAUER, 1986.; VILLAR i sur., 1998.). Najčešće je posljedica davanja lijeka životinji bez prethodnog savjetovanja i nadzora veterinara (HJELLE i GRAUER, 1986.; ARONSON i DROBATZ, 1996.).

2.1.1.1. TOKSIČNOST

Postoje individualne razlike unutar vrsta u osjetljivosti na paracetamol (WEBB i sur., 2003.), ali primjena paracetamola je uvijek kontraindicirana kod mačaka zbog njihove ekstremne osjetljivosti (JONES i sur., 1992.; VILLAR i sur., 1998.; WALLACE i sur., 2002.; RODER, 2004a; PAPICH, 2016.). Klinički znakovi otrovanja, uključujući i smrt, kod mačaka se javljaju nakon primjene doze od 10 mg/kg (ARONSON i DROBATZ, 1996.) do 50 mg/kg i više (MURPHY, 1994.; ALLEN, 2003.; MACNAUGHTON, 2003.; RODER, 2004a; SELLON, 2006.). Zabilježeno je 50% slučajeva methemoglobinemije unutar 4 sata kod mačaka kojima je primjenjeno 120 do 140 mg/kg paracetamola (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Također, jedna od četiri mačke uginula je nakon primjene 143 mg/kg. Preporučena terapijska doza paracetamola kod pasa je 15 mg/kg p.o. svakih 8 sati (PAPICH, 2016.) ili 10 mg/kg p.o. svakih 12 sati (PLUMB, 2005., 2015.). Zabilježena su otrovanja nakon primjene 46 mg/kg (SELLON, 2006.), iako je veća vjerojatnost pojave kliničkih znakova nakon doza od 100 mg/kg ili više (JONES i sur., 1992.; BOOTHE, 2001.; RODER, 2004a). Većina pasa kojima se primjeni

manje od 460 mg/kg će se oporaviti (VILLAR i sur., 1998.). Doze preko 460 mg/kg povezane su s pojavom methemoglobinemije kod pasa, ali i smrću (SCHLESINGER, 1995.; VILLAR i sur., 1998.; WALLACE i sur., 2002.). Paracetamol u dozi od 900 mg/kg uzrokovao je "fulminantno zatajenje jetre" kod pasa (BOOTHE, 2001.). Doze veće od 1 g/kg mogu uzrokovati nesvjesticu i cijanozu u roku od nekoliko sati, a smrt unutar 12 sati (VILLAR i sur., 1998.). Kako bi se istaknula izrazita vrsna dispozicija navode se podatci da su klinički znakovi toksičnosti paracetamola kod pasa zabilježeni pri dozama od 150 do 200 mg/kg, dok je kod mačaka otrovanje prisutno već pri dozi od 60 mg/kg (MONTEIRO i STEAGALL, 2019.).

2.1.1.2. TOKSIKOKINETIKA

Nakon ingestije, paracetamol se brzo apsorbira u želucu i tankom crijevu (SCHLESINGER, 1995.; WALLACE i sur., 2002.). Iako je zabilježen porast koncentracije već za 10 do 60 minuta prilikom ingestije uobičajenih proizvoda, te 60 do 120 minuta kod proizvoda s produljenim otpuštanjem (SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.), do najveće koncentracije u plazmi dolazi 4 sata nakon ingestije u mačaka (RUMBEIHA i sur., 1995.). Paracetamol se u cirkulaciji minimalno veže za proteine plazme te se široko distribuira (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Terapijska koncentracija paracetamola u plazmi kod psa je blizu 30 µg/ml, a toksični učinci su povezani s razinama od 300 µg/ml i više.

Postoje tri glavna puta biotransformacije paracetamola u jetri: oksidacija posredovana enzimima citokroma P450, izravna konjugacija – glukoronidacijom i sulfatacijom (HJELLE i GRAUER, 1986.; WALLACE i sur., 2002.). Paracetamol ima dostupnu hidroksilnu skupinu. Neposredna konjugacija tijekom II faze je primarni put metabolizma kod većine vrsta te uključuje dodavanje glukuronida i sulfata (DAHM i JONES, 1996.). Zbog manjka enzima UDP-glukoroniltransferaze mačke imaju samo oko jednu desetinu kapaciteta biotransformacije paracetamola u odnosu na pse (HJELLE i GRAUER, 1986.; SELLON, 2006.). Količina paracetamola koja se glukuronidira u mačaka ovisi o dozi, ali je uvijek relativno malog udjela. Sulfatacija je manje zastupljena od glukoronidacije kod većine vrsta. Psi metaboliziraju oko 10 do 20% doze paracetamola putem sulfatacije, dok je kod mačaka ovaj dio u ovisan o dozi. Uslijed toga zabilježeno je nakon što su mačke primile 20 mg/kg, 92% paracetamola podvrgnuto je sulfataciji, ali nakon doze od 60 mg/kg paracetamola, 78% je sulfatizirano, i ako je doza 120 mg/kg, samo 57% sulfatizirano (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Konjugacija sulfata je uvjetovana dostupnošću anorganskih sulfata (HJELLE i GRAUER, 1986.).

Prva faza biotransformacije relativno je malo zastupljena kod većine vrsta, ali je vrlo važna za mehanizam toksičnosti ovog lijeka. Oksidacija pomoću citokroma P450 se povećava kako putevi

II faze biotransformacije postaju zasićeni (MACNAUGHTON, 2003.; SELLON, 2006.). Otprilike 5% doze paracetamola se oksidira kod pasa. Kada je mačkama aplicirano 20 mg/kg paracetamola, 5% ga se oksidiralo, ali taj se broj povećao na 10% nakon primjene 60 do 120 mg/kg (HJELLE i GRAUER, 1986.).

Produkt oksidacije koju kataliziraju enzimi je N-acetil-p-benzokinonimin (NAPQI). NAPQI je izrazito reaktivan metabolit, a konjugiran s reduciranim glutationom tvori neaktivni produkt. Iako se obično eliminira konjugacijom glutationa, povišena koncentracija NAPQI može nadvladati dostupnost glutationa, što dovodi do oksidacijskih oštećenja (ALLISON i sur. 2000.).

Drugi nusprodukt metabolizma paracetamola je para-aminofenol (PAP) koji nastaje deacetilacijom tijekom I faze biotransformacije. PAP se brzo konjugira u glutation (GSH) ili acetat kod laboratorijskih životinja. Mačke imaju smanjeni kapacitet za N-acetilaciju, dok psima nedostaju oba jetrena enzima N-acetiltransferaza 1 i 2 (MCCONKEY i sur., 2009.; STEWART i sur. 2016.). Mačke posjeduju samo N-acetiltransferazu 1.

Nusprodukti metabolizma paracetamola izlučuju se pretežno putem urina (STURGILL i LAMBERT, 1997.; MACNAUGHTON, 2003.; SELLON, 2006.). Neki konjugati izlučuju se putem žuči (STURGILL i LAMBERT, 1997.; MADDREY, 2005.). Poluvrijeme eliminacije 100 do 200 mg paracetamola/kg je 72 minuta kod pasa, a povećava se na 210 minuta kada se doza povećava na 500 mg/kg (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Poluvrijeme eliminacije u mačaka za dozu od 20 mg/kg je 36 minuta, za dozu od 60 mg/kg je 144 minuta, dok za dozu od 120 mg/kg iznosi 288 minuta (HJELLE i GRAUER, 1986.) te je duže kod muških mačaka u usporedbi sa ženskima (RUMBEIHA i sur., 1995.)

2.1.1.3. MEHANIZAM TOKSIČNOG DJELOVANJA

Iako BOOTHE (2001.) navodi kako su terapijski učinci neovisni o COX-u i da se temelje na interferenciji s endoperoksidazom, STEWART i sur. (2016.) dovode u direktni odnos novi izoenzim COX-a, koji se inače nalazi u SŽS-u. Smatra se da paracetamol selektivno inhibira aktivnost ciklooksigenaze-3 (COX-3), a time posljedično sintezu prostaglandina E2 u središnjem živčanom sustavu. Za razliku od većine NSPUL-ova koji uglavnom imaju periferno djelovanje, smatra se da paracetamol uglavnom djeluje centralno (MONTEIRO i STEAGALL, 2019.). Naime, iako patogeneza nastanka suhog keratokonjuktivitisa prilikom otrovanja paracetamolom nije do kraja razjašnjena, smatra se kako je jedan od mogućih mehanizama direktno djelovanje COX-3 na smanjenu produkciju suza. Naime, do toga dolazi nakon smanjenog stvaranja PG-a E1

kao rezultat djelovanja paracetamola na COX-3. COX-3 ima ulogu regulacije proizvodnje PG-a E1.

Centralno posredovana analgezija se odvija putem inhibicije COX-3. Poslije resorpcije paracetamola, većina (90%) se izlučuje putem nusprodukata nastalih uslijed glukoronidacije i sulfatacije, tvoreći netoksične metabolite. Međutim, uslijed zasićenja biotransformacije glukoronidacijom, oksidacijom putem citokroma P450 nastaje toksični NAPQI (GRAVE i BOAG, 2010.).

Kod većine vrsta na toksično djelovanje paracetamola najosjetljivija je jetra. Mnogi od toksičnih učinaka paracetamola nastaju upravo zbog stvaranja metabolita NAPQI. Za razliku od većine vrsta, oštećenje eritrocita je najveći štetni učinak povezan s ingestijom paracetamola kod mačaka. Oksidativna oštećenja eritrocita dovode do proizvodnje methemoglobina ili Heinzovih tjelešaca (RUMBEIHA i sur., 1995.; WEBB i sur., 2003.; MCCONKEY i sur., 2009.; STEWART i sur., 2016.). GSH se iscrpljuje u eritrocitima, te se hemoglobin oksidira u methemoglobin koji ne može vezati za sebe kisik (HJELLE i GRAUER, 1986.; ARONSON i DROBATZ, 1996.). Životinje kojima je 30% hemoglobina pretvoreno u methemoglobin pokazuju kliničke znakove otrovanja i cijanozu. Methemoglobinemija je reverzibilna (SCHLESINGER, 1995.). Methemoglobinemiju koju paracetamol može izazvati kod pasa i mačaka, nije zabilježena kod drugih vrsta (HJELLE i GRAUER, 1986.; MCCONKEY i sur., 2009.). Stvaranje Heinzovih tjelešaca je ireverzibilna promjena nastala precipitacijom hemoglobina (SCHLESINGER, 1995.; ARONSON i DROBATZ, 1996.). Heinzova tjelešca povećavaju krhkost eritrocita i smanjuju njihov životni vijek, što uzrokuje hemolizu i anemiju. Donedavno se vjerovalo da se NAPQI veže na sulfhidrilnu skupinu i oksidira hemoglobin (ALLEN, 2003.), međutim eritrocitima nedostaje enzima pomoću kojih metaboliziraju paracetamol do NAPQI te cirkulirajući NAPQI vjerojatno neće biti bioraspoloživ i imat će ograničenu sposobnost da oksidira hemoglobin.

Unutarstanični glutation djeluje kao „čistač“ koji nastoji konjugirati i time neutralizirati NAPQI, no međutim kad su zalihe glutationa smanjene, NAPQI se veže za sulfhidrilne skupine na tkivu makromolekula te time dolazi do nastanka hepatocelularne nekroze (SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.). Također, prilikom upotrebe viših doza paracetamola, do istog procesa dolazi i u bubrežnim tubulima, što uzrokuje nefrotoksičnost.

Drugi reaktivni metabolit, PAP, oksidira hemoglobin *in vitro,* pa se smatra uzrokom methemoglobinemije u mačaka i pasa (MCCONKEY i sur., 2009.). PAP uzrokuje methemoglobinemiju vezanjem na sulfhidrilne skupine na hemoglobinu (SCHELL i

GWALNTEY-BRANT, 2013.). STEWART i sur. (2016.) napominju kako je upravo PAP razlog nastanka i ostalih hematotoksičnih nuspojava.

Postoji osam sulfhidrilnih skupina na hemoglobinu mačke, dok na hemoglobinu drugih domaćih vrsta se nalaze četiri te dva na hemoglobinu čovjeka, zbog čega su mačji eritrociti mnogo osjetljiviji na oksidaciju (HJELLE i GRAUER, 1986.; RUMBEIHA i sur., 1995; ARONSON i DROBATZ, 1996.; ALLEN, 2003.; SELLON, 2006.; DALEFIELD, 2017.). Uz to, drugačija anatomska struktura mačje slezene je djelomično odgovorna za smanjenu mogućnost prepoznavanja i uklanjanja Heinzovih tjelešaca iz cirkulacije (GRAVE i BOAG, 2010.). Mačke su znatno osjetljivije jer ne posjeduju dovoljno enzima koji pretvaraju PAP natrag u paracetamol, čime dolazi do povišene koncentracije PAP-a. U usporedbi s hematotoksičnim učincima koji prevladavaju u mačaka, kod pasa prevladavaju hepatotoksični učinci (WALLACE i sur., 2002.; SELLON, 2006.; DALEFIELD, 2017.).

Oksidacijska oštećenja hepatocita dovode do degeneracije i nekroze (HJELLE i GRAUER, 1986.; DAHM i JONES, 1996.; TREINEN-MOSLEN, 2001.; WALLACE i sur., 2002.). N-acetil-p-benzokinonimin djeluje kao elektrofil, uzrokujući oštećenje tkiva stvaranjem kovalentnih veza s biološkim makromolekulama (SAVIDES i OEHME, 1985.; HJELLE i GRAUER, 1986.; JONES i sur., 1993.; DAHM i JONES, 1996.; STURGILL i LAMBERT, 1997.; VILLAR i sur., 1998.; ZIMMERMAN, 1999.; TREINEN-MOSLEN, 2001.).

BISCHOFF i MUKAI (2012.) navode kako bi mitohondriji mogli biti glavni cilj N-acetil-p-benzokinoniminu, za koji se smatra da mijenja funkcionalni integritet mitohondrija, vežući se na adeninske nukleotide. NAPQI interferira s ostacima cisteina na mitohondrijskim proteinima, što dovodi do disfunkcije mitohondrija i trošenja ATP-a (KHAYYAT i sur., 2016.). Također, BISCHOFF (2018.) tvrdi kako se NAPQI veže na membranske proteine koji reguliraju homeostazu kalcija te na taj način povećava unutarstanične koncentracije kalcija. Proizvodnja aniona superoksida uzrokuje peroksidativna oštećenja tijekom prve faze biotransformacije paracetamola, što nadalje uzrokuje oksidacijski stres u stanici, posebno nakon što se glutation istroši (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Oštećenje endotela je vjerojatni uzrok kliničkih znakova poput edema glave i ekstremiteta, kao i krvarenja. Čimbenici koji pojačavaju toksične učinke paracetamola uključuju i trošenje glutationa zbog posta (TREINEN-MOSLEN, 2001.). Mlade životinje su ponekad manje osjetljive na otrovanje paracetamolom nego zrele životinje. Smatra se da je to posljedica nerazvijenog oksidativnog sustava i brže sinteze glutationa.

2.1.1.4. ZNAKOVI OTROVANJA

Klinički znakovi otrovanja paracetamolom posljedica su toksičnih učinaka na eritrocite i hepatocite. Klinička methemoglobinemija najčešći je problem kod mačaka i pasa. Centrilobularna jetrena nekroza češća je kod pasa.

Klinički znakovi kod mačaka se obično javljaju u roku od nekoliko sati nakon izlaganja paracetamolu. Zabilježena je anoreksija i povraćanje kod 35% izloženih mačaka, a hipersalivacija je zabilježena u 24% mačaka, a javlja se najčešće u roku od 2 sata nakon izlaganja (SAVIDES i OEHME, 1985.). Zabilježena je i dijareja u 18% mačaka, dok se depresija javlja u roku od 3 sata i zabilježena je u 76 % (BISCHOFF i MUKAI, 2012; BISCHOFF, 2018.). WEBB i sur. (2003.) navode pojavu depresije, anoreksije, hipersalivacije i povraćanja nakon ingestije 10 mg paracetamola/kg. Navedena klinička slika se javlja nakon 24 sata od ingestije, međutim moguća je pojava i već nakon 4 sata. Methemoglobinemija se javlja unutar 4 sata nakon ingestije paracetamola i ovisi o dozi. Mačke kojima je dana doza od 60 mg/kg paracetamola imale su 21,7% hemoglobina pretvorenog u methemoglobin, a koncentracija methemoglobina u mačaka 120 mg/kg paracetamola bila je 45,5% (HJELLE i GRAUER, 1986.). U izvještaju o slučajevima otrovanja mačaka ARONSONA i DROBATZA (1996.), 59% mačaka imale su blijedu ili tamnu sluznicu i respiratorne tegobe, u 12% bila je prisutna koma i pojava smeđe krvi, a u 18% tahikardija. Otrovane mačke su bile slabe i depresivne (HJELLE i GRAUER, 1986.; JONES i sur., 1992.; ALLEN, 2003.).

Unutar 48 sati od izlaganja opisane su hemoliza, anemija, ikterus i pigmenturija. Edem lica i prednjih ekstremiteta su jako česti te se javljaju u roku od 24 do 72 sata (GRAVE i BOAG, 2010.) Smatra se da je ovo posljedica povećane propusnosti krvnih žila i vaskulitisa. Smrt kod mačaka obično nastaje zbog methemoglobinemije, ali može doći i do letalnog zatajenja jetre. Nekroza jetre je najčešće povezana s visokim dozama lijeka, osobito kod muških mačaka.

Psi često povraćaju ubrzo nakon ingestije visokih doza paracetamola što može zaštititi životinju od otrovanja (SCHLESINGER, 1995.). Teži klinički znakovi kod pasa se obično pripisuju nekrozi jetre (HJELLE i GRAUER, 1986.; SCHLESINGER, 1995.; SELLON, 2006.; STEWART i sur., 2016.; PAPICH, 2016.; DALEFIELD, 2017.). Klinički znakovi počinju u roku od 36 sati nakon ingestije, a uključuju mučninu**,** povraćanje, anoreksiju, abdominalnu bol i depresiju. Također su zabilježene tahikardija i tahipneja. Blagi se slučajevi obično oporavljaju idućih dva do tri dana, ali teški slučajevi napreduju do ikterusa i smrti, obično unutar četiri dana (MURPHY, 1994.; SELLON, 2006.). Methemoglobinemija se također javlja i kod pasa nakon ingestije visokih doza paracetamola, i vjerojatnije je da će uzrokovati smrt nego što bi zatajenje

jetre. Methemoglobinemija obično se javlja unutar 12 sati od ingestije, ali kod nekih pasa tek nakon 48 sati. Peroralno unesen paracetamol u dozi od 200 mg/kg pretvorio je 18,8% hemoglobina u methemoglobin, dok je u dozi od 500 mg/kg proizveo 51,5% methemoglobinemije (HJELLE i GRAUER, 1986.). Zabilježeni su znakovi cijanoze, smeđe krvi, letargije i apatije (SCHLESINGER, 1995.; WALLACE i sur., 2002.; MACNAUGHTON, 2003.; STEWART i sur. 2016.), kao i hemolize, anemije, ikterusa i šoka. Osim edema lica i prednjih ekstremiteta, vidljiv je i suhi keratokonjuktivitis (SINCLAIR i sur. 2006.; STEWART i sur. 2016.) te edem konjuktiva i trećeg očnog kapka (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Sedam slučajeva (dva psa i pet mačaka) s methemoglobinemijom posljedično su razvili hepatotoksičnost, dok kod ostala 42 slučaja uz pojavu hepatotoksičnosti nije zabilježena pojava methemoglobinemije (HAWKINS i SUTTON, 2009.).

2.1.1.5. BIOKEMIJSKE PRETRAGE

Od promjena u krvi kod otrovanja paracetamolom najčešće se javljaju methemoglobinemija, hemoliza, hemoglobinurija, hemolitička anemija, metabolička acidoza, hemoglobinemija i hiperbilirubinemija. Sva krv izložena zraku izgleda smeđe zbog boje pigmenta methemoglobina. Heinzova tjelešca u mačaka i pasa vidljiva su na krvnom razmazu obojenom metilenskim modrilom. Heinzova tjelešca javljaju se tri dana nakon ingestije (WEBB i sur., 2003.). Osim Heinzovih tjelešaca, STEWART i sur. (2016.) uočavaju i prisutnost (eng. *ghost cells*) povećanih, epitelnih stanica s eozinofilnom citoplazmom bez jezgre te eritrocita s jezgrom, ekscentrocita i retikulocita. Anemija se pojavi u 75% otrovanih mačaka (ARONSON i DROBATZ, 1996.). Hiperbilirubinemija 48 sati nakon ingestije paracetamola prijavljena je i u pasa s hemolizom (SCHLESINGER, 1995.; SELLON, 2006.).

Povećana koncentracija alanin aminotransferaze (ALT) kod pasa direktna je posljedica toksičnog oštećenja jetre. Utvrđene su i povećane vrijednosti aspartat-aminotransaminaze (AST) i alkalne fosfataze (ALP). Dokazi teškog oštećenja jetre uključuju povišeno protrombinsko vrijeme (PT) i djelomično tromboplastinsko vrijeme (PTT), uz progresivno smanjivanje koncentracije albumina u serumu (SELLON, 2006.). Četrdeset i jedan posto mačaka je imalo hipokolesterolemiju, a 12% ih je imalo hipoalbuminemiju (ARONSON i DROBATZ, 1996.).

2.1.1.6. DIJAGNOZA I TERAPIJA

Dijagnoza otrovanja paracetamolom se obično temelji na anamnezi, pri tome su najbitnije informacije o izloženosti i odgovarajućim kliničkim simptomima. Iako se krvna plazma, serum i urin mogu testirati na prisutnost paracetamola, rezultati obično nisu dostupni satima ili danima, a

otrovanje paracetamolom predstavlja hitno stanje, dakle liječenje treba započeti odmah. Ako nakon ingestije nije prošlo više od 6 sati, za sprječavanje otrovanja mogu se provesti dekontaminacijske mjere kako bi se spriječila daljnja resorpcija. Emetici se mogu upotrijebiti u hitnom stanju tijekom nekoliko sati od ingestije. Međutim, ako su konzumirane velike količine paracetamola, prikladnije će biti ispiranje želuca pod anestezijom. Kako bi se spriječila daljnja resorpcija, daje se aktivni ugljen i purgativ kao što je sorbitol. GRAVE i BOAG (2010.) navode dozu aktivnog ugljena za mačke od 2 do 5 mg/kg peroralno (p.o.), što se pak može dati razrijeđeno s vodom pa se koristi 1 g na 5 ml vode. Sorbitol se daje u dozi od 3 mg/kg ili 1 do 2 ml/kg, 70%-tne otopine, p.o.

Cilj antidotske terapije je nadomjestiti zalihe glutationa, poboljšati biotransformaciju te obratiti pozornost na kliničke znakove vezane uz methemoglobinemiju.

Antidotska terapija mora se započeti što je prije moguće, a ona uključuje upotrebu sulfata koji se koriste za vezanje aktivnih metabolita i pojačavanje proizvodnje glutationa. Raspoloživo je nekoliko različitih opcija kao što su N-acetilcistein, S-adenozil metionin i natrijev sulfat. Metionin i acetilcistein proizvode prekursore glutationa te obnavljanjem koncentracije glutationa posljedično se odvija dvostruki proces za smanjenje i ublažavanje toksičnosti (BATES i sur., 2015.). Prvenstveno, nastavkom kontinuirane i neometane biotransformacije paracetamola oksidacijom, nastat će neaktivni produkti, koji su netoksični. Također, nadoknadom glutationa dolazi do korekcije nastalih hematoloških promjena.

Terapija N-acetilcisteinom (NAC) je najzastupljeniji tretman za otrovanje paracetamolom. Uz to, antioksidanti se mogu koristiti za smanjenje methemoglobina. N-acetilcistein izvor je sulfhidrilnih skupina koji se koristi za fazu II konjugacije sulfata ili za produkciju glutationa (HJELLE i GRAUER, 1986.; SAVIDES i OEHME, 1985.; VILLAR i sur., 1998.). N-acetilcistein hidrolizira se u L-cistein pomoću enzima deacetilaze i oksidira se u jetri do anorganskog sulfata. Korištenje N-acetilcisteina potiče sulfatnu konjugaciju paracetamolskih metabolita u mačaka. N-acetilcistein smanjuje poluvrijeme raspada methemoglobina u krvi mačaka sa više od 10 sati na 5 sati te time spriječava pojavu anemije. Terapija N-acetilcisteinom treba se započeti u slučaju bilo koje sumnje na otrovanje paracetamolom. Ovaj tretman je najučinkovitiji unutar 8 sati od izlaganja lijeku. Međutim, i liječenje u roku od 24 sata smanjuje smrtnost, premda se često događa oštećenje jetre. N-acetilcistein postoji u obliku 10% i 20%-tnih otopina. Dvadeset postotna otopina se razrijedi u omjeru 1:1 u fiziološkoj otopini ili 5 do 10%-tnoj otopini dekstroze (MACNAUGHTON, 2003.; PLUMB, 2005.; SELLON, 2006.; PLUMB, 2015.). Početna doza od 140 mg/kg daje se intravenski (i.v.), polako. Doza od 70 mg N-

acetilcisteina/kg treba se aplicirati i.v. ili p.o., svakih 6 sati, tijekom 2 dana. Ipak, peroralna upotreba ima česte nuspojave, kao što su mučnina i povraćanje. Korištenje 5 % NAC-a može dovest do pojave erozija usne šupljine i jednjaka (SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.). STEWART i sur. (2016.) tvrde kako je korištenje derivata N-acetilcistein amida koji ima veću bioraspoloživost, u eksperimentalnim liječenjima pokazalo dobre rezultate.

S-adenozin metionin (SAMe) je još jedan potencijalni izvor sulfata u liječenju otrovanja paracetamolom kod pasa i mačaka. Zabilježena je smanjena hemoliza i općenito ukupno poboljšanje u liječenih pasa. WALLACE i sur. (2002.) bilježe uspješno korištenje SAMe-a u svrhu liječenja hepatotoksičnosti kod pasa koja se pojavila 48 sati nakon uzimanja paracetamola. WEBB i sur. (2003.) također potvrđuju uspješnost liječenja hematoloških poremećaja SAMe-om, prilikom eksperimentalnog istraživanja otrovanja paracetamolom kod mačaka.

Psi trebaju dobiti 40 mg/kg p.o. kao prvu dozu i 20 mg/kg dnevno tijekom idućih sedam do devet dana. Preporučeni protokoli za mačke su 180 mg SAMe/kg p.o., svakih 12 sati, tijekom tri dana, a 90 mg SAMe/kg p.o., svakih 12 sati, tijekom 14 dana (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; DALEFIELD, 2017.; BISCHOFF, 2018.).

U liječenju otrovanja paracetamolom može se koristiti natrijev sulfat. Dokazano je da smanjuje poluvrijeme eliminacije paracetamola u plazmi kod mačaka i povećava količinu izlučenu u obliku sulfatnog konjugata, dakle djelovanje je slično N-acetilcisteinu (SAVIDES i OEHME, 1985.). Koncentracija methemoglobina je smanjena, a koncentracija glutationa oporavljala se brže nego kod neliječenih mačaka (VILLAR i sur., 1998.). Preporučen protokol primjene natrijevog sulfata je u obliku 1,6%-tne otopine, u dozi od 50 mg/kg i.v., svakih 4 sata, u šest tretmana (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; DALEFIELD, 2017.; BISCHOFF, 2018.).

Iako nisu standardna antidotska terapija, za redukciju methemoglobina u hemoglobin uobičajeno se koriste askorbinska kiselina i metilensko modrilo. BATES i sur. (2015.) navode da askorbinska kiselina ima redukcijska svojstva te uzrokuje neenzimsko smanjenje methemoglobina, iako sporije djeluje. Osim što konvertira methemoglobin u hemoglobin, također eliminira NAPQI prije nego se veže na proteine. Askorbinska kiselina daje se u dozi od 30 mg/kg p.o., svakih 6 sati, tijekom šest ili sedam dana (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; DALEFIELD, 2017.; BISCHOFF, 2018.). Prilikom peroralne upotrebe može uzrokovati želučane smetnje. Metilensko modrilo ima brzo redukcijsko djelovanje, ali može izazvati i hemolitičku anemiju u mačaka. Ipak, uspješno je kada se koristi za kratkotrajno liječenje methemoglobinemije. Daje se u dozi od 1 mg/kg i.v., u obliku 1%-tne otopine, svakih 2 do 3 sata, tijekom 3 tretmana (DALEFIELD, 2017.). Ujedno, sigurno je za upotrebu ako se koristi

propisana doza (RUMBEIHA i OEHME, 1992.). Upotrebu metilenskog modrila istodobno s N-acetilcisteinom u mačaka treba izbjegavati. Najnovija istraživanja preporučuju upotrebu silimarina (biljke Sikavice) kao zaštitno sredstvo u slučaju hepatotoksičnosti. Preporučeni protokol u roku od 48 sati nakon ingestije je u dozi od 20 do 50 mg/kg/dnevno p.o., tijekom nekoliko tjedana (KHAN, 2018.).

Potporna i simptomatska terapija otrovanja paracetamolom uključuje davanje kisika životinji s methemoglobinemijom. Transfuzija krvi ili nadomiještanje hemoglobina je potrebno u slučajevima teške anemije (MURPHY, 1994.; SELLON, 2006.). Tekućinska terapija se koristi kako bi se poboljšala hidratacija, uspostavila ravnoteža elektrolita i pH vrijednost. Cimetidin se preporučuje za inhibiciju metabolizma paracetamola inhibicijom enzima citokroma P450, pri tome su doze potrebne za inhibiciju enzima veće od doza koje se rutinski koriste (SELLON, 2006.). Ujedno, ne preporučuje se davati ga mačkama, jer se smatra da povećava koncentraciju PAP-a, koji je odgovoran za pojavu methemoglobinemije.

Vrijeme koje protekne između izlaganja i liječenja čini se da je, ako ne i najvažnije, vrlo važno za prognozu otrovanja tj. procjenu mogućnosti preživljavanja. Većina mačaka koje su preživjele bile su liječene u roku od 14 sati od izlaganja, mada jedna životinja nije bila liječena čak 24 sata. Većina mačaka koje su liječene 17 ili više sati nakon izlaganja uginulo je. Nije zabilježena razlika u dozi paracetamola između skupine mačaka koje su uginule i kod onih koje su preživjele. Stopa preživljavanja kod pasa se umanjuje ako nisu tretirani u roku od 72 sata (SELLON, 2006.). Životinje koje su bile liječene i preživjele, obično se oporave unutar 48 sati, a bile su hospitalizirane tri dana (ARONSON i DROBATZ, 1996.).

Tablica 1. Antidotska terapija prilikom otrovanja paracetamolom (TREPANIER, 2013.; KHAN, 2018.)

ANTIDOTSKA TERAPIJA	NAČIN PRIMJENE	DOZE
N-acetilcistein (NAC) (10 – 20 % otopina)	p.o., s.c	140 mg/kg i.v.; zatim 70 mg/kg p.o. svakih 6 sati tijekom 2 dana
SAMe	p.o.	40 mg/kg dnevno, zatim 20 mg/kg idućih 7 dana
Silimarin	p.o.	20-50 mg/kg/dnevno

2.1.1.7. POSTMORTALNE PROMJENE

Ikterus je čest nalaz zbog akutne hemolize ili kronične kolestaze. Kod pasa se javlja centrilobularna nekroza, a kod mačaka difuzna. Proliferacija žučnih kanala, vakuolarna degeneracija hepatocita i mononuklearni kolangitis zabilježeni su kod pasa s kroničnim oštećenjima jetre (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Potkožni edem se proteže od glave duž fascijalnih ravnina vrata i prsnog koša, dok se kod nekih mačaka i pasa može pojaviti i na području konjunktive (ALLEN, 2003.).

3.2. NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI

NSPUL su definirani kao „spojevi koji nisu steroidni i koji suzbijaju upalu“ (BOOTHE, 2001.). Ovi lijekovi imaju antitrombotičko djelovanje kada se uzimaju u malim dozama, ublažavaju manju bol i povišenu temperaturu pri umjerenim dozama te imaju protuupalno djelovanje pri korištenju većih doza (RUBIN i PAPICH, 1990; BOOTHE, 2001.). Nekolicina lijekova se obično nalazi u kombinaciji s antihistaminicima, i /ili dekongestivima u lijekovima za prehladu i alergije (SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.). Izvješće izloženosti NSPUL-u koje bilježi Američko društvo za prevenciju okrutnosti prema životinjama (ASPCA) i Američki centar za kontrolu otrovanja životinja (APCC) u razdoblju od 2010. do 2017. godine navodi 4,2 % slučajeva otrovanja životinja od svih ukupnih slučajeva.

Određeni lijekovi (npr. diklofenak, ibuprofen i naproksen) su relativno sigurni za ljude, međutim izazivaju ozbiljna otrovanja kod pasa. Otrovanje NSPUL-om može biti uzrokovano jednom velikom dozom ili višestrukim manjim dozama (ALBRETSEN, 2002.). Dijele se na temelju njihove strukture: u skupinu koja za funkcionalnu grupu ima karboksilnu kiselinu, koja uključuje derivate salicilne kiseline, derivate octene kiseline, fenamate ili derivate antranilne kiseline, derivate propionske kiseline i derivat aminonikotinske kiseline, te skupinu enola koja uključuje derivate pirazolona, oksikama i koksibe.

Tablica 2. Popis nesteroidnih protuupalnih lijekova (BISCHOFF, 2018.)

Funkcionalna grupa karboksilna kiselina	***Derivati salicilne kiseline***	Acetilsalicilna kiselina, Diflunisal, Salicilati
	Derivati octene kiseline	Etodolak, Indometacin, Sulindak, Tolmetin, Diklofenak
	Fenamati/derivati antranilne kiseline	Flufenamična kiselina, Meklofenamična kiselina, Mefenamična kiselina, Tolfenamična kiselina
	Derivati propionske kiseline	Karprofen, Ibuprofen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ketoprofen, Naproksen, Suprofen, Tiaprofenska kiselina, Flurbiprofen
	Derivati aminonikotinske kiseline	Fluniksin meglumin
Funkcionalna grupa enola	***Derivati pirazolona***	Azapropazon, Diprion, Izopirin, Oksifenbutazon, Fenilbutazon
	Derivati oksikama	Lornoksikam, Meloksikam, Piroksikam, Tenoksikam
	Koksibi	Celekoksib, Derakoksib, Firokoksib, Robenakoksib

Mehanizam djelovanja je sličan za sve lijekove u ovoj klasifikaciji. Međutim, podatci o toksičnosti i farmakokinetici znatno se razlikuju između različitih spojeva i vrsta životinja. Mačke, na primjer, osjetljivije su na otrovanja salicilatom od ostalih vrsta (RODER, 2004a), a psi su vrlo osjetljivi na ibuprofen (RUBIN i PAPICH, 1990.; DUNAYER, 2004.). Ne preporuča se primjena terapijskih doza od jedne vrste za drugu (LEES i sur., 1991.). Također, preporučene doze za ljudsku upotrebu ne bi trebale bit primjenjive pri određivanju doze za mačke i pse.

Tablica 3. Primjeri NSPUL-ova za ljudsku i veterinarsku upotrebu (TALCOTT i GWALTNEY-BRANT, 2013.; MCLEAN i KHAN, 2018.).

<table>
<tr><th>LIJEKOVI ZA VETERINARSKU UPOTREBU (PSI I MAČKE)</th><th>LIJEKOVI ZA LJUDSKU UPOTREBU</th></tr>
<tr><td>Karprofen, derakoksib, etodolak, firokoksib, meklofenamična kiselina, fenilbutazon, grapiprant</td><td rowspan="3">Celekoksib, diklofenak, diflunisal, etodolak, fenoprofen, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, ketorolak, meklofenamat, mefanamična kiselina, meloksikam, nabumeton, naproksen, oksaprozin, piroksikam, rofekoksib, salsalat, sulindak, tolmetin</td></tr>
<tr><td>Meloksikam (psi i mačke)</td></tr>
<tr><td>Robenakoksib i tepoksalin (mačke)</td></tr>
</table>

Pojedinačni čimbenici također utječu na osjetljivost na NSPUL-e. Mlade i starije životinje nemaju isti metabolički kapacitet kao odrasle, zrele životinje. Izlučivanje lijekova može biti usporeno kod životinja s lošom funkcijom jetre ili bubrega (LEES i sur., 1991.; ISAACS, 1996.; RODER, 2004a). Dehidracija i srčane bolesti smanjuju bubrežnu cirkulaciju, usporavajući time i izlučivanje lijekova. Upotreba NSPUL-a može prvobitne gastrointestinalne bolesti predisponirati do pojave ulkusa. Različiti lijekovi stupaju u interakciju s NSPUL-ovima te utječu na brzinu njihove eliminacije. Tako primjerice fenobarbitol kao induktor jetrenih enzima, ubrzava eliminaciju NSPUL-a, dok ju kloramfenikol i cimetidin kao inhibitori jetrenih enzima, usporavaju (BOOTHE, 1989.; LEES 1991.). NSPUL također utječu na bioraspoloživost drugih lijekova. Korištenjem ibuprofena smanjuje se bubrežni klirens uslijed istodobnog korištenja digoksina i lijekova na bazi litija. Diuretski učinci furosemida i bumetanida, posredovani prostaglandinima (PG), inhibirani su s NSPUL-om. Interakcije s lijekovima koji mijenjaju bubrežnu eliminaciju obično reagiraju kad se NSPUL mora natjecati s drugim slabim kiselinama za bubrežne tubulatorne sekretorne proteine (TALCOTT i GWALNTEY-BRANT, 2013.). Istodobna primjena aluminijskih ili magnezijevih antacida i/ili prisutnost hrane mogu odgoditi resorpciju NSPUL-a (MCLEAN i KHAN, 2018.). Iako prisutnost antacida može odgoditi resorpciju, ne utječe na totalnu količinu apsorbiranog lijeka. NSPUL mogu smanjiti učinkovitost inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE), primjerice kaptoprila. Korištenje više

NSPUL-ova ima aditivni učinak (VERBEECK, 1990.; LEES i sur., 1991.). Budući da su iznimno vezani za proteine, mogu potisnuti i zauzeti mjesta vezanja nekih drugih lijekova koji se također vežu za proteine, primjerice kortikosteroida. Također, pokazuju aditivni učinak kada se koriste s kortikosteroidima, pa kombinaciju te dvije skupine lijekova treba izbjegavati.

3.2.1. TOKSIČNOST

Zabilježene su velike razlike u stupnju otrovanja različitim NSPUL-ima kao i vrsne različitosti u osjetljivosti na NSPUL (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.; BISCHOFF, 2018.). Psi su osjetljiviji na otrovanje ibuprofenom i naproksenom od mnogih drugih vrsta (KORE, 1990.; MCKELLAR i sur., 1991.; ISAACS, 1996.). ASPCA APCC tijekom zadnjih 20 godina navodi ibuprofen kao najčešći lijek kod otrovanja pasa (TALCOTT i GWALTNEY-BRANT, 2013.). Čestom i dugotrajnom upotrebom ibuprofena velika je mogućnost pojave raznih nuspojava vezanih uz gastrointestinalni (GI) sustav te njegovu upotrebu kod pasa treba izbjegavati. Doze ibuprofena veće od 5 mg/kg povezane su s kliničkim simptomima otrovanja kod pasa (VILLAR i sur., 1998.; MCLEAN i KHAN, 2018.). Želučane lezije nastale su kod pasa kad je dana doza od 8 mg/kg/dan ibuprofena tijekom razdoblja od 30 dana, bilo da se radi o peroralnoj ili parenteralnoj primjeni, iako ponekad klinički znakovi nisu bili evidentni (MCKELLAR i sur., 1991.; GODSHALK i sur., 1992.; BOOTHE, 2001.; TALCOTT, 2006.; TALCOTT i GWALTNEY-BRANT, 2013.; MCLEAN i KHAN, 2018.). Jednokratne doze ibuprofena od 50 do 125 mg/kg povezane su s probavnim poremećajima (JACKSON i sur., 1991.; MURPHY, 1994.; TALCOTT, 2006.; TALCOTT i GWALTNEY-BRANT, 2013.; DALEFIELD, 2017.), dok je nastanak ulceracija zabilježen pri dozama većima od 50 mg/kg (TALCOTT i GWALTNEY-BRANT, 2013.). Melena je zabilježena kod serumskih koncentracija ibuprofena od 138 µg/ml (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Doze veće od 100 do 175 mg/kg povezane su sa zatajenjem bubrega, a doze više od 600 mg/kg su bile letalne (VILLAR i sur. 1998.; DUNAYER, 2004.; TALCOTT i GWALTNEY-BRANT, 2013.). Prilikom davanja ibuprofena u dozi iznad 400 mg/kg mogu se razviti ozbiljne neurološke disfunkcije i poremećaji (DUNAYER, 2004.; TALCOTT i GWALNTEY-BRANT, 2013.; MCLEAN i KHAN, 2018.). Doze veće od 300 mg/kg kod pasa, te 150 mg/kg kod mačaka izazvat će teška bubrežna oštećenja i nekroze (DALEFIELD, 2017.). Mačke tretirane s ibuprofenom u dozi od 50 mg/kg imale su gastrointestinalni nadražaj i krvarenje (KORE, 1990.; DALEFIELD, 2017.).

TAKATA i sur. (2012.) navode pojavu lezija tankog crijeva prilikom s.c. davanja ketoprofena u dozi od 2 mg/kg koje su se pokazale ozbiljnijima u odraslih mačaka nego u mačića. Kronična

upotreba fenilbutazona u dozi od 44 mg/kg/dan pokazala se letalnom za mačke (DALEFIELD, 2017.).

Otrovanje izazvano naproksenom javlja se kod pasa već pri dozi od 5 mg/kg/dan, a koncentracije u plazmi bile su > 50 µg/mL (DAEHLER, 1986.; RUBIN i PAPICH, 1990.; BOOTHE, 2001.). Nakon davanja doza većih od 25 mg/kg zabilježena su oštećenja bubrega (BISCHOFF, 2007.), dok doze veće od 50 mg naproksena/kg rezultiraju s oštećenjima SŽS-a (TALCOTT i GWALTNEY-BRANT, 2013.). Perforirajući čir javlja se kod psa koji je primao naproksen u dozama od 10 do 20 mg/kg dnevno, tijekom nekoliko tjedana (DAEHLER, 1986.). Doza naproksena od 15 mg/kg/dnevno pokazala se letalnom za neke pse (DAEHLER, 1986.; GFELLER i SANDON, 1991.; DALEFIELD, 2017.).

3.2.2. TOKSIKOKINETIKA

NSPUL su male, slabo kisele molekule s pK_a vrijednosti manje od 4,5 i stoga se brzo apsorbiraju u želudcu (MAZUÉ i sur., 1982.; KORE, 1990.; RUBIN i PAPICH, 1990.; VERBEECK, 1990.; ISAACS, 1996.; BOOTHE, 2001.; TALCOTT i GWALTNEY-BRANT, 2013.; MCLEAN i KHAN, 2018.). Vežu se za plazmatske bjelančevine i preko > 90% (BURKE i sur., 2005.). Vršnu koncentraciju u plazmi dosežu unutar 2 do 4 sata nakon peroralnog davanja (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; TALCOTT i GWALTNEY-BRANT, 2013.; MCLEAN i KHAN, 2018.; BISCHOFF, 2018.).

Zbog različite kemijske strukture postoje razlike u raspodjeli koje dovode do razlika u bioraspoloživosti. NSPUL imaju dobru bioraspoloživost, te tako primjerice ibuprofen ima 60 do 80%-tnu bioraspoloživost, a naproksen je 68 do 100% bioraspoloživ u pasa (MCKELLAR i sur., 1991.; BOOTHE, 2001.). Koncentracije u krvi gotovo su identične, neovisno o tome da li je primjena lijeka bila p.o. ili i.v. (RUNKEL i sur., 1972.). Distribucija NSPUL-a varijabilna je između pojedinih lijekova i životinjskih vrsta. Isključivo zbog toga jer su vezani za proteine u cirkulaciji, uglavnom za albumine te imaju malen volumen distribucije (BRATER, 1988.; VERBEECK, 1990.; BOOTHE 2001.; TALCOTT, 2006.; TALCOTT i GWALTNEY-BRANT, 2013.; MCLEAN i KHAN, 2018.). Preostali nevezani udio distribuira se u izvanstaničnu tekućinu i odgovoran je za klinički učinak (BRATER, 1988.; KORE, 1990.; BOOTHE, 2001.; TALCOTT, 2006.; TALCOTT i GWALTNEY-BRANT, 2013.). Hipoalbuminemija ili kompeticija drugih lijekova za mjesto vezanja na proteinima dovodi do prolaznog povećanja nevezanog dijela NSPUL-a. Iako se nevezani dio lijeka uglavnom brzo izlučuje, klinički učinci su vidljivi. NSPUL-ovi su topivi u lipidima što im omogućava lakši prolazak kroz stanične membrane, te ih kiseli pH tkiva upale privlači u ciljno tkivo (TALCOTT i GWALTNEY-

BRANT, 2013.). Dakle, zbog liposolubilnosti dolazi do izravnog štetnog djelovanja na sluznicu probavnog sustava, zbog oštećenja epitelnih stanica i nakon peroralne i nakon parenteralne primjene. NSPUL-ovi nesmetano difundiraju u epitelne stanice želuca i crijeva gdje bivaju ionizirani (na njih se vežu dipolne molekule vode i smanjuju topljivost NSPUL-a u lipidima), tj. stanica ih „zarobljava“ („ionsko zarobljavanje“) (RANG i sur. 2006.; MCLEAN i KHAN, 2018.). Samim time visoke koncentracije i akumulacija NSPUL-a na navedenom mjestu pridonosi nastanku nuspojava.

Metabolizam NSPUL-a odvija se prvenstveno u jetri. Većina podliježe oksidaciji posredovanoj citokromom P450 kako bi se povećala topljivost u vodi. Izlučivanje lijekova ovisi o spoju i životinjskoj vrsti. Životinje mlađe od 6 tjedana i starije životinje obično metaboliziraju lijekove sporije (TALCOTT i GWALTNEY-BRANT, 2013.). Vezanjem za proteine u plazmi također se usporava izlučivanje. Klirens je dvofazan, s brzim početnim padom dok se lijek distribuira u tkiva, a zatim usporava za vrijeme biotransformacije i izlučivanja (LEES i sur., 1991.). Manje od 1% doze naproksena ili ketoprofena se izlučuje nepromijenjeno, a otprilike 1% dane doze ibuprofena se izlučuje urinom kao izvorni spoj (BRATER, 1988.). Izlučivanje mokraćom ovisi o pH-u i ima tendenciju biti brže u alkalnom urinu zbog „ionskog zarobljavanja“. Izlučivanje putem žuči važan je način izlučivanja za ibuprofen i naproksen kod pasa, taj način omogućuje resorpciju i ponovnu izloženost što je presudan čimbenik u patogenezi oštećenja probavnog sustava nastalih uslijed otrovanja NSPUL-om (TALCOTT i GWALTNEY-BRANT, 2013.). Navedeno izlučivanje putem žuči, djelomično objašnjava razliku u osjetljivosti ljudi i životinja na ibuprofen i ostale NSPUL-ove, odnosno točnije na nastanak oštećenja probavnog sustava. Polovina primjenjene doze naproksena kod psa se eliminira se putem žuči (RUNKEL i sur., 1972.). Lijekovi koji se izlučuju putem žuči, kao što su ibuprofen i naproksen, ali i indometacin, piroksikam, fluniksin, fenilbutazon, sulindak, tolfenamska kiselina, flufenaminska kiselina, meklofenamična kiselina i diklofenak, podliježu enterohepatičkoj cirkulaciji kod pasa. To produžava poluvrijeme eliminacije u plazmi i vjerojatno je uzrok povećane osjetljivosti pasa na ove lijekove. Poluvrijeme eliminacije u plazmi ibuprofena iznosi 2,5 do 6 sati kod pasa i mačaka (TALCOTT i GWALTNEY-BRANT, 2013.). Poluvrijeme eliminacije naproksena u plazmi je 35 sati kod pasmine pasa beagle (RUNKEL i sur., 1972.) te 74 sata u križanih pasmina pasa (ISAACS, 1996.; SCHELL i GWALTNEY-BRANT, 2013.). Poznato je kako se karprofen kod mačaka znatno sporije izlučuje nego kod psa (STEAGALL, 2020.). Eliminacija fenilbutazona u pasa odvija se po kinetici nultog reda (LEES i sur., 1991.).

3.2.3. MEHANIZAM TOKSIČNOG DJELOVANJA

Osnovni mehanizam djelovanja NSPUL-a je inhibicija enzima ciklooksigenaze (COX). Ti se enzimi nalaze u svim stanicama osim u zrelim eritrocitima (KORE, 1990.; BOOTHE, 2001.) te kataliziraju tvorbu prostaglandima i tromboksana. Naime, NSPUL reverzibilno inhibiraju sintezu prostaglandina blokirajući prvenstveno arahidonsku kiselinu, odnosno njenu pretvorbu u različite prostaglandine, putem inhibicije COX-a (SCHELL i GWALTNEY-BRANT, 2013.; TALCOTT i GWALTNEY-BRANT, 2013.).

Arahidonska kiselina je nezasićena, masna kiselina s 20 ugljika te se oslobađa iz stanične membrane pomoću fosfolipaze A2 i fosfolipaze C kada je stanica oštećena (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Iako je i arahidonska kiselina aktivan spoj, ona se metabolizira na dva načina: pomoću COX-a, što dovodi do stvaranja eikozanoida ili pomoću lipoksigenaze, kojim se stvaraju leukotrieni. Oksidacijom arahidonske kiseline pomoću ciklooksigenaze i daljnjom razgradnjom pomoću drugih enzima dolazi do proizvodnje raznih prostaglandina (PG) i oslobađanja slobodnih radikala kisika (LEES i sur., 1991.; BOYTON i sur., 1998.). Prostaglandini su nezasićene masne kiseline s 20 ugljikovih atoma i nalaze se u fosfolipidima tkivnih stanica. Sintetiziraju se iz esencijalnih masnih kiselina poput linolne i linolenske kiseline. Najvažniji prekursor sinteze PG-a je arahidonska kiselina (AA). Sinteza PG-a započinje unutar stanice cijepanjem AA od membranskih fosfolipida djelovanjem stanične fosfolipaze te se oslobađa u citoplazmu. Sintezi PG prethodi oštećenje membrane zbog traume, infekcije, upale odnosno vrućice ili agregacije trombocita (MCLEAN i KHAN, 2018.). PG-i su poznati kao „lokalni hormoni“ jer djeluju na ciljne stanice u neposrednoj blizini mjesta sinteze (MCLEAN i KHAN, 2018.). Proizvode se u malim količinama, imaju kratko vrijeme poluraspada (par sekundi do par minuta), ne skladište se u značajnim količinama i prisutni su po cijelom organizmu.

U prostagladine spadaju PGH_2, PGE_2, PGI_2 i $PGF_2\alpha$. PGE_2 i PGI_2 imaju slično djelovanje, iako PGI_2 ima kraće trajanje. PGE_2 izlučuje gastrointestinalna sluznica, a uzrokuje opuštanje glatkih mišića i vazodilataciju, što pojačava dotok krvi u bubrege i želučanu sluznicu te povećava vaskularnu propusnost (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Sudjeluje u inhibiciji proizvodnje želučane kiseline i produkcije pepsina, kao i u sintezi želučane sluzi te popravljanju i obnavljanju želučanog epitela (COLLINS i TYLER, 1985.; BOYNTON i sur., 1988.; WALLACE i sur., 1990.). PGE_2 se nalazi također i u upalnom eksudatu te pojačava odgovor na bol zbog bradikinina i histamina, a PGI_2 inhibira agregaciju trombocita. PGI_2 se proizvodi u kori bubrega, dok se PGE_2 proizvodi u meduli bubrega (FORRESTER, 1999.). PGE_2 i prostaciklini

sudjeluju u hiperalgeziji i vazodilataciji, te tako doprinose nastanku eritema, otekline i boli tijekom upale (JOHNSTON i FOX, 1996.). NSPUL inhibira aktivnost COX-a u trombocitima. COX je neophodan za stvaranje tromboksana, koji djeluje kao vazokonstriktor i stimulator agregacije trombocita. Inhibicijom sinteze prostaglandina dolazi do smanjenja sposobnosti obrane GI sluznice. Smanjuje se sposobnost sluznice da luči mukozne glikoproteine i bikarbonate te također utječe na protok krvi, obnovu epitelnih stanica i imunocitnu funkciju sluznice što direktno smanjuje odgovor na upalu. Poremećaj cirkulacije sluznice uslijed gubitka aktivnosti PG-a dovodi do hipoksije sluznice i tromboze. Također inhibicija PG-a rezultira spriječavanjem inhibicije sekrecije gastrina (PGE_2), klorovodične kiseline (PGE_2 i PGI_1) (CHAMPION i sur., 1997.; WALLACE, 1997.) i pepsina (PGE_2). NSPUL se vežu na aktivno mjesto COX-a, uzrokujući njihovu kompetitivnu inhibiciju, iako se acetilsalicilna kiselina veže za trombocitnu COX ireverzibilno (RUBIN i PAPICH, 1990.).

Postoje tri oblika, odnosno izoforme COX-a, neselektivni COX_1 i selektivni COX_2 te novootkriveni COX_3. COX_1 se nalazi u gotovo svim tkivima, uključujući gastrointestinalni trakt, trombocite, endotel i bubrege, a kontinuirano se proizvodi i sudjeluje u održavanju tkivne homeostaze. Kroz biosintezu PG-a, COX sudjeluje u održavanju fizioloških funkcija poput vaskularne homeostaze putem proizvodnje tromboksana i prostaciklina, zatim kao protektivno sredstvo sluznice probavnog sustava putem sekrecije i stvaranjem bikarbonata te u renalnoj perfuziji (osobito kod hipotenzije) (MONTEIRO i STEAGALL, 2019.). Većina neželjenih učinaka povezanih s upotrebom NSPUL-a posljedica je inhibicije COX_1.

Gubitkom vazodilatativnih djelovanja PGE_2 i PGI_2 u bubrezima te inhibicijom COX_1 dolazi do hipoksičnog oštećenja bubrega (RUBIN i PAPICH, 1990.; ISAACS, 1996.). Proizvodnja PG-a u bubrezima je relativno mala, stoga je oštećenje bubrega češće povezano s kroničnom primjenom NSPUL-a (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Dokazano je da male doze NSPUL-a uzrokuju degeneraciju medularnih intersticijskih stanica i kasnije oštećenje vaskularnog endotela, što dovodi do mikrovaskularne tromboze i hipoksije. PGE_2 i PGI_1 fiziološki djeluju kao vazodilatatori te reguliraju protok krvi u bubrezima. Tijekom razdoblja smanjene perfuzije bubrega, uzrokuju aferentnu arteriolarnu dilataciju, što zauzvrat pomaže u održavanju bubrežnog krvotoka, suzbijajući učinak sistemskih vazokonstriktora poput vazopresina, angiotenzina i noradrenalina (RUBIN, 1986.; FORRESTER, 1999.). Tako primjerice tijekom razdoblja dehidracije, anestezije, krvarenja, zatajenja srca, bolesti bubrega i jetre se oslobađaju cirkulirajući vazokonstriktori kako bi sudjelovali u funkcioniranju krvnog tlaka, no to šteti krvotoku organa. U ovim uvjetima bubreg je iznimno ovisan o vazodilatacijskim učincima PG-a zbog održavanja bubrežnog krvotoka i bubrežne filtracije. Tako korištenje

NSPUL-ova tijekom jednog od navedenih stanja može rezultirati ishemijom odnosno posljedičnim akutnim zatajenjem bubrega (JOHNSTON i FOX, 1996.; FORRESTER, 1999.). Ipak, najčešće promjene na bubrezima izazvane prekomjernim davanjem NSPUL-a su papilarna nekroza i intersticijski nefritis.

COX_2 proizvode makrofagi, fibroblasti, hondrociti, endotelne stanice i neke druge vrste stanica (RODER, 2004a). Ovaj enzim djeluje samo povremeno, a induciraju ga citokini u područjima upale (ISAACS, 1996.; RODER, 2004a; TALCOTT, 2006.; TALCOTT i GWALTNEY-BRANT, 2013.). Odgovoran je za proizvodnju upalnih medijatora (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.) te se primarno otpušta nakon oštećenja tkiva (MONTEIRO i STEAGALL, 2019.). Selektivna inhibicija ovog enzima ima antipiretički, analgetički i protuupalni učinak NSPUL-a bez nuspojava, za razliku od neselektivne inhibicije COX_1 čiji učinak direktno sudjeluje u nastanku neželjenih nuspojava u GI i bubrežnom sustavu (TALCOTT i GWALTNEY-BRANT, 2013.; MCLEAN I KHAN 2018.). Većina NSPUL-ova inhibira obje izoforme COX-a, ali nova klasa specifičnih COX_2 NSPUL-ova razvijena je kao sigurnija opcija. To su primjerice celekoksib, derakoksib, rofekoksib, diklofenak, etodolak, firokoksib, flosulid i meloksikam. Iako se mnogi NSPUL-i na tržištu nalaze kao specifični za određene oblike COX-a, TALCOTT i GWALTNEY-BRANT (2013.) ipak umanjuju važnost te specifičnosti prilikom otrovanja. Selektivnost COX-a vrsno je specifična, te je tako npr. meloksikam selektivan kod pasa, ali ne i kod mačaka (BERGH i BUDSBERG, 2005.). Zanimljivo je da je karprofen specifičan za COX_2 kod pasa, ali ne i kod ljudi (TALCOTT, 2006.).

Leukotrieni (LT) se također proizvode od arahidonske kiseline pomoću lipoksigenaza. 5-lipoksigenaza posreduje proizvodnji LTA4, koji se pretvara u LTB4, LTC4, LTD4, LTE4 i druge. LTB4 je važan kemoatraktant za neutrofile (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Razni LT-i uzrokuju vazokonstrikciju, bronhospazam i povećanu propusnost krvnih žila (BOYNTON i sur., 1988.; STRØM i THOMSEN, 1990.; LEES i sur., 1991.). Neki NSPUL-ovi inhibiraju lipoksigenazu, a također mogu inhibirati fosfodiesterazu. Fosfodiesteraza razgrađuje ciklički AMP (cAMP) te povećani unutarstanični cAMP može stabilizirati lizosomske membrane u polimorfonuklearnim leukocitima, inhibirajući oslobađanje upalnih produkata (KORE, 1990.). Kao slabe kiseline, NSPUL djeluju na želučanu sluznicu što dovodi do smanjene hidrofobnosti membrane, dopuštajući želučanoj kiselini da prodre do epitelnog sloja. Hidrofobnost membrane je iznimno važna jer djeluje kao najbitnija obrana od štetnog djelovanja kiselina. WALLACE i sur. (1997.) prethodno opisani postupak oštećenja želučanog epitela osim sa smanjenom sposobnošću hidrofobnosti, povezuju također i s fenomenom „ionskog zarobljavanja“ pri čemu se omogućuje akumulacija NSPUL-a u navedenim stanicama. Između ostalog, prianjanje

neutrofila uz endotel pridonosi nastanku lezija želučane sluznice zbog aktivacije neutrofila i slobodnih radikala kisika (JOHNSTON i FOX, 1996.). Zabilježena je i povećana adhezija neutrofila u kapilarama sluznice što pak može dovesti do nastanka tromba i opstrukcije kapilara.

NSPUL-ovi povremeno uzrokuju blaga i prolazna oštećenja jetre povezana s kolestazom i povećanjem koncentracije jetrenih enzima (BOYNTON i sur., 1988.; ISAACS, 1996.; RODER, 2004a). Mehanizam nastanka oštećenja jetre izazvano upotrebom NSPUL-a uključuje: stvaranje reaktivnih metabolita koji uzrokuju hepatocelularno oštećenje tako što se vežu na stanične makromolekule ili direktnim ometanjem funkcija organela, zatim, aktivaciju staničnih mehanizama apoptoze, haptenizaciju komponenata hepatocelularne membrane koja pak izaziva i oslobađanje makromolekula koje izazivaju imunološki odgovor (BESSONE, 2010.; STIRNIMANN i sur., 2010.).

Većina nuspojava NSPUL-a je povezan sa sustavnom inhibicijom produkcije PG-a, dok neki NSPUL-ovi imaju lokalne nuspojave (MCLEAN i KHAN, 2018.).

3.2.4. ZNAKOVI OTROVANJA

BISCHOFF (2018.) navodi veliki broj različitih kliničkih znakova otrovanja. Ipak, najčešće se javljaju razne smetnje u probavnom sustavu, najčešće proljev i povraćanje, uz melenu, kolitis, abdominalnu bol i ikterus. Između ostalog moguće su pojave bubrežne insuficijencije, letargije i smrti. No, najčešći klinički znakovi otrovanja NSPUL-a kod svih vrsta nastaju zbog nadražaja želučane sluznice i ulkusa. Klinički znakovi ne koreliraju uvijek s ozbiljnošću lezija, vjerojatno zbog analgetskog učinka NSPUL-a. Javljaju se povraćanje i hematemeza, zatim anoreksija, proljev, melena, abdominalna bol, kolike, hipertermija. Životinje sa želučanom perforacijom obično imaju distendirani trbuh zbog izljeva, uz pojavu dehidracije, povišene tjelesne temperature, kolapsa, blijedih sluznica i abdominalne boli (GODSHALK i sur., 1992.; TALCOTT, 2006.; TALCOTT i GWALNTEY-BRANT, 2013.). U teškim slučajevima uslijed gastrointestinalnih ulkusa nastaje endotoksemija, šok i septički peritonitis. Kod mačaka se često javljaju tahipneja i dispneja. Analgetska nefropatija zabilježena je kod pasa nakon primjene naproksena, te meloksikama kod mačaka (ISAACS, 1996.; BOOTHE, 2001.; DYER i sur., 2009.). Predisponirajući čimbenik je kronična primjena velikih doza. Klinički znakovi su vidljivi nakon 2 tjedna ili više mjeseci davanja lijeka. Ponekad je moguće i već nakon jednokratne primjene vrlo visokih doza, pri čemu se već nakon 2 do 6 sati nakon ingestije javljaju blaži klinički znakovi, a nakon 12 sati do 4 dana krvarenje u probavnom sustavu i ulceracije (SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.). Uz pojavu poliurije, polidipsije i dehidracije (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.; BISCHOFF, 2018.), javlja se i

letargija, hematurija te oligurija (SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.) kao i pojava ulceracije sluznice usne šupljine i uremičke kome (MAZUÉ i sur., 1982.). Hepatotoksičnost nije česta pri otrovanju NSPUL-om, iako je zabilježen slučaj prilikom otrovanja s naproksenom. Zabilježena je idiosinkratska reakcija na karprofen (ALBRETSEN, 2002.). U tom slučaju najčešći klinički znakovi uključuju anoreksiju i gubitak težine, povraćanje, letargiju, ikterus, ascites i koagulopatiju. Znakovi poremećaja SŽS-a uključuju depresiju, ataksiju, tremor, napadaj, stanje kome i hipotermiju (SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.; MCLEAN i KHAN 2018.). Produljena gestacija i teratogeneza su zabilježene tijekom eksperimentalnih istraživanja (LEES i sur., 1991.).

Tablica 4. Nuspojave korištenja NSPUL-a (ISAACS, 1996.)

Organski sustav	Nuspojava
Gastrointestinalni sustav	*smanjen apetit, povraćanje, hematemeza, abdominalna bol, dijareja, melena, površinske erozije, ulceracije, krvarenja, perforacije, upale, nastanak striktura, enteropatija s gubitkom proteina*
Mokraćni sustav	*smanjenje bubrežnog krvnog protoka, smanjena glomerularna filtracija, retencija tekućine i natrija, hiperkalemija, azotemija, akutna renalna insuficijencija, papilarna nekroza*
Jetra	*povećana koncentracija jetrenih enzima, ikterus*
Hemostatski sustav	*smanjena agregacija trombocita, produženo vrijeme krvarenja*
Hematopoetski sustav	*supresija koštane srži, aplastična anemija, hemolitična anemija, trombocitopenija, neutropenija, pancitopenija, methemoglobinemija*
SŽS	*depresija, konvulzije, komatozno stanje, promjene u ponašanju*
Imunološki sustav	*alergijske reakcije*

3.2.5. BIOKEMIJSKE PRETRAGE

Kod većine slučajeva gastroduodenalnog ulkusa kod pasa prisutna je normocitna, normokromna anemija s akutnim gubitkom krvi (STANTON i BRIGHT, 1989.; WALLACE i sur., 1990.;

TALCOTT i GWALNTEY-BRANT, 2013.). Uslijed GI krvarenja, vidljivo je povišenje koncentracije bijelih krvih stanica kao i segmentiranih neutrofila, no količina hematokrita je smanjena (SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.). U slučaju kroničnog krvarenja, uslijed nedostatka željeza javlja se mikrocitna hipokromna anemija (MAHAFFEY, 1986.; WEISER, 1995.; ROGERS, 1995.). Perakutno krvarenje je rijetko, a nastaje ako je mezenterijska krvna žila erodirana u području ulkusa. Takva bi komplikacija imala letalan ishod. Koncentracije albumina i globulina su smanjene. Javlja se trombocitopenija, slabija agregacija trombocita i produženo vrijeme krvarenja. Međutim ove promjene su reverzibilne te se javljaju samo dok je lijek i dalje prisutan u cirkulaciji. Biokemijska pretraga seruma krvi otkriva povećane vrijednosti ALT-a (SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.), AST-a, ALP-a i bilirubina (ALBRETSEN, 2002.; RODER, 2004a). Blagi, prolazni porast jetrenih enzima često se događa tijekom prvog tjedna primjene NSPUL-a. BUN, kreatinin, fosfor, kalcij i kalij uglavnom pokazuju povišene koncentracije. Životinje s oštećenjem bubrega uslijed korištenja NSPUL-a razvijaju izostenuriju, hematuriju, proteinuriju, ketonuriju i piuriju.

3.2.6. DIJAGNOZA I TERAPIJA

Dijagnoza otrovanja NSPUL-ovima često se temelji na kvalitetnoj anamnezi i kliničkoj slici. Testiranje krvnog seruma ili plazme na prisutnost NSPUL-a uobičajena je praksa u veterinarskim laboratorijima. Endoskopija je najuobičajeniji i najspecifičniji dijagnostički postupak za ulkuse probavnog sustava, iako se ponekad ulkus može ne uočiti odnosno ne bude lako vidljiv (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; TALCOTT i GWALNTEY-BRANT, 2013.; BISCHOFF, 2018.). Međutim, ako postoji perforacija, ne preporuča se korištenje barijevog sulfata kao kontrastnog sredstva, jer može izazvati značajno pogoršanje, pa i uginuće, te je poželjno koristiti kontrastno sredstvo topivo u vodi. Ulkusi se mogu dijagnosticirati pomoću ultrazvuka kod životinja kojima je prethodno dana voda putem želučane sonde. Time je lakše vidljivo zadebljanje želučane stijenke s gubitkom normalne strukture od pet slojeva, poremećen kontinuitet sluznice i prisutnost mjehurića plina. Ujedno, korištenjem ultrazvuka je vidiljivo i nakupljanje tekućine u abdomenu u slučaju peritonitisa odnosno perforacije. Stoga je korisna upotreba ultrazvuka i prilikom izvođenja paracenteze abdomena. Životinje na terapiji NSPUL-ovima trebaju se pomno nadzirati kako ne bi došlo do nuspojava. Pri tome se obraća pozornost na stav, apetit, hidrataciju, status elektrolita, koncentraciju urina, koncentraciju proteina u urinu, test dušika uree u krvi, vrijednosti kreatinina i jetrenih enzima (VILLAR i sur., 1998.; RODER, 2004a). Ukoliko su primjećeni znakovi nuspojava, preporuča se trenutno prekidanje terapije.

MCLEAN i KHAN (2018.) navode kako kod pacijenata bez prisutnih kliničkih simptoma koji su zaprimljeni nekoliko sati od ingestije NSPUL-ova je preporučljivo izazvati povraćanje korištenjem emetika poput 3 %-tnog vodikovog peroksida ili apomorfina. LEE (2013.) navodi primjere korištenja apomorfina, te se tako i.v. daje doza od 0,03 mg/kg, a intramuskularno (i.m.) 0,04 mg/kg. Isto tako kod mačaka preporučuju korištenje ksilazina kao i deksmedetomidina, no s upitnim stupnjem uspješnosti liječenja. Doza za ksilazin je 0,44 mg/kg i.m. (GRAVE i BOAG, 2010.; LEE, 2013.). Uz vodikov peroksid navode i upotrebu natrijevog karbonata. Doza za oboje bi trebala biti empirijska, tako primjerice za vodikov peroksid je od 1 do 5 ml/kg p.o., ali ne bi smjela prelaziti 10 ml. Nadasve, LEE (2013.) također upozorava kako vodikov peroksid nije dobar izbor za mačke zbog mogućeg nastanka hemoragijskog ezogafitisa i/ili gastritisa. Indukciju povraćanja tako treba pratiti primjena aktivnog ugljena u dozi od 1 do 3 g/kg p.o.. Ipak zbog enterohepatičke cirkulacije potrebno je davanje više doza (2 do 6) svakih 6 do 8 sati. Moguća je pojava hipernatrijemije vidljive u u obliku živčanih napadaja, drhtanja i ataksije, kao i aspiracije kod pacijenata kojima je dan aktivni ugljen (KORE, 1990.; DUNAYER, 2004.). No, povraćanje se treba kontrolirati s odgovarajućim antiemeticima (DUNAYER, 2004.) te MCLEAN i KHAN (2018). navode upotrebu maropitanta u dozi 1 mg/kg subkutano (s.c.) ili metoklopramida u dozi od 0,2 do 0,5 mg/kg i.m. ili s.c..

Za životinje koje su konzumirale velike količine lijeka, a još nisu pokazale kliničke simptome, preporučljivo je ispiranje želuca (KORE, 1990.). Također, emetici su preporučljivi kod ingestije velikih količina lijeka, iako su kontraindicirani kod životinjama sa supresijom SŽS-a. Aktivni ugljen i katartici daju se nakon ispiranja želuca ili primjerice u roku od 2-4 sata poslije ingestije (SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.; TALCOTT i GWALNTEY-BRANT, 2013.). Ponovno davanje aktivnog ugljena primjenjivo je iz različitih razloga: aktivni ugljen spriječava enterohepatičku cirkulaciju što je uzrok dugotrajnog poluvremena eliminacije ibuprofena i ostalih NSPUL-ova kod pasa. Međutim, BISCHOFF (2018.) naglašava kako se prilikom otrovanja s karprofenom, davanje višestrukih doza aktivnog ugljena ili u kombinaciji sa sorbitolom pokazalo lošijim izborom nego jednokratno davanje samo aktivnog ugljena. Naime, KOENIGSCHOF i sur. (2015.) utvrdili su kako je jedna doza aktivnog ugljena jednako učinkovita kao višestruke doze uz manje nuspojava. Iako sorbitol dodatno pospješuje eliminaciju, ne mijenja koncentracije lijeka u cirkulaciji. Također, ne preporuča se davati prilikom krvarenja u probavnom sustavu jer spriječava pravilno cijeljenje ulkusa (SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.).

Tekućinska terapija se koristi za ispravak dehidracije, hipotenzije, neravnoteže elektrolita i poboljšanja bubrežne perfuzije. VILLAR i sur. (1998.) preporučuju 0,9% fiziološke otopine ili

0,45% fiziološke otopine uz dodatak od 2,5% dekstroze u životinja s hipoglikemijom, u količini od 120 ml/kg/dnevno uz procjenjivanje hidratacijskog statusa tijekom 48 do 72-satnog razdoblja. Upotreba Ringer laktata može doprinijeti neravnoteži elektrolita i stoga ga treba koristiti s oprezom. Dok se u slučaju životinja s nefropatijom koristi tekućinska terapija duplo od doze održavanja (120ml/kg/dnevno) tijekom 48 do 96 sati, ovisno o dozi i vrsti NSPUL-a (DUNAYER, 2004.; MCLEAN i KHAN, 2018.). U slučaju moguće opasnosti od srčanog zatajenja uslijed viška kalija u krvi, potrebna je primjena 10 % otopine kalcijevog glukonata u dozi od 0,5 do 1,0 ml/kg i.v. putem (DALEFIELD, 2017.). Dopamin u dozi od 2,5 µg/kg/minuti (KORE, 1990.; MCLEAN i KHAN, 2018.) ili dobutamin u dozi 2,5 mg/kg/minuti povećavaju bubrežnu perfuziju (KORE, 1990.). Najčešće se daju ako se tekućinskom terapijom ne uspijeva ispraviti hipotenzija i/ili oligurija (DALEFIELD, 2017.). Diuretici mogu dovesti do dehidracije životinje i posljedično bubrežne hipoperfuzije te ih zbog toga treba izbjegavati (ALBRETSEN, 2002.). Soda bikarbona koristi se za liječenje acidoze (MURPHY, 1994.; RODER, 2004a). Alkalizacijom urina se sprječava „ionsko zarobljavanje“ NSPUL-a u urinu. Dakle, potrebno je smanjiti kiselost urina da bi se lijek što brže izlučio. Ipak, alkalinizacija mokraće se mora primjenjivati s oprezom kako bi se spriječio nastanak metaboličke alkaloze.

WALLACE i sur. (1997.) navode da je ispiranje želuca fiziološkom otopinom ili vodom preporučljivo u slučaju jakih i stalnih krvarenja u želucu, ali učinkovitost ovog liječenja je upitna pa je ipak kirurška intervencija često potrebna. Teška anemija zahtijeva transfuziju krvi. Indikacije za transfuziju su akutni gubitak krvi veći od 30% volumen krvi, hematokrit manji od 20%, koncentracija proteina plazme manja je 3,5 g/dl ili kontinuirani gubitak krvi (TALCOTT, 2006.; TALCOTT i GWALNTEY-BRANT, 2013.).

Protektanti sluznice probavnog sustava obično se koriste za sprječavanje ili liječenje želučanih ulkusa, pa se tako želučani pH mora održavati iznad 3 tijekom 18 do 20 sati dnevno za učinkovito izlječenje, a iznad 4 kod kritičnih pacijenata. Želučani pH iznad 4 inhibira fibrinolizu i aktivnost pepsina, a želučani pH bi trebao biti iznad 6 kako bi poticao agregaciju trombocita i spriječio otapanje ugrušaka. Stoga, uskraćivanje hrane pomaže pri smanjivanju lučenja želučane kiseline te smanjuje nagon za povraćanje.

Liječenje antacidima poput magnezijevog ili aluminijevog hidroksida je odgovarajuća opcija za životinje izložene niskim dozama NSPUL-a. Antacidi zahtijevaju davanje svaka 2 do 4 sata, a ponekad stvaraju promjene u konzistenciji fecesa (WALLACE i sur., 1990.).

Mizoprostol je dugodjelujući sintetički analog PGE_1. To je jedino sredstvo koje dosljedno sprečava i liječi ulkuse inducirane NSPUL-om na želucu i dvanaesniku (ISAACS, 1996.;

TALCOTT i GWALNTEY-BRANT, 2013.). Kada se daje istodobno s acetilsalicilnom kiselinom, mizoprostol spriječava nastanak ulkusa na želucu kod pasa (VILLAR i sur., 1998.). Psi kojima je davan istovremeno NSPUL i mizoprostol imali su smanjenu pojavu krvarenja u probavnom sustavu, povraćanja i pojavnost ulkusa na sluznici tijekom pregleda endoskopijom od pasa kojima je dan samo NSPUL. Prikladan je u svrhu profilakse prilikom kronične upotrebe NSPUL-a u rizičnih pacijenata. Ipak, pri velikim dozama može uzrokovati kontrakcije GI i urogenitalnih mišića što dovodi do pojave proljeva, grčeva i pobačaja, te je upotreba ovog sintetičkog prostaglandina kontraindicirana kod gravidnih životinja (CHAMPION i sur., 1997.; VILLAR i sur., 1998.; TOLBERT, 2020.). Preporučeni protokol za pse je 1 do 5 μg/kg mizoprostola p.o. svakih 8 sati (PLUMB, 2005., 2015.).

Inhibitori protonske pumpe sprječavaju izlučivanje želučane kiseline inhibiranjem H^+ / K^+-ATP-azne pumpe u parijetalnim stanicama želuca (WALAN i sur., 1989.; VILLAR i sur., 1998.). Najčešće se koristi omeprazol te nešto novije opcije poput pantoprazola, lansoprazola i esomeprazola. Omeprazol se koristi kod ljudi i pasa za liječenje ulkusa na želucu. Omeprazol ostaje biološki aktivan gotovo 24 sata i treba ga dati samo jednom dnevno. Ipak, TOLBERT (2020.) ne preporuča preventivno korištenje omeprazola prilikom korištenja NSPUL-a, osim ako nisu prisutni ostali rizični čimbenici za pojavu krvarenja u probavnom sustavu. PLUMB (2005., 2015.) navodi dozu za pse od 0,5 do 1,0 mg/kg p.o. te dozu za mačke 0,7 mg/kg. VILLAR i sur. (1998.) preporučuju trajanje liječenja tijekom 3 do 4 tjedna.

Sukralfat je aluminijska sol saharoznog sulfata. Djeluje pri kontaktu s izloženim proteinima na površini želučanog ulkusa, te stvara netopive komplekse s fibrinogenom i albuminom koji djeluju kao izravno zaštitno sredstvo za sluznicu. U prisutnosti želučane kiseline se razlaže na saharozu, sulfat i aluminijske soli te smanjuje kiselost. Sukralfat ima pet puta veći afinitet prema oštećenoj sluznici nego prema normalnoj (VILLAR i sur., 1998.; TOLBERT, 2020.). Uz to, adsorbira pepsin i žučne kiseline te može ometati resorpciju drugih lijekova. Jednako je učinkovit kao i cimetidin kod smanjenja boli i prilikom bržeg zarastanja ulkusa. Ukoliko nema hiperaciditeta želuca, sukralfat se može koristiti bez drugih lijekova (WALLACE i sur., 1990.). Ako se koristi u kombinaciji s cimetidinom, davanje lijeka treba biti postupno ili cimetidin treba biti davan parenteralnim putem. Sukralfat interferira s resorpcijom cimetidina iz probavnog sustava (WALLACE i sur., 1990.; TOLBERT, 2020.). Cimetidin se treba davati 1 sat prije obroka, te 2 sata prije ili poslije davanja sukralfata. Preporučeni protokol davanja sukralfata za pse težine 20 kg, svakih 8 sati je 1 gram po primjeni, a manjim psima se daje 0,5 g (MURPHY, 1994.; ALBRETSEN, 2002.; PLUMB, 2005., 2015.). Preporučeni protokol za mačke je od 0,25

do 0,5 g svakih 8 do 12 sati. TOLBERT (2020.) radije savjetuje upotrebu suspenzije ili 1 g tablete otopljene u 10 ml vode.

Antagonisti histaminskih receptora H2, uključujući cimetidin, ranitidin i famotidin, uspješno se koriste u liječenju želučanih ulkusa izazvanih NSPUL-om. Histamin stimulira želučane parijetalne stanice na lučenje vodikovih iona putem H^+ / K^+-ATPazne pumpe (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.) dakle potiče sekreciju želučane kiseline. Antagonisti histaminskih receptora H2 blokiraju samo histaminski učinak na parijetalne stanice, ali ipak uzrokuju značajnu inhibiciju izlučivanja želučane kiseline (BERSENES i sur., 2005.). Cimetidin se ipak najčešće koristi, jer se smatra da smanjuje probavne smetnje i izlučivanje želučane kiseline (BOULAY i sur., 1986.; ISAACS, 1996.). Cimetidin se nije pokazao učinkovitim pri kontinuiranoj uporabi NSPUL-a te nije prevenirao želučane ulkuse pri istodobnom korištenju s acetilsalicilnom kiselinom. Upotreba cimetidina je korisnija ako je primjena NSPUL-a završila te ako se koristi nakon ingestije jedne velike doze. Poznato je da cimetidin inhibira enzime citokroma P450 što bi moglo utjecati na smanjenje brzine metabolizma NSPUL-a (WALLACE i sur., 1990.; VERBEECK, 1990.; TALCOTT, 2006.). Preporučeni protokol psima i mačkama je doza od 5 do 10 mg/kg p.o., s.c. ili usporeno i.v. svakih 6 do 8 sati (VILLAR i sur., 1990.; PLUMB, 2005., 2015.). Ranitidin ne inhibira mikrosomske enzime kao cimetidin. Ipak, BERSENAS i sur. (2005.) su ustanovili da nema značajnog učinka na lučenje želučane kiseline kod pasa kojima je davan ranitidin. Ranitidin također smanjuje cirkulaciju krvi u želucu. Famotidin smanjuje izlučivanje želučane kiseline i povećava želučani pH, dok ranitidin ne. Preporučeni protokol za ranitidin za pse je u dozi od 0,5 do 2,0 mg/kg p.o., i.v. ili i.m. svakih 8 do 12 sati kod pasa, a kod mačaka 2,5 mg/kg i.v. ili 3,5 mg/kg p.o. svakih 12 sati (PLUMB, 2005., 2015.). Upotreba svih navedenih protektanata sluznice probavnog sustava trebala bi biti minimalno 7 do 14 dana (DUNAYER, 2004.), a VILLAR i sur. (1998.) preporučuju kontinuirano liječenje u trajanju od 3 pa čak i do 6 tjedana.

Simptome vezane uz poremećaje SŽS-a treba liječiti simptomatski, kod živčanih napadaja preporuča se upotreba diazepama te terapija kisikom i kontrola tjelesne temperature u slučaju kome (SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.). Diazepam se koristi u dozi od 0,25 do 0,5 mg/kg i.v.. Ukoliko ne postignemo željeni učinak, doza se može postepeno povećavati (LEE, 2013.). MCLEAN i KHAN (2018.) u slučaju pojave kome i stanja teške depresije koja se može javiti nakon ingestije doza ibuprofena većih od 400 mg/kg, navode upotrebu naloksona u dozi od 0,01 do 0,02 mg/kg i.v., 2-3 puta svakih 5 do 10 minuta.

Intravenska lipidna emulzija (ILE) je relativno nova metoda koja se koristi kao dodatak konvencionalnom liječenju otrovanja lijekovima (BATES i sur. 2015.). Tako se navodi upotreba i.v. putem u slučajevima otrovanja s lipofilnim lijekovima (BATES i sur. 2015.; CORTINOVIS i sur. (2015.). BOLFER i sur. (2014.) potvrđuju uspješnu upotrebu prilikom otrovanja pasa s ibuprofenom, a HERRINGTON i sur. (2015.) u slučaju otrovanja naproksenom. Bitno je naglasiti da je ILE prikladna samo za lipofilne lijekove s kratkim do umjerenim poluvremenom eliminacije. BATES i sur. (2015.) napominju kako mehanizam djelovanja nije do kraja razjašnjen, ali je prihvaćena ranija teorija koja se temelji na principu usisavanja lipida (takozvani „sink lipid“). Smatra se da lipidna komponentna iz emulzije u krvi djeluje na odvajanje i „zarobljavanje“ lipofilnih lijekova, čineći ih nedostupnima za ciljne receptore. GWALTNEY-BRANT i MEADOWS (2018.) ističu i aktualniju verziju mehanizma djelovanja, tzv. „lipid shuttle“, pri kojoj lipidna komponenta uklanja molekule određenih tvari, odnosno lijekova iz ciljnih tkiva i distribuira ih u tkiva gdje se mogu pohraniti (primjerice skeletne mišiće, masno tkivo), metabolizirati (jetra) i izlučiti (bubreg).

Iako su kao nuspojave uočeni pankreatitis, hiperlipidemija, ekstravazacija s lokalnom bolnom oteklinom (BATES i sur. 2015.) te nešto rijeđe moguće pojave reakcije hipersenzibilnosti, embolije masti, tromboflebitisa i mikrobiološke kontaminacije uslijed nestručnog rukovanja, ova se metoda smatra sigurnom opcijom liječenja (FERNANDEZ i sur. 2011.). BOLFER i sur. (2014.) navodi upotrebu ILE u slučaju otrovanja psa pri dozi > 1800 mg/kg. Pas je pola sata nakon dolaska u veterinarsku kliniku već bio u komatoznom stanju, no 3 sata nakon upotrebe ILE pokazuje blago poboljšanje, a 13 sati kasnije i povratak svijesti. Međutim, kao nuspojava zabilježena je koagulopatija. Pas se u potpunosti oporavio. HERRINGER i sur. (2014.) navode 3 slučaja trovanja s naproksenom pri dozama od 60 mg/kg do 200 mg/kg. Nakon upotrebe ILE, zabilježen je znatni pad koncentracije naproksena u cirkulaciji. Dva od tri psa su razvili blage nuspojave, jedan azotemiju, a drugi melenu. Sva tri psa uspješno su se oporavila.

Za većinu otrovanja, 10 %-tne ILE su uglavnom neučinkovite, te se obično koriste 20- i 30 %-tne otopine. Primjena i trajanje ILE se znatno razlikuje, no uglavnom se počinje upotrebom bolusa od 1,5 ml/kg 20 % otopine (GWALTNEY-BRANT i MEADOWS, 2018.; KHAN, 2018.).

Prognoza otrovanja NSPUL-om ovisi o primjenjenoj dozi, dužini i jačini kliničkih znakova i početku liječenja (TALCOTT, 2006., TALCOTT i GWALNTEY-BRANT, 2013.).

Tablica 5. Preporučena terapija za pse i mačke kod gastroduodenalnih lezija uzrokovanih prekomjernom primjenom NSPUL-a (PAPICH, 1995.)

Naziv lijeka	Doza
Cimetidin	10 mg/kg svakih 6-8 sati i.v., i.m., p.o. (kod slučajeva s bubrežnom insuficijencijom: 2.5 mg/kg svakih 12 sati i.v., p.o.)
Famotidin	0.5 mg/kg svakih 12-24 sata p.o.
Ranitidin	Psi: 2 mg/kg svakih 8 sati i.v., p.o. Mačke: 2.5 mg/kg svakih 12 sati i.v., 3.5 mg/kg svakih 12 sati p.o.
Omeprazol	Psi: 20 mg po psu ili 0.5-1 mg/kg p.o. jednom dnevno Mačke: 0.7-1 mg/kg p.o. jednom dnevno
Sukralfat	Psi: 0.5-1 g svakih 8-12 sati p.o. Mačke: 0.25 g svakih 8-12 sati p.o.
Mizoprostol	Psi: 2.5 µg /kg svakih 8 sati p.o.

3.2.7. POSTMORTALNE PROMJENE

Otrovanja NSPUL-om najčešće su povezana s pojavom lezija u probavnom sustavu kod domaćih životinja. Blaga oštećenja uključuju edem sluznice, nadražaje i petehije, koje napreduju do razvoja ulkusa. Najčešće se javljaju na gornjem dijelu probavnog sustava, a samo ponekad na debelom c3rijevu (SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.). Lokacija nastanka želučanog ulkusa kod pasa je promjenjiva. Perforacije se javljaju na želucu, tankom crijevu ili debelom crijevu. Prilikom oštećenja bubrega najčešće se javlja papilarna i tubularna nekroza (SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.; TALCOTT i GWALNTEY-BRANT, 2013.). Papilarna nekroza javlja se pri dugotrajnoj primjeni NSPUL-a (MAZUÉ i sur., 1982.; DALEFIELD, 2017.). Lezija je bilateralna, a papile su očvrsnule, žutozelene do narančaste boje te jasno ograđene demarkacijskom crtom krvarenja od medule. Lezija je najizraženija na polovima bubrega. Mikroskopski je vidljiva koagulativna nekroza s dilatacijom sabirnih kanala i Henleove petlje. Intersticijska fibroza proteže se kroz medulu i korteks u kroničnim slučajevima (GUNSON, 1983.). Ova lezija je vidljiva u gotovo svih domaćih životinja. Zabilježena je pojava intersticijskog nefritisa, s multifokalnim ili difuznim infiltratima limfocita, kao i vakuolarna degeneracija proksimalnih i distalnih tubula (KORE, 1990.). MAZUÉ i sur. (1982.) navode i pojavu tubularnog nefritisa s epitelnom nekrozom, a JONES i sur. (1992.) bilježe i pojavu akutne kortikalne nekroze. Uočena je nekroza limfoidnih tkiva kod pasa.

3.3. ACETILSALICILNA KISELINA I OSTALI SALICILATI

Ova skupina lijekova uključuje acetilsalicilnu kiselinu, natrijev salicilat, bizmutov subsalicilat i diflunisal. Salicilati su NSPUL lijekovi koji imaju karakteristike slične kao i prethodno opisani lijekovi. Međutim, imaju određena jedinstvena svojstva. Acetilsalicilna kiselina ima svojstvo antipiretika i antikoagulanta, a djeluje tako što inhibira aktivnost enzima ciklooksigenaze koji dovodi do stvaranja prostaglandina (MCLEAN i KHAN, 2018.). Bizmutov subsalicilat se koristi za liječenje i prevenciju diareje. Salicilatne masti se koriste kao protuupalno sredstvo prilikom pojave artritisa te imaju keratinolitički učinak u slučaju kožnih bolesti poput psorijaze (SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.). Nakon lokalne upotrebe dolazi do resorpcije kroz kožu i do nastanka otrovanja. Metil salicilat je jedan od derivata salicilne kiseline, točnije prirodni ester kojeg proizvode zimzelene biljke. Nalazi se u eteričnim uljima i sladilima za bombone (primjerice mentol) te sadrži otprilike 98 % metilnog salicilata. Između ostalog, salicilati se nalaze i u pastama za zube, kremama za sunčanje i proizvodima za lokalno uklanjanje bradavica s kože (SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.). Kontraindikacije za upotrebu acetilsalicilne kiseline uključuju koagulacijske poremećaje, nedavne (unutar 1 tjedna) operacije kako bi se spriječio rizik od mogućeg iskrvarenja (DAVIS, 1980.) te istodobno korištenje s određenim lijekovima (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.) primjerice kortikosteroidima (SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.; STEAGALL, 2020.). Poznato je da acetilsalicilna kiselina inhibira diuretičke učinke spironolaktona (VERBEECK, 1990.).

3.3.1. TOKSIČNOST

U svrhu analgezije psima se daje 10 do 25 mg/kg acetilsalicilne kiseline svakih 8 do 12 sati. Kod štenaca mlađih od 30 dana poluvrijeme eliminacije vjerojatno je produženo zbog ograničenih metaboličkih sposobnosti (WATERS i sur., 1993.). Dokazano je da kod pasa kojima je primjenjeno 25 do 35 mg/kg acetilsalicilne kiseline svakih 8 sati se povećava fekalni hemoglobin te dolazi do pojave ulkusa na želudcu, što je vidljivo tijekom endoskopske pretrage (MCKELLAR i sur., 1991.). Živčani napadaji su zabilježeni kod psa kojem je dano 37 mg/kg acetilsalicilne kiseline svakih 12 sati u trajanju od 2 tjedna (SCHUBERT, 1984.). Povraćanje je zabilježeno kod pasa nakon primjene 50 mg/kg p.o. acetilsalicilne kiseline svakih 12 sati (BISCHOFF, 2007.; BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Slične dnevne doze bile su povezane s pojavom perforirajućih želučanih ulkusa unutar 4 tjedna korištenja (KORE, 1990.). Jedna doza od 400 mg/kg uzrokovala je krvarenje, a svakodnevna primjena uzrokovala je ulkuse na pilorusu u roku od 2 tjedna (MAZUÉ i sur., 1982.). VILLAR i sur. (1998.) spominju razvoj metaboličkih poremećaja pri dozi od 450 mg/kg te pojavu poremećaja SŽS-a pri dozama

od 450 mg/kg do 500 mg/kg. Mačke su osjetljivije na toksične učinke acetilsalicilne kiseline nego psi i ljudi (PAPICH, 1990.; RODER, 2004a; DALEFIELD, 2017.). Preporučuju se doze od 25 mg/kg svaka dva do tri dana za kotrolu tromboemboličkih bolesti, a 10 mg/kg svaki drugi dan može se koristiti za analgeziju i antipirezu (PLUMB, 2005., 2015.). Nisu zabilježeni klinički znakovi otrovanja prilikom primjene 25 mg/kg acetilsalicilne kiseline svakih 48 sati, kao niti prilikom primjene iste doze svakog dana kroz razdoblje 2 do 3 tjedna. Doze acetilsalicilne kiseline između 100 i 110 mg/kg dnevno u razdoblju od tjedan dana bile su letalne za mačke (MCKELLAR i sur., 1991.; BISCHOFF, 2007.). BOOTHE (1989.) čak povezuje supresiju funkcioniranja trombocita kod pasa nakon primjene 3 mg/kg jednom dnevno svakih 6 dana. Metabolička alkaloza uzrokovana stimulacijom respiratornog centra pojavljuje se u ranim fazama otrovanja, dok za nastanak acidoze i anionskog zjapa (engl. *anionic gap*) potrebno više vremena (VILLAR i sur., 1998.)

Terapijske doze acetilsalicilne kiseline koje PAPICH (1995., 2016.) iznosi su sljedeće: za protuupalni učinak, za pse: 20 do 25 mg/kg svakih 12 sati, a za mačke: 10 do 20 mg/kg svakih 48 sati. Dok protiv zgrušavanja krvi za pse se koriste sljedeće doze: 5 do 10 mg/kg svakih 24 do 48 sati, a za mačke: 80 mg/kg svakih 48 sati.

3.3.2. TOKSIKOKINETIKA

Acetilsalicilna kiselina je lipofilna pri kiselom pH-u, pa se lako apsorbira iz želuca i dvanaesnika kod pasa i mačaka (RUBIN i PAPICH, 1990.; TALCOTT, 2006.). Acetilsalicilna kiselina ima bioraspoloživost od 68 do 76% u pasa, s određenim promjenama s obzirom na formulaciju (BOOTHE, 2001.). U ljudi i pasa koriste se želučanootporne tablete (enterički pripravci) i puferirani pripravci (MCKELLAR i sur., 1991; MURTAUGH i sur., 1993; BOOTHE, 2001.). Puferirana acetilsalicilna kiselina je manje ionizirana što usporava resorpciju i smanjuje želučane smetnje (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Oblici otporni na kiselinu lakše se apsorbiraju kod relativno alkalnog raspona pH vrijednosti dvanaesnika te je resorpcija prolongirana do 12 sati (VERBEECK, 1990.). Unošenje masnog obroka može smanjiti bioraspoloživost acetilsalicilne kiseline za 30% (MAZUÉ i sur., 1982.). Salicilat u bizmutovom subsalicilatu resorbira se 97,5% u pasa i 85,4% se u mačaka (PAPICH i sur., 1987.). Najviša koncentracija u serumu javlja se 4 sata nakon peroralne primjene puferirane acetilsalicilne kiseline (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Cirkulirajući salicilat je 45% vezan uz proteine u pasa. Acetilsalicilna kiselina se brzo distribuira u većinu tkiva (BOOTHE, 1989.), uključujući sinovijalnu tekućinu, peritonealnu tekućinu, slinu i mlijeko. Većina biotransformacije se odvija u jetri. Svi salicilati imaju slična svojstva, jer se matični spoj prvo metabolizira u

salicilnu kiselinu (MCLEAN i KHAN, 2018.). Salicilna kiselina je dalje podložna reakcijama konjugacije s glicinom te nastaje primarni metabolit salicilurna kiselina (BOJIĆ, 2015.; MCLEAN i KHAN, 2018.). Zatim reakcijama glukoronidacije i oksidacije nastaju sporedni metaboliti poput gentizinske kiseline i njezinih glukoronida, odnosno dvostrukih konjugata salicilne kiseline – acil glukoronid salicilurne kiseline (BOJIĆ, 2015.) te fenol glukoronida (MCLEAN i KHAN, 2018.). Acetilsalicilna kiselina se pomoću esteraza brzo hidrolizira u salicilat u gastrointestinalnom traktu, jetri i eritrocitima (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Prije nego što u cirkulaciju uđe kao aktivni metabolit u obliku salicilne kiseline, acetilsalicilna kiselina se podvrgava metabolizmu u jetri. Salicilat je bioaktivan i odgovoran je za većinu kliničkih učinaka acetilsalicilne kiseline. Naime zbog topivosti u lipidima, acetilsalicilna kiselina se teže izlučuje, pa se metabolizira u oblik koji je topiv u vodi radi lakšeg izlučivanja. Makromolekule poput sulfata, glukoronske kiseline i glutationa dodavaju se metabolitu ili ponekad čak matičnom spoju. Time se lijek „inaktivira“, te postaje topiv u vodi i lako se izlučuje urinom (BOOTHE, 1989.; BORGA i BORGA, 1997.). Moguća je i bubrežna eliminacija nekonjugirane acetilsalicilne kiseline. Konjugacija putem glukuronida je deficitna u mačaka, ograničavajući time eliminaciju salicilata. Bizmutov subsalicilat metabolizira se do bizmuta i salicilata u GI traktu (BOOTHE, 2001.). Eliminacija salicilata i njegovog nastalog metabolita glicina se odvija putem bubrega (BOOTHE, 2001.). Dva do 30% doze acetilsalicilne kiseline se izlučuje se kao nekonjugirani salicilat (VERBEECK, 1990.). Brzina eliminacije acetilsalicilne kiseline ovisi o vrsti i dobi životinje (MCKELLAR i sur., 1991.), kao i o kiselosti urina, pa se brže izlučuje u alkalnom urinu (BOOTHE, 1989.; BORGA i BORGA, 1997.; MCLEAN i KHAN, 2018.). Poluvrijeme eliminacije kod pasa je ovisno o vrsti pripravka, pa se tako poluvrijeme eliminacije za želučanootporne tablete kreće od 7,5 do 12,2 sata. Poluvrijeme eliminacije za acetilsalicilnu kiselinu nakon i.v. aplikacije je 2,2 do 8,7 sati (BOOTHE, 2001.). Poluvrijeme eliminacije kod mačaka je duže i povećava se s dozom, iako se uglavnom smatra da je 37,5 sati (MCLEAN i KHAN, 2018.). Ako su dane manje doze od 5 do 12 mg/kg, poluvrijeme eliminacije je 22 do 27 sati, ali za primjerice 25 mg/kg je oko 44 do 45 sati (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.; BISCHOFF, 2018.). Smatra se da salicilat prati kinetiku nultog reda u mačaka (LEES i sur., 1991.). Mlade životinje sporije metaboliziraju acetilsalicilnu kiselinu, a poluvrijeme eliminacije može biti produljeno kod štenaca, praščića i ždrebadi mlađih od 30 dana.

3.3.3. MEHANIZAM TOKSIČNOG DJELOVANJA

Učinci koji se pripisuju acetilsalicilnoj kiselini uglavnom su uzrokovani nastankom aktivnog metabolita salicilata (MCKELLAR i sur., 1991.). Salicilat inhibira COX-u tako da blokira

sintezu PG-a, kao što je opisano i za NSPUL. Ostali NSPUL-ovi kompeticijski inhibiraju COX, dok salicilati ireverzibilno inaktiviraju enzim acetiliranjem ostatka serina (KORE, 1990.; RUBIN i PAPICH, 1990.; BOOTHE, 2001.; TALCOTT, 2006.). Acetiliranjem COX-e reverzibilno se inhibira aktivnost tromboksana i prostaciklina (HOLLAND i sur., 1995.; MATZKE, 1996.). Tromboksan uzrokuje vazokonstrikciju što potiče agregaciju trombocita, dok prostaciklin djeluje obrnuto. MONTEIRO i STEAGALL (2019.) naglašavaju kako je upravo ravnoteža između aktivnosti oba COX enzima važna za hemostazu, te se primjenom NSPUL lijekova, uključujući i acetilsalicilnu kiselinu, ova ravnoteža remeti. Niže doze acetilsalicilne kiseline rezultiraju ireverzibilnom acetilacijom COX-e u trombocitima, dok se i dalje nesmetano odvija produkcija prostaciklina u endotelu (HOLLAND, 1995.). Trombociti nisu u mogućnosti sintetizirati novi COX (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; MCLEAN i KHAN, 2018.; BISCHOFF, 2018.), što direktno utječe na agregaciju trombocita. Za razliku od drugih NSPUL lijekova, gdje se koagulopatija ispravi čim se lijek izluči, kod acetilsalicilne kiseline je za to potrebno oko tjedan dana.

Acetilsalicilna kiselina je kiseli lijek i koncentrira se u epitelu sluznice zbog čega ima izravan nadražujući učinak na želučanu sluznicu (CARSON i STROM, 1988.; RUBIN i PAPICH, 1990.; ISAACS, 1996.). Također inhibira oksidativnu fosforilaciju epitela želučane sluznice, čime se smanjuje proizvodnja ATP-a i kretanje Na^+ / K^+ kroz staničnu membranu, te se stvara oteklina i nekroza stanica (RUBIN i PAPICH, 1990.). Ometanje transporta iona omogućuje povećanu povratnu difuziju H+ iona u sluznicu. Oštećenje se može proširiti u submukozne kapilare, što dovodi do krvarenja, upala i ulceracija. Acetilsalicilna kiselina omogućuje prodiranje H^+ iona preko mitohondrijske membrane što remeti gradijent protona. Rezultat je inhibicija enzima ATP sintetaze. Energija koja bi inače fiziološki išla u proizvodnju ATP-a razgrađuje se u obliku topline. Rezultat sistemske inhibicije oksidativne fosforilacije je povišena tjelesna temperatura (RODER, 2004a). Međutim, prilikom dijagnostike i liječenja treba bit oprezan jer hiperpireksija može biti i povezana s prvotnim stanjem bolesti zbog koje je acetilsalicilna kiselina primijenjena.

Salicilati i njihovi metaboliti mogu pogodavati nastanku acidoze i izravnog povećanja anionskog zjapa (SCHUBERT, 1984.; KORE, 1990.; FUNES i DE MORAIS, 2016.). Anaerobnim metabolizmom pokušava se nadoknaditi smanjena proizvodnja ATP-a, stvarajući metabolite kao što su mliječna kiselina, piruvična kiselina i ketoni, što dovodi do acidoze. Smatra se i da acetilsalicilna kiselina izravno stimulira respiratorne centre u SŽS-u, čime dolazi do nastanka hiperventilacije i respiratorne alkaloze. Kasnije tijekom otrovanja, supresija SŽS-a će također dovesti do dispneje, što još više pridonosi acidozi. Za razliku od drugih NSPUL-ova nema značajan štetan utjecaj na bubrežni sustav.

3.3.4. ZNAKOVI OTROVANJA

Slično drugim NSPUL-ovima, želučane smetnje su najuobičajenija nuspojava acetilsalicilne kiseline. Često su zabilježene i pojave povraćanja, ulkusa, krvarenja na želucu, abdominalne boli, ikterusa. Depresija je također zabilježena prilikom otrovanja acetilsalicilnom kiselinom kod pasa i mačaka (KORE, 1990.; JONES i sur., 1992.), osobito prilikom davanja velikih doza (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Zabilježena je izrazita apatija i letargija. Uočeno je da stanje napreduje do pojave tremora, živčanih napadaja i na kraju do nastanka komatoznog stanja (KORE, 1990.). TALCOTT i GWALNTEY-BRANT (2013.) navode kako napadaji nastaju uslijed hiperventilacije ili hipoglikemije. Većina kliničkih znakova pripisuje se respiratornoj alkalozi uslijed hiperpneje, koja nastaje kao odgovor na metaboličku acidozu zbog prekomjernog davanja acetilsalicilne kiseline. Slični znakovi otrovanja primjećeni su i kod mačaka te se pripisuju hipoventilaciji, acidozi i hipoglikemiji. Otrovanje s acetilsalicilnom kiselinom može izazvati hipertermiju kod mačaka. Može se javiti trenutna hiperpneja u slučajevima akutnih otrovanja uslijed stimulacije respiratornog centra. Čest je nastanak nekroze jetre i koagulopatije (SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.).

3.3.5. BIOKEMIJSKE PRETRAGE

Metabolička acidoza i povećani anionski zjap zabilježeni su prilikom akutnog otrovanja acetilsalicilnom kiselinom (RODER, 2004a). Uz metaboličku acidozu nastaje i respiratorna alkaloza. Ostale promjene su slične onima opisanima kod otrovanja s ostalim NSPUL-ovima. Supresija koštane srži može uzrokovati anemiju kod mačaka (KORE, 1990.; MCKELLAR i sur., 1991.). Zabilježene su i povećane koncentracije jetrenih enzima kao i hipoproteinemija. U pravilu, povišenja u koncentracijama jetrenih enzima nastaju 12 do 24 sata nakon izlaganja, a maksimalno povišenje dosežu otprilike 72 sata kasnije (TALCOTT i GWALNTEY-BRANT, 2013.). Prilikom razudbe se očekuju slične lezije kao i kod otrovanja s ostalim NSPUL-ovima. Lezije želučane sluznice su uočene u svim dijelovima želuca; kardiji, fundusu i pilorusu psa (BOULAY i sur., 1986.).

3.3.6. DIJAGNOZA I TERAPIJA

Dijagnoza i liječenje otrovanja sa salicilatima je slično kao kod NSPUL-a. Iako je testiranje urina i plazme dostupno u mnogim veterinarskim laboratorijima, nema povezanosti razine salicilata u plazmi i kliničkih znakova (TALCOTT, 2006.). Salicilati mogu inhibirati fiziološko pražnjenje želuca te upotrebom želučanootpornih tableta se produžuje resorpcija u probavnom traktu, stoga je ispiranje želuca ponekad korisno i do 12 sati nakon izlaganja. Upotreba aktivnog ugljena se

smatra najkorisnijom ako se primjeni u roku 2 sata od ingestije (TALCOTT i GWALNTEY-BRANT, 2013.; SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.). Ipak upotreba laksativa ne umanjuje resorpciju. Primjena postupka forsirane alkalne diureze je korisnija za acetilsalicilnu kiselinu nego za druge NSPUL-ove. Koristi se kako bi se postigao pH urina između 7,5 i 8, odnosno potrebno je alkalizirati urin kako bi spriječili „ionsko zarobljavanje“ i potakli bržu eliminaciju acetilsalicilne kiseline. Alkalna peritonealna dijaliza preporučuje se u slučaju unosa velikih doza (DAVIS, 1980.; KORE, 1990; SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.). Acetazolamid, inhibitor ugljične anhidraze se može koristiti za alkalizaciju urina, ali kao nuspojava može nastati metabolička acidoza. Stoga je preporučljivo nadzirati acido-bazni status životinje koja je podvrgnuta alkalnoj diurezi (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.) kako ne bi uslijed mogućeg volumnog opterećenja došlo do hiperosmolarnosti krvi, poremetnje u elektrolitima (hipernatrijemije), metaboličke alkaloze te posljedične propustljivosti krvnih žila, što rezultira nastankom plućnog edema.

Treba pratiti promjene u hidrataciji, ravnoteži elektrolita i tjelesnoj temperaturi (BISCHOFF i MUKAI, 2012.). BRIGHT i sur. (2011.) navode i upotrebu bikarbonata za alkalizaciju urina čime se olakšava brže ili potpuno uklanjanje lijeka. Svakako se treba izbjegavati liječenje hipertermije davanjem NSPUL-ova. Diazepam se može koristiti za ublažavanje napadaja i konvulzija. MURTAUGH i sur. (1993.) su dokazali korisnom i primjenu mizoprostola. U istraživanju je uočeno kako su psi kojima je dan mizoprostol uz acetilsalicilnu kiselinu, imali manju pojavnost nuspojava poput povraćanja i krvarenja u probavnom sustavu, nego psi kojima je dana samo acetilsalicilna kiselina. BOULAY i sur. (1986.) ukazuju da primjena cimetidina u svrhu terapiranja lezija i krvarenja u probavnom traktu nastalih otrovanjem acetilsalicilnom kiselinom nije pokazala uspješne rezultate.

3.4. LIJEKOVI PROTIV PREHLADE, KAŠLJA I ALERGIJE

Lijekovi za simptomatsko ublažavanje prehlade, gripe i alergija su česti i mogu sadržavati više aktivnih sastojaka, uključujući analgetike, dekongestive, antihistaminike, antitusike i ekspektoranse. Drugi mogući sastojci su etanol i kofein. Ovi lijekovi se pojavljuju u različitim oblicima, uključujući tablete za peroralnu primjenu, tablete s produljenim oslobađanjem, otapajuće granule ili tablete te sirup u tekućem obliku (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Dekstrometorfan je neopioidni antitusik s centralnim djelovanjem koji se koristi za supresiju neproduktivnog kašlja (PAPICH, 2016.). Strukturno je sličan opioidima, ali djeluje samo na receptore u medularnim centrima za kašalj (PAPICH, 2016.) i izravno blokira

njihovu aktivnost (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Zbog svojih halucinogenih učinaka pri većim dozama sve je veća ilegalna uporaba dekstrometorfana (ROMANELLI, 2009.). Ovaj učinak je sličan kao kod upotrebe ketamina i fenciklidina. Iako PAPICH (2016.) navodi upotrebu doze od 0,5 do 2 mg/kg svakih 6 do 8 sati za pse i mačke, ipak ističe da je potreban oprez, jer djelotvornost u ovim dozama nije dokazana. Međutim, otrovanje s dekstrometorfanom rijetka je pojava kod malih životinja. Najčešća nuspojava je sedacija (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; PAPICH, 2016.; BISCHOFF, 2018.) uz nešto manju pojavnost supresije respiratornog sustava (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). PAPICH (2016.) navodi i povraćanje nakon p.o. primjene te ometanje funkcije SŽS-a nakon i.v. primjene. Ukoliko dođe do otrovanja životinje s dekstrometorfanom daje se aktivni ugljen u ranim fazama. Liječenje se sastoji od intenzivne njege uz korištenje potporne i simptomatske terapije po potrebi.

Gvaifenezin, ili gliceril guaiakolat, najčešći je ekspektorans odnosno mukolitičko sredstvo. Omekšava bronhijalnu sluz i olakšava iskašljavanje. U veterinarskoj medicini koristi se kao sedativ i mišićni relaksant u visokim parenteralnim dozama kao dodatak anesteziji te za kontrolu živčanih napadaja. Prilikom parenteralne primjene lijeka mogu se očekivati nuspojave poput blagog pada krvnog tlaka, povećanja srčanog ritma i nastanka tromboflebitisa (PLUMB, 2005., 2015.). Međutim, prisutan je u relativno malim koncentracijama u bezreceptnim proizvodima te će se prilikom prekomjerne peroralne primjene najvjerojatnije pojaviti samo minimalne nuspojave kao što su povraćanje i gastritis. Liječenje predoziranja gvaifenezinom uključuje ranu rutinsku detoksikaciju (povraćanje je uglavnom kontraindicirano) te potpornu i simptomatsku terapiju (PAPICH, 1990.)

3.5. DEKONGESTIVI

Dekongestivi u širem smislu mogu se podijeliti na simpatomimetičke amine kao što su pseudoefedrin, efedrin, fenilefrin, fenilpropanolamin te imidazoline kao što su oksimetazolin, ksilometazolin i tetrahidrozolin (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.).

Simpatomimetički amini i imidazolini koriste se kao dekongestivi zbog svog vazokonstriktivnog učinka. Naime, djeluju kao lokalni vazokonstriktori (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.; BISCHOFF, 2018.) tako da smanjuju oteklinu sluznice. Često se nalaze u kombinaciji s ostalim analgeticima za ublažavanje simptoma prehlade i alergija te s antihistaminicima. Od prethodno navedenih lijekova pseudoefedrin je najčešći dekongestiv povezan s otrovanjem malih životinja, češće pasa nego mačaka (PAPICH, 1990.). Pseudoefedrin se često koristi u pripravcima protiv prehlade i alergije, ali zbog njegove nezakonite uporabe

prilikom proizvodnje metamfetamina u mnogim državama Sjedinjenih Američkih Država (SAD) njegova prodaja je regulirana (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Pseudoefedrin je stereoizomer biljnog alkaloidnog efedrina. Efedrin se nalazi u biljkama *Ephedra spp*. i *Sida cordifolia*. *Ephedra spp*. se koristi za proizvodnju ma huang-a, biljnog lijeka koji se nalazi u lijekovima protiv astme, alergije, prehlade, ali i u dijetalnim tabletama te raznim drugim dodacima prehrani (MEANS, 1999.; OOMS i KHAN, 2001.; MEANS, 2005.). Osim toga, koristi se za pojačavanje tonusa sfinktera mokraćnog mjehura pasa i mačaka. Fenilefrin se nalazi u sprejevima za nos i kremama protiv hemoroida. Fenilpropanolamin (PPA) je uglavnom sastavni dio tableta za dijetu, proizvoda protiv prehlade i alergije, ali se koristi i za liječenje urinarne inkontinencije kod pasa (PAPICH, 1990.; MEANS, 2005.). Nalazi se podjednako u bezreceptnim lijekovima kao i kod lijekova za koje je potreban recept. Iako su zabilježeni kardiotoksični učinci kod pasa nakon slučajne ingestije (CRANDELL i WARE, 2005.), PPA je i dalje dostupan kao lijek koji se propisuje receptom za liječenje urinarne inkontinencije kod pasa.

Imidazolini se obično nalaze u obliku bezreceptnih kapi za oči i sprejeva za nos. Osim što djeluju kao lokalni vazokonstriktori, smanjuju crvenilo nastalo zbog konjuktivitisa te smanjuju nazalnu kongestiju. Iako se koriste kao lokalni lijekovi, dolazi do sistemske resorpcije i razvitka nuspojava (WELCH, 2002.). Oksimetazolin se nalazi u nazalnim sprejevima kao lokalni dekongestiv, uz to se koristi za liječenje alergijskog rinitisa, epistaksu te se nalazi i u obliku kapi za oči. Može doći do interakcije simpatomimetičkih amina s digoksinom, MAO inhibitorima, halotanom i metilksantinima (MEANS, 1999.; OOMS i KHAN, 2001.; MEANS, 2005.). Pojedina stanja životinja mogu biti predispozicija za razvoj nuspojava kod korištenja simpatomimetičkih amina. To uključuje dijabetes, hipotireozu, hipertireozu, srčane bolesti, hipertenziju, poremećaje vezane uz napadaje, bubrežne bolesti i glaukom (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Primjerice, životinja koja je trenutno terapirana s PPA, osjetljivija je na dodatnu upotrebu kofeina, pseudoefedrina ili amfetamina (VOLMER i MEERDINK, 2002.).

3.5.1. TOKSIČNOST

Pseudoefedrin se koristi za poboljšanje tonusa uretralnog sfinktera pri terapiji urinarne inkontinencije kod pasa. Daje se u dozi od 1 do 2 mg svakih 12 sati (MEANS, 2005.). Prilikom davanja doze od 5 do 6 mg/kg bilježi se razvitak kliničkih simptoma otrovanja, dok je smrt zabilježena kod doze 10 do 12 mg/kg (MEANS, 1999., 2002., 2005.; OOMS i KHAN, 2001.; DALEFIELD, 2017.). Terapijska doza fenilpropanolamina za urinarnu inkontinencija kod pasa je 1,1 mg/kg (CRANDELL i WARE, 2005.; MEANS, 2005.). GINN i sur. (2013.) navode kako su

klinički simptomi poput razdražljivosti, tahikardije, hipertenzije i urinarne retencije zabilježeni već pri navedenim terapijskim dozama, dok doze iznad 20 mg/kg izazivaju težu kliničku sliku (MEANS, 2005.). Zabilježen je povišen krvni tlak kod psa kojem je dan 3,1 mg/kg p.o. svakih 8 sati, te oštećenje miokarda kod psa kojem je dano 48 mg/kg.

Lijekovi koji sadrže efedrin, u obliku ma huang-a, često se kombiniraju s kofeinom, u obliku guarane. Ova kombinacija lijekova djeluje sinergistički, pojačavajući toksičnost ovog proizvoda. Doze od 1,3 do 88,9 mg/kg ma huang-a davane istodobno s 4,4 do 296,2 mg/kg guarane su povezane s kliničkim otrovanjem kod pasa (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Doza od 5,8 mg/kg ma huang-a s 19,1 mg/kg guarane bila je letalna (MEANS, 2002.). Očigledno je da postoji velika razlika u osjetljivosti na ovu kombinaciju lijekova, a prognoza je također ovisna o vremenu između izlaganja lijeku i započetog liječenja. Prilikom liječenja kroničnog rinitisa kod mačaka, REED (2020.) preporuča primjenu po jedne kapljice fenilefrin hidroklorida u svaku nosnicu jednom dnevno, u maksimalnoj dužini trajanja od 3 dana. PAPICH (2016.) tvrdi kako bi to bila količina od 0,01 mg/kg svakih 15 minuta i.v. po potrebi ili 0,1 mg/kg i.m. ili s.c.. Oksimetazolin se većinom daje u obliku kapi svakih 12 (najduže tijekom 48 h) ili 24 sata (najduže 72 sata) (REED, 2020.). Doza pseudoefedrina za pse je od 0,2 do 0,4 mg/kg svakih 8 ili 12 sati (PAPICH, 2016.), a u pojedinim slučajevima se preporučuje primjena sirupa u dozi od 6 mg/ml (REED, 2020.).

Imidazoli imaju usku granicu sigurnosti lijeka što znači da je razvitak nuspojava moguć čak i nakon primjene niskih doza lijeka (SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.)

3.5.2. TOKSIKOKINETIKA

Dekongestivi se brzo resorbiraju u probavnom sustavu (PAPICH, 1990.; MEANS, 2005.) kao i preko površine sluznica (SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.)

Efedrin se apsorbira se u roku od 2 sata nakon ingestije (OOMS i KHAN, 2001.). Početak kliničkih simptoma obično nastupi u roku od 30 minuta, iako kod proizvoda s produljenim otpuštanjem može biti odgođen i do 8 sati. Smatra se da simpatomimetički amini prelaze krvno-moždanu barijeru i placentu te se izlučuju u mlijeko (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Biotransformacija se odvija prvenstveno u jetri. Većina efedrina i imidazola se izlučuje u nepromijenjenom obliku urinom (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.; BISCHOFF, 2018.), dok se ostali dekongestivi izlučuju kao 55 do 75% izvornog spoja. Poluvrijeme eliminacije pseudoefedrina iznosti 2 do 21 sat, a poluvrijeme eliminacije PPA

je 2 do 4 sata (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Urinarna ekskrecija se ubrzava pri nižem pH urina (OOMS i KHAN, 2001.; MEANS, 2005.).

3.5.3. MEHANIZAM TOKSIČNOG DJELOVANJA

Adrenergička stimulacija je odgovorna za učinke dekongestiva (PAPICH, 1990.; MEANS, 1999., 2005.; OOMS i KHAN, 2001.; CRANDELL i WARE, 2005.). Vezanjem za α-1 receptore inhibira se lučenje noradrenalina i aktivnost simpatikusa što rezultira nastankom hipotenzije, bradikardije i sedacije (MEANS, 2005.), dok periferno, stimulacija α-1 receptora uzrokuje vazokonstrikciju i hipertenziju (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.; BISCHOFF, 2018.). Stimulacija α-1 receptora može uzrokovati spazam koronarne arterije i nekrozu miokarda. Ostali α-adrenergički učinci mogu uključivati suzbijanje apetita, naknadno sušenje nosne sluznice i sluznice sinusa, stimulaciju SŽS-a i midrijazu (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Učinci fenilefrina i oksimetazolina su specifični za α-receptore. Stimulacija α-receptora fenilpropanolaminom izaziva oslobađanje endogenih katekolamina u mozgu i srcu, a u velikim dozama mogu inhibirati enzim monoaminooksidazu (MAO).

MEANS (2005.) ističe kako osim α-receptora, PPA stimulira i β-receptore, što rezultira lučenjem endogenog katekolamina u mozak i srce. Uslijed stimulacije β-receptora moguće je povećanje kontraktilnosti miokarda, minutnog volumena srca, tahikardije i tahiaritmije. Između ostalog, moguć je nastanak refleksne bradikardije i bronhodilatacije.

3.5.4. ZNAKOVI OTROVANJA

Klinički znakovi se mogu uočiti već 10 minuta nakon ingestije (SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.). Kod otrovanja s PPA klinički znakovi obično počinju nakon 30 do 90 minuta. Stimulacija SŽS-a uobičajena je pojava kod otrovanja dekongestivima: hiperaktivnost, nemir, uzbuđenost, skakutanje u mjestu i vokalizacija su zabilježeni simptomi (PAPICH, 1990.; MEANS, 1999., 2005.). Halucinirajuće ponašanje kod pasa uključuje zurenje u kut ili u nevidljive predmete, pokušaj ugriza. Opaža se i tremor, živčani napadaji i tremor glave. Hipertermija može biti rezultat povećane aktivnosti, DIK ili rabdomiolize uz zatajenje bubrega. Kardiovaskularne promjene uključuju tahikardiju, refleksnu bradikardiju i hipertenziju (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Moguće je uginuće životinje uslijed kardiovaskularnog kolapsa. Prilikom otrovanja s PPA-om zabilježeni su još i povraćanje, dijareja, dehidracija i anoreksija. Zabilježene su ataksija, letargija, tahikardija i tahipneja. Očne zjenice su obostrano proširene uz pojavu vertikalnog nistagmusa i gubitka svjetlosnog refleksa

zjenice. Javlja se i nakostriješenost dlake. Zabilježena je pojava krvi u prednoj očnoj sobici uslijed sistemske hipertenzije nastale kao posljedica otrovanja s PPA (TELLE i BETBEZE, 2015.). GINN i sur. (2013.) opisuju slučaj tretiranja hipertenzije i tahikardije nastale uslijed ingestije doze PPA veće od 50 mg/kg. Zabilježeno je povišenje koncentracije kreatinin kinaze (CK) što ukazuje na oštećenje mišića te povišenje koncentracije srčanog troponina 1 što ukazuje na oštećenje miokarda te hipertenzivna retinopatija, ablacija retine i reverzibilni nastanak ulceracija na sluznici usta tijekom liječenja.

3.5.5. BIOKEMIJSKE PRETRAGE

Uočavaju se hipokalijemija, hiperglikemija i hiperinzulinemija (MEANS, 1999., 2005.). Kod otrovanja PPA-om primjećuje se hipoglikemija, blaga hiperbilirubinemija i povišene vrijednosti ALT-a, ALP-a, testa dušika uree u krvi, kreatinina i CK-e. Razina vrijednosti pH-a i kalcija u krvi su povišene. Zapaža se policitemija i trombocitopenija. Povišenje koncentracije troponina u serumu ukazuje na oštećenja miokarda (CRANDELL i WARE, 2005.; GINN i sur. 2013.).

3.5.6. DIJAGNOZA I TERAPIJA

Dijagnoza otrovanja se temelji na anamnezi i kliničkim znakovima. Iako se laboratorijskim testiranjima može potvrditi prisutnost pseudoefedrina, efedrina i fenilpropanolamina u plazmi ili urinu, rezultati su dostupni tek za nekoliko sati ili dana, a u slučaju otrovanja liječenje se mora pokrenuti odmah, uglavnom prije dostupnosti rezultata. Liječenje se sastoji od detoksikacije te simptomatske i potporne terapije. Upotreba emetika je rizična zbog potencijalne opasnosti od aspiracije sadržaja. U slučaju ingestije velike količine lijeka može se izvesti ispiranje želuca pod anestezijom. Indicirano je dati aktivni ugljen i laksanse. Potrebno je pratiti krvni tlak, EKG, tjelesnu temperaturu, KKS, biokemijske pretrage seruma i acido-bazni status. Tahikardija se liječi primjenom β-blokatora; najčešće se koristi propranolol. Može ga se davati u dozi od 0,02 do 0,06 mg/kg polako i.v. (MEANS, 1999., 2002., 2005.; OOMS i KHAN, 2001.). Terapija propranololom pomaže u stabilizaciji stanja hipokalijemije. Osim toga, može se koristi lidokain u dozi od 2 mg/kg i.v. intermitentnim bolusom ili kontinuiranom infuzijom od 80 µg/kg u minuti (CRANDELL i WARE, 2005.). SCHELL i GWALNTEY-BRANT (2013) spominju i korištenje manjih doza metoprolola. Navedenu terapiju treba uzeti u obzir tek nakon što su simptomi od strane SŽS-a, poput hiperaktivnosti i uznemirenosti, dovedeni pod kontrolu. CRANDELL i WARE (2005.) predlažu korištenje atenolola u dozi od 0,2 mg/kg p.o. svakih 12 sati i enalaprila u dozi 0,5 mg/kg p.o. svakih 12 sati, u svrhu održanja funkcije miokarda u slučaju otrovanja PPA-om. GINN i sur. (2013.) prilikom ingestije većih doza PPA navode i upotrebu esmolola,

prvo u obliku bolusa 2 μg/kg i.v., a zatim kao kontinuirani dodatak tekućinskoj terapiji u dozi 30 μg/kg/min. PAPICH (1990.) preporučuje upotrebu atropina u dozi do 0,04 mg/kg s.c. ili i.v.. Atropin je kontraindiciran prilikom tretiranja bradikardije, jer će pogoršati hipertenziju. Pritom, u ovom slučaju se ne savjetuje primjena β-blokatora. Hipertenzija se ublažava korištenjem antagonista α-adrenergičkih receptora. Prazosin se može davati u dozi od 1 do 2 mg svakih 8 sati ili fentolamin u dozi od 0,1 mg/kg i.v. prema potrebi (PAPICH, 1990.; OOMS i KHAN, 2001.). Nitroprusid se daje kao antihipertenziv. Teži slučajevi koji su povezani s oštećenjima SŽS-a ponekad zahtijevaju liječenje s više antikonvulzivnih lijekova, pritom se uglavnom koriste fenotiazini. Acepromazin se daje u dozi do 0,05 mg/kg i.v., i.m., s.c., a doza do 1,0 mg/kg p.o.. BRIGHT i sur. (2011.) spominju i *extra-label* upotrebu acepromazin maleata. Klorpromazin se daje i.m. ili i.v. u dozi od 0,5 do 1,0 mg/kg. Oba lijeka se daju počevši s nižom dozom koju se povećava do učinka. Po potrebi, fenobarbital se može dati u slučaju stalnih, ponavljajućih živčanih napadaja, počevši od doze 3 mg/kg, do učinka (MEANS, 1999., 2005.). Anestezija izofluranom se može koristiti pri pojavi teških kliničkih znakova (OOMS i KHAN, 2001.). Primjena diazepama ili drugih benzodiazepina smatra se kontraindiciranom, jer disocijativni učinci ove skupine lijekova mogu pogoršati već nastale kliničke znakove izazvane djelovanjem simpatomimetičkih amina (MEANS, 2002.; BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Ciproheptadin se daje za ublažavanje nekih od simptoma SŽS-a. Izlučivanje se potiče upotrebom tekućinske terapije i lijekova za zakiseljavanje urina. Pri tome se mora pažljivo pratiti acido-bazni status. Koriste se askorbinska kiselina i amonijev klorid. Doza askorbinske kiseline je 20 do 30 mg/kg i.m. ili i.v. svakih 8 sati, dok se amonijev klorid daje u dozi od 50 mg/kg p.o. svakih 6 sati. SCHELL i GWALNTEY-BRANT (2013.) navode i upotrebu johimbina i atipamazola za povećanje frekvencije srca i krvnog tlaka. Primjenom ova dva antagonista α-2 adrenergičkih receptora se nastoji ublažiti navedene kliničke simptome. Johimbin se daje u dozi od 0,1 mg/kg i.v., koja se po potrebi može ponoviti za 2 do 3 sata (WELCH, 2002.; DALEFIELD, 2017.). Intravenskoj tekućinskoj terapiji se dodaje glukoza za tretiranje hipoglikemije. Prekomjerna hidratacija se mora izbjegavati kako bi se spriječio nastanak plućnog edema u pacijenata s hipertenzijom. Štetni klinički znakovi nastali otrovanjem dekongestivima mogu trajati 72 sata ili više (MEANS, 2005.), ali većina životinja brzo odgovara na liječenje. Klinički znakovi koji su bili povezani s nepovoljnim ishodom otrovanja uključivali su nekontrolirane epileptičke napadaje, DIK, mioglobinuriju i tremor glave (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.).

3.6. ANTIHISTAMINICI

Mnogi antihistaminici, uključujući difenhidramin, bromfeniramin, klorfeniramin, dimenhidrinat, klemastin, triprolidin uz neke primjerke druge generacije antihistaminika poput loratadina, cetirizina se nalaze u pripravcima za alergiju, prehladu i gripu. Često se nalaze u kombinaciji s dekongestivima i/ili analgeticima poput acetilsalicilne kiseline i paracetamola. CORTINOVIS i sur. (2015.) spominju kako se na tržištu nalazi preko 45 antagonista H1 histaminskih receptora, čineći time najbrojniju skupinu lijekova koji se koriste za liječenje alergija. Ovi se lijekovi razlikuju po dužini djelovanja i antimuskarinskom učinku. Od navedenih, etonalamini imaju najizraženiji antimuskarinski učinak (PAPICH, 2016.). Antagonisti histaminskih receptora H2 se također ubrajaju u bezreceptne (OTC) lijekove te su prikazani zasebno s lijekovima koji utječu na probavni sustav. Ostali antihistaminici, poput dimenhidrinata i meklizina, koriste se kao antiemetici za ublažavanje kinetoza. Doksilamin se koristi kao sedativ u pomoćnim sredstvima za spavanje. Hidroksizin se koristi za liječenje atopije pasa (TEGZES i sur., 2002.), dok se ciproheptadin koristi za poticanje apetita i kontrolu odnosno spriječavanje prskanja urina kod kućnih mačaka.

Tablica 6. Podjela antihistaminika (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.)

Prve generacije	**Alkilamini**	Bromfeniramin, Klorfeniramin, Deksbromfeniramin, Deksklorfeniramin, Dimetidin, Feniramin, Triprolidin
	Etanolamini	Klemastin, Dimenhidrinat, Difenhidramin, Bromodifenhidramin, Karbinoksamin, Doksilamin, Feniltoloksamin
	Etilendijamini	Antazolin, Pirilamin, Tripelanamin
	Fenotijazini	Metidilazin, Trimeprazin
	Piperazini	Hidroksizin, Ciproheptadin,Meklizin, Ciklizin, Buklizin, Klorciklizin, Niaprazin, Cetirizin
	Triciklici	Prometazin
Druge generacije	**Piperidini**	Terfenadin, Astemizol, Levokabastin, Loratadin
Treće generacije		Desloratadin, Feksofenadin, Levocetirizin

3.6.1. TOKSIČNOST

MURPHY (2001.) napominje kako je terapijska širina antagonista H1-receptora relativno mala, s pojavom nuspojava već pri upotrebi 1 mg/kg ili čak i manje iznad terapijske doze. Klorfeniramin je antihistaminik najčešće povezivan s nuspojavama kod pasa (PAPICH, 1990.; GWALTNEY-BRANT, 2004.). Iako se smatra da klorfeniramin ima relativno veliku terapijsku širinu, zabilježeni su slučajevi otrovanja pri dozi od 5,3 mg/kg. Također, MURPHY (2001.) navodi razvitak kliničkih simptoma: ataksije, tremora, bradikardije, kome i srčanog zastoja kod psa kojem je aplicirano 25 mg/kg klorfeniramina, koji su nakon 10,5 sati rezultirali uginućem. Bitno je naglasiti kako se u oba slučaja radilo o mlađim psima u starosti od 9 i 10 mjeseci. Peroralna LD_{50} za klemastin u pasa je 175 mg/kg, dok je za difenhidramin u rasponu od 24 do 30 mg/kg i.v. (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Terapijska doza za hidroksizin je 2,2 mg/kg, a doza od 111 mg/kg zabilježena je toksičnom za pse (TEGZES i sur., 2002.). Iako, MURPHY (2001.) navodi dozu 5,9 mg/kg koja je kod šteneta izazvala napadaje. Terapijska doza za difenhidramin kod pasa je 2 do 4 mg/kg pri liječenju alergija ili kod korištenja ublažavanja stresnih situacija za sedaciju (BUCHWEITZ i sur., 2014.). Primjerice, terapijske doze antihistaminika izazvat će ponekad blage nuspojave poput letargije. Terfenadin, koji sada više nije dostupan u mnogim državama, uzrokovao je razne kliničke znakove otrovanja u psa. Zabilježena je pojava kliničkih znakova već pri dozi od 6,6 mg/kg, ali postoji znatna individualna razlika u osjetljivosti na spomenuti lijek (OTTO i GREENTREE, 1994.; GWALTNEY-BRANT, 2004.; CORTINOVIS i sur. 2015.). BUCHWEITZ i sur. (2014.) opisuju slučaj psa uginulog uslijed ingestije velike količine difenhidramina, koji se nalazio u vlasnikovim tabletama za spavanje. Međutim, iako točna letalna doza nije utvrđena, pretpostavlja se da je iznosila maksimalno 111 mg/kg. MURPHY (2001.) naglašava kako pri upotrebi loratadina dolazi do uobičajenog razvitka hiperaktivnosti, depresije i tahikardije pri vrlo niskim dozama poput primjerice 0,25 mg/kg, dok vrlo visoke doze od 72 mg/kg nisu izazvale težu kliničku sliku niti uginuće.

3.6.2. TOKSIKOKINETIKA

Antihistaminici se dobro resorbiraju kod monogastričnih životinja. Antikolinergički učinci antihistaminika mogu usporiti resorpciju odgađanjem pražnjenja želuca. Najviše koncentracije u plazmi obično se postižu u roku od 2 do 4 sata nakon ingestije, a klinički simptomi obično se pojave 20 do 45 minuta nakon ingestije (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Terapijski učinci traju od 3 do 12 sati. Antihistaminici se čvrsto vežu za proteine. Antihistaminici prve generacije su male i lipofilne molekule koje mogu slobodno prelaziti krvno-moždanu

barijeru i vjerojatnije je da će direktno utjecati na SŽS nego antihistaminici druge generacije, koji ju ne prolaze. Simptomi od strane SŽS-a posljedica su povećane kolinergičke aktivnosti, a uključuju suhoću sluznica usta i očiju, proširene zjenice, tahikardiju te povraćanje i proljev. Druga generacija antihistaminika je više lipofobna nego prva generacija te je važno napomenuti da prelaze krvno-moždanu barijeru jedino ukoliko se daju vrlo visoke doze. Terfenadin je detektiran u cerebrospinalnoj tekućini prilikom otrovanja (OTTO i GREENTREE, 1994.). Biotransformacija antihistaminika odvija se pretežno u jetri. Hidroksizin se metabolizira u aktivni metabolit cetirizin, koji ne prelazi krvno-moždanu barijeru. MURPHY (2001.) navodi kako se cetirizin u laktaciji distribuira do 3 % u mlijeko. Poluvrijeme eliminacije antihistaminika ovisi o pojedinačnom spoju. Većina metabolita izlučuje se mokraćom, iako se navodi i izlučivanje terfenadina putem žuči. Antihistaminici koji se izlučuju putem žuči podliježu enterohepatičkoj cirkulaciji.

3.6.3. MEHANIZAM TOKSIČNOG DJELOVANJA

Antihistaminici djeluju kao kompetitivni inhibitori histamina na H1 receptorima (PAPICH, 1990.; GWALTNEY-BRANT, 2004.; SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.; PAPICH, 2016.). Većina antihistaminika ne inaktiviraju histamin niti direktno sprječavaju njegovo lučenje. Međutim, postoje iznimke poput cetirizina i loratadina koji smanjuju lučenje histamina iz bazofila (MURPHY, 2001.; SCHELL i GWALNTEY-BRANT, 2013.).

H1 receptori se nalaze u različitim tkivima, uključujući: mastocite u koži, stanice glatkih mišića respiratornih puteva, gastrointestinalnog trakta, urogenitalnog trakta i kardiovaskularnog sustava, zatim u endotelnim stanicama i limfocitima te SŽS-u sisavaca (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Histamin uzrokuje svrbež kože i alergijske reakcije na koži te konstrikciju glatkih mišića u bronhijalnom stablu (bronhokonstrikciju) i crijevima. Male doze histamina uzrokuju naglu vazodilataciju. Reakcija "*wheal and flare*" nastala uslijed otpuštanja histamina nastaje zbog povećane vaskularne propusnosti (MURPHY, 2001.; BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Histamin u SŽS-u regulira ciklus spavanja.

Antihistaminici se koriste za sprječavanje alergijske reakcije, smanjenje svrbeža i kožnih upalnih promjena te liječenje rinitisa, rinoreje i upale dišnih puteva. Uz to, umanjuju kontrakcije glatkih mišića, smanjuju bronhokonstrikciju i utječu na glatko mišićje krvnih žila i maternice. Antihistaminici također sprječavaju povećanje propusnosti krvnih žila uslijed oslobađanja histamina; izazivaju sedaciju ili uzbuđenje. Sedacija je rezultat inhibicije histamin N-metiltransferaze, no može nastati i zbog inhibicije ostalih receptora u SŽS-u, poput receptora za serotonin, acetilkolin i α-receptore (PAPICH, 2016.). Smatra se da je pojava povraćanja

uzrokovana mučninama tijekom vožnje rezultat stimulacije muskarinskih receptora pa se korištenjem antihistaminika koji imaju antimuskarinsko djelovanje smanjuje mučnina i povraćanje (PAPICH, 1990.). No, moguća je pojava drugih antimuskarinskih učinaka poput suhoće usta, smanjenog pražnjenja želudca, ileusa te smanjenja peristaltike što može dovesti do probavnih smetnji. Zabilježena je i supresija respiratornog sustava te nastanak alergijskih reakcija, no ipak nešto češće nakon lokalne primjene.

3.6.4. ZNAKOVI OTROVANJA

MURPHY (2001.) po ASPCA APCC izvješćima bilježi različite kliničke znakove vezane za otrovanja različitim antihistaminicima. Većina nuspojava nakon primjene antihistaminika prve generacije nastaje upravo zbog antimuskarinskih učinaka. Znakovi depresije SŽS-a često se javljaju čak i pri terapijskim dozama antihistaminika prve generacije, a uključuju sedaciju, ataksiju i pospanost. Klinički znakovi otrovanja antihistaminicima obično se očituju u roku od pola sata od aplikacije. Teži klinički znakovi poput dubokih depresija, kome i supresije respiratornog sustava mogu dovesti do uginuća. Otrovanje hidroksizinom uzrokuje tahikardiju i slabost koja napreduje do stupora, kome, gubitka refleksa gutanja i apneje (TEGZES i sur., 2002.). Veće doze antihistaminika mogu imati stimulativni učinak na SŽS, osobito kod mladih životinja. Javljaju se halucinacije, nedostatak koordinacije, dezorijentacija, razdražljivost, anksioznost, agresija, napadaji i vrućica, a mogu se javiti i povraćanje i proljev. Antikolinergički učinci uključuju suhoću sluznica, nepomične i proširene zjenice, tahikardiju i aritmije, a može doći i do promjena u krvnom tlaku. Moguće su alergijske reakcije prilikom lokalne ili peroralne upotrebe, pri čemu se javljaju dermatitis, vrućica i fotosenzibilizacija (GWALTNEY-BRANT, 2004.). Teratogeni učinci su otkriveni pri eksperimentalnom liječenju s piperazinom. Nalazi biokemijskih pretraga seruma otrovanih životinja nisu specifični, prisutne mogu biti samo metabolička acidoza i poremećaji koncentracije elektrolita. Razudbom se također ne nalaze specifične promjene. Moguće komplikacije otrovanja antihistaminicima su razvitak rabdomiolize i njoj pridruženih bubrežnih lezija ili DIK.

3.6.5. DIJAGNOZA I TERAPIJA

Dijagnoza se temelji na anamnezi i kliničkim znakovima. Laboratorijsko ispitivanje urina ili plazme može biti korisno za potvrdu izloženosti, ali rezultati su dostupni tek za nekoliko sati ili dana te nalaz količine danog lijeka vjerojatno neće biti od koristi. Emetici su prikladan izbor za poticanje pražnjenja želuca kod asimptomatskih životinja koje su nedavno progutale velike količine antihistaminika, ali preporučuje se oprez, jer je pojava kliničkih znakova ponekad brza.

Preporučljivo je davati aktivni ugljen i laksative nakon lavaže ili stabilnom pacijentu. Višestruke doze aktivnog ugljena sprečavaju enterohepatičku cirkulaciju antihistaminika. Lijekovi poput G penicilina i NSPUL-a se daju za smanjenje vezanja na proteine i ubrzanje izlučivanja (TEGZES i sur., 2002.). No, to povećava bioraspoloživost antihistaminika pa se stanje pacijenta može dodatno pogoršati. Potrebno je nadzirati status hidriranosti, ravnotežu elektrolita, acido-bazni status te funkciju jetre i bubrega. Osim toga treba nadzirati i srčanu funkciju, mjeriti krvni tlak i tjelesnu temperaturu. Respiratorna funkcija trebala bi biti pomno praćena, a ponekad je potrebna intubacija pacijenta u komi. Tekućinska terapija korisna je za održavanje hidratacije te za srčanu potporu i diurezu. Adrenalin se ne bi smio koristiti za liječenje otrovanja prometazinom (STALEY i STALEY, 1995.). Prometazin inhibira adrenergičke receptore i dodavanjem adrenalina može doći do daljnjeg smanjenja krvnog tlaka. Atropin može pojačati antikolinergičke učinke antihistaminika. Živčani napadaji se mogu liječiti benzodiazepinima ili barbituratima kratkog djelovanja. Mogući depresivni učinci antihistaminika će se pojačati s učincima sedativa, uzrokujući povratni učinak (engl. *rebound effect*). Iako su ponekad prisutni kolinergični simptomi, liječenje s fizostigminom je kontraindicirano, jer pojačava disfunkciju kardiovaskularnog sustava i nastanak napadaja. Vidljivo je poboljšavanje u roku od 24 sata, iako simptomi mogu trajati i do tri dana. Prognoza ovisi o težini simptoma i neizvjesna je kod životinja sa simptomima učestalih napadaja ili komatoznih pacijenata. BUCHWEITZ i sur. (2014.) tvrde kako je upotreba gvaifenezina također pokazala dobre rezultate u oporavku pri otrovanju s antihistaminicima.

3.7. LIJEKOVI ZA PROBAVNI SUSTAV

U ovoj skupini spomenuti su antacidi, laksativi i lijekovi protiv diareje.

3.7.1. ANTACIDI

Antagonisti histaminskih receptora H2 (H2-blokatori) i mineralni antacidi se koriste za povećanje želučanog pH-a i ublažavanje boli i smetnji koje prate gastritise. Njihovo djelovanje se temelji na smanjenju, neutralizaciji ili adsorpciji viška želučane kiseline. Već je opisana primjena ovih lijekova u liječenju ulkusa želuca i dvanaesnika koji su nastali pretjeranom upotrebom NSPUL-ova. Zabilježene su blaže nuspojave nakon njihovog korištenja.

Antagonisti histaminskih receptora H2 uključuju cimetidin, famotidin, nizatidin i ranitidin. Cimetidin smanjuje resorpciju nekih lijekova u probavnom sustavu i produžuje učinke drugih,

inhibirajući njihov metabolizam djelovanjem na mikrosomalne enzime (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.).

3.7.1.1. FARMAKOKINETIKA

Cimetidin se brzo apsorbira i 70% dane doze je bioraspoloživo. Resorpcija se može usporiti prisutnošću hrane u želucu. Prosječno vrijeme resorpcije za ranitidin je otprilike jedan sat te na resorpciju ne djeluje prisutnost hrane u želucu. Ranitidin je 73% bioraspoloživ kod pasa nakon p.o. davanja. Međutim, famotidin se znatno lošije apsorbira i samo ga je 37% bioraspoloživo. Nizatidin se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira (BOOTHE, 2001.). Antagonisti H2 receptora (ili H2-blokatori) manje su topljivi u lipidima od antagonista H1 receptora (H1-blokatori) te je manja vjerojatnost njihovog prelaska kroz krvno-moždanu barijeru. Ranitidin se veže oko 15% na proteine plazme. Cimetidin i ranitidin se metaboliziraju pretežno u jetri. Ranitidin, famotidin i nizatidin se izlučuju nepromijenjeni mokraćom, dok se male količina cimetidina mogu izlučiti fecesom. Poluvrijeme eliminacije cimetidina kod pasa je kratko i iznosi 1,7 h (PAPICH, 2016.).

3.7.1.2. TOKSIČNOST, MEHANIZAM TOKSIČNOG DJELOVANJA I ZNAKOVI OTROVANJA

Stimulacija lučenja želučane kiseline zahtijeva aktivaciju histaminskih receptora tipa 2 (H2), gastrina te muskarinskih i ostalih acetilkolinskih receptora (PAPICH, 2016.; TOLBERT, 2020.). H2 receptori su prisutni u enterokromafinim stanicama želučane sluznice. Vezanje histamina na te receptore potiče parijentalne stanice na lučenje želučane kiseline. Cimetidin i ostali antagonisti H2 receptora specifično se vežu na H2 receptore, blokiraju djelovanje histamina i inhibiraju lučenje želučane kiseline. Histamin stimulira sekreciju kiseline uz ograničeno izlučivanje pepsina (ADAMS, 2001.; TEGZES i sur., 2002.). Dakle, antagonisti H2 receptora inhibiraju lučenje kiseline i pepsina, ali i blokiraju neke od kardiovaskularnih učinaka histamina (ADAMS, 2001.). Cimetidin smanjuje protok krvi u jetri za oko 20% i tako inhibira mikrosomalne enzime citokroma P450, za razliku od ostalih H2-blokatora, što ometa metabolizam drugih lijekova. Zabilježene su manje nuspojave nakon upotrebe ovih lijekova. Famotidin je devet puta jači H2-blokator nego ranitidin, što je 5 do 12 puta jače od cimetidina. Nizatidin je 4 do 10 puta jači od cimetidina. Nizatidin i ranitidin potiču pražnjenje želudca i motilitet crijeva svojim antikolinergičkim djelovanjem (PAPICH, 2016.). Nizatidin kod pasa se daje u dozi od 2,5 do 5 mg/kg p.o. jednom dnevno (PAPICH, 2016.). Famotidin ima najduže trajanje kliničkih učinaka (BOOTHE, 2001.). Daje se u dozi od 0,1 do 0,2 mg/kg svakih 12 sati p.o., i.v., s.c., i.m. psima, a mačkama 0,2 mg/kg jednom dnevno ili 0,25 mg/kg svakih 12 sati (PAPICH, 2016.). Prilikom i.v.

primjene famotidina mačkama moguća je pojava hemolize. Ovo se može izbjeći što polaganijom i.v. aplikacijom (PAPICH, 2016.; TOLBERT, 2020.). DALEFIELD (2017.) ističe kako je p.o. letalna doza za pse za famotidin veća od 2 g/kg, a za nizatidin veća od 800 mg/kg.

3.7.2. MINERALNI ANTACIDI

Najčešći aktivni sastojci mineralnih antacida su: aluminijeve soli (aluminijev hidroksid, aluminij magnezijev silikat, aluminijev fosfat), magnezijeve soli (magnezijev hidroksid, magnezijev oksid, magnezijev silikat) i ostali poput kalcijevog karbonata te natrijevog bikarbonata (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Mineralni antacidi se dijele na resorptivne (sustavno djelovanje) i neresorptivne (lokalno djelovanje) antacide. U sustavne antacide se ubrajaju natrijev bikarbonat i kalcijev karbonat, a u lokalne soli aluminija i magnezija. Mineralni antacidi se koriste za smanjenje želučanog hiperaciditeta i liječenje želučanih ulkusa, ulkusa povezanih s uremijom, refluksnog ezofagitisa i acidoze buraga uslijed prejedenja žitaricama (BOOTHE, 2001.). Natrijev bikarbonat je prisutan u sodi bikarboni i u šumećim antacidnim proizvodima. Ovi su lijekovi dostupni u domaćinstvima. Natrijev bikarbonat se koristi kao peroralna vodena otopina (PAPICH, 2016.). Pri pretvorbi natrijevog bikarbonata u kiselinu nastaje ugljikov dioksid što može uzrokovati distenziju želuca (BOOTHE, 2001.). Kalcijev karbonat može izazvati prolaznu hiperkalcemiju (DALEFIELD, 2017.), opstipaciju i krvarenje u crijevima (PAPICH, 2016.). Kalcijev karbonat, aluminijev hidroksid i magnezijev hidroksid lokalno neutraliziraju želučanu kiselinu, ali ne inhibiraju sekreciju želučane kiseline i stoga su manje učinkoviti od antagonista H2 receptora pri liječenju želučanih ulkusa (TOLBERT, 2020.). Štoviše, potrebno je ponavljati primjenu kako bi se održao njihov učinak na neutralizaciju želučane kiseline. To može predstavljati problem kod pasa i mačaka koji trenutno povraćaju. Stoga se antacidi ne preporučuju kao jedini izbor terapije liječenja ulkusa na želudcu (TOLBERT, 2020.). Natrijev bikarbonat i kalcijev karbonat apsorbiraju se nakon ingestije, a također je zabilježen slučaj transkutane resorpcije natrijevog bikarbonata preko oštećene kože. Moguća je resorpcija magnezija prilikom upotrebe magnezijeve soli te može nastati hipermagnezijemija kod ponavljane primjene (BOOTHE, 2001.). Neki mineralni antacidi inaktiviraju pepsin, a neki vežu soli žuči (BOOTHE, 2001.). Magnezijeve soli imaju laksativni učinak, dok aluminijeve soli i kalcijev karbonat imaju opstipacijski učinak, pa se ovi aktivni sastojci često koriste u kombinaciji (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Kronična upotreba kalcijevog karbonata može uzrokovati metaboličku acidozu, hiperkalcemiju, hipofosfatemiju i kalciuriju s urolitijazom i metastatskom kalcifikacijom (FITZGIBBONS i SNOEY, 1999.; BOOTHE, 2001.). Magnezijev hidroksid i oksid osim kao antacidi, koriste se i kao katartici. Pa se pri tome magnezijev hidroksid za antacidno djelovanje, daje u količini od 5

do 10 ml p.o. svakih 4 do 6 sati. Dok PAPICH (2016.) za korištenje kao katarktik ističe količinu za pse od 15 do 50 ml p.o. jednom dnevno, a za mačke od 2 do 6 ml. Aluminijev fosfat i aluminijev hidroksid se primjenjuju za smanjenje resorpcije fosfata u pacijenata s bubrežnim poremećajima (SEGEV i sur., 2008.; PAPICH, 2016.). Osim aluminijevih soli, na tržištu se trenutno nalazi proizvod koji je kombinacija kalcijevog karbonata i magnezijevog karbonata ili magnezijevog citrata te također služi kao vezač fosfata za spriječavanje nastanka hiperfosfatemije povezane s bubrežnim zatajenjem (PAPICH, 2016.). Aluminijev hidroksid se nalazi u obliku gela i kao antacid se koristi u dozi od 10 do 30 mg/kg p.o. s obrokom svakih 8 sati.

3.7.3. LAKSATIVI, KATARTICI I KLISTIRI

Laksativi (laksansi, purgativi) ubrzavaju peristaltiku crijeva i potiču pražnjenje sadržaja iz debelog i završnog crijeva. U tu svrhu koriste se volumni, emolijentni i kontaktni laksativi, te osmotski katartici i klistiri.

3.7.3.1. VOLUMNI LAKSATIVI

Volumni laksativi vežu i adsorbiraju vodu, povećavaju volumen crijevnog sadržaja i tako djeluju laksativno. Derivati polisaharidne celuloze koji se ne mogu apsorbirati se koriste kao volumni laksativi. Prirodni izvori su sjeme psylliuma ili plantagoa, pšenične mekinje i plodovi poput šljive, dok sintetski oblici uključuju metilcelulozu i karboksimetilcelulozu (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Ovi proizvodi djeluju tako da apsorbiraju vodu u probavnom traktu i omekšavaju fekalnu masu, što rezultira crijevnom distenzijom i refleksnom peristaltičkom kontrakcijom. Crijevne bakterije djeluju na celulozu i hemicelulozu stvarajući promjenjive masne kiseline, pojačavajući osmotski učinak. Nastaje tekući izmet i timpanija (BOOTHE, 2001.). Nisu zabilježeni znatni štetni učinci kod kućnih ljubimaca, iako navedeni proizvodi uzrokuju tekućinski i elektrolitski gubitak uslijed nastanka proljeva. PAPICH (1990.) sugerira da naknadna dehidracija može dovesti do oštećenja crijeva. PAPICH (2016.) spominje dozu od 1 čajne žličice praha psylliuma na 5 do 10 kg tjelesne mase, uz jelo. Životinje bi trebale imati na raspolaganju svježu vodu. Ako se pojavi proljev, potrebno je pratiti stanje hidratacije i status elektrolita te ispravljati stanje prema potrebi.

3.7.3.2. EMOLIJENTNI LAKSATIVI

Emolijentni laksativi su omekšivači crijevnog sadržaja. Uključuju mineralno ulje i bijeli petrolatum, ugljikovodičnu smjesu dobivenu iz nafte. Mineralno ulje često se koristi kod velikih

životinja, a bijeli petrolatum (vazelin) koristi se za liječenje trihobezoara u mačaka (PAPICH, 1990.). Ovi veliki ugljikovodici minimalno se apsorbiraju i djeluju tako da stvaraju izmet s dodatnim slojem koji skuplja sluz te pospješuje pasažu. Djeluju tako da se miješaju s crijevnim sadržajem, omekšavaju ga i olakšavaju njegovo odstranjivanje iz crijeva. Ugljikovodični laksativi smanjuju resorpciju vitamina topivih u mastima i eventualno drugih hranjivih tvari, dakle kronična upotreba može dovesti do nastanka raznih deficijencija. Uglavnom usporavaju resorpciju liposolubilnih vitamina, kalcija i fosfora. Mala količina apsorbiranih ugljikovodika može predstavljati potencijalno žarište za nastanak granulomatoznih upala u crijevnoj sluznici, mezenteričnim limfnim čvorovima ili jetri. Moguće je lokalno usporavanje zaraštavanja rana. Međutim, nuspojave su rijetko zabilježene. PAPICH (2016.) navodi količinu za mineralna ulja od 10 do 50 ml svakih 12 sati p.o. za pse, te 10 do 25 ml za mačke.

3.7.3.3. KONTAKTNI LAKSATIVI

Kontaktni ili nadražajni laksativi draže sluznicu i živčane strukture crijeva pa time ubrzavaju peristaltiku. Kao što i govori sam naziv kontaktni laksativ, ovi spojevi izazivaju kontaktnu nadražljivost sluznice probavnog trakta i povećavano izlučivanje tekućine u lumen. Najčešći kontaktni laksativi su: difenilmetani (fenolftalein, bisakodil), biljna ulja (ricinusovo ulje, laneno ulje, maslinovo ulje), antrakinoni (*Cascara sagrada*, biljka sena, ekstrakt *Aloe vere* aloin) (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.).

Fenolftaleinski laksativi su često aromatizirani čokoladom, za poboljšanje okusa, što olakšava primjenu kod primata i svinja (BOOTHE, 2001.). Koriste se kod svinja, pasa i mačaka. Najčešća indikacija je kronična opstipacija, a djelovanje je brzo i dugo, jer podliježu enterohepatičkoj cirkulaciji. Bisakodil je sličan fenoftaleinu. Proljev se javlja 6 do 8 sati nakon upotrebe difenilmetana i može biti ozbiljno stanje ako su dane velike doze (BOOTHE, 2001.). Prilikom upotrebe difenilmetana i antrakinona moguć je nalaz promjene boje urina. Prilikom upotrebe fenolftaleina vidljivo je ružičasto obojenje alkalnog urina. Kiseli urin obojat će se u ružičasto tek s dodatkom natrijevog hidroksida ili natrijevog bikarbonata (PAPICH, 1990.). Fenolftalein se ne preporuča za korištenje kod mačaka. Doza bisakodila bi trebala iznositi 5 mg po životinji p.o. tijekom 8 do 24 sata (PAPICH, 2016.). Apsorbira se 5% peroralno unešenog bisakodila. Laksativi biljnih ulja hidroliziraju se lipazom u tankom crijevu i tvore natrijeve i kalijeve soli koje djeluju kao sapuni te dovode do iritacije (BOOTHE, 2001.). Ricinoleinska kiselina je najsnažnija od navedenih spojeva te izaziva brzo i potpuno pražnjenje debelog crijeva. Klinički učinak je vidljiv 4 do 8 sati nakon primjene ricinusovog ulja kod malih životinja. Životinje liječene ricinusovim uljem nakon toga trebaju unositi vlažan, volumniozni obrok. Doza za pse je

od 8 do 30 ml p.o. dnevno, a za mačke od 4 do 10 ml (PAPICH, 2016.). Kontraindicirana je upotreba ricinusovog ulja kod gravidnih životinja (PAPICH, 2016.). Smatra se da potiče trudove i prijevremeni porod. Uobičajeni antrakinoni potječu od biljaka poput: *Cascara sagrada* (krkavina) od *Rhamnus spp*., sene iz *Senna spp*. i aloina iz *Aloe spp*. *Senna* se na tržištu nalazi u obliku sirupa i granula. U obliku sirupa se koristi u količini od 5 do 10 ml p.o. po psu dnevno (mačke 5 ml), a u obliku granula ½ do jedna žličica p.o. po psu dnevno (mačke ½ žličice uz hranu) (PAPICH, 2016.). *Cascara sagrada* se daje u dozi od 1 do 5 mg/kg p.o. dnevno, odnosno 1 do 2 mg po mački. Dantron (1,8-dihidroksiantrokinon) je sintetički spoj, ali smatra se prototipom za antrakinonsku laksativnu skupinu. Resorpcija antrakinonskih glikozida je mala, a usporena pasaža kroz tanko crijevo smanjuje učinkovitost. Antrakinoni se izlučuju u mlijeku, izazivajući kliničke učinke u dojenčadi (BOOTHE, 2001.). Antrakinoni sadržavaju glikozide koje crijevne bakterije hidroliziraju i pritom se oslobađaju aktivne tvari emodini. Emodini se resorbiraju u krvotok te se vraćaju u kolon, a djelomice se izravno u njega luče gdje stimuliraju odnosno nadražuju mijenterični pleksus potičući peristaltiku i na taj način djeluju laksativno. Antrakinoni potiču pražnjenje crijeva nakon 6 do 12 sati kod malih životinja (BOOTHE, 2001.). Pražnjenje crijeva je praćeno smanjenom hidratacijom i gubitkom elektrolita. Velike doze uzrokovat će abdominalnu bol ili kolike, dok kroničnom upotrebom dolazi do degeneracije mijenteričnog pleksusa što može uzrokovati gubitak motilnosti crijeva. Potrebno je pratiti stanje hidratacije i status elektrolita uz korekciju po potrebi. Neki kontaktni laksativi povećavaju sintezu prostaglandina, a NSPUL-ovi minimiziraju ovaj učinak (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.).

3.7.3.4. OSMOTSKI KATARTICI

Osmotski katartici pripadaju volumnim laksativima. Oni djeluju tako da osmotski uvlače vodu u crijeva i tako potiču peristaltiku. Akumulacijom tekućine dolazi do distenzije stijenke crijeva što dodatno potiče motilnost te pospješuje pražnjenje crijeva. Većina osmotskih katarktika se nalazi u obliku laksativnih soli. Magnezijev sulfat ili *Epsom sol* uobičajen je osmotski katartik i koristi se u obliku 6%-tne izotonične otopine (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Ostali pripravci koji sadrže magnezij uključuju: magnezijev hidroksid (magnezijevo mlijeko), magnezijev oksid i magnezijev citrat, zatim se koriste i natrijev sulfat (*Glauberova sol*), natrijev fosfat, natrij kalij tartarat i natrijev tartarat (*Rochelle sol*), šećerni alkoholi manitol i sorbitol te sintetski disaharidi kao što je laktuloza. Upotrebu osmotskih laksativa treba izbjegavati u stanju dehidracije, te bi svježa voda trebala biti uvijek dostupna. Ostale kontraindikacije za upotrebu uključuju kongestivno zatajenje srca, gastrointestinalni zastoj te jetrenu ili bubrežnu insuficijenciju (HENNINGER i HORST, 1997.; EZRI i sur., 2006.). Učinci su obično vidljivi 3

do 12 sati nakon primjene monogastričnim životinjama. Resorpcija većine katarktika je minimalna, ali do 20% magnezija iz primjenjenog magnezijevog sulfata se apsorbira u tankom crijevu (HENNINGER i HORST, 1997.; BOOTHE, 2001.). Bubrežno zatajenje pojačava sistemsku akumulaciju magnezija, što na kraju dovodi do pojave hipermagnezijemije. Magnezijevi ioni potiču oslobađanje kolecistokinina koji potiče peristaltiku. Sistemski učinci magnezija uključuju inhibiciju oslobađanja kalcijevih iona na neuromuskularnim spojevima, inhibiciju otpuštanja acetilkolina, smanjenu osjetljivost neuromuskulatornih spojeva i smanjenu ekscitabilnost membrane miocita, što dovodi do paralize. Opisane promjene najčešće se pojavljuju kod konja. Apsorbirani fosfat iz fosfatnih katartika može potrošiti unutarstanične kalijeve ione i uzrokovati hipokalijemiju. Laktuloza uvelike djeluje na debelo crijevo te se razgrađuje u mliječnu i octenu kiselinu pomoću raznolike mikroflore crijeva. Stvara se plin što može uzrokovati nastanak timpanije. Uz to, potrebna je oprezna primjena kod životinja s dijabetesom. PAPICH (2016.) za laktulozu navodi peroralnu dozu od 1 ml/4,5 kg, do učinka. Magnezijev citrat se koristi u dozi 2 do 4 ml peroralno jednom dnevno (PAPICH, 2016.). Korištenjem natrijevog fosfata kod mačaka i pasa < 5 kg, moguć je razvitak hipokalcemije i hiperfosfatemije, što može završiti uginućem (ALLERTON, 2020.) Doza za pse od 5 do 10 kg intrarektalno iznosi od 60 do 128 ml, a za pse > 10 kg 128 ml. Magnezijev sulfat se koristi u dozi od 8 do 25 g/po psu p.o. jednom dnevno, a za mačke od 2 do 5 g. Visoke doze mogu izazvati mišićne i respiratorne poremećaje (PAPICH, 2016.). Zanimljivo je napomenuti kako magnezijev sulfat primjenjen intravenski služi pri ispravljanju hipomagnezijemije te se koristi i kao antiaritmik.

Najčešće nuspojave povezane s primjenom katartika su dehidracija i neravnoteža elektrolita (PAPICH, 1990.; 2016.). Za liječenje i ispravak hipermagnezijemije se koristi kalcij. Mehanizam se temelji na kompeticiji kalcijevih i magnezijevih iona. Kalcijevi ioni istiskuju magnezijeve u staničnim membranama. Odgovor na terapiju je brz, ali ponekad je potrebna ponovna upotreba kalcijevog glukonata. Za poticanje bubrežne ekskrecije odnosno diureze preporučljiva je primjena furosemida. Promjene u ravnoteži elektrolita kod asimptomatskih pacijenata izazvane ingestijom natrijevog fosfata za pražnjenje crijeva prije operacije moguće je vratiti u normalu u roku od 24 sata (EZRI i sur., 2006.).

3.7.3.5. KLISTIRI

Klistir je pripravak koji se daje intrarektalno radi izazivanja defekacije. Često korišteni klistiri uključuju meki anionski sapun u vodi, izotoničnu ili hipertoničnu otopinu NaCl-a, sorbitol, glicerol, natrijev lauril sulfat, sulfoacetat, mineralno ulje, maslinovo ulje i fosfatne soli

(BOOTHE, 2001.). Zabilježeno je otrovanje kod ljudi i malih životinja primjenom hipertoničnih otopina natrijevog fosfata, ili brzodjelujućih klistira. Starije i mačke slabijeg imunosnog statusa su najčešće pogođene (PAPICH, 1990.). Predisponirajući faktori su primjena klizme namijenjene za ljudsku upotrebu maloj životinji, dehidracija, postojeći disbalans elektrolita, disfunkcija bubrega ili jetre, dilatacija kolona i ulceracija debelog crijeva (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Primjerice, upotreba 60 ml hipertonskog fosfatnog klistira može izazvati otrovanje kod mačke (RODER, 2004b). Natrij i fosfat apsorbiraju se u debelom crijevu te se resorpcija povećava kod životinja s kroničnom opstipacijom ili uslijed upalnih, erozivnih ili ulcerativnih oštećenja crijevne sluznice (JORGENSEN i sur., 1985.). Unosom fosfata potiče se stanični unos kalcija te fosfat može izravno vezati serumski kalcij, što doprinosi pojavi hipokalcemije. Štetni učinci povezani s natrijevim fosfatnim klistirima pojavljuju se uglavnom već u roku od sat vremena od primjene. Primjećeni su povraćanje i krvavi proljev, te neurološki simptomi poput depresije, ataksije, tjeskobe, razdražljivosti, konvulzija, dehidracije, slabog bila, tahikardije, hipotermije, šoka i smrti. Biokemijske pretrage seruma često otkrivaju hiperfosfatemiju, hipernatremiju, hipokalcemiju, metaboličku acidozu i hiperglikemiju (BISCHOFF i MUKAI, 2012.; BISCHOFF, 2018.). Može se pojaviti hiperkalijemija ili hipokalijemija. Potrebna je intenzivna tekućinska terapija u slučaju akutnih otrovanja natrijevim fosfatnim klistirima. Izotonična fiziološka otopina može povećati bubrežni gubitak kalcija, stoga je treba izbjegavati. Fiziološke otopine koje sadrže 0,45% natrijevog klorida i 2,5% dekstroze, ili 2,5 do 5,0% otopine dekstroze se preporučuju hipoglikemijskim pacijentima. Također se može koristiti Ringerov laktat kod hiperglikemijskih pacijenata. JORGENSEN i sur. (1985.) predložili su korištenje aluminijevog karbonata ili aluminijevog hidroksida u svrhu vezanja fosfata u crijevima i održavanja tjelesne temperature. Profilaktički antibiotici se daju za osiguravanje potpore sluznice debelog crijeva. Otrovane mačke pokazale su poboljšanje unutar 6 h od početka terapije, a neravnoteža elektrolita je ispravljena u roku od dva dana.

3.7.4. ANTIDIJAROICI

Antidijaroici su lijekovi koji se koriste za smanjenje ili zaustavljanje proljeva. Aktivni sastojci u proizvodima koji se koriste za liječenje proljeva uključuju bizmutov subsalicilat, kaolin-pektin i agoniste opioidnih receptora poput primjerice loperamida i difenoksilata. Većina toksičnih učinaka povezanih s bizmutovim subsalicilatom nastaje zbog komponente salicilata; što je već opisano. Smatra se da bizmut adsorbira bakterijski endotoksin i ima izravan antimikrobni učinak (BISCHOFF i MUKAI 2012.; PAPICH, 2016.; BISCHOFF, 2018.). Nema znatnih nuspojava, no vlasnike treba upozoriti na mogućnost pojave crne stolice (PAPICH, 2016.). Također treba izbjegavati prekomjernu upotrebu kod mačaka ili životinja koje loše podnose salicilate. Kaolin je

hidratizirani aluminijski silikat i djeluje kao adsorbens. Pektin je ugljikohidrat ekstraktiran iz kore citrusa koji djeluje kao adsorbens i kao zaštitno sredstvo za crijevo. Otrovanja pripravcima kaolina-pektina nisu zabilježena, iako ovi proizvodi vjerojatno smanjuju resorpciju drugih lijekova. PAPICH (2016.) navodi davanje peroralne doze kaolin-pektina u rasponu od 1 do 2 mg/kg svakih 2 do 6 sati, te bizmutov subsalicilat p.o. u dozi od 1 do 3 ml/kg/dnevno, ali višekratno u podijeljenim dozama. Trenutno se na tržištu uglavnom nalaze proizvodi koji sadrže kombinaciju bizmutovog subsalicilata i kaolin-pektina. Loperamid je agonist opiodnih receptora i koristi se u humanoj i veterinarskoj medicini kao antidijaroik (CORTINOVIS i sur. 2015.). Loperamid se nalazi na tržištu u obliku tableta i kapsula od 2 mg i tekućinama u koncentraciji od 0,20 mg/ml. Efektivna doza za loperamid je 0,08 do 0,16 ml/kg p.o. svakih 8 do 12 sati kod pasa i mačaka (PAPICH, 2016.). Loperamid djeluje lokalno tj. neposredno na crijevnu stijenku, gdje se veže na opioidne receptore te inhibira oslobađanje acetikolina i PG-a, što inhibira peristaltiku (DALEFIELD, 2017.). Slabo se apsorbira i djeluje na smanjenje sekrecije i motiliteta probavnog sustava te povećava tonus analnog sfinktera. CORTINOVIS i sur. (2015.) ističu kako je prilikom praćenja izvješća slučajeva otrovanja loperamidom zamijećeno da je srednja doza koju su unijeli otrovani psi iznosila 0,9 mg/kg. Klinički znakovi se obično razvijaju nakon 6 sati i uključuju konstipaciju, abdominalnu bol, povraćanje, pospanost, nereaktivne zjenice, vokalizaciju, hodanje u krug, pritiskanje glave od zid, hemoragični proljev, hipotermiju, bradikardiju, bradipneju te komatozno stanje. Kod graničarskog škotskog ovčara i drugih pasmina pasa s mutacijom na *ABCB1* genu (ranije MDR1) se smatra da imaju povećanu osjetljivost na loperamid (SARTOR i sur., 2004.). Naime u tom slučaju, loperamid prelazi krvno-moždanu barijeru i izaziva sedaciju (PAPICH, 2016.). Klinički simptomi kod graničarskog škotskog ovčara su slinjenje, slabost, ataksija i dezorijentiranost. Dugotrajna primjena može dovesti do konstipacije (PAPICH, 2016.) i hemoragične dijareje (DALEFIELD, 2017.). Loperamid kod mačaka može izazvati uzbuđenost, uznemirenost i euforično ponašanje (DALEFIELD, 2017.). Liječenje se sastoji od praćenja stanja te potporne i simptomatske terapije. U slučaju velike ingestije može se dati aktivni ugljen. Za suzbijanje teških kliničkih simptoma poput kome i respiratornih poremećaja se može koristiti opioidni antagonist nalokson. No, nalokson ima kratko poluvrijeme eliminacije, pa ga je potrebno dati u više navrata (PAPICH, 1990., 2016.; DALEFIELD, 2017.) u dozama od 0,04 do 0,1 mg/kg p.o., i.v., s.c..

4. RASPRAVA

Prateći najnovija istraživanja iz prve polovice 2020. godine prema podatcima ASPCA APCC, bezreceptni lijekovi su u prethodnoj godini ponovno najčešća skupina lijekova zabilježena u slučajevima otrovanja kućnih ljubimaca, čineći 19,7 % slučajeva. Najčešća otrovanja su zabilježena prilikom korištenja ibuprofena, paracetamola i naproksena. Upravo široka popularnost i laka dostupnost bezreceptnih lijekova predstavljaju najveći rizik, ali i objašnjenje česte pojave otrovanja, bilo da se radi o slučajnoj ingestiji ili ciljanom, namjernom izlaganju vlasnika. Ujedno, vlasnici se često ne pridržavaju uputa za korištenje, što može rezultirati višemjesečnom neodgovarajućom terapijom.

U izvješćima centara za otrovanja kućnih ljubimaca u Europi, točnije u Belgiji, Španjolskoj, Italiji, Francuskoj i Grčkoj u razdoblju od 1998. do 2007. godine, BERNY i sur. (2010.) navodi se kako 20 % od svih zaprimljenih prijava slučajeva otrovanja čine otrovanja kod pasa. Tako je u Francuskoj pas bio najčešća otrovana vrsta životinja s čak 65–67% poziva za pomoć, a slučajevi vezani za mačke činili su 19% poziva. U Italiji su otrovanja kod pasa činila 78% poziva, a kod mačaka 14%. CORTINOVIS i sur. (2015.) navode kako su NSPUL-ovi namijenjeni za ljudsku upotrebu bili najčešća skupina lijekova prilikom otrovanja životinja u Italiji u razdoblju od 1996. do 2003., a većina slučajeva je bila posljedica slučajne ingestije tableta. Također ističu kako je ibuprofen bio najčešće prijavljivan lijek kojime su se otrovale životinje u Italiji 2014. godine, kao i u Ujedinjenom Kraljevstvu 2000. godine. U Toksikološkom laboratoriju Sveučilišta u Gentu, u Belgiji, većina prijavljenih slučajeva otrovanja bili su vezani uz slučajnu ingestiju lijekova između ostalog, paracetamola i NSPUL-a. Najčešće prijavljivani slučajevi su bili otrovanje s ibuprofenom, acetilsalicilnom kiselinom i paracetamolom pasa, te paracetamolom mačaka. Pozivi Centru za kontrolu trovanja u Milanu u vezi otrovanja životinja lijekovima za ljudsku upotrebu, bili su vezani za NSPUL, ali između ostalih lijekova i antacide.

MCLEAN i HANSEN (2012.) navode kako prema izvješću ASPCA APCC otrovanja u SAD-u u razdoblju od 2002. do 2010. godine, 76 % prijava čine otrovanja kod pasa, a 13 % kod mačaka. U navedenom razdoblju su lijekovi za primjenu kod ljudi bili na vrhu popisa uz 25% od ukupne izloženosti otrovima. U 2009. godini najčešći prijavljivan lijek kao uzrok otrovanja je bio paracetamol, a zatim ibuprofen te loratadin. Loratadin se na tržištu trenutno nalazi kao receptni lijek, ali i kao OTC lijek. MEANS i WISMER (2018.) obrađujući izvješća otrovanja ASPCA APCC u SAD-u u razdoblju od 2011. do 2017. godine, potvrđuju sličan broj slučajeva vezanih za pse, koji 2016. godine čine 64.69% poziva, a 2017. godine 63.22 %. Pozivi centru vezani za otrovanja mačaka 2016. godine činili su 7.78% slučajeva, a 2017. godine 6.74%. Lijekovi za

primjenu kod ljudi čine 17 % slučajeva prijavljenih otrovanja u 2016. godini, te 17,5 % u 2017. godini. Ibuprofen je bio prvi lijek na listi zaprimljenih poziva u 2016. godini.

Također u oba navedena vremenska razdoblja, trendovi liječenja pokazali su smanjenu učestalost odabira aktivnog ugljena pri dekontaminaciji, najvjerojatnije zbog potencijalnog nastanka hipernatrijemije kod pasa. Zabilježena je sve češća i popularnija upotreba intravenske lipidne emulzije (ILE). MEANS i WISMER (2018.) bilježe porast korištenja kolestiramina, lijeka koji se primarno koristi za snižavanje kolesterola. Njegovo korištenje pri liječenju otrovanja se temelji na njegovoj mogućnosti vezanja sa žučnim kiselinama što spriječava resorpciju i pomaže u bržem izlučivanju. Najučinkovitiji je pri otrovanju s diklofenakom, piroksikamom, naproksenom i indometacinom.

TALCOTT i GWALTNEY-BRANT (2013.) upozoravaju kako bi se oprezno trebalo pristupiti propisivanju NSPUL-a u terapiji životinja, zbog mnogih čimbenika rizika, odnosno raznih nuspojava te razlika u poluvremenu eliminacije i interakcija s drugim lijekovima. Vlasnici trebaju biti bolje upoznati s rizicima od nuspojava pri propisanoj, ali i neprimjerenoj primjeni NSPUL (MCLEAN i KHAN, 2018.; MONTEIRO i STEAGALL, 2019.). Terapija NSPUL-om najčešći je predisponirajući faktor za pojavu ulkusa u probavnom sustavu. Uz neprimjerenu i nepravilnu primjenu postoje još neki čimbenici koji utječu na pojavu nuspojava. Istodobno korištenje dva različita NSPUL-a ili kombinacija s kortikosteroidima dodatno povećavaju rizik od nuspojava. No, veterinari ne bi trebali izbjegavati korištenje NSPUL-a zbog straha od mogućeg rizika nastanka nuspojava, sve dok se poštuju doziranje, način primjene, indikacije i kontraindikacije (STEAGALL, 2020.)

Ponekad su vlasnici životinja uvjereni kako biljni lijekovi nisu pravi lijekovi te da su prilično bezopasni i netoksični jer su „prirodni“. Pravi primjer za to je proizvod ma-huang, čiji je sastojak biljka *Ephedra spp*. Važno je napomenuti kako ma-huang sadrži 1 % do 3 % pseudoefedrina i efedrina (VOLMER i MEERDINK, 2002.). Stoga treba imati na umu podsjetiti vlasnike na oprez prilikom upotrebe sličnih biljnih i prirodnih pripravaka. MEANS (2002.) piše o rastućem trendu korištenja biljnih pripravaka. No, riziku od ovih pripravaka doprinosi činjenica da ih vlasnici često daju samostalno, bez ikakvog savjetovanja s veterinarom. Osim toga, vlasnici često vjeruju da ako male doze takvog pripravka imaju pozitivan učinak, veće doze će imati još bolji učinak, pa često ne poštuju propisane doze. Nekolicina vlasnika odabire korištenje alternativne medicine zbog loših iskustava s liječenjem, skupoće lijekova odnosno vlastite štednje, neučinkovitosti ili pak nepovjerenja prema veterinarima. U nekim slučajevima naljepnice na kutijama lijekova su napisane na stranom jeziku ili su pak napisane samo kratke upute za korištenje, što dodatno

povećava rizik zbog nepridržavanja pravilnih uputa za upotrebu. Vlasnike koji koriste biljne proizvode treba osvijestiti o tome da takvi pripravci nisu bezazleni i da ih trebaju držati podalje od životinja. Shodno tome, treba ih se poticati da prijave sve opažene nuspojave.

Detaljna patohistološka dijagnostika je vrlo važan dokaz prilikom utvrđivanja otrovanja kao razloga uginuća. Često je teško dokazati takvo otrovanje zbog nedostatnih forenzičkih dokaza i laboratorijske analitike. Treba imati na umu kako izloženost toksičnoj dozi ne znači nužno da je došlo do otrovanja odnosno razvoja kliničkog otrovanja, pa onda i uginuća.

Prošle godine opisan je neobičan slučaj otrovanja pasa smjesom paracetamola i čokolade, nađene u polju, koja je najvjerojatnije postavljena kao peroralni mamac za lisice. NELSON (2019.) navodi da je prilikom obdukcije utvrđena nekroza jetre te upozorava na mogućnost otrovanja paracetamolom čak i pri ovako neuobičajenim prilikama, u prirodi.

Stoga, osim opsežne anamneze, neophodna je detaljna patohistološka analiza uz istodobnu provedbu analiza uzoraka u toksikološkom laboratoriju. Primjerice, prilikom detekcije znatne količine potencijalnog otrova u želudcu psa, treba imati na umu i već apsorbiranu količinu, koja je već distrubuirana u organizmu. Kao i kod svakog otrovanja, kod otrovanja OTC lijekovima, vrlo je važno uzeti točnu anamnezu kako bi se moglo ciljano liječiti otrovanu životinju te na taj način izbjeći ostala nepotrebna liječenja. Pritom je potrebno ustvrditi svaki mogući kontakt životinje s lijekovima, kako bi se prvenstveno ustanovio aktivni sastojak lijeka te odrediti približno kada se ingestija dogodila te kada su počeli mogući klinički znakovi otrovanja. Poznavanje mehanizma djelovanja, farmokokinetike i toksičnih doza je imperativ u određivanju prikladnih postupaka dekontaminacije i potrebne terapije za pacijenta. Ipak, treba obratiti dodatnu pažnju na određene organske sustave poput kardiovaskularnog, SŽS-a i probavnog sustava. Prilikom liječenja treba uvijek prvenstveno stabilizirati pacijenta, zatim izvršiti dekontaminaciju (ako je prikladno) te ostatak liječenja u svrhu najboljeg ishoda. Preporuča se i izravno savjetovanje s ovlaštenim Centrima za kontrolu otrovanja, pogotovo ukoliko veterinarima nije poznat lijek na koji se sumnja da je izazvao otrovanje životinje, zatim ako lijek ima usku terapijsku širinu te ukoliko je lijek namijenjen za ljudsku upotrebu (LEE, 2013.).

LEE (2013.) također navodi važnost odabira načina dekontaminacije. Pod pojmom dekontaminacija se uglavnom podrazumijeva indikacija povraćanja, ispiranje želudca i upotreba aktivnog ugljena s mogućom primjenom katarktika. Međutim, u nekim slučajevima odabire se izvođenje lavaže odnosno ispiranje želudca. Cilj lavaže je uklanjanje želučanog sadržaja u slučaju neuspješnosti ostalih načina dekontaminacije ili pak kad su ostali načini kontraindicirani. Dekontaminacija se provodi u svrhu sprječavanja i smanjivanja daljnje resorpcije te

pospješivanja izlučivanja lijeka. Važno je napomenuti kako je dekontaminaciju preporučljivo izvesti u što kraćem vremenskom roku nakon ingestije. Stoga je upravo informacija o vremenu proteklom od ingestije otrova vrlo važna pri donošenju odluke o provođenju dekontaminacije.

U ovom diplomskom radu navedena je samo jedna specifična antidotska terapija, što upućuje na važnost obavezne upotrebe simptomatske i potporne terapije te ostatka potrebnog liječenja. No, samostalna upotreba antidotske terapije nije dovoljna i nije zamjena za ostatak potporne terapije (DALEFIELD, 2017.).

Prilikom sumnje na otrovanje životinje vrlo je bitna pravodobna reakcija vlasnika, obavještavanje i odlazak k veterinaru te što detaljnija anamneza vlasnika. Klinička obrada otrovane životinje je ključna, jer pruža temelj za uspostavljanje standarda u provođenju terapije kao i osnovu za razlikovanje slučajnih i namjernih trovanja (ŠATROVIĆ i KRKALIĆ, 2015.). Veterinari bi trebali upozoravati i dijeliti informacije o sigurnosti i djelotvornosti lijekova koje savjetuju za korištenje vlasnicima životinja. Problematika vezana za otrovanja životinja se temelji na teže dostupnim informacijama o slučajevima otrovanja, te nedovoljnom znanju i iskustvu veterinara u postupanju s životinjama otrovanih lijekovima. Upravo se zbog toga savjetuje stalno praćenje i ažuriranje podataka koji će biti dostupni veterinarima kako bi bili informirani o novim mogućnostima otrovanja i trendovima u liječenju otrovanih životinja.

5. ZAKLJUČCI

OTC lijekovi, koji su široko dostupni potrošačima, obuhvaćaju veliki broj proizvoda od kojih mnogi sadrže više aktivnih sastojaka, razvijenih za peroralnu, lokalnu, intraokularnu, intranazalnu i intrarektalnu primjena. Od tisuće dostupnih OTC lijekova, samo djelić je obrađen u ovom diplomskom radu, uključujući analgetike poput paracetamola, acetilsalicilne kiseline, nesteroidnih protuupalnih lijekova, zatim lijekove protiv prehlade, gripe i alergije te lijekove koji se koriste za liječenje gastrointestinalnih tegoba. Dobivanje temeljite anamneze je od velike važnosti pri sumnji na otrovanje lijekovima. Dijagnoza se najčešće temelji upravo na detaljnoj anamnestičkoj obradi, ali i kliničkom nalazu. Često je korisno ako vlasnik donese kutiju s lijekom veterinaru kao izvor podataka o aktivnim sastojcima, indikacijama za upotrebu i informacijama o proizvođaču. Liječenje većine otrovanja s OTC lijekovima uključuje dekontaminaciju, stabilizaciju te simptomatsku i potpornu terapiju uz pažljivi nadzor pacijenta. Slučajevi otrovanja bi se trebali bilježiti i prijavljivati kako bi olakšali edukaciju vlasnika, ali i informiranje veterinara.

6. LITERATURA

ADAMS, R. (2001): Autocoids and antiinflammatory drugs. U: Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 8th Edition. Wiley-Blackwell. str. 403–412.

ALBRETSEN, J. (2002): Oral medications. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 32, 421–442.

ALLEN, A. (2003): The diagnosis of acetaminophen toxicosis in a cat. Canadian Veterinary Journal. 44, 509–510.

ALLERTON, F. (2020): BSAVA Small Animal Formulary, Part A: Canine and Feline. 10th edition. BSAVA British Small Animal Veterinary Association. str. 500.

ALLISON, R. W., E. D. LASSEN, M. J. BURKHARD, M. R. LAPPIN (2000): Effect of a bioflavonoid dietary supplement on acetaminophen induced oxidative injury to feline erythrocytes. Journal of the American Veterinary Medical Association. 217, 1157–1161.

ANONYMOUS ASPCA American Society for the Prevention of Cruelty to Animals (2020): Announcing: The Top 10 Pet Toxins! <www.aspca.org/news/announcing-top-10-pet-toxins> [pristupljeno 13.3.2020.].

ARONSON, L., K. DROBATZ (1996): Acetaminophen toxicosis in 17 cats. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. 6, 65–69.

BATES, N., P. RAWSON-HARRIS, N. EDWARDS (2015): Common questions in veterinarytoxicology. Journal of Small Animal Practice. 56, 298–306.

BERGH, M., S. C. BUDSBERG (2005): The coxib NSAIDs: potential clinical and pharmacological importance in veterinary medicine. Journal of Veterinary Internal Medicine. 19, 633–643.

BERNY, P., F. CALONI, S. CROUBELS, M. SACHANA, V. VANDENBROUCKE, F. DAVANZO, R. GUITART (2010): Animal poisoning in Europe. Part 2: Companion animals. Veterinary Journal. 183, 255–259.

BERSENAS, A., K. MATHEWS, D. ALLEN, P. CONLON (2005): Effects of ranitidine, famotidine, pantoprazoline, and omeprazole on intragastric pH in dogs. American Journal of Veterinary Research. 66, 425-431.

BESSONE, F. (2005): Non-steroidal anti-inflammatory drugs: what is the actual risk of liver damage? World Journal of Gastroenterology. 16, 5651-5661.

BISCHOFF, K. (2007): Toxicity of over-the-counter drugs. U: Veterinary toxicology: Basic and Clinical Principles. (Gupta, R. C. ur.). Academic Press. New York. str. 363-390.

BISCHOFF, K., M. MUKAI (2012): Toxicity of over-the-counter drugs, U: Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles 2nd Edition. (Gupta, R. C. ur.). Elsevier. New York.. str. 443-468.

BISCHOFF, K. (2018): Toxicity of Over-the-Counter Drugs. U: Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles 3rd Edition. (Gupta, R. C. ur.). Elsevier Inc. str. 357-384.

BOJIĆ, M. (2015): Posljednja karika u biotransformaciji acetilsalicilne kiseline: Nove spoznaje o metabolizmu. Stručni rad. Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Hrvatska.

BOLFER, L., M. MCMICHAEL, T. R. NGWENYAMA, M. A. O'BRIEN (2014): Treatment of ibuprofen toxicosis in a dog with IV lipid emulsion. Journal of the American Animal Hospital Association. 50, 136-140.

BOOTHE, D. (1989): Controlling inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Veterinary Medicine. str. 875–883.

BOOTHE, D. (2001): The analgesic, antipyretic, anti-inflammatory drugs. U: Veterinary Pharmacology and Therapeutics - 8th Edition. (Adams, R. H., ur.). Willey-Blackwell. str. 433–451.

BORGA, O., B. BORGA (1997): Serum protein binding on nonsteroidal antiinflammatory drugs: a comparative study. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics. 25, 63–77.

BOULAY, J., A. LIPOWITZ, J. KLAUSNER (1986): Effects of cimetidine on aspirin-induced gastric hemorrhage in dogs. American Journal of Veterinary Research. 47, 1744–1746.

BOYNTON, C., C. DICK, G. MAYOR (1988): NSAIDs: an overview. Journal of Clinical Pharmacology. 28, 512–517.

BRATER, D. (1988): Clinical pharmacology of NSAIDs. Journal of Clinical Pharmacology. 28, 518–523.

BRIGHT, S. J., M. J. MURPHY, J. C. STEINSCHNEIDER, R. A. LOVELL, L. O. POST (2011): Treatment of Animal Toxicoses: A Regulatory Perspective. Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice. 27, 481–512.

BUCHWEITZ, J. P., S. A. RAVERTY, M. B. JOHNSON, A. F. LEHNER (2014): Fatal diphenhydramine poisoning in a dog. Canadian Veterinary Journal. 55, 1089-92.

BURKE, A., E. SMYTH, G. FITZGERALD (2005): Analgesic - antipyretic and antiinflammatory agents: Pharmacotherapy of gout. U: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 11th Edition. (Brunton, L., Lazo J., Parker, K. ur.). McGraw - Hill Professional. New York. str. 671 – 716.

CARSON, J., B. STROM (1988): The gastrointestinal side effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Journal of Clinical Pharmacolgy. 28, 554–559.

CHAMPION, G., P. FENG, T. AZUMA (1997): NSAID-induced gastrointestinal damage. Drugs. 53, 6-19.

COLLINS, L., D. TYLER (1984): Phenylbutazone toxicosis in a horse: a clinical study. Journal of the American Veterinary Medical Association. 184,699–703.

CORTINOVIS, C., F. PIZZO, F. CALONI (2015): Poisoning of dogs and cats by drugs inteded for human use. Veterinary Journal. 203, 52–58.

CRANDELL, J., W. WARE (2005): Cardiac toxicity from phenylpropanolamine overdose in a dog. Journal of the American Animal Hospital Association. 41, 413–420.

DAEHLER, M. (1986): Transmural pyloric perforation associated with naproxen administration in a dog. Journal of the American Veterinary Medical Association. 189, 694–695.

DAHM, L., D. JONES (1996): Mechanisms of chemically induced liver disease. U: Hepatology A Textbook of Liver Disease Third Edition. (Boyer, T. D., Zakim, D. ur.). Saunders. str. 875–890.

DALEFIELD, R. (2017): Human Pharmaceuticals. U: Veterinary Toxicology for Australia and New Zealand. Elsevier. str. 155-201.

DAVIS, L. (1980): Clinical pharmacology of salicylates. Journal of American Veterinary Medical Association. 176, 65–66.

DUNAYER, E. (2004): Toxicology brief: ibuprofen toxicosis in dogs, cats, ferrets. Veterinary Medicine. 99, 580-586.

DYER, F., G. DIESEL, S. COOLES, A. TAIT (2009): Suspected adverse reactions. Veterinary Record. 167, 118–121.

EZRI, T., E. LERNER, M. MUGGIA-SULLAM, B. MEDALION, A. TZIVIAN, A. CHERNIAK, P. SZMUCK, M. SHIMONOV (2006): Phosphate salt bowel preparation regimens alter perioperative acid–base and electrolyte balance. Canadian Journal of Anesthesia. 53,153–158.

FERNANDEZ, A. L., J. A. LEE, L. RAHILLY, L. HOVDA, A. G. BRUTLAG, K. ENGEBRETSEN (2011): The use of intravenous lipid emulsion as an antidote in veterinary toxicology. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. 21, 309-320.

FITZGIBBONS, L., E. SNOEY (1999): Severe metabolic acidosis due to baking soda ingestion: case reports of two patients with unsuspected antacid overdose. Journal of Emergency Medicine. 17, 57–61.

FORRESTER, S., G. TROY (1999): Renal effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Compendium of Continuing Education for the Practicing Veteriarian. 21, 910–9.

FUNES, S., H. A. DE MORAIS (2017): A Quick Reference on High Anion Gap Metabolic Acidosis. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 47, 205–207.

GINN, J. A., E. BENTLEY, R. L. STEPIEN (2013): Systemic hypertension and hypertensive retinopathy following PPA overdose in a dog. Journal of the American Animal Hospital Association. 49, 46-53.

GFELLER, R., A. SANDON (1991): Naproxen-associated duodenal ulcer complicated by perforation and bacteria- and barium sulfate-induced peritonitis in a dog. Journal of the American Veterinary Medical Association. 198, 644–646.

GODSHALK, C., J. ROUSH, R. FINGLAND, D. SUJJENA, M. VORHIES (1992): Gastric perforation associated with administration of ibuprofen in a dog. Journal of the American Veterinary Medical Association. 201, 1734–1736.

GRAVE, T., A. BOAG (2010): Feline Toxicological Emergencies: When to Suspect and what to do. Journal of Feline Medicine and Surgery. 12, 849-858.

GUNSON, D. (1983): Renal papillary necrosis in horses. Journal of the American Veterinary Medical Association. 182, 263–266.

GWALTNEY-BRANT, S. (2004): Antihistamines. U: Clinical Veterinary Toxicology. (Plumlee, K. H. ur.). Mosby. str. 291–293.

GWALTNEY-BRANT, S., I. MEADOWS (2018): Intravenous Lipid Emulsions in Veterinary Clinical Toxicology. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 48, 933–942.

HAWKINS, L. C., N. M. SUTTON (2009): Incidence of methemoglobinemia in canine and feline paracetamol (acetaminophen) poisoning and the development of hepatotoxicity. Clinical Toxicology. 47, 479.

HENNINGER, R., J. HORST (1997): Magnesium toxicosis in two horses. Journal of the American Veterinary Medical Association. 211, 82–85.

HERRING, J. M., M. A. MCMICHAEL, R. CORSI, V. WURLOD (2015): Intravenous lipid emulsion therapy in three cases of canine naproxen overdose. Journal of Veterinary Emergency Critical Care. 25, 672-678.

HJELLE, J. J., G. GRAUER (1986): Acetaminophen-induced toxicosis in dogs and cats. Journal of the American Veterinary Medical Association. 188, 742–746.

HOLLAND, M., C. B. CHASTAIN (1995): Uses and misuses of aspirin. U: Kirk's current veterinary therapy XII: Small Animal Practice. (Bonagura, J. D., Abbot J. A., Abrams K. L. ur.). WB Saunders. Philadelphia.

ISAACS, J. (1996): Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat. Australian Veterinary Practitioner. 26, 180–186.

JACKSON, T. W., C. COSTIN, K. LINK, M. HEULE, M. MURPHY (1991): Correlation of serum ibuprofen concentration with clinical signs of toxicity in three canine exposures.Veterinary and Human Toxicology. 33, 486–488.

JOHNSTON, S. A., S. M. FOX (1997): Mechanisms of action of anti-inflammatory medications used for the treatment of osteoarthritis. Journal of the American Veterinary Medical Association. 210, 1486–92.

JONES, R., R. BAYNES, C. NIMITZ (1992): Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicosis in dogs and cats: 240 cases (1989–1990). Journal of the American Veterinary Medical Association. 201, 475–477.

JORGENSEN, L., S. CENTER, J. RANDOLPH, D. BRUM (1985): Electrolyte abnormalities induced by hypertonic phosphate enemas in two cats. Journal of the American Veterinary Medical Association. 187, 136–137.

KHAYYAT, A., S. TOBWALA, M. HART, N. ERCAL (2016): N-acetylcysteine amide, a promising antidote for acetaminophen toxicity. Toxicology Letters. 241, 133-142.

KHAN, S. (2018): Common Reversal Agents/Antidotes in Small Animal Poisoning. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. str. 1081 -1085.

KOENIGSHOF, A. M., M. W. BEAL, R. H. POPPENGA, L. A. JUTKOWITZ (2015): Effects of sorbitol, single, and multidose activated charcoal administration on carprofen absorption following experimental overdose in dogs. Journal of Veterinary Emergency Critical Care. 25, 606-610.

KORE, A. (1990): Toxicology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 20, 419–430.

LASCELLES, B. D., M. H. COURT, E. M. HARDIE, S. A. ROBERTSON (2007): Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: A review. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. 34, 228–250.

LEE, J. A. (2013): Emergency management and treatment of the poisoned small animal patient. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 43, 757–771.

LEES, R., S. MAY, Q. MCKELLAR (1991): Pharmacology and therapeutics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat: general pharmacology. Journal of Small Animal Practice. 32, 183–193.

MACNAUGHTON, S. (2003): Acetaminophen toxicosis in a dalmation. Canadian Veterinary Journal. 44, 142–144.

MADDREY, W. C. (2005): Drug-induced hepatotoxicity. Journal of Clinal Gastroenterology. 39, S83-S89.

MAHAFFEY, E. A. (1986): Disorders of iron metabolism. U: Current veterinary therapy IX: Small Animal Practice. (Kirk, R. W. ur.). WB Saunders. Philadelphia.

MATZKE, G. R. (1996): Nonrenal toxicities of acetaminophen, aspirin and nonsteroidal antiinflammatory agents. American Journal of Kidney Diseases. 28, S63–S70.

MAZUÉ, G., P. RICHEZ, J. BERTHE (1982): Pharmacology and comparative toxicology of non-steroidal anti-inflammatory agents. U: Veterinary Pharmacology and Toxicology (Ruckebush, Y., Toutain, P. L., Koritz G. D. ur.). Springer. str. 321–331.

MCCONKEY, S., D. GRANT, A. CRIBB (2009): The role of para-aminophenol in acetaminophen-induced methemoglobinemia in dogs and cats. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 32, 585–595.

MCLEAN, M. K., S. R. HANSEN (2012): An Overview of Trends in Animal Poisoning Cases in the United States: 2002-2010. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 42, 219–228.

MCLEAN, M. K., S. A. KHAN (2018): Toxicology of Frequently Encountered Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Dogs and Cats: An Update. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 48, 969–984.

MCKELLAR, Q., S. MAY, P. LEES (1991): Pharmacology and therapeutics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat: 2 individual agents. Journal of Small Animal Practice. 32, 225–235.

MEANS, C. (1999): Ma huang: all natural but not always innocuous. Veterinary Medicine. 94, 511–512.

MEANS, C. (2002): Selected herbal hazzards. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 32, 367–382.

MEANS, C. (2005): Decongestants. U: Clinical Veterinary Toxicology. (Plumlee, K. H. ur.). Mosby. St.Louis. str. 309–311.

MEANS, C., T. WISMER (2018): An Overview of Trends in Animal Poisoning Cases in the United States: 2011 to 2017. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 48, 899–907.

MONTEIRO, B., P. V. STEAGALL (2019): Antiinflammatory Drugs. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. str. 993-1008.

MURPHY, M. (1994): Toxin exposures in dogs and cats: drugs and household products. Journal of the American Veterinary Medical Association. 205, 557–560.

MURPHY, L. (2001): Antihistamine toxicosis. Veterinary Medicine. 96, 752–765.

MURTAUGH, R., M. MATZ, M. LABATO, R. BOUDRIEAU (1993): Use of synthetic prostaglandin E1 (misoprostol) for prevention of aspirin-induced gastroduodenal ulceration in arthritic dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association. 202, 251–256.

NELSON, K. (2019): Paracetamol toxicity in dogs. Veterinary Record. 184, 594.

OOMS, T., S. KHAN (2001): Suspected caffeine and ephedrine toxicosis resulting from ingestion of an herbal supplement containing guarana and ma huang in dogs: 47 cases (1997–1999). Journal of the American Veterinary Medical Association. 218, 225–229.

OTTO, C. M., W. GREENTREE (1994): Terfenadine toxicosis in dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association. 205, 1004–1006.

PAPICH, M., C. DAVIS, L. DAVIS (1987): Absorption of salicylate from an antidiarrheal preparation in dogs and cats. Journal of the American Animal Hospital Association. 23, 221–226.

PAPICH, M. (1990): Toxicosis from over-the-counter human drugs.Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 20, 431–451.

PAPICH, M. (1995): Table of common drugs: approximate dosages. U: Kirk's current veterinary therapy XII: Small Animal Practice. (Bonagura, J. D., Abbot J. A., Abrams K. L. ur.). WB Saunders. Philadelphia.

PAPICH, M. (2016): Saunders Handbook of Veterinary Drugs: Small and Large Animal Fourth Edition. Elsevier. St. Louis, Missouri, USA.

PLUMB, D. C. (2005): Plumb's Veterinary Drug Handbook Fifth Edition. Blackwell Publishing. Stockholm..

PLUMB, D. C. (2015): Plumb's Veterinary Drug Handbook Eight Edition. Blackwell Publishing. Stockholm..

RANG, H. P., M. M. DALE, J. M. RITTER, P. K. MOORE (2006): Farmakologija, 5.izdanje. Golden Marketing. 16, 244-256.

REED, N. (2020): Chronic Rhinitis in the Cat: An Update. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 50,311–329.

RODER, J. D. (2004a): Nonsteroidal anti-inflammatory agents. U: Clinical Veterinary Toxicology. (Plumlee, K. H. ur.). Mosby. str. 282–284.

RODER, J. D. (2004b): Hypertonic phosphate enema. U: Clinical Veterinary Toxicology. (Plumlee, K. H. ur.). Mosby. str. 319.

ROGERS, K. (1995): Anemia. U: Textbook of veterinary internal medicine vol 2. (Ettinger, S. J., Feldman, E. C. ur.). WB Saunders. Philadelphia.

RUBIN, S., M. PAPICH (1990): Clinical uses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in companion animal practice – Part II: drugs, therapeutic uses and adverse effects. Canine Practice. 15, 27–32.

RUMBEIHA, W. K., F. W. OEHME (1992): Methylene blue can be used to treat methemoglobinemia in cats without inducing Heinz body hemolytic anemia. Veterinary and Human Toxicology. 34, 120-122.

RUMBEIHA, W., Y. LIN, F. OEHME (1995): Comparison of N-acetylcysteine and methylene blue, alone or in combination, for treatment of acetaminophen toxicosis in cats. American Journal of Veterinary Research. 56, 1533–1592.

RUNKEL, R., M. CHAPLIN, G. BOOST, E. SEGRE, E. FORCHIELLE (1972): Absorption, distribution, metabolism, and excretion of naproxen in various laboratory animal and human subjects. Journal of Pharmaceutical Sciences. 61, 703–708.

SARTOR, L. L., S. A. BENTJEN, L. TREPANIER, K. MEALEY (2004): Loperamide toxicity in a collie with the MDR1 mutation associated with ivermectin sensitivity. Journal of Veterinary Internal Medicine. 18, 117–118.

SAVIDES, M., F. OEHME (1985): Effects of various antidotal treatments on acetaminophen toxicosis and biotransformation in cats. American Journal of Veterinary Research. 46, 1485–1489.

SCHELL, M. M., S. GWALNTEY-BRANT (2013): OTC Drugs, U: Small Animal Toxicology Essentials. (Poppenga, R., Gwaltney-Brant, S. ur.). Wiley-Blackwell. New Jersey. str. 231-239.

SCHLESINGER, D. (1995): Methemoglobinemia in a dog with acetaminophen toxicity. Canadian Veterinary Journal. 36, 515–517.

SCHUBERT, T. A. (1984): Salicylate-induced seizure in a dog. Journal of the American Veterinaty Medical Association. 185, 1000–1001.

SINCLAIR, L., M. MERCK, R. LOCKWOOD (2006): Forensic Investigation of Animal Cruelty: A guide for veterinary and law enforcement professionals. 1st Edition. Humane Society Press. Washington DC, USA.

SEGEV, G., C. BANDT, T. FRANCEY, L. COWGILL (2008): Aluminum toxicity following administration of aluminum-based phosphate binders in 2 dogs with renal failure. Journal of the Veterinary Internal Medicine. 22, 1432–1435.

SELLON, R. (2006): Acetaminophen. U: Small Animal Toxicology Second Edition. (Peterson, M., Talcott, P. ur.). Saunders. str. 550–558.

STALEY, E., E. STALEY (1995): Promethazine toxicity in a seven-month-old Doberman pinscher. Veterinary and Human Toxicology. 37, 243–244.

STANTON, M., R. BRIGHT (1989): Gastroduodenal ulceration in dogs retrospective study of 43 cases and literature review. Journal of Veterinary Internal Medicine. 3, 238–244.

STIRNIMANN, G., K. KESSEBOHM, B. LAUTERBURG (2010): Liver injury caused by drugs: an update. Swiss Medical Weekly. 140, w13080.

STEAGALL, P. V. (2020): Analgesia: What Makes Cats Different/Challenging and What Is Critical for Cats? Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 50, 749–767.

STEWART, J. E., A. K. HASLAM, J. PUIG (2016): Pathology in practice. Acetaminophen (paracetamol) toxicosis. Journal of the American Veterinary Medical Association. 248 , 1009-1010.

STRØM, H., M. THOMSEN (1990): Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on canine neutrophil chemotaxis. Journal of the Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 13, 186–191.

STURGILL, M., G. LAMBERT (1997): Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function. Clinal Chemistry. 43, 1512–1526.

ŠATROVIĆ, E., L. KRKALIĆ (2015): Humani lijekovi i namirnice kao uzrok otrovanja pasa i mačaka. Hrvatski Veterinarski Vijesnik. 23, 7-8.

TAKATA, K., Y. HIKASA, H. SATOH (2012): Comparison of gastrointestinal adverse effects of ketoprofen between adult and young cats. The Journal of the Veterinary Medical Science. 74 , 1545-1550.

TALCOTT, P. (2006): Nonsteroidal antiinflammatories. U: Small Animal Toxicology Second Edition. (Peterson, M., Talcott, P. ur.). Saunders. str. 902–933.

TALCOTT, P., S. GWALTNEY-BRANT (2013): Nonsteroidal Antiinflammatories, U: Small Animal Toxicology Third Edition. (Peterson, M. E., Talcott, P. A. ur.). Elsevier. Amsterdam. str. 687 -708.

TEGZES, J., S. SMARICK, B. PUSCHNER (2002): Coma and apnea in a dog with hydroxyzine toxicosis. Veterinary and Human Toxicology. 44, 24–26.

TELLE, M. R., C. BETBEZE (2015): Hyphema: Considerations in the Small Animal Patient. Topics in Companion Animal Medicine. 30, 97–106.

TOLBERT, M. K. (2020): Gastroprotective Therapy. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 51, 33–41.

TREINEN-MOSLEN, M. (2001): Toxic responses of the liver. U: Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 6th Edition. (Casarett, L., Doull, J., Klaassen, C. ur.). McGraw - Hill. New York. str. 471–489.

TREPANIER, L. (2013): Idiosyncratic Drug Toxicity Affecting the Liver, Skin, and Bone Marrow in Dogs and Cats. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. str. 1057-1065.

VERBEECK, R. K. (1990): Pharmacokinetic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The Journal of Clinical Pharmacology. 19, 44-66.

VILLAR, D., W. B. BUCK, J. M. GONZALEZ (1998): Ibuprofen, aspirin, acetaminophen toxicosis and treatment in dogs and cats. Veterinary and Human Toxicology. 40, 156–161.

VOLMER, P. A., G. L. MEERDINK (2002): Diagnostic toxicology for the small animal practitioner. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 32, 357–365.

WALAN, A., J. BADE, M. CLASSEN, D. PIPER, K. RUTGERSSON, S. ERIKSSON (1989): Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. The New England Journal of Medicine. 320, 69–75.

WALLACE, M., D. ZAWIE, M. GARVEY (1990): Gastric ulceration in the dog secondary to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Journal of the American Animal Hospital Association. 26, 467–472.

WALLACE, K. B., J. T. EELLS, V. MADEIRA (1997): Mitochondria-mediated cell injury. Fundamental and Applied Toxicology. 38, 23–37.

WALLACE, K., S. CENTER, F. HICKFORD, K. WARNER, S. SMITH (2002): S-adenosyl-L-methionine (SAMe) for treatment of acetaminophen toxicity in a dog. Journal of the American Animal Hospital Association. 38, 254–256.

WATERS, D., L. BOWERS, R. CIPOLLE, D. CAYWOOD, R. BILLS (1993): Plasma salicylate concentrations in immature dogs following aspirin administration: comparison with adult dogs. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 16, 275–282.

WEBB, C. B., D. TWEDT, M. FETTMAN, G. MASON (2003): S-adenosylmethionione (SAMe) in a feline acetaminophen model of oxidative injury. Journal of Feline Medicine and Surgery. 5, 69–75.

WEISER, M. G. (1995): Erythrocyte responses and disorders. U: Textbook of veterinary internal medicine vol 2. (Ettinger, S. J., Feldman, E. C. ur.). WB Saunders. Philadelphia.

WELCH, S. L. (2002): Oral toxicity of topical preparations. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 32, 443–453.

ZIMMERMAN, H. (1999): Drug induced liver disease. U: Schiff's Diseases of the Liver Eight Edition. (Schiff, E., Sorrell, M., Maddrey, W. ur.). Lippincott Williams and Wilkins. str. 973-1064.

7. SAŽETAK

Toksičnost lijekova za životinje: Bezreceptni lijekovi

Andrea Novaković

U ovom radu opisana su otrovanja isključivo kućnih ljubimaca bezreceptnim lijekovima, uključujući analgetike odnosno paracetamol, acetilsalicilnu kiselinu i nesteroidne protuupalne lijekove, zatim lijekove koji se koriste za olakšavanje simptoma prehlade, kašlja i gripe, antihistaminike za alergije te lijekove koji se koriste za liječenje gastrointestinalnih tegoba. Bezreceptni lijekovi su široko dostupni potrošačima, postoji velik izbor proizvoda za različite načine primjene, kao što su: peroralna, lokalna, intraokularna, intranazalna i intrarektalna primjena. Za svako otrovanje s navedenim lijekovima opisana je toksičnost, toksikokinetika, mehanizam toksičnog djelovanja, klinički znakovi otrovanja, biokemijske pretrage, te dijagnostika i preporučeni postupci s otrovanom životinjom. Cilj ovog rada je informirati vlasnike životinja o opasnosti bezreceptnih lijekova, kao i veterinare o korištenju istih te o njihovoj dozi.

Ključne riječi: bezreceptni lijekovi, kućni ljubimci, otrovanje, analgetici, paracetamol, nesteroidni protuupalni lijekovi, salicilati, dekongestivi, antihistaminici, lijekovi za probavni sustav

8. SUMMARY

Animal toxicity of over-the-counter drugs

Andrea Novaković

This thesis describes exclusively small animal toxicity of over-the-counter drugs, including analgesics, mostly nonsteroidal anti-inflammatory drugs but also paracetamol and acetylsalicylic acid, afterwards cold, flu and allergy medications and drugs used to treat gastrointestinal symptoms. OTC drugs, which are widely available to consumers, encompass a large number of products, many containing multiple active ingredients, developed for oral, topical, intraocular, intranasal and intrarectal administration. For each toxicity with the listed drugs are mentioned toxicity, toxicokinetics, mechanism of toxic action, clinical signs of poisoning, clinical chemistry and diagnosis as well as recommended treatments. The aim of this thesis is to raise awearness about toxicity of over-the-counter drugs among animal owners, as well as veterinarians, about their usage and giving propriate dose.

Key words: over-the-counter drugs, pets, poisoning, analgetics, paracetamol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, salicylates, decongestants, antihistamines, drugs used to treat gastrointestinal symptoms

9. ŽIVOTOPIS

Andrea Novaković rođena je u Splitu, 12.3.1993. Nakon završene opće gimnazije srednje škole „Ivan Meštrović“ u Drnišu, 2011. upisuje Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija pohađala je seminare i kongrese iz područja struke. Aktivno se služi engleskim jezikom u govoru i pismu. Godine 2015. dobiva CEEPUS stipendiju za Short Lipizzan Excursion koja joj omogućuje posjet veterinarskom fakultetetu u Beču te ergelama koje se bave uzgojem i treningom konja lipicanaca. Kao svoje usmjerenje tijekom posljednja tri semestra fakultetske nastave odabrala je smjer Farmske životinje. Godine 2019. odlazi u Zoutleeuw, Kraljevina Belgija na stručnu praksu u sklopu programa Erasmus+ gdje dva mjeseca provodi u reprodukcijskom centru za konje Hof Ter Leeuwe.