

# Otrovanja kućnih ljubimaca nekima od češće korištenih antiparazitika

---

**Makelja, Lucija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:259292>

*Rights / Prava:* [In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-10**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -  
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET

Lucija Makelja

Otrovanja kućnih ljubimaca nekima od češće korištenih antiparazitika

Diplomski rad

Zagreb, 2023. godine

Sveučilište u Zagrebu  
Veterinarski fakultet  
Zavod za farmakologiju i toksikologiju

Predstojnik: prof. dr. sc. Frane Božić

Mentorica: prof. dr. sc. Andreja Prevendar Crnić

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. izv. prof. dr. sc. Jelena Šuran
2. prof. dr. sc. Andreja Prevendar Crnić
3. prof. dr. sc. Mirna Robić
4. prof. dr. sc. Maja Belić (zamjena)

## **ZAHVALE**

*Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Andreji Prevendar Crnić na uloženom trudu, razumijevanju, suradljivosti te stručnoj podršci prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Svojim kolegama i prijateljima želim zahvaliti na uljepšavanju studentskih dana te na podršci tijekom studiranja.*

*Posebnu zahvalu dugujem svojoj obitelji koja me uvijek bezuvjetno podržavala u ostvarivanju vlastitih snova, hvala vam svima od srca!*

## POPIS KRATICA

ABCB1	o ATP-u ovisan prijenosnik potporodice B 1 (eng. ATP-binding cassette sub-family B member 1)
ATP	adenozin trifosfat
CRI	infuzija konstantnom brzinom (eng. continuous rate infusion)
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
GABA	gama-aminomaslačna kiselina
IUPAC	Međunarodna unija za čistu i primijenjenu kemiju (eng. International Union of Pure and Applied Chemistry)
LC <sub>50</sub>	koncentracija toksične tvari koja je letalna za 50% testirane populacije
LD <sub>50</sub>	doza toksične tvari koja je letalna za 50% testirane populacije
MDR 1	protein višestruke rezistencije na lijekove (eng. multi-drug resistance protein 1), poznat kao ABCB1
ML	makrociklički laktoni
NOAEL	razina bez opaženog štetnog učinka (eng. no observed adverse effect level)
P-GP	P-glikoprotein
p.o.	peroralno
SŽS	središnji živčani sustav

## POPIS PRILOGA

### POPIS SLIKA

Slika 1. Shematski prikaz općenite podjele parazita.....	3
Slika 2. Kemijska struktura fipronila .....	4
Slika 3. Prikaz molekule fipronila .....	4
Slika 4. Mjesto aplikacije spot-on pripravka .....	7
Slika 5. Farmakokinetika fipronila kod pasa i miševa.....	8
Slika 6. Mehanizam djelovanja fipronila .....	9
Slika 7. Povijesni razvoj makrocikličkih laktona .....	13
Slika 8. <i>Streptomyces avermitilis</i> .....	13
Slika 9. Prikaz kemijskih struktura makrocikličkih laktona .....	14
Slika 10. Prikaz srčanog crva unutar srca .....	15
Slika 11. Mutacija MDR 1 gena .....	17
Slika 12. Mehanizam djelovanja avermektina .....	19
Slika 13. <i>Tanacetum cinerariaefolium</i> .....	24
Slika 14. Kemijska struktura piretrina I i II, cinerina I i II te jasmolina I i II.....	25
Slika 15. Kemijska struktura aletrina.....	25
Slika 16. Mehanizam djelovanja piretroida .....	30

### POPIS TABLICA

Tablica 1. Minimalne toksične doze makrocikličkih laktona u pasa s i bez abnormalnosti ABCB1 .....	18
Tablica 2. Klinički znakovi otrovanja makrocikličkim laktonima kod pasa i mačaka .....	20
Tablica 3. Odnos prosječne LD <sub>50</sub> piretroida za insekte i štakore.....	27
Tablica 4. Toksičnost nekih piretroida p.o. primjenjenih u štakora.....	28
Tablica 5. Prikaz čestih kliničkih znakova otrovanja piretrinima i pireteroidima kod pasa i mačaka .....	31

### POPIS DIJAGRAMA

Dijagram 1. Krivulja prikazuje koncentraciju bifentrina u plazmi (mg/L) u odnosu na vrijeme nakon bolničke administracije .....	35
---	----

## SADRŽAJ

1. Uvod .....	1
2. Pregled rezultata dosadašnjih istraživanja .....	3
2.1. Antiparazitski lijekovi .....	3
2.1.1. Fipronil .....	4
2.1.1.1. Upotreba.....	5
2.1.1.2. Toksičnost.....	5
2.1.1.3. Farmakokinetika .....	7
2.1.1.4. Mehanizam djelovanja .....	9
2.1.1.5. Klinička slika, dijagnoza, liječenje i prognoza .....	10
2.1.1.6. Opisi slučajeva otrovanja fipronilom.....	11
2.1.2. Makrociklički laktoni .....	13
2.1.2.1. Upotreba.....	15
2.1.2.2. Farmakokinetika .....	16
2.1.2.3. Toksičnost.....	18
2.1.2.4. Mehanizam djelovanja .....	19
2.1.2.5. Klinički znakovi, dijagnoza, liječenje i prognoza.....	20
2.1.2.6. Opisi slučajeva otrovanja makrocikličkim laktonima.....	22
2.1.3. Piretrini i piretroidi .....	24
2.1.3.1. Upotreba.....	26
2.1.3.2. Toksičnost.....	27
2.1.3.3. Farmakokinetika .....	29
2.1.3.4. Mehanizam djelovanja .....	29
2.1.3.5. Klinička slika, dijagnoza, liječenje i prognoza .....	31
2.1.3.6. Opisi slučajeva otrovanja piretrinima i piretroidima .....	33
3. Zaključci .....	36
4. Literatura .....	38
5. Sažetak.....	48
6. Summary.....	49
7. Životopis.....	50

## 1. UVOD

Kućni ljubimci su svakim danom izloženi potencijalno toksičnim dozama raznih tvari iz poznatih i nepoznatih izvora, no ipak ne u tolikoj mjeri kao, na primjer, riziku od alergija, raznih trauma, tumora, zaraznih ili metaboličkih bolesti ili drugih patoloških stanja (POPPENGA i GWALTNEY-BRANT, 2011.). Osim toga, znakovi otrovanja životinje u kliničkoj praksi često se ne uoče pravovremeno, jer vlasnici obično nisu svjesni čemu je životinja bila izložena s obzirom na skromnu informiranost o mogućem toksičnom učinku velikog broja tvari iz neposrednog životnog okoliša. Stoga, otrovanja kućnih ljubimaca mogu ostati neprepoznata ili pogrešno tretirana te imati vrlo teške posljedice, čak i smrtni ishod.

Osim otrovanja pasa i mačaka hranom za ljude i dodatcima hrani: čokoladom, kavom, grožđem, lukom i oraščićima makadamije te ksilitolom i solju (PREVENDAR CRNIĆ i sur., 2018.; 2019.), vrlo dobro su poznata otrovanja pasa i mačaka različitim lijekovima, npr. humanim bezreceptnim lijekovima, uključujući analgetike i nesteroidne protuupalne lijekove, zatim lijekovima koji se koriste za olakšavanje simptoma prehlade, kašlja i gripe, antihistaminicima te lijekovima koji se koriste za liječenje gastrointestinalnih tegoba, kao i sredstvima koja izazivaju ovisnost odnosno nedozvoljenim psihotropnim tvarima tj. drogama (PREVENDAR CRNIĆ, 2019.; PREVENDAR CRNIĆ i sur., 2020.; OSTER i sur., 2023.).

U prilog radovima koji opisuju toksične učinke lijekova na kućne ljubimce, u ovom radu prikazane su osnovne informacije o toksičnim učincima češće korištenih antiparazitika iz tri različite skupine: fenilpirazola (fipronil), makrocikličkih laktone te piretrina i piretroida, koji ako se primijene kućnim ljubimcima na način i u dozama koje nisu preporučene ili ako životinja dođe u dodir s njima na bilo koji drugi način mogu, uzrokovati klinički vidljivo otrovanje.

Antiparazitski lijekovi ili antiparazitici pripadaju skupini lijekova koji se koriste u veterinarskoj medicini za sprječavanje ili suzbijanje invazije životinja parazitima. Za prevenciju ili suzbijanje invazija endo- i ektoparazitima u kućnih ljubimaca, primjerice samo u Republici Hrvatskoj se danas koristi 30-ak različitih pripravaka. Od ukupnog broja odobrenih antiparazitskih lijekova za kućne ljubimce u Republici Hrvatskoj, njih 83% sadrži pojedinačno ili u kombinaciji fipronil, makrocikličke laktone i piretroide (ANONYMOUS, 2023.).



Izabrane vrste/skupine antiparazitika u ovom radu (fipronil, makrociklički laktoni te piretrini i piretroidi) su zanimljive s aspekta toksikologije zbog različitih specifičnosti vezanih uz činitelje koji utječu na toksičnost ili složenih mehanizama toksičnih učinaka na ne-ciljne vrste životinja i obavezno se nalaze u sadržaju novijih udžbenika veterinarske toksikologije. Za svaku skupinu lijekova u radu je navedena uporaba, toksičnost, farmakokinetika, mehanizam toksičnog djelovanja, klinički znakovi te dijagnostika i liječenje otrovanih životinja. Osim toga, prikazani su opisi slučajeva otrovanja objavljeni u dostupnoj literaturi.

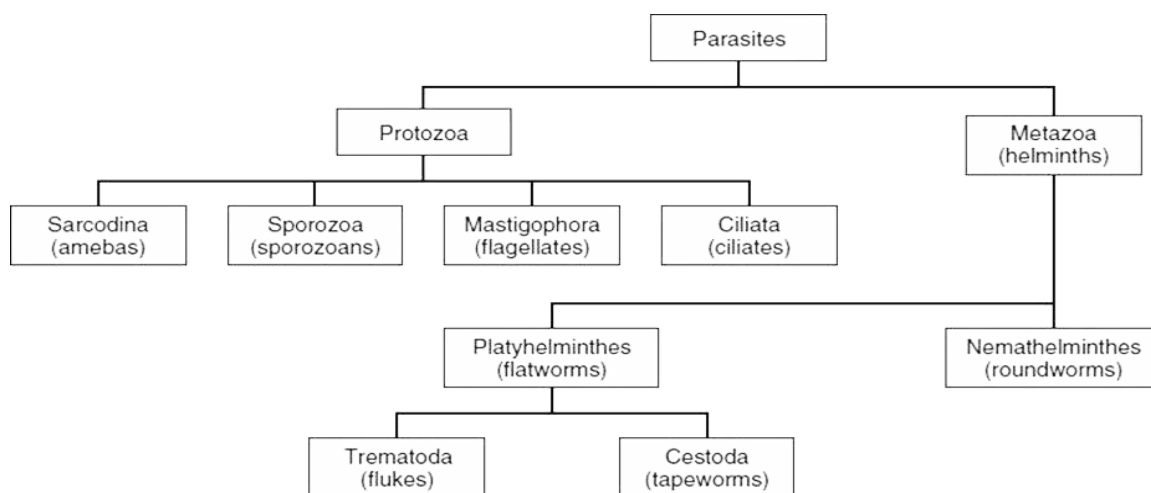
Cilj ovog rada je prikazati toksične učinke fipronila, makrocikličkih laktona te piretrina i piretroida u kućnih ljubimaca kao posljedice upotrebe gotovih antiparazitskih lijekova te na taj način upozoriti na važnost pravilnog rukovanja i primjene navedenih lijekova kako od strane vlasnika životinje tako i doktora veterinarske medicine.

## 2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA

### 2.1. ANTIPARAZITSKI LIJEKOVI

Paraziti su organizmi koji žive na ili u domaćinu to jest organizmu koji parazitu pruža hranu i dom, pritom često na domaćinovu štetu. Protozoa su skupina jednostaničnih parazita iz carstva Protista, grupiranih prema načinu kretanja – amebe, kokcidije, bičaši i trepetljikaši (CAMPBELL i SOMAN-FAULKNER, 2023.). Pojam „helminti“ podrazumijeva skupinu parazita tzv. parazitske crve koji obuhvaćaju metilje (Trematoda; npr. rod *Fasciola*), oblice (Nematoda; npr. rod *Ascaris*) i trakavice (Cestoda; pr. rodovi *Echinococcus*, *Taenia*) (Slika 1.) (CAMPBELL i SOMAN-FAULKNER, 2023.). Ektoparaziti parazitiraju na površini kože i vanjskog zvukovoda te u epidermisu i lojnim žlijezdama i spadaju u člankonošce (Arthropoda).

Skupina lijekova koja se koristi za suzbijanje parazita odnosno protozoa, helminata i člankonožaca u veterinarskoj medicini naziva se antiparazitski lijekovi. Odabir antiparazitskog pripravka ovisi primarno o vrsti parazita, ali i životinjskoj vrsti, individualnim razlikama organizma u smislu starosti, kondicije, pasmine te genetske predispozicije za određene bolesti. Za primjenu ove vrste lijekova vrijedi isto pravilo kao i za antimikrobne pripravke, drugim riječima potrebno ih je primjenjivati savjesno i samo ukoliko postoji indikacija za primjenu, kako ne bi došlo do razvoja rezistencije na određene antiparazitske pripravke to jest skupine.



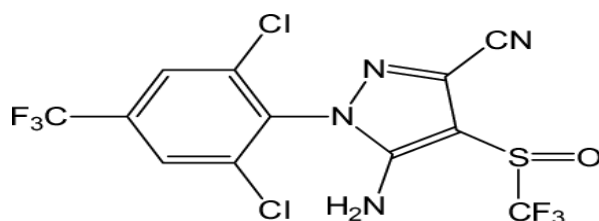
Slika 1. Shematski prikaz općenite podjele parazita (preuzeto s Review of Medical Microbiology and Immunology, 13th Edition PART VI. Parasitology)

### 2.1.1. FIPRONIL

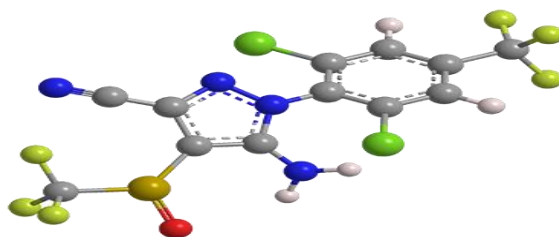
Fipronil prema namjeni pripada skupini insekticida, s obzirom na kemijski sastav skupini fenilpirazolskih insekticida. U prošlom stoljeću, 1987. godine, fipronil je proizveden u svrhu suzbijanja štetočina u poljoprivrednim djelatnostima i javnom zdravstvu (ZHANG i sur., 2016.). Fipronil je prvi proizvedeni insekticid čije je djelovanje bilo usmjereno na GABA (gama-aminomaslačnu kiselinu) receptor, a imao je povoljnu selektivnu toksičnost prema insektima (beskralježnjacima), a ne sisavcima (HAINZL i CASIDA, 1996.; HAINZL i sur., 1998.; IKEDA i sur., 2004.).

Kemijski naziv fipronila prema IUPAC nomenklaturi je 5-amino-1-[2,6-dikloro4-(trifluorometil)fenil]-4-[(trifluorometil) sulfinil]-1H-pirazol (GUPTA i ANADÓN, 2018.), a molekularna masa iznosi 437,15 g/mol. Molekula fipronila na položaju broj četiri sadrži trifluorometilnu grupu (Slika 2., Slika 3.) koja omogućuje bolju liposolubilnost, čime se olakšava njezino taloženje u masnom tkivu te je omogućen produljeni učinak u organizmu (MAGALHÃES i sur., 2018.).

Fipronil u okolišnim uvjetima podliježe procesima redukcije, hidrolize, oksidacije i fotolize, a produkt navedenog je stvaranje pet glavnih aktivnih metabolita: fipronil-sulfida, fipronil-amida, fipronil-sulfona, fipronil-desulfinila te fipronil-sulfonske kiseline, dok je nakon apsorpcije fipronila u sisavaca, glavni metabolit fipronil-sulfon koji se nakuplja u jetri, masnom tkivu te urinu (MAGALHÃES i sur., 2018.).



Slika 2. Kemijska struktura fipronila (OKUMURA i sur., 2015.)



Slika 3. Prikaz molekule fipronila (preuzeto s American Chemical Society, 2021.)

#### 2.1.1.1. Upotreba

Fipronil ima široki spektar djelovanja zbog uspješnog djelovanja protiv raznih vrsta ektoparazita poput šugaraca, buha, krpelja i drugih (CUTLER, 1998.; HUTCHINSON i sur., 1998.), a u svrhu dodatne učinkovitosti protiv juvenilnih stadija insekata, fipronilu se dodaje metopren (GUPTA i ANADÓN, 2018.). Nadalje, fipronil ima široku primjenu i u agrokulturi prilikom obrade tla i zaštite sjemena (GUPTA i ANADÓN, 2018.). Fipronil pokazuje visoku učinkovitost protiv insekata koji su otporni na ciklopentadienske, organofosforne i organoklorne pesticide uz piretroide i karbamate, a pozitivno je i to što nije dokazana unakrižna rezistencija s već postojećim pesticidima (ZHANG i sur., 2016.).

Na tržištu postoje razni pripravci koji sadrže djelatnu tvar fipronil, a za upotrebu kod pasa i mačaka registrirani su u obliku spreja ili otopina za nakapavanje na kožu tzv. spot-on pripravaka (GUPTA i ANADÓN, 2018.).

#### 2.1.1.2. Toksičnost

Toksičnost fenilpirazola za insekte i sisavce temelji se na istom mehanizmu, izazivaju neurotoksične učinke blokiranjem prijenosa signala preko inhibitornog neurotransmitera GABA-e, odnosno inhibiranjem toka kloridnih iona ( $\text{Cl}^-$ ) u živčanu stanicu (GUPTA i ANADÓN, 2018.).

Insekti su osjetljiviji od sisavaca zbog izrazito većeg afiniteta fipronila da se veže za GABA receptore kod inesekata nego u sisavaca (više od 500 puta u odnosu na sisavce), što je i temelj njihove selektivne toksičnosti (NARAHASHI i sur., 2007.; 2010.).

Podaci o akutnoj toksičnosti fipronila za životinje, dostupni su samo za laboratorijske životinje. Fipronil je za štakore i miševe umjereno toksičan:  $\text{LD}_{50}$  za štakore iznosi 97 mg/kg tjelesne mase (t.m.), a  $\text{LD}_{50}$  za miša je 95 mg/kg t.m. U štakora klinički znakovi otrovanja fipronilom i uginuće nastupili su tek nakon četiri dana od primjene pojedinačne doze fipronila ili nakon ponavljanja p.o. aplikacija doze od 75 mg/kg t.m. na dan do pet dana (GUPTA i ANADÓN, 2018.).  $\text{LC}_{50}$  od 0,682 mg/L u štakora znači umjerenu inhalacijsku toksičnost fipronilom (EPA, 1996.). Fipronil je blago toksičan nakon primjene na kožu ili nije toksičan, a zabilježen je  $\text{LD}_{50}$  od 2000 mg/kg u štakora koji su bili izloženi fipronilu preko kože (EPA, 1996.). U kunića  $\text{LD}_{50}$  iznosi 354 mg/kg t.m. nakon dermalne aplikacije fipronila, što se tumači

kao umjerena opasnost od otrovanja (WHO, 1998.-1999.). Općenito je uočeno da je dermalna apsorpcija fipronila manja od 1% nakon 24 sata (GUPTA i ANADÓN, 2018.).

Tijekom istraživanja toksičnosti fipronila nakon dermalne aplikacije u kunića, fipronil se aplicirao kunićima u dozi od 0, 0,5, 1, 5 ili 10 mg/kg t.m. na dan, šest sati na dan, pet dana u tjednu, a sveukupno tri tjedna. Nisu uočene iritacije kože, ali je zabilježena promjena tjelesne mase i smanjenje konzumacije hrane kunića oba spola kojima je primjenjen fipronil u dozi od 10 mg/kg t.m. na dan. Vrijednosti NOAEL-a utvrđene su na 5 mg/kg t.m. na dan (GUPTA i ANADÓN, 2018.).

U istraživanjima subakutne toksičnosti, fipronil je apliciran psima putem želatinskih kapsula tijekom tri tjedna u dozama od 0, 0,5, 2 ili 10 mg/kg t.m. na dan, a dobiveni rezultati pokazali su razvoj kliničkih znakova poput inapetence, smanjene tjelesne mase i apetita u ženskih pasa nakon primjene od 2 ili 10 mg/kg t.m. na dan, dok se najveća koncentracija, to jest količina tvari, pri kojoj se ne javljaju vidljivi štetni učinci na organizam (NOAEL, eng. *no observed adverse effect level*), utvrdila nakon primjene doze od 0,5 mg/kg t.m. na dan (GUPTA i ANADÓN, 2018.).

Nadalje, istraživanja kronične toksičnosti provedena na psima uključivala su primjenu fipronila putem želatinskih kapsula tijekom razdoblja od jedne godine u dozama od 0, 0,2, 2 ili 5 mg/kg t.m. na dan, a dobiveni rezultati su ukazali na pojavu znakova vezanih uz neurotoksičnost (npr. tremori, ataksija, konvulzije) kod oba spola nakon primjene 2 mg/kg t.m. na dan, a vrijednosti vezane uz NOAEL utvrđene su za dozu od 0,2 mg/kg t.m. na dan (GUPTA i ANADÓN, 2018.).

Slučajevi otrovanja fipronilom kod pasa i mačaka uglavnom su posljedica slučajnog lizanja ili ingestije proizvoda koji sadrži fipronil, a uz to su moguće reakcije preosjetljivosti kože nakon lokalne primjene pripravka (GUPTA i ANADÓN, 2018.).

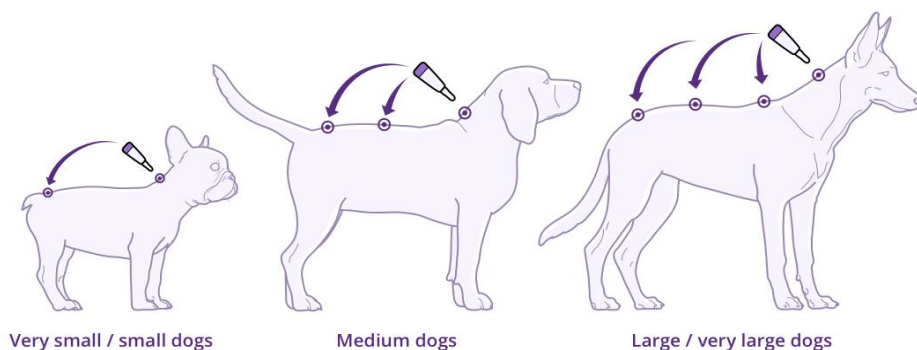
Značajan učinak na reproduktivni sustav te razvoj ploda, pokazali su rezultati istraživanja na miševima zbog smanjenog broja jedinki u leglu, zatim manje tjelesne mase životinja, redukcije postotka parenja te smanjenja plodnosti (TERÇARIOL, 2007.), a navedene promjene dovode se u vezu s utjecajem fipronila na funkciju štitnjače, jetre i hipofize (TINGLE i sur., 2003.).

### 2.1.1.3. Farmakokinetika

Gustoća fipronila veća je od vode te se može razgraditi procesima fotolize i hidrolize u alkalnim uvjetima, a s obzirom da ne hlapi zbog relativno niskog tlaka para, u zraku se nalazi samo nakon uporabe spreja (MAGALHÃES i sur., 2018.). Fipronil ne izaziva iritacije kože, niti sluznice oka.

Nakon aplikacije pripravka koji sadrži fipronil između lopatica (lat. *scapula*) tijela (Slika 4.), fipronil se širi unutar lipida kože i dlačnih folikula gdje ima dugu rezidualnu aktivnost (prosječno oko mjesec dana) protiv ektoparazita na koži (GUPTA i ANADÓN, 2018.). Maksimalna koncentracija fipronila na dlačnom pokrivaču psa izmjerena je 24 sata nakon jednokratne primjene dva proizvoda s aktivnom tvari fipronil (JENNINGS i sur., 2002.; CASE i sur., 2016.), a 72 sata nakon primjene trećeg proizvoda (NICHOLS i sur., 2014.).

Istraživanjima na štakorima, utvrđena je ekskrecija fipronila najviše putem fecesa, čak 45%-75%, a u manjoj količini (5%-25%) urinom. Nakon peroralnog unosa fipronila u organizam štakora, maksimalne koncentracije u krvi postignute su približno nakon šest sati. Fipronil se brzo metabolizira, a produkti biotransformacije se široko rasprostranjuju u tkiva, od čega se najviše metabolita može nalaziti u masnom tkivu (GUPTA i ANADÓN, 2018.).

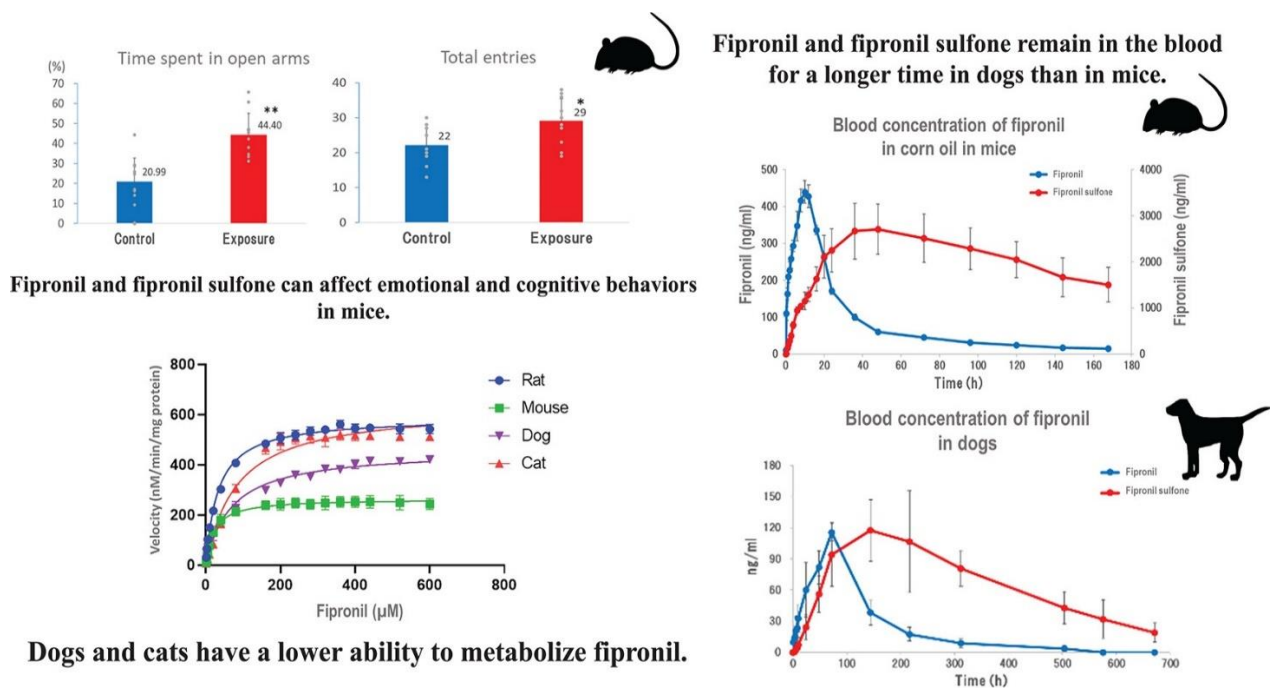


Slika 4. Mjesto aplikacije spot-on pripravka (preuzeto sa stranice House Of Pets Delight)

Sporo otpuštanje metabolita iz masnog tkiva potvrđuje nalaz fipronila u krvi štakora desetak dana nakon p.o. primjene (poluživot fipronila bio je 183 sata u muških i 245 sati u ženskih štakora) (WOODWARD, 2012.).

SUZUKI i sur. (2021.) proveli su istraživanje u svrhu utvrđivanja farmakokinetičkih parametara nakon primjene fipronila kod pasa, mačaka i laboratorijskih životinja odnosno miševa i štakora. Nakon dermalne aplikacije fipronil se distribuirao u tijelu miša u krv, mozak, masno tkivo i jetru te se metabolizirao u fipronil sulfon primarno u jetri. Fipronil i njegov metabolit fipronil sulfon zadržali su se duže u krvi psa nego u krvi miša te su se shodno tome pojavile abnormalne emocionalne i kognitivne promjene zbog varijacije u razini dopamina i serotonina u mozgu (Slika 5.) (SUZUKI i sur., 2021.).

Metabolizam fipronila kod pasa i mačaka je sporiji/slabiji u usporedbi s metabolizmom miševa i štakora. Autori zaključuju da su potrebna dodatna istraživanja kako bi se potvrdile pretpostavke da fipronil utječe na emocionalno i kognitivno ponašanje kod pasa i mačaka (SUZUKI i sur., 2021.).



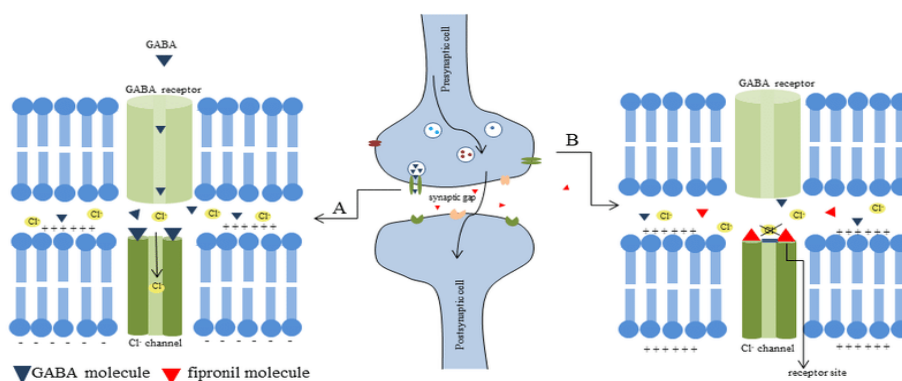
Slika 5. Farmakokinetika fipronila kod pasa i miševa (SUZUKI i sur., 2021.)

#### 2.1.1.4. Mehanizam djelovanja

Gama-aminomaslačna kiselina ili skraćeno GABA je inhibitorni neurotransmiter koji ima važnu ulogu u organizmu u prijenosu živčanih impulsa (Slika 6.). GABA djeluje na tri različite vrste receptora, a to su GABA<sub>A</sub> receptori koji u svom sastavu sadrže ionske kanale, zatim na GABA<sub>B</sub> receptore koji su vezani na G-proteine te GABA<sub>C</sub> receptore koji se prema novijim studijama uvrštavaju u GABA<sub>A</sub> receptore (OLSEN i SIEGHART, 2008.). GABA<sub>A</sub> receptori su ionotropni transmembranski glikoproteini koji u svom sastavu sadrže polipeptidne podjedinice, a one okružuju središnji anionski kanalić te se protokom iona klora (Cl<sup>-</sup>) kroz takav kanalić regulira podražljivost neurona (BAUMAN i sur., 2002.).

Fipronil sulfon je većinski metabolit fipronila u sisavaca i kukaca, a u beskralježnjaka fipronil ili metaboliti fipronila nekompetitivno inhibiraju GABA<sub>A</sub>-regulirane kloridne kanale (COLE i sur., 1993.; NARAHASHI i sur., 2007.; WANG i sur., 2016.) što ima za posljedicu neuralnu hiperekscitaciju, paralizu i smrt (BOBE i sur., 1998.; WANG i sur., 2016.). Nakon provedenih brojnih *in vivo* i *in vitro* istraživanja, zaključeno je da je većina toksičnih učinaka posljedica djelovanja metabolita fipronil sulfona, a ne samog fipronila (ZHAO i sur., 2005.; ROMERO i sur., 2016.; WANG i sur., 2016.).

Nedavna istraživanja upućuju na činjenicu da fipronil i njegovi metaboliti mogu uzrokovati štetne učinke na jetru, bubrege ili druge vitalne organe zbog ometanja raznih biokemijskih reakcija poput inhibicije mitohondrijskog dišnog lanca, homeostaze kalcija, poticanja oksidacijskog stresa ili oštećenja molekula DNA i bjelančevina, što sve rezultira staničnom smrću (BADGUJAR i sur., 2015.; DE MEDEIROS i sur., 2015.; KHAN i sur., 2015.; TAVARES i sur., 2015.; WANG i sur., 2016.).



Slika 6. Mehanizam djelovanja fipronila (ROBEA i sur., 2018.)

(A – fiziološko stanje; B – aktivnost fipronila na GABA kloridne kanale)



#### 2.1.1.5. Klinička slika, dijagnoza, liječenje i prognoza

Obzirom na mehanizam djelovanja fipronila na središnji živčani sustav, klinički znakovi koji se vežu uz toksične učinke na organizam uključuju hiperekscitabilnost središnjeg živčanog sustava u smislu tremora, konvulzija, živčanih napadaja i naposljetku smrti (GRANT i sur., 1998.; HAINZL i sur., 1998.; KAMIJIMA i CASIDA, 2000.). Prema APVMA bazi podataka u periodu od 1996.-2003. godine kod mačaka su zapaženi klinički znakovi poput alopecije s pridruženim pruritusom ili eritemom ili promjenom boje dlake, a uz gubitak dlake obično na mjestu aplikacije fipronila, uočeni su gastrointestinalni simptomi kao na primjer povraćanje, zatim inapetencija, letargija i slinjenje. Kod pasa su također zabilježene reakcije kao posljedica otrovanja fipronilom poput alopecije, ali s pridruženim pruritusom i eritemom na mjestu aplikacije lijeka te je čak 50% prijavljenih reakcija uključivalo ozbiljne kožne reakcije te akutni vlažni dermatitis (eng. *hot spot*) kao posljedica samotraume (ANONYMOUS, 2003.). Primijećeno je da trauma nastala vlastitim utjecajem životinje i primarna kožna reakcija mogu umanjiti integritet rožnatog sloja kože (lat. *stratum corneum*) i na taj način povećati apsorpciju fipronila kroz kožu (ROBERTS i sur., 2002.). Od neuroloških znakova otrovanja fipronilom kod psa zabilježeni su ataksija, letargija te agresija, popraćeno povraćanjem i proljevom (ANONYMOUS, 2003.).

Dijagnoza otrovanja fipronilom postavlja se na temelju anamneze i kliničkih znakova, a rezidue fipronila ili njegovih metabolita moguće je detektirati u krvi, tkivima i dlaci (GUPTA i MILATOVIĆ, 2014.) te obzirom da ne postoje patognomonični znakovi otrovanja na razudbi, pato-histološki nalazi i klinički znakovi nisu specifični stoga pato-histološki nalaz i klinički znakovi nemaju dijagnostičku važnost (GUPTA i ANADÓN, 2018.).

Budući da ne postoji specifičan antidot za otrovanje fipronilom, liječenju se pristupa suzbijanjem postojećih simptoma i potpornom terapijom, odnosno održavanjem i nadzorom vitalnih funkcija organizma. Ukoliko pas ili mačka razvije neželjenu reakciju na topikalnu (lokalnu) primjenu pripravka s fipronilom, uputno je oprati blagim šamponom mjesto aplikacije, a uz to se preporuča konzumacija vode ili mlijeka te ispiranje želuca (gastrična lavaža) uz primjenu adsorbensa odnosno aktivnog ugljena u dozi od 1-4 g/kg (GUPTA i ANADÓN, 2018.). Terapija otrovanja fipronilom kod kunića uključuje kupanje kunića u tekućem deterđentu unutar 48 sati od izloženosti fipronilu jer se nakon toga vremena više ne očekuje visoka efikasnost. Za vrijeme i nakon kupanja potrebno je održavati optimalnu tjelesnu temperaturu kunića dok se dlaka u potpunosti ne posuši. Za liječenje napadaja primjenjuju se

benzodiazepini odnosno diazepam u dozi od 1-3 mg/kg intramuskularno ili intravenski ili midazolam u dozi od 1-2 mg/kg intramuskularno ili intravenski, a kunićima koji imaju duže napadaje od 48 sati, moguće je aplicirati levetiracetam u dozi od 20 mg/kg peroralno tri puta na dan, a najviše par tjedana. Potporna terapija kunićima uključuje primjenu tekućinske terapije (100-200 mL/kg/dan) (ANONYMOUS, 2015.).

#### 2.1.1.6. Opisi slučajeva otrovanja fipronilom

D'OVIDIO i CORTELLINI (2022.) navode dva slučaja otrovanja fipronilom kunića kućnih ljubimaca, kojima je topikalno (na šiju) primijenjen *spot-on* proizvod za mačke s 100 mg fipronila/mL, u pogrešnoj dozi, koji prethodno nisu bili bolesni te su uredno cijepljeni protiv miksomatoze i hemoragične bolesti kunića. Prvi slučaj bila je ženka kunića stara pet mjeseci, težine 1,1 kg, a vlasnik je zamijetio akutnu pojavu toničko-kloničkih grčeva. Na kliničkom pregledu bila je u bočnom ležećem položaju i izrazito letargična, ali dobre tjelesne kondicije. Rektalna temperatura bila je blago povišena (40,2°C); sluznice su bile ružičaste (vrijeme ponovnog punjenja kapilara manje od 2 sekunde), bila je prisutna tahipneja (110 udisaja u minuti; referentni interval 30-60 udisaja/minuta) i tahikardija (350 otkucaja u minuti; referentni interval 103-325 udisaja/minuta). Drugi klinički znakovi nisu bili vidljivi. Ukupna izloženost fipronilu iznosila je 45,5 mg/kg.

Drugi slučaj bio je 1-godišnji mužjak, Lionhead kunić, težak 1,2 kg, koji je imao anoreksiju i letargiju. Pri prijemu bio je u dobrom tjelesnom stanju, budan i osjetljiv. Procijenjeno je da je kunić blago dehidriran (5%) na temelju elastičnosti kože. Sluznice su bile ružičaste, rektalna temperatura, disanje (40/min) i otkucaji srca (210/min) u granicama normalnih vrijednosti. Auskultacija prsnog koša i drugi nalazi fizikalnog pregleda bili su uredni. Ukupna izloženost fipronilu iznosila je 41,7 mg/kg. Oba kunića su pravovremeno dekontaminirana kupanjem u mlakoj vodi i sapunu, a potom su osušeni sušilom za kosu kako bi se spriječila hipotermija. Već nakon 12 sati od inicijalne primjene potporne terapije, zdravstveno stanje se poboljšalo, a u oba kunića 24 sata nakon terapije više se nisu javljali neurološki simptomi (D'OVIDIO i CORTELLINI, 2022.). Iako je u prethodna dva slučaja prognoza bila povoljna, što se vjerojatno pripisuje brznoj reakciji na pojavu kliničkih simptoma, generalno se smatra da je prognoza loša u slučaju otrovanja kunića fipronilom, ali ona ovisi o jačini toksičnih učinaka, izloženosti i vremenu od primjene pripravka do pojave kliničkih

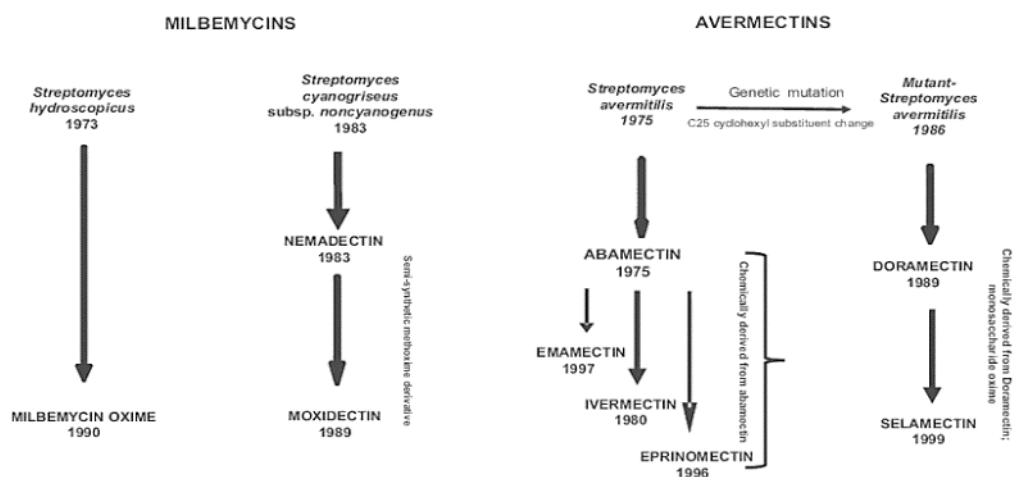
znakova (JOHNSTON, 2008.; MEREDITH i RICHARDSON, 2015.; PETRIZ i CHEN, 2018.).

Prema izvješću US EPA 2002., kuja u laktaciji tretirana je *spot on* pripravkom koji je u svom sastavu sadržavao fipronil, a njezini štenci u starosti od sedam tjedana, razvili su nuspojave na lijek, od kojih je jedan štenac naknadno uginuo. Budući da je na uputama o upotrebi lijeka jasno navedeno da se pripravak ne koristi na štencima mlađim od 10 tjedana te da je pripravak potencijalno toksičan za gravidne, oslabljene ili životinje u laktaciji, ovaj nesretni ishod posljedica je nedozvoljene upotrebe lijeka na kontraindiciranoj skupini životinja.

Izvještaj US EPA 2002. navodi slučaj cijepljenja štenca starosti devet tjedana protiv štenećaka i parvoviroze te istodobne primjene pripravka koji sadrži fipronil. Štene je sljedećeg dana uginulo. Na uputama o upotrebi lijeka bilo je naznačeno da se ne preporuča aplikacija lijeka psima mlađim od 10 tjedana niti primjena fipronila u kombinaciji s pesticidima.

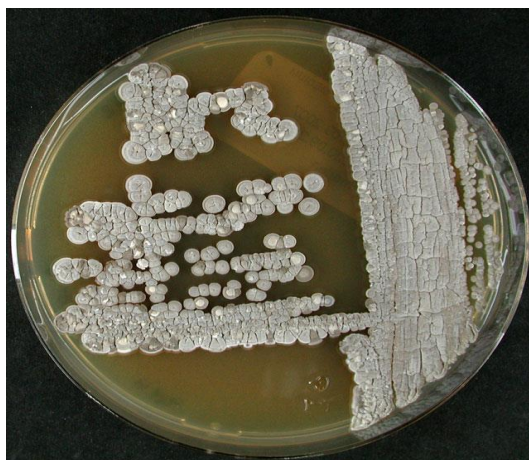
## 2.1.2. MAKROCIKLIČKI LAKTONI

Makrociklički laktoni (ML) su skupina spojeva koji se koriste kao insekticidi, akaricidi i nematocidi u različitim vrsta životinja u terapijske ili preventivne svrhe. 70-ih godina prošlog stoljeća (Slika 7.) uočena je djelotvornost makrocikličkih laktona protiv parazita, a 1981. godine kreće komercijalna upotreba avermektina protiv invazija endoparazita i ektoparazita u domaćih životinja (CAMPBELL, 2012.).

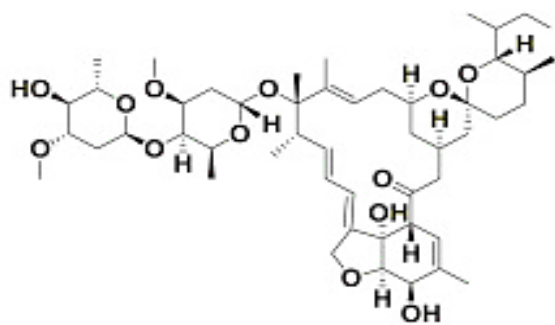


Slika 7. Povijesni razvoj makrocikličkih laktona (PRICHARD i GEARY, 2019.)

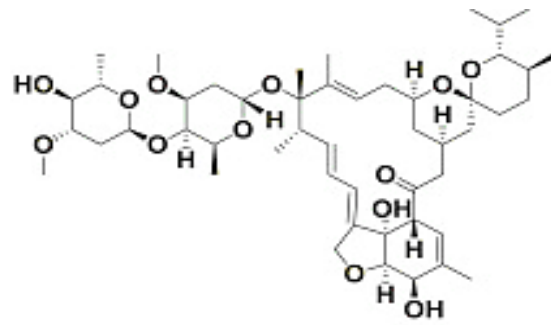
Navedeni lijekovi dobiveni su kao fermentacijski produkti bakterije *Streptomyces avermitilis* (Slika 8.) te *Streptomyces cyaneogriseus*. Ovoj skupini antiparazitskih pripravaka pripadaju sljedeći lijekovi (Slika 9.): ivermektin, selamektin, eprinomektin, moksidektin, abamektin, doramektin te milbemicin oksim (POPPENGA i GWALTNEY-BRANT, 2011.).



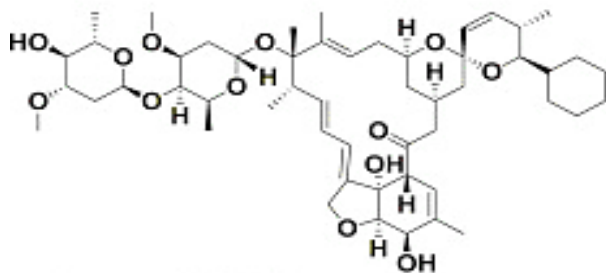
Slika 8. *Streptomyces avermitilis* (preuzeto sa stranice BacDive)



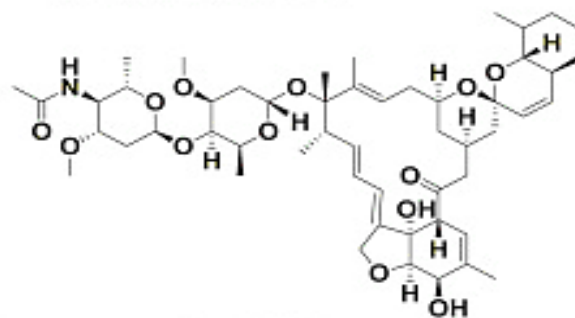
Ivermectin B1a 36.11.1a



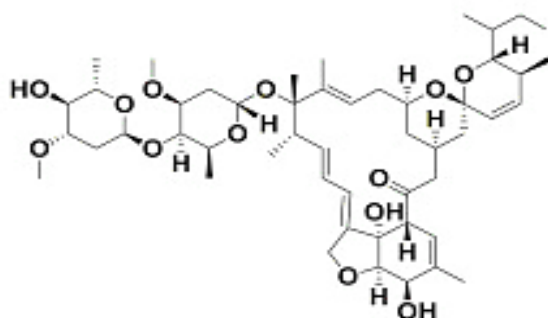
Ivermectin B1b 36.11.1b



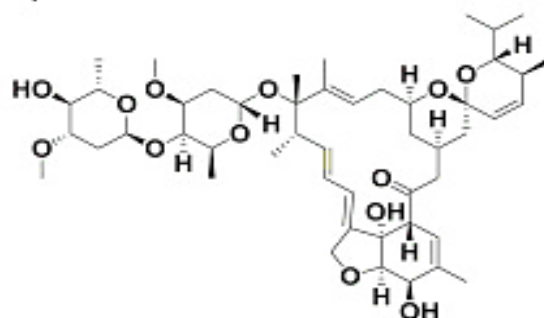
Doramectin 36.11.2



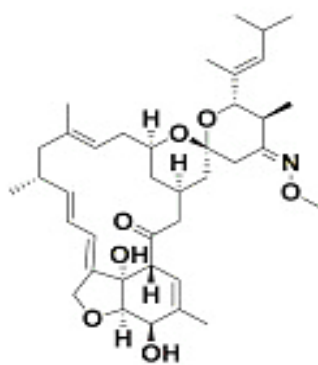
Eprinomectin B1a 36.11.3



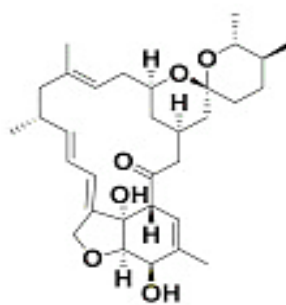
Abamectin B1a 36.11.4a



Abamectin B1b 36.11.4b



Moxidectin 36.11.5



Milbemycin A1 36.11.6

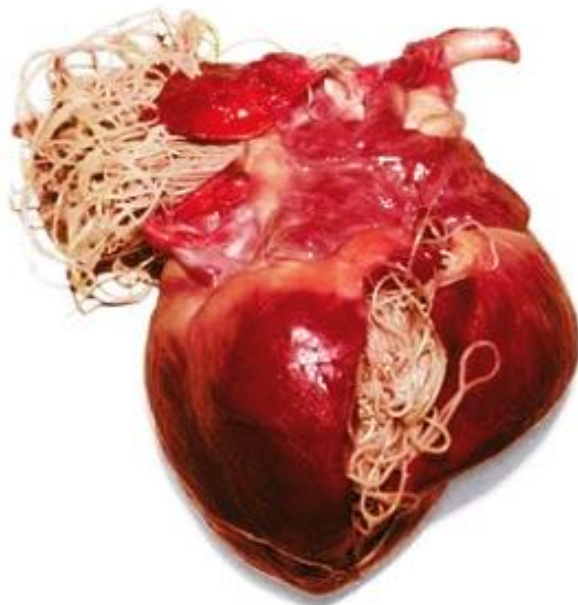
Slika 9. Prikaz kemijskih struktura makrocikličkih laktona (VARDANYAN i HRUBY, 2016.)

### 2.1.2.1. Upotreba

Na tržištu su dostupni brojni ML pripravci zbog njihove široke primjene protiv insekata, grinja, krpelja i oblića, a ivermektin i njegovi derivati su najpopularniji zbog dobre učinkovitosti i neškodljivosti. Ivermektin se primjenjuje u relativno niskim dozama, odobren je za prevenciju invazije srčanim crvom *Dirofilaria immitis* (Slika 10.) u mačaka i pasa, te protiv unutarnjih parazitskih crva (internih helminata) u mačaka i pasa (za pse u dozi od 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Selamektin je namjenjen lokalnoj primjeni u pasa i mačaka starijih od 6 tjedana, protiv buha i grinja u ušima, a primijenjen u dozi od 6 mg/kg t.m. je učinkovit protiv brojnih endo- i ektoparazita u pasa i mačaka (JACOBS, 2000.; DRYDEN i sur., 2005.). Kod mačaka se koristi za prevenciju invazije srčanim crvom, kao i milbemicin (p.o.) i moksidektin (lokalno).

Komercijalne formulacije ML koje sadrže djelatne tvari poput milbemicin oksima, selamektina i moksidektina, učinkovite su protiv želučano-crijevnih oblića npr. *Ancylostoma* spp. i *Toxocara* spp. (NOLAN i LOK, 2012.).

ML se primjenjuju u obliku tableta, peroralne paste, peroralne otopine, otopine za injekciju, kapi za uši, gelova, otopine za polijevanje po koži (pour-on) i granula.



Slika 10. Prikaz srčanog crva unutar srca (Dupont Veterinary Clinic Staff, 2015.)

### 2.1.2.2. Farmakokinetika

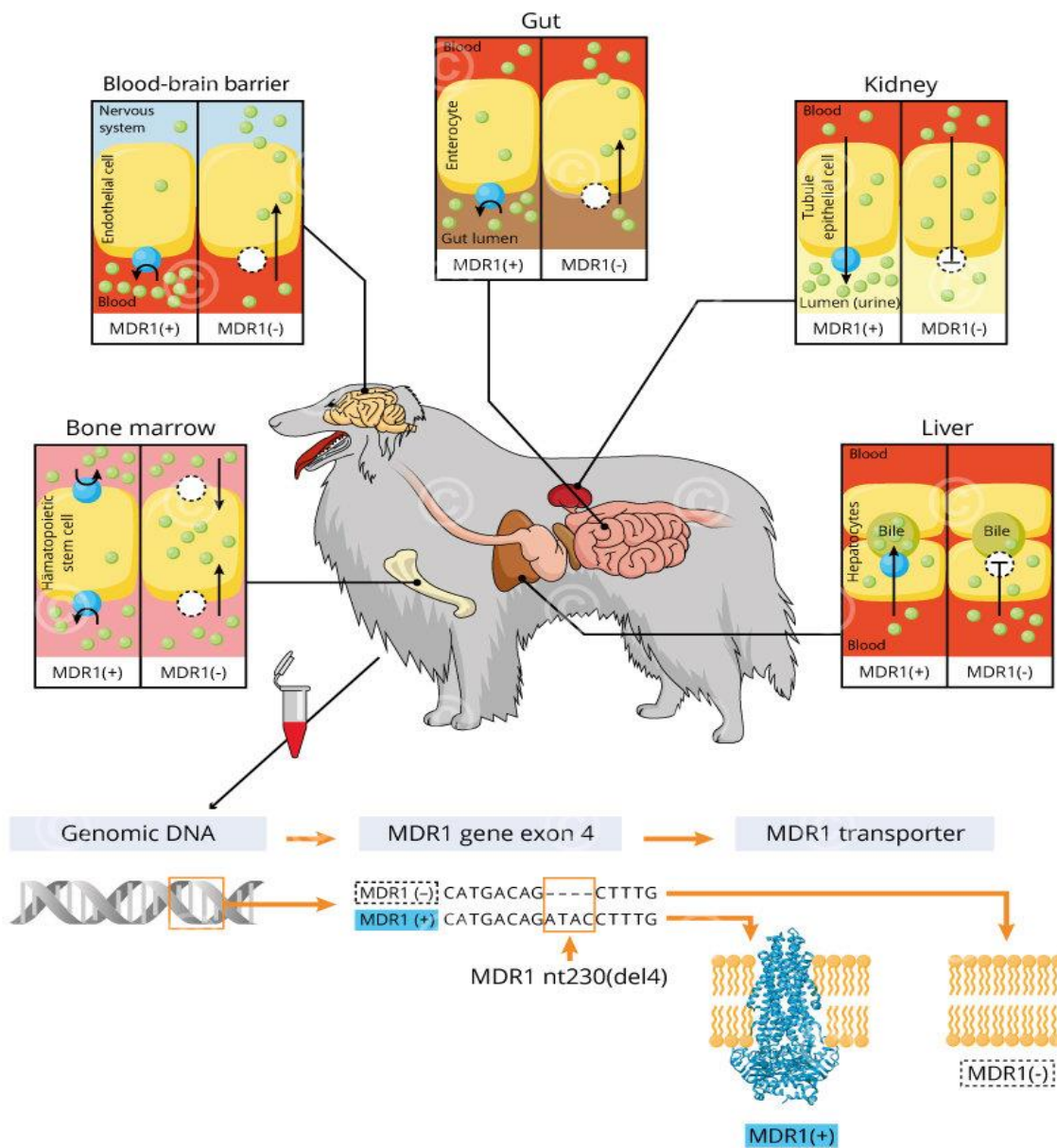
ML se relativno sporo i dobro resorbiraju nakon injekcijske, peroralne ili primjene na kožu, ali postoje razlike s obzirom na vrstu i spol životinje u opsegu i brzini apsorpcije i biodostupnosti. Većina lijekova ove skupine ima sposobnost otapanja u lipidima i nepolarnim otapalima (npr. heksan), a moksidektin ima najjače izraženo svojstvo lipofilnosti (LANUSSE i sur., 2009.). Kada se ivermektin u uljnoj formulaciji primjeni subkutano, apsorpcija će biti slabija u odnosu na formulacije s glicerolom ili propilen glikolom (GONZALEZ i sur., 2007.). ML imaju relativno dugo vrijeme polueliminacije iz organizma zbog njihove široke distribucije po organizmu, lipofilnosti, podlijevanju enterohepatičkoj cirkulaciji i intestinalnoj sekreciji (LANUSSE i sur., 2009.) što rezultira produženim antiparazitskim učinkom.

Vrijeme polueliminacije ovisi o formulaciji, primijenjenoj dozi i vrsti životinje, kao i količini masnog tkiva, a kreće se u rasponu od nekoliko dana do tjedana. Nakon izlučivanja putem žuči događa se reapsorpcija i enterohepatička recirkulacija oko 20% primijenjene količine ML. Do 95% primijenjenih ML se izluči nepromijenjeno putem žuči izmetom. Dokazano je izlučivanje ivermektina i njegovih metabolita mlijekom.

Za životinje s funkcionalnim abnormalnostima krvno-moždane barijere postoji rizik od toksičnih učinaka ML, s obzirom da u normalnim uvjetima navedena skupina lijekova nema mogućnost prelaska krvno-moždane barijere zbog funkcioniranja P-glikoprotein (P-GP) transportnog sustava (POPPENGA i GWALTNEY-BRANT, 2011.).

Border collie, dugodlaki vipet, njemački ovčar, staroengleski ovčar te ostali ovčarski psi su pasmine pasa (više od 11) u kojih je identificirana mutacija ABCB1 gena, (prije MDR 1), gena koji kodira P-GP (Slika 11.). Posljedica navedenog je krnji nefunkcionalni P-GP – transmembranskog proteina u crijevima, jetri, bubrezima i mozgu, čiji je zadatak ograničiti ulazak ksenobiotika u organizam i mozak i potaknuti njihovu eliminaciju iz organizma. Poremećena funkcija P-GP rezultira povećanom razinom ksenobiotika u organizmu i mozgu. ML su supstrat za djelovanje P-GP stoga životinje s greškom gena ABCB1 mogu imati povećanu apsorpciju i umanjenu eliminaciju ML, kao i njihov priljev (influks) u SŽS, što ih čini preosjetljivima na neurološke učinke ML u količinama koje su daleko ispod onih koje su podnošljive za životinje kojima je ispravan P-GP sustav (LANUSSE i sur., 2009.).

Abnormalnosti P-GP sustava mogu biti genetski uvjetovane ili posljedica interakcije lijekova (npr. ketokonazol, antimikotik).



Slika 11. Mutacija MDR 1 gena (preuzeto s Medical Graphics, 2021.)



### 2.1.2.3. Toksičnost

ML imaju široku granicu sigurnosti kada se primjenjuju u propisanim dozama vrstama životinja za koje su namijenjeni. Otrovanja su redovito posljedica slučajnog ili namjernog predoziranja ili kada je pripravak zloupotrijebljen, npr. ako se pripravak za velike životinje primjeni kućnim ljubimcima (MEROLA i EUBIG, 2018.).

U Tablici 1. prikazani su primjeri minimalnih toksičnih doza pojedinih makrocikličkih laktona za pasmine pasa s i bez abnormalnosti ABCB1 gena (POPPENGA i GWALTNEY-BRANT, 2011.).

Tablica 1. Minimalne toksične doze makrocikličkih laktona u pasa s i bez abnormalnosti ABCB1

(POPPENGA i GWALTNEY-BRANT, 2011.)

<b>MAKROCIKLIČKI LAKTONI</b>	<b>MINIMALNA TOKSIČNA DOZA</b>
<b>ivermektin (MDR1 defekt)</b>	100 µg/kg
<b>ivermektin (bez MDR1 defekta)</b>	600 µg/kg
<b>moksidektin</b>	90 µg/kg
<b>milbemicin (MDR1 defekt)</b>	5 mg/kg
<b>milbemicin (bez MDR1 defekta)</b>	1,6 mg/kg

Predviđene doze makrocikličkih laktona za preventivno tretiranje invazija srčanim crvom (6 µg/kg t.m.) su prihvatljive i za pasmine pasa s genetskim abnormalnostima vezanim uz P-glikoprotein (POPPENGA i GWALTNEY-BRANT, 2011.).

Životinje koje imaju oštećenu krvno-moždanu barijeru uslijed upale, anatomskih anomalija ili trauma su osjetljivije na toksične učinke makrocikličkih laktona od ostalih životinja (POPPENGA i GWALTNEY-BRANT, 2011.).

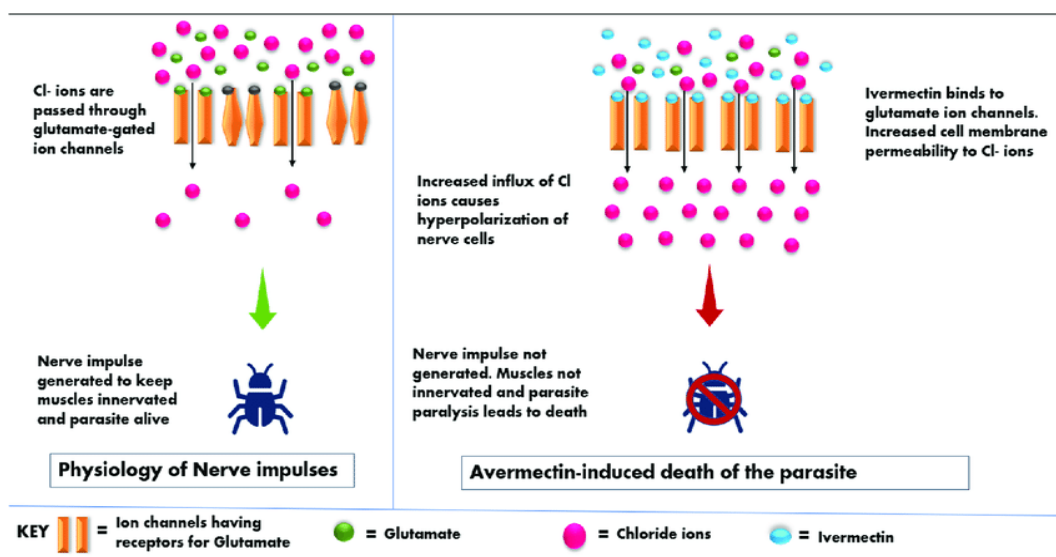
Mlade životinje su osjetljivije od starijih zbog nezrelosti krvno-moždane barijere koja je mnogo propusnija za ivermektin (SANFORD i sur., 1988).

#### 2.1.2.4. Mehanizam djelovanja

ML imaju visok afinitet za kloridne kanale posredovane neurotransmitorima GABA-om i glutamatom (LANUSSE i sur., 2009.). Kloridni kanali koje aktivira glutamat osjetljivi na ML su specifični za beskralježnjake, npr. nematode i artropode, a nemaju ih trakavice i metilji (GUPTA, 2018.). ML se vežu za ta mjesta i uzrokuju povećanu provodljivost klorida kroz staničnu membranu što dovodi do hiperpolarizacije i flacidne paralize muskulature beskralježnjaka (LANUSSE i sur., 2009.).

Na ML osjetljivi kloridni kanali koje aktivira GABA u sisavaca se nalaze samo u SŽS-u, iz kojeg ih P-GP pumpa izbacuje (GUPTA, 2018.).

Kada je P-GP transportni sustav prekapacitiran (prenapregnut), npr. u slučaju predoziranja, neučinkovit/defektan (genska greška na ABCB1) ili ugrožen (farmakološki inhibiran) ulazak ML u CNS sisavaca može dovesti do znakova otrovanja (GUPTA, 2018.).



Slika 12. Mehanizam djelovanja avermektina (SALMAN i sur., 2022.)

### 2.1.2.5. Klinički znakovi, dijagnoza, liječenje i prognoza

Primjena ML u toksičnim dozama rezultira pojavom kliničkih znakova otrovanja (Tablica 2.) poput depresije središnjeg živčanog sustava, midrijaze, mioze (rjeđe), odsutan je refleks žmirkanja, razvije se sljepoća, multifokani edem i odvajanje mrežnice, ataksije, pojačanog slinjenja, povraćanja, tremora i kome (RODER, 2004.), a simptomi se javljaju relativno brzo nakon predoziranja (POPPENGA i GWALTNEY-BRANT, 2011.).

Tablica 2. Klinički znakovi otrovanja makrocikličkim laktonima kod pasa i mačaka  
(GFELLER i MESSONNIER, 2004.)

VRSTA ŽIVOTINJE	KLINIČKI ZNAKOVI
PAS	ataksija abnormalno ponašanje depresija povraćanje midrijaza hipersalivacija hiperestezija agresija hipertermija dispneja slabost tahikardija/ bradikarija tremor koma smrt
MAČKA	ataksija nenormalno glasanje dezorijentiranost demencija tremor midrijaza prividna sljepoća kruženje bradikardija hipotermija koma smrt

Dijagnoza se postavlja na temelju anamnestičkih podataka i kliničkih znakova, te analizom ostataka ML u tkivima (jetra, masno tkivo, mozak) ili sadržaju želuca i izmetu otrovane životinje. Osim toga moguće je napraviti DNA test za detekciju pasa s ABCB1

polimorfizmima, a postmortalno razudbom lešine uglavnom nisu uočljive patognomonične promjene tkiva i organa (POPPENGA i GWALTNEY-BRANT, 2011.).

Liječenje otrovanja kućnih ljubimaca ML podrazumijeva simptomatsku i potpurnu terapiju, obzirom da ne postoji specifičan antidot. Nakon p.o. izloženosti ML, inicijalna terapija može uključivati induciranje povraćanja, ukoliko je od ingestije prošlo manje od 2 sata i ako je uzet obilan obrok prije izloženosti ML-u te ako životinja još uvijek nije razvila kliničke znakove otrovanja. Ukoliko životinje pokazuju neurološke znakove otrovanja (drhtanje, napadaji, depresija SŽS-a), važno je izbjegavati aspiraciju pa se u takvih pacijenata ne preporuča poticanje povraćanja.

Ukoliko nije moguće inducirati povraćanje, može se isprati želudac te primijeniti adsorbens, npr. aktivni ugljen. Aktivni ugljen je indiciran i u slučajevima lokalne ili subkutane primjene ML, budući da se oni izlučuju putem žuči i dospijevaju u crijeva. Nakon početne doze aktivnog ugljena, preporuča se ponavljati primjenu polovice početne doze svakih 4-8 sati tijekom 2-3 dana (HANSEN, 2006.).

Atropin ili glikopirolat mogu se primijeniti ako je uočena bradikardija (MEROLA i EUBIG, 2018.). Blokatori H2 histaminskih receptora ili inhibitori protonske pumpe mogu se dati u svrhu sprječavanja lučenja želučane kiseline (HCl) kako bi se umanjila nadraženost želuca, a omeprazol i pantoprazol preporučaju se za upotrebu kod pasa s mutacijama ABCB1 gena (CAMPBELL i CHAPMAN, 2000.).

Novija terapija otrovanja s ML uključuje primjenu intravenske lipidne emulzije (ILE) u pasa, mačaka i konja, ali se točan mehanizam djelovanja ILE i dalje istražuje (CLARKE i sur., 2011.; NEAL i sur., 2018.). Prije ILE potrebno je primijeniti simptomatsku i potpurnu terapiju (IMAI, 2020.).

Za uspješno tretiranje otrovanja s ML potrebno je prekinuti primjenu MLa jer neka istraživanja navode povlačenje kliničkih znakova otrovanja za 24 do 48 sati nakon prekida terapije. Važno je izbjegavati lijekove koji djeluju depresivno na središnji živčani sustav, kao što su na primjer diazepam ili barbiturati (ANONYMOUS, 2006.).

Prognoza i ishod liječenja otrovanja s ML ovise o dozi, mutaciji ABCB1 gena te njezi otrovane životinje tijekom liječenja (POPPENGA i GWALTNEY-BRANT, 2011.), a oporavak od otrovanja može potrajati od nekoliko dana do nekoliko tjedana (MEROLA i EUBIG, 2018.).

#### 2.1.2.6. Opisi slučajeva otrovanja makrocikličkim laktonima

PARTON i sur. (2012.) navode slučajeve otrovanja s ML abamektinom u dva psa. Kuja pasmine Huntaway stara pet godina jedna je od četiri psa na farmi koji su očitovali kliničke znakove poput hipersalivacije, depresije, sljepoće i ataksije nakon uginuća drugog psa. Na drugoj farmi uočeno je da kuja pasmine Huntaway starosti četiri godine, češće sjedi dan nakon što je pojela trup teleta koji je tretiran pripravkom abamektin. Prva kuja bila je ataktična i depresivna, ali je reagirala na zvuk, a druga kuja imala je poteškoće s vidom, pojačano je slinila, bila je depresivna i ataktična. Od ostalih kliničkih znakova izdvojeni su tremor, dehidracija i poteškoće s hranjenjem. Hematološka i biokemijska pretraga krvi nije pokazala abnormalnosti u krvi, a analizom plazme oba psa utvrđene su koncentracije abamektina vrijednosti za prvog psa 0,149 mg/L i 0,260 mg/L za drugog psa. Provedeno je DNA testiranje na mutaciju gena ABCB1 za prvog psa, a rezultat je bio negativan. Obzirom da uzeta anamneza i klinički znakovi upućuju na otrovanje, a pritom su i utvrđene navedene koncentracije abamektina u plazmi oba psa, zaključuje se vjerojatno otrovanje povezano s izloženošću abamektinu na različitim farmama i različitim okolnostima.

EPSTEIN i HOLLINGSWORTH (2013.) opisali su slučaj sljepoće nakon izloženosti ivermektinu prethodni dan kod kastrirane kuje pasmine Jack Russell Terrier. Tijekom oftalmološkog pregleda, kuja se činila sljepom jer su refleksi svjetlosti zjenica, reakcija na prijetnju te refleksi zasljepijavanja bili odsutni u oba oka. Pregledom fundusa oka uočena su mala područja linearnog retinalnog edema. Smanjena aktivnost oba oka detektirana je elektroretinografijom (ERG). Toksikološkom analizom utvrđen je u serumu ivermektin. Otprilike 20 sati nakon izlaganja ivermektinu, infuzijom se primijenila intravenska lipidna terapija. Refleksi zjenice na svjetlost vratili su se na oba oka unutar 30 minuta od početka terapije, a pri završetku terapije činilo se da kuja ponovno vidi. Pretraga fundusa i rezultati pretrage ERG ostali su isti. Pas je testiran na mutaciju gena otpornosti na više lijekova, a rezultat je bio negativan.

LEWIS i sur. (1994.) prikazuju slučaj otrovanja ženke mačića starosti četiri mjeseca nakon primjene ivermektina u dozi od 0,3 mg/kg subkutano u svrhu tretiranja ušnih grinja. Klinički znakovi uključivali su generaliziranu ataksiju, blage tremore, slabost, inkoordinaciju i miozu te komu unutar 12 sati. Iako je mačiću primijenjena potporna terapija, uginuo je sedam dana nakon parenteralne aplikacije pripravka koji sadrži ivermektin.

NENTWIG i sur. (2014.) navode slučaj otrovanja doramektinom tri mačića od ukupno sedam mačića koji su bili izloženi doramektinu. Navedena tri mačića razvila su neurološke simptome nakon izloženosti doramektinu. Jedan mačić bio je slabo apatičan, imao je tremore, a drugi je očitovao promjene ponašanja i napadaje koji su terapiрани diazepamom te su se oba mačića oporavila u potpunosti. Treći mačić je bio komatozan tri dana nakon primjene doramektina, uz to bio je agresivan, imao je tremore i napadaje, a naposljetku je uginuo 36 sati nakon pregleda. Na temelju anamneze, kliničkih znakova i dijagnostike postavljena je sumnja na otrovanje doramektinom. Patohistološkom pretragom uginulog mačića utvrđen je citotoksični edem i polioencefalomalacija te koncentracija doramektina u organizmu u vrijednosti od 380 µg/kg.

MUHAMMAD i sur. (2004.) spominju rizik od zlorabotrebte lijekova od strane vlasnika životinja u zemljama u razvoju. Vlasnici su dvama mačićima i jednom odraslom mačku primijenjivali pogrešne doze antiparazitika ivermektina odnosno mačiću starosti četiri tjedana i mase 300 g, primijenjen je ivermektin u dozi od 1,5 mL ili 15 mg što je 250 puta veća doza od preporučene te je mačić pao u komu, počeo sliniti i uginuo je nakon dva i pola sata. Drugi mačić tretiran je s 0,75 mL ivermektina ili 7,5 mg što je 125 puta veća doza od preporučene, a potom je razvio ataksiju i počeo je pojačano sliniti nakon dva sata. Idućeg jutra bio je komatozan s promjenjenim vrijednostima trijasa (tjelesna temperatura 39, 1°C, tahipneja 48 udisaja/min, tahikardija) pa je doveden na liječenje kod veterinara gdje mu je aplicirano dva puta 25 µg neostigmin metilsulfata i 20 mL 5%-tne dekstroze intravenski u intervalima od pola sata, nakon čega mu se poboljšalo zdravstveno stanje, ali je ipak uginuo 12 sati nakon početka terapije. Mačku starosti dvije godine i mase 4,5 kg, vlasnik je primijenio ivermektin u dozi od 1,5 mL ili 15 mg što je 16,6 puta veća doza od preporučene te je razvio znakove poput laganog slinjenja i suzenja, midrijazu, protruziju trećeg očnog kapka i ataksiju. Vrijednosti trijasa bile su 42 udisaja u minuti (tahipneja) i 128 otkucaja srca u minuti (tahikardija). Liječen je s 150 µg neostigmin metilsulfata i 100 mL 5%-tne dekstroze intravenski te s 200 mL Hartmannove otopine intravenski. Liječenje se ponovilo nakon šest sati te još naknadno sljedeća dva dana, a mačak se u potpunosti oporavio pet dana nakon početka liječenja otrovanja antiparazitikom ivermektinom u pogrešnoj dozi.

### 2.1.3. PIRETRINI I PIRETROIDI

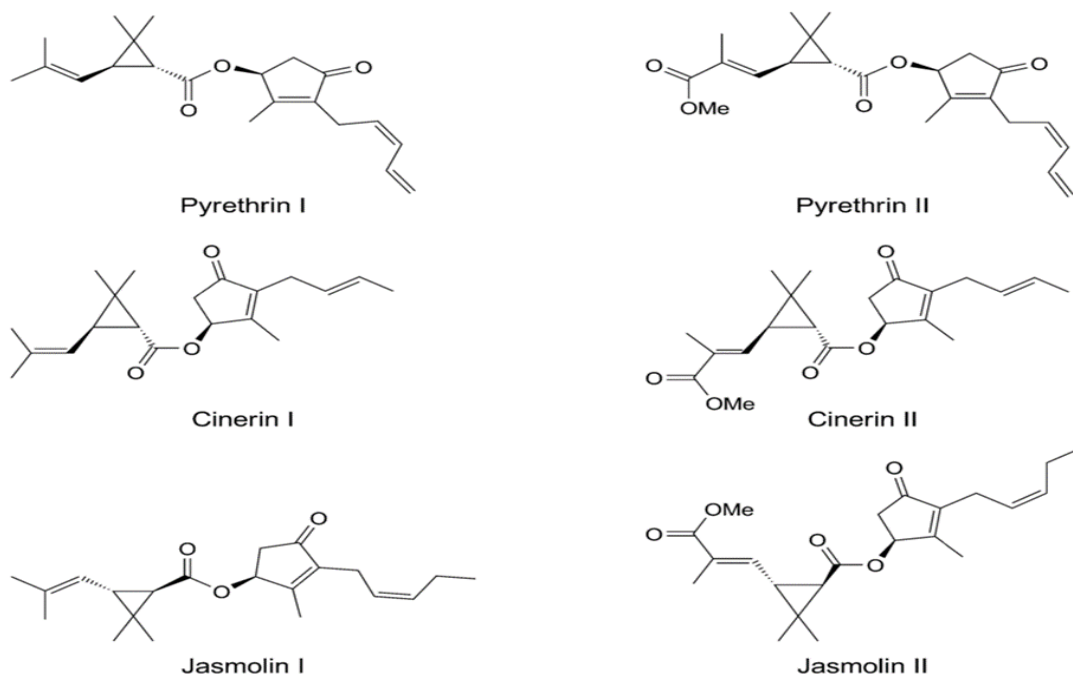
Piretrini su prirodni sastojci sadržani u biljci buhač (lat. *Tanacetum cinerariaefolium* ili *Chrysanthemum cinerariaefolium* ili *Pyrethrum cinerariifolium*) (Slika 13.) s insekticidnim djelovanjem, a piretroidi čine skupinu insekticida koji su sintetizirani na osnovi molekule prirodnog piretrina (ENSLEY, 2018.).



Slika 13. *Tanacetum cinerariaefolium* (preuzeto sa stranice Alchemy works)

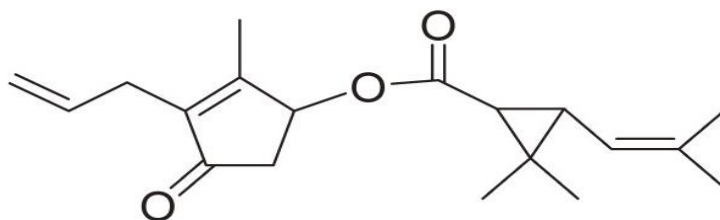
Insekticidna svojstva piretrina temelje se na šest aktivnih izomera (esteri piretrične i krizantemične kiseline i triju keto-alkohola), a to su piretrin I i II, jasmolin I i II te cinerin I i II (Slika 14.). Piretroidi su razvijeni u svrhu poboljšanja insekticidnog djelovanja i bolje stabilnosti u odnosu na piretrine koji se vrlo brzo raspadaju ako su izloženi zraku, svjetlu ili toplini (ENSLEY, 2018.).

Sintetski dobiveni piretroidi se mogu klasificirati na piretroide tipa I i tipa II ili na prvu i drugu generaciju, koje se međusobno razlikuju s obzirom na kemijsku strukturu. Dodatak alfa-cijano skupine na 3-fenoksibenzilnu alkoholnu skupinu piretroida druge generacije znatno je povećao njihovu insekticidnu učinkovitost kao i stabilnost (ENSLEY, 2018.).



Slika 14. Kemijska struktura piretrina I i II, cinerina I i II te jasmolina I i II (GRDIŠA i sur., 2013.)

Upotreba piretrina poznata je još iz doba postojanja Perzije, 400 godina prije nove ere (ENSLEY, 2018.). Početkom prošlog stoljeća, japanski biolog je prvi uspio izolirati piretrin, a 1949. godine u SAD-u je proizveden prvi sintetski piretroid nazvan aletrin (Slika 15.) (UJIHARA, 2019.).



Slika 15. Kemijska struktura aletrina (preuzeto sa stranice *Europe PMC*)

Uporaba piretrina i piretroida je u prošlosti zamijenjena novijim organofosforim i organoklorim insekticidima zbog bolje stabilnosti, no s obzirom na njihovu veću toksičnost i mogućnost kontaminacije okoliša, 70-ih godina prošlog stoljeća interes za piretrine i piretroide ponovno raste (ENSLEY, 2018.).



### 2.1.3.1. Upotreba

Piretrini i piretroidni insekticidi su djelotvorni protiv raznih insekata koji parazitiraju na kućnim ljubimcima i stoci te se koriste na farmama, u kućanstvima i vrtovima te u raznim upotrebama u javnom zdravstvu zbog sigurnosti njihove primjene. Sastojci su brojnih formulacija insekticidnih pripravaka koji uključuju aerosole, sprejeve, praške, šampone, gel i otopine za polijevanje po koži (POPPENGA i GWALTNEY-BRANT, 2011.). Neki pripravci sadrže i druge insekticide ili repelente za insekte.

Prilikom upotrebe ovih pripravaka u kućanstvu, a u svrhu sprječavanja otrovanja ljudi i kućnih ljubimaca, potrebno je pripravke primijeniti prema uputama proizvođača, čuvati ih u originalnoj ambalaži, a za vrijeme tretiranja okoliša ostati u zatvorenom prostoru (MACAN i sur., 2006.).

Najčešći razlog otrovanja kućnih ljubimaca piretroidima je primjena pripravaka za suzbijanje buha (BEASLEY i sur., 1994.) i to je upotreba na način koji nije sukladan preporučenom u uputama za uporabu proizvoda, no otrovanje može biti i posljedica preosjetljivosti organizma (HANSEN, 2006.). U odnosu na toksične učinke organofosfornih i karbamatnih insekticida, piretrini i piretroidi su mnogo sigurniji za upotrebu zbog manje toksičnosti (POPPENGA i GWALTNEY-BRANT, 2011.).

U Republici Hrvatskoj registrirano je 35 pripravaka namijenjenih za uporabu kod pasa i mačaka koji sadrže aktivnu tvar iz skupine piretroida i to 20 pripravaka s permertinom ili kombinacijom permetrina i druge/ih aktivnih tvari, 5 pripravaka s flumetrinom samim ili u kombinaciji s drugom/im aktivnim tvarima i 10 pripravaka s deltametrinom kao aktivnom tvari (ANONYMOUS, 2023.).

U Glasniku zaštite bilja iz 2020. godine navedeni su sintetski piretroidi koji se koriste kao insekticidi u zaštiti bilja u Republici Hrvatskoj, a to su pripravci na bazi alfa-cipermetrina, cipermetrina i deltametrina.

### 2.1.3.2. Toksičnost

Toksičnost piretrina i piretroida ovisi o vrsti životinje, individualnim razlikama, formulaciji pripravka i načinu ulaska pripravka u organizam (POPPENGA i GWALTNEY-BRANT, 2011.).

Sisavci i ptice su manje osjetljivi na toksične učinke piretrina i piretroida od insekata, primarno zbog bržeg metabolizma tih spojeva u organizmima s višom tjelesnom temperaturom (negativni temperaturni koeficijent) i manjeg afiniteta prema piretrinima i piretroidima (GAMMON i sur., 2012.). Piretroidi se snažnije vežu za natrijeve kanale na nižim temperaturama u odnosu na visoke. Temperatura insekata je prosječno oko 25°C, a sisavaca oko 37°C. Natrijevi kanali sisavaca su barem 1000 puta manje osjetljivi na piretroide nego natrijevi kanali insekata. Natrijevi kanali sisavaca se oporave puno brže od depolarizacije nego kanali insekata te je moguća detoksikacija prije nego dosegnu ciljno mjesto djelovanja.

Odnos prosječne LD<sub>50</sub> piretroida za insekte i štakore prikazan je u Tablica 3. iz koje se može vidjeti razlog visokog faktora selektivnosti ovih insekticida (4500) koji pokazuje razliku između LD<sub>50</sub> za ciljne i ne-ciljne skupine životinja.

Tablica 3. Odnos prosječne LD<sub>50</sub> piretroida za insekte i štakore (ELLIOT i JANES, 1978.)

<b>LD<sub>50</sub></b>			
	<b>insekt</b>	<b>štakor</b>	<b>faktor selektivnosti</b>
<b>piretroid</b>	0,45 mg/kg	2000 mg/kg	4500

Visok faktor selektivnosti poželjan je pokazatelj za insekticide, a za npr. karbamatne insekticide iznosi 16 te za organofosforne insekticide 33 (ELLIOT i JANES, 1978.).

Osim za insekte oni su vrlo toksični za ribe (LD<sub>50</sub> je 0,001 mg/kg), gmazove i vodozemce, a od kućnih ljubimaca, mačke su vrlo osjetljive na piretroide, što se povezuje s njihovim urođeno smanjenim opsegom glukuronidacije u jetri i posljedično sporijom eliminacijom iz organizma (MEYER, 1999.; MALIK i sur., 2010.).

Tablica 4. Toksičnost nekih piretroida p.o. primjenjenih u štakora (ENSLEY, 2018.)

<b>PIRETROIDI PRVE GENERACIJE</b>	<b>oralno LD<sub>50</sub> (mg/kg tjelesne mase) u štakora</b>	<b>PIRETROIDI DRUGE GENERACIJE</b>	<b>oralno LD<sub>50</sub> (mg/kg tjelesne mase) u štakora</b>
<b>Piretrin I</b>	900	<b>Cipermetrin</b>	500
<b>Aletrin</b>	680	<b>Deltametrin</b>	31
<b>Tetrametrin</b>	4640	<b>Fenvalerat</b>	450
<b>Resmetrin</b>	100	<b>Fluvalinat</b>	1000
<b>Permetrin</b>	2000		

U Tablica 4. prikazane su LD<sub>50</sub> nakon p.o. primjene štakorima prirodnog piretrina (piretrin I) i nekih piretroida tipa I i tipa II, iz koje je vidljivo da su one vrlo različite s obzirom na kemijski sastav spoja, iako se generalno ovi spojevi smatraju slabo/blago toksičnima za sisavce.

Usporedbom vrijednosti LD<sub>50</sub> nakon peroralne i dermalne primjene prirodnog piretrina i nekih često korištenih sintetskih piretroida prve i druge generacije štakorima, može se zaključiti da su neke vrijednosti slične nakon peroralne i dermalne primjene, ali da su uglavnom višetruko veće nakon dermalne primjene, ovisno o kemijskim karakteristikama spoja koje određuju njegovo ponašanje u organizmu (ANONYMOUS, 1987.).

Poznato je da na otrovnost utječe i odnos izomera u racemičnim mješavinama piretroida (cis-izomeri su toksičniji od trans oblika), kao i vrsti otapala, ako je spoj otopljen u ulju, otrovnost je veća zbog bolje resorpcije u odnosu na spoj otopljen u vodi (LEAHEY, 1985.).

#### 2.1.3.3. Farmakokinetika

Većina pripravaka koji sadrže piretrine i piretroide aplicira se na kožu životinja, ali životinje mogu polizati i progutati pripravak ili ga udahnuti tijekom primjene (oralna ili inhalacijska izloženost) (ANADON i sur., 2013.). Nakon primjene piretrina i piretroida na kožu apsorbira se manje od 2% insekticida (WOLLEN i sur., 1992.). Piretrini se mogu sekvestrirati u koži i sporo otpuštati u sistemsku cirkulaciju (HE i sur., 1989.). Oralna ili inhalacijska izloženost rezultira bržom apsorpcijom i to 40-60% progutanog insekticida (ANADON i sur., 2013.).

Piretroidi su lipofilni i distribuirati će se brzo u tkiva s visokim sadržajem lipida, primjerice masno i živčano tkivo, u jetru, bubrege i u mlijeko. Biotransformacija je brza i posredovana mikrosomskim enzimima u jetri: esterazama i oksidazama u prvoj fazi te konjugaciju s glicinom, sulfatom, glukuronidom ili glikozidima u drugoj fazi, što rezultira nastankom inaktivnih vodotopljivih metabolita koji se primarno izlučuju urinom. Piretroidi se izlučuju kinetikom prvog reda i većina doze je eliminirana u prvih 12-24 sati nakon apsorpcije (ENSLEY, 2018.; POPPENGA i GWALTNEY-BRANT, 2011.).

#### 2.1.3.4. Mehanizam djelovanja

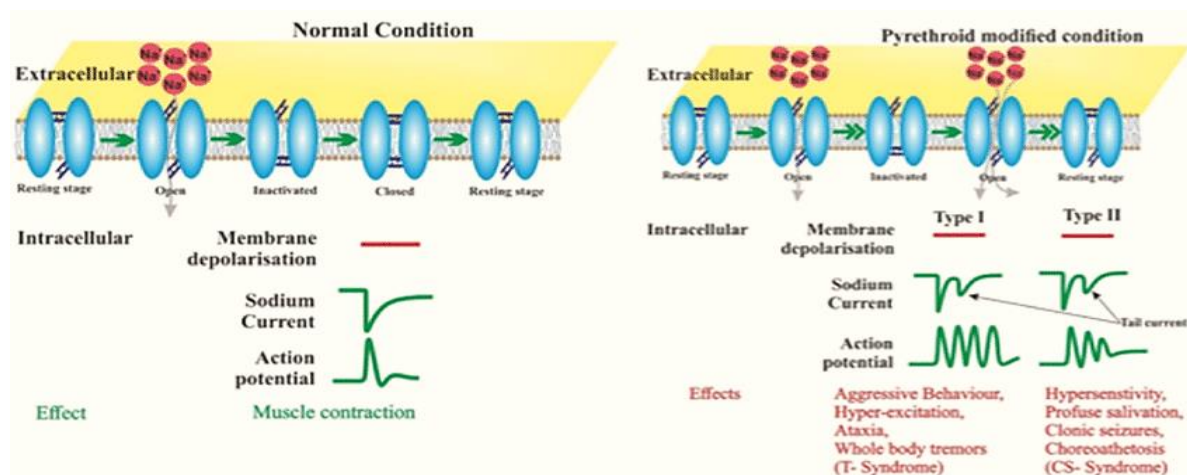
Piretroidi primarno djeluju na naponske kanale za natrij, ali i na kloridne i kalcijeve kanale (GAMMON i sur., 2012.; SODERLUND, 2012.; MEIJER i sur., 2014.). Piretrini i piretroidi usporavaju zatvaranje natrijevih kanala tako da oni ostaju otvoreni dulje nego fiziološki i na taj način uzrokuju depolarizaciju živčane stanice što rezultira ekscitacijom stanice (Slika 16.) (MARBAN i sur., 1989.; CONLEY i BRAMMAR, 1999.). Povećani priljev natrija rezultira stanicom u stabilnom hiperekscitabilnom stadiju. Trajanje akcijskoga potencijala je puno duže za piretroide druge generacije nego prve.

Parestezija je rezultat izravnog djelovanja piretroida na završetke osjetnih živaca što uzrokuje ponavljajuću aktivaciju ovih vlakana. Manje od 1% natrijevih kanala mora biti modificirano piretroidima da bi se polučili neurološki znakovi.

Visoke koncentracije piretroida druge generacije također mogu djelovati na GABA-ergijsku neurotransmisiju, kojoj posreduju ioni klora (BLOOMQUIST i sur., 1986.).

Piretrini također utječu na naponsko regulirane kloridne kanale. Ovi kanali se nalaze u mozgu, živcima, mišićima i žlijezdi slinovnici te kontroliraju ekscitabilnost stanice. Za razliku od natrijevih kanala, postoji više različitih funkcionalnih tipova kloridnih kanala. Većina kanala osjetljivih na piretroide pripada skupini Maxi kloridnih kanala. Maxi kanale aktivira depolarizacija stanice, imaju dobru provodljivost te su neovisni o kalciju i aktiviraju se fosforilacijom proteinske kinaze C. Piretroidi uzrokuju protok iona u Maxi kloridnim kanalima, što povećava ekscitabilnost stanice kao i učinak piretroida na natrijeve kanale. Također, piretroidi djeluju repelentno na leteće insekte i krpelje (ENSLEY, 2018.).

Piretroidi uzrokuju kod insekata „knockdown“ fenomen (NARAHASHI, 1985.), koji je uzrokovan inhibicijom stanice, ali ne uzrokuje smrt. Ovo je moguće zbog sposobnosti natrijevih kanala da zadrže većinu svojih funkcija, kao na primjer selektivnost za ione natrija i provodljivost uslijed izloženosti piretroidima. Nakon izloženosti umjerenim dozama piretroida, stanica funkcionira u novom stadiju hiperekscitabilnosti. Ukoliko razina natrija u ionskom kanalu ne prelazi mogućnost natrijeve pumpe da ih ukloni, stanica nastavlja normalno funkcionirati. Visoke koncentracije piretroida ili hiperaktivnost iznad razine koju stanica može regulirati će uzrokovati depolarizaciju i blokadu provođenja. Piretroidi koji drže natrijeve kanale najdulje otvorene će uzrokovati najveću količinu depolarizacije (ENSLEY, 2018.).



Slika 16. Mehanizam djelovanja piretroida (RAVULA i YENUGU, 2021.)

### 2.1.3.5. Klinička slika, dijagnoza, liječenje i prognoza

Budući da se većina pripravaka koji sadrže piretrine i piretroide apliciraju putem kože, najviše kliničkih znakova otrovanja je vezano uz osjetljivost kože (POPPENGA i GWALTNEY-BRANT, 2011.), no uz navedeno javljaju se znakovi poput depresije, pojačanog slinjenja (hipersalivacije), tremora, povraćanja, ataksije, dispneje i anoreksije (Tablica 5.) (GFELLER i MESSONNIER, 2004.). MURPHY (1996.) dodatno navodi prenadražljivost, živčane napadaje i uginuće, a BEASLEY i sur. (1994.) uzbuđenost i paralizu. Klinička slika je relativno blaga, tijek akutan ili perakutan, simptomi se razviju unutar nekoliko sati nakon izlaganja te uglavnom ne završava smrtno.

Uz neurotoksičnost, ovi insekticidi mogu imati negativne učinke na jetru, bubrege, kožu, srce, ponašanje, mogu dovesti do endokrinih, reproduktivnih i razvojnih poremećaja kod životinja i ljudi (VIJVERBERG i VAN DEN BERCKEN, 1990.; WOLANSKY i HARRILL, 2007.; GUPTA, 2009.; DRAGO i sur., 2014.; ATMACA i AKSOY, 2015.; HOSSAIN i sur., 2015.; BOTNARIU i sur., 2016.; SLIMA i sur., 2016.; MALIK i sur., 2017.).

Kronično, eksperimentalno, otrovanje pasa je opisano i simptomi su bili sljedeći: grizenje šapa, ukočen hod, visoko podizanje nogu, opći tremor, tresenje glavom, inkoordinacija pokreta i konvulzije.

Tablica 5. Prikaz čestih kliničkih znakova otrovanja piretrinima i pireteroidima kod pasa i mačaka (POPPENGA i GWALTNEY-BRANT, 2011.)

VRSTA ŽIVOTINJE	KLINIČKI ZNAKOVI
<b>Mačka</b>	drhtanje šape trzanje uha mahanje repom trzanje kože na leđima skrivanje hipersalivacija reakcije na koži nenormalno glasanje tremor živčani napadaji konvulzije
<b>Pas</b>	preosjetljivost kože lizanje / grizenje kože povraćanje proljev

Dijagnoza se postavlja na temelju anamnestičkih podataka i informacija o izloženosti pripravicima te kliničkih znakova. Moguće je laboratorijski analizirati uzorke krvi, urina, seruma i dlake žive životinje, a postmortalno se uzorkuje dlaka, mozak i jetra, no razudbom se ne mogu pronaći patognomonične promjene tkiva i organa (POPPENGA i GWALTNEY-BRANT, 2011.).

Diferencijalno dijagnostički je potrebno isključiti otrovanje strihninom, metaldehidom, organofosforim ili karbamatnim insekticidima (POPPENGA i GWALTNEY-BRANT, 2011.).

Terapija trovanja piretrinima i piretroidima usmjerena je na simptomatsko liječenje, a obzirom da ne postoji specifičan antidot, za dermalno aplicirane pripravke uputno je isprati životinju s vodom ili blagim deterđentom, a upotreba šampona s insekticidnim djelovanjem je kontraindicirana (ENSLEY, 2018.). Primjena vruće vode je također kontraindicirana zbog pojačavanja dermalne perfuzije (GFELLER i MESSONNIER, 2004.). Nakon ulaska pripravka kroz usta potrebno je isprati želudac ili upotrijebiti emetike (unutar 1-2 sata od ingestije) i primijeniti aktivni ugljen koji umanjuje apsorpciju u probavnom sustavu i povećava eliminaciju tvari iz organizma. Potporna terapija uključuje primjenu diazepama ili barbiturata za neurološke simptome, a za hipersalivaciju i kontrakcije gastrointestinalnog sustava moguće je aplicirati atropin u manjim dozama (ENSLEY, 2018.; GFELLER i MESSONNIER, 2004.). Trankvilizator fenotiazin nije indiciran za upotrebu kod otrovanja piretrinima i piretroidima jer on može sniziti prag podražljivosti za živčane napadaje (ENSLEY, 2018.).

Mačkama kojima je apliciran permetrin namijenjen psima, zahtijevaju hitnu veterinarsku pomoć. Ukoliko je mačka bila nedugo prije nego se posumnjalo na otrovanje izložena permetrinu, a klinički znakovi se još nisu razvili, potrebno ju je okupati u tekućem deterđentu, osušiti i održavati fiziološku tjelesnu temperaturu te ju nadzirati 12 – 18 sati. Ukoliko je mačka već razvila kliničke znakove, nužna je hospitalizacija, potporna terapija te primjena metokarbamola u obliku bolusa koji djeluje kao miorelaksans i indiciran je za tremore i živčane napadaje, a maksimalna dnevna doza iznosi 330 mg/kg. Primjena atropina kod mačaka nije indicirana (POPPENGA i GWALTNEY-BRANT, 2011.).

Prognoza otrovanja piretrinima i piretroidima je općenito povoljna zbog njihove niske toksičnosti (ENSLEY, 2018.). Većina kućnih ljubimaca oporavi se unutar 24 do 48 sati, ali ne treba zanemariti činjenicu da su smrtni ishodi također zabilježeni (GFELLER i MESSONNIER, 2004.).

#### 2.1.3.6. Opisi slučajeva otrovanja piretrinima i piretroidima

BOLAND i ANGLES (2009.) opisuju 42 slučaja otrovanja mačaka pripravkom permetrinom u retrospektivnoj studiji u Australiji. U većini slučajeva, permetrin koji je indiciran za upotrebu kod pasa, topikalno je primjenjen mačkama, najviše u ljetnim mjesecima. Prema statističkim podacima čak 86% mačaka očitivalo je tremore i mišićne fascikulacije, 41% razvilo je grčeve, 41% hiperesteziju, 33% napadaje, 29% povišenu tjelesnu temperaturu, 24% prekomjerno izlučivanje sline, 24% ataksiju, 19% midrijazu, a 12% privremenu sljepoću. Pristup liječenju otrovanih mačaka podrazumijevao je dekontaminaciju, primjenu antikonvulziva i potpurnu terapiju, a metokarbamol nije bio korišten. Budući da primjena permetrina kod mačaka može izazvati ozbiljne kliničke simptome, potrebna je intenzivna terapija. Komplikacije koje su zapažene kod 33% mačaka uključivale su: hipotermiju, abnormalnosti u koncentraciji elektrolita, aspiracijsku pneumoniju, hipoproteinemiju, anemiju, apneju, respiratorni i kardiopulmonalni arrest te infekciju mokraćnog sustava, a jedna je mačka eutanazirana.

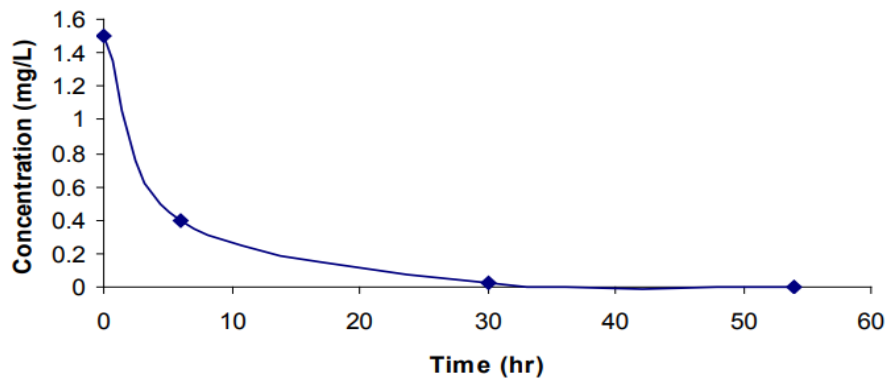
DEGROOT (2014.) navodi slučaj otrovanja permetrinom dvogodišnje sterilizirane domaće kratkodlake mačke koja je zaprimljena na hitni prijem zbog tremora, napadaja i pojačanog slinjenja. Kliničkim pregledom utvrđene su normalne vrijednosti trijasa, a anamnestički podaci upućuju na izloženost mačke lijeku protiv buha, namijenjenog za pse koji sadrži permetrin, dva sata prije dolaska na hitni prijem. Terapijski pristup podrazumijevao je kupanje mačke u kupki s blagim šamponom u svrhu dekontaminacije. Kako bi se smanjila gastrointestinalna apsorpcija permetrina, mački je peroralno primijenjena 20%-tna suspenzija aktivnog ugljena u volumenu od 20 mL. Postavljen je venski put i započela je intravenska tekućinska terapija, a za kontrolu tremora i trzaja injekcijski je apliciran metokarbamol (nakon dva sata primijenjeno je 250 mg/kg t.m.). U svrhu smanjenja troškova liječenja (na zahtjev vlasnika) započeta je terapija intravenskom lipidnom emulzijom. Mačka je dobro reagirala na terapiju pa se liječenje nastavilo naknadno uz tekućinsku terapiju, a već sljedeću večer mačka je izgledala puno bolje, sama je pila i jela te normalno mokrila, no uz još uvijek prisutne blage tremore. Otprilike 42 sata nakon inicijalnog pregleda, mačka je otpuštena s klinike uz daljnje praćenje zdravstvenog stanja kod kuće.

SEITZ i BURKITT-CREEDON (2016.) opisuju slučaj otrovanja 5-godišnje sterilizirane domaće kratkodlake mačke permetrinom. U svrhu liječenja otrovanja permetrinom mački je primijenjena visoka doza intravenske lipidne terapije. Primila je intravenski 20%-tnu



lipidnu emulziju u obliku bolusa od 1,5 mL/kg tijekom 10 minuta uz konstantnu brzinu infuzije 0,25 mL/kg/min tijekom dva sata. Mačka je razvila lipemiju koja je trajala najmanje 48 sati nakon pojedinačne doze intravenske lipidne terapije, a uočena lipemija nestala je tjedan dana nakon primjenjene intravenske lipidne terapije.

KLAINBART i sur. (2014.) opisuju slučaj otrovanja psa pasmine Cavalier King Charles španijel starosti 17 mjeseci i mase 7 kg koji je zaprimljen na kliniku zbog generaliziranih tremora, ataksije, ubrzanog disanja i ubrzanih otkucaja srca. Anamnestički podaci ukazuju na dermalnu izloženost pripravcima koji sadrže geraniol, imidaklopid, moksidektin 48 sati prije pojave kliničkih znakova. Uz navedeno, 24 sata prije razvoja kliničkih znakova, kućanstvo se tretiralo pripravkom koji sadrži piretroid. Pas je prije navedenih kliničkih znakova bio zdrav, uredno cijepljen, a budući da je živio u stanu, u šetnju je išao s povodcem. Kliničkim pregledom psa, utvrđene su promijenjene vrijednosti trijasa (160 otkucaja u minuti) te je u klinici jednom povraćao. Budući da je veterinar odmah posumnjao na otrovanje, započelo je liječenje intravenskom primjenom tekućinske terapije u obliku bolusa izotoničnim kristaloidima, metoklopramid je apliciran u dozi od 0,5 mg/kg subkutano, diazepam u dozi od 0,5 mg/kg intravenski, a uz navedeno pas je primio tri tablete aktivnog ugljena. Hematološkom pretragom utvrđena je blaga leukocitoza, trombocitopenija te neutrofilija. Pas je prebačen na intenzivnu njegu i okupan otopinom tekućeg deterđenta u toploj vodi. Postavljen je venski put u cefaličnu venu i apliciran je diazepam u dozi od 0,5 mg/kg, metokarbamol u dozi od 75 mg/kg, dva puta u razmaku od 15 minuta. Obzirom da se zdravstveno stanje životinje nije poboljšalo, primijenjen je 1 mg/kg propofola s 100%-tnim kisikom i izofluranom 1 L/min uz diazepam konstantne brzine infuzije (CRI) 1 mg/kg/h i Ringer laktat 5 mL/kg/h. Postavljen je i urinarni kateter. Nakon primjene navedenih lijekova, pas je i dalje povraćao, imao je tremore i trzaje pa mu je apliciran metokarbamol (50 mg/kg intravenski) uz maropitant (1 mg/kg subkutano) i diazepam u narednih 24 sata. 60 sati nakon prijema, klinički znakovi su polako nestajali, a 72 sata nakon inicijalne pretrage, pas je pušten na kućnu njegu uz primjenu antimikrobnih pripravaka, a nakon više od mjesec dana vlasnici su primjetili potpuno ozdravljenje psa. Tijekom hospitalizacije, uzimano je po 3 mL pune krvi psa svaki dan za kvalitativnu analizu koncentracije bifentrina u krvi te je pomoću masene spektrometrije plinske kromatografije potvrđeno otrovanje bifentrinom odnosno piretroidom (Dijagram 1.).



Dijagram 1. Krivulja prikazuje koncentraciju bifentrina u plazmi (mg/L) u odnosu na vrijeme nakon bolničke administracije (KLAINBART i sur., 2014.)

### 3. ZAKLJUČCI

Odabir antiparazitskog pripravka ovisi primarno o vrsti parazita i njegovom stadiju, ali i životinjskoj vrsti, individualnim razlikama organizma u smislu starosti, kondicije, pasmine te određene genetske predispozicije. Ukoliko se navedeni parametri prilikom odabira antiparazitika ne uzmu u obzir, njihova primjena može uzrokovati toksične učinke u životinja.

Za sprječavanje ili suzbijanje invazija endo- i ektoparazitima u pasa i mačaka, u Republici Hrvatskoj danas je registrirano oko 130 različitih gotovih pripravaka s oko 30-ak aktivnih tvari ili njihovih kombinacija. Od ukupnog broja odobrenih antiparazitskih lijekova za kućne ljubimce, njih 83% sadrži pojedinačno ili u kombinaciji fipronil, makrocikličke laktone i piretroide, temeljem čega se može zaključiti da se najviše koriste.

U znanstvenoj literaturi dostupne su brojne informacije o toksičnim učincima tri različite skupine antiparazitika za uporabu u pasa i mačaka: fenilpirazola (fipronil), makrocikličkih laktone te piretrina i piretroida, koji ako se primijene kućnim ljubimcima na način i u dozama koje nisu preporučene (suprotno uputi za primjenu pripravka) ili ako životinja dođe u dodir s njima na bilo koji drugi način npr. slučajna ingestija ili lizanje pripravka, mogu uzrokovati otrovanje.

Svi obrađeni antiparazitici u radu pokazuju visok stupanj selektivne toksičnosti za ciljne vrste u odnosu na druge, koja se temelji na različitim mehanizmima:

- fipronil - zbog izrazito većeg afiniteta fipronila da se veže za  $GABA_A$  receptore insekata nego sisavaca (više od 500 puta u odnosu na sisavce);
- makrociklički laktone - kloridni kanali koje aktivira glutamat osjetljivi na ML su specifični za beskralježnjake, npr. nematode i artropode; ulazak ML u SŽS sisavaca je onemogućen funkcionalnim P-GP transportnim sustavom;
- piretrini i piretroidi - sisavci i ptice su manje osjetljivi od insekata zbog bržeg metabolizma tih spojeva u organizmima i manjeg afiniteta prema piretrinima i piretroidima, tj. piretroidi se snažnije vežu za natrijeve kanale na nižim temperaturama u odnosu na visoke (temperatura insekata je prosječno oko 25°C, a sisavaca oko 37°C). Natrijevi kanali sisavaca su barem 1000 puta manje osjetljivi na piretroide nego natrijevi kanali insekata. Natrijevi kanali sisavaca se oporave puno brže od depolarizacije nego kanali insekata te je moguća detoksikacija prije nego dosegnu ciljno mjesto djelovanja.

Kućni ljubimci određenih vrsta i pasmina su izrazito osjetljivi na otrovanje obrađenim antiparaziticima, zbog različitih razloga:

- Kunići na fipronil (visoka apsorpcija preko kože)
- Ovčarski psi na ML (zbog mutacije gena ABCB1)
- Mačke na piretrin i piretroide (zbog nedostatne glukuronidacije)

Svi obrađeni antiparazitici u slučaju otrovanja pasa i mačaka izazivaju primarno poremećaje u radu živčanog sustava, koji se manifestiraju simptomima prenadraženosti (fipronil i piretroidi) ili depresije (ML). Najčešće se spominju ataksija, tremor, živčani napadaji, konvulzije, depresija, letargija, što je također vidljivo iz prikazanih opisa slučajeva otrovanja.

Osim navedenih simptoma otrovanja prisutni su i brojni drugi, više ili manje specifični za uzrok otrovanja (npr. promjene na očima kod otrovanja ML).

Za navedena otrovanja nema specifičnih antidota, terapija redovito započinje postupcima dekontaminacije otrovane životinje (ovisno o načinu izloženosti), nakon čega slijedi simptomatska i potporna terapija.

Prikaz toksičnih učinaka fipronila, makrocikličkih laktona te piretrina i piretroida u kućnih ljubimaca, kao posljedice upotrebe gotovih antiparazitskih lijekova, način je kojim se može upozoriti na važnost pravilnog rukovanja i primjene navedenih lijekova kako od strane vlasnika životinje tako i doktora veterinarske medicine.

#### 4. LITERATURA

1. ANADÓN, A., I. ARES, M. A. MARTÍNEZ, M. R. MARTINEZ-LARRAÑAGA (2013.): Pyrethrins and synthetic pyrethroids: use in veterinary medicine. Handbook of Natural Products. 1-25.
2. ANONYMOUS (1987.): The Agrochemicals Handbook. II izdanje, Royal Society of Chemistry, Nottingham University.
3. ANONYMOUS (1996.): Environmental Protection Agency, New Pesticide Fact Sheet. PB96-181516 epa 737-F-96-005. U.S. EPA Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances.
4. ANONYMOUS (1998.-1999.): WHO
5. ANONYMOUS (2002.): Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, Washington, D. C., 20460
6. ANONYMOUS (2003.): Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority, A. The reconsideration of approvals and registrations relating to fipronil (Canberra, Australia, APVMA).
7. ANONYMOUS (2006.): MACROCYCLIC LACTONES (Veterinary—Systemic), The United States Pharmacopeial Convention, Inc.
8. ANONYMOUS (2015.): Fipronil toxicosis in rabbits, ASPCA, Fipronil toxicosis in rabbits
9. ANONYMOUS (2023.): POPIS VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA (VMP). Stanje na dan 01. kolovoza 2023. godine. Ministarstvo poljoprivrede, Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane. [http://www.veterinarstvo.hr/UserDocsImages//vetMedPro/2023/2023-08-01\\_Upisnik\\_VMP\\_web.xls](http://www.veterinarstvo.hr/UserDocsImages//vetMedPro/2023/2023-08-01_Upisnik_VMP_web.xls)
10. ATMACA, E., A. AKSOY (2015.): D-phenothrin-induced oxidative DNA damage in rat liver and kidney determined by HPLC-ECD/DAD. Environ. Toxicol. 30., 607-613.
11. BADGUJAR, P. C., N. N. PAWAR, G. A. CHANDRATRE, A. G. TELANG, A. K. SHARMA (2015.): Fipronil induced oxidative stress in kidney and brain of mice: Protective effect of vitamin E and vitamin C. Pestic. Biochem. Phys. 118., 10–18.
12. BAUMAN, S. W., R. BAUR, E. SIGEL (2002.): Forced subunit assembly in  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  GABAA receptors. Insight into the absolute arrangement. J. Biol. Chem. 277., 46020-46025.
13. BEASLEY, V. R., D. C. DORMAN, F.D. FIKES (1994.): A Systems Approach to Veterinary Toxicology. University of Illinois, Champagne, IL.

14. BLOOMQUIST, J. R., P. M. ADAMS, D. M. SODERLUND (1986.): Inhibition of gamma-aminobutyric acid-stimulated chloride flux in mouse brain vesicles by polychloroalkane and pyrethroid insecticides. *Neurotoxicology*. 7., 11-20.
15. BOBE, A., J. F. COOPER, C. M. COSTE, M. A. MULLER (1998.): Behavior of fipronil in soil under sahelian plain field conditions. *Pestic. Sci.* 52., 275-281.
16. BOLAND, L. A., J. M. ANGLES (2009.): Feline permethrin toxicity: retrospective study of 42 cases. *J. Feline Med. Surg.* 12., 61-71.
17. BOTNARIU, G., C. BIRSAN, C. PODOLEANU (2016.): Skin necrosis caused by prallethrin, a worldwide used insecticide. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 43., 103-104.
18. CAMPBELL, A., M. CHAPMAN (2000.): *Handbook of poisoning in dogs and cats.* Oxford; Malden, Ma: Blackwell Science.
19. CAMPBELL, S., K. SOMAN-FAULKNER (2023.): *Antiparasitic Drugs.* In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
20. CAMPBELL, WC. (2012.): History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 13., 853-65.
21. CASE, K., N. VEGA, R. GUPTA, M. LASHER, T. CANERDY (2016.): Safety Evaluation of Parastar® Plus in Dogs and Assessment of Transferable Residue of Fipronil and Cyphenothrin from Dogs to Humans. *Front. Vet. Sci.* 3., 89.
22. CLARKE, D. L., J. A. LEE, L. A. MURPHY, E. L. REINEKE (2011.): Use of intravenous lipid emulsion to treat ivermectin toxicosis in a Border Collie. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 239., 1328–1333.
23. COLE, L. M., R. NICHOLSON, J. E. CASIDA (1993.): Action of phenylpyrazole insecticides at the GABA-gated chloride channel. *Pest. Biochem. Physiol.* 46., 47 – 54.
24. CUTLER, S.L. (1998.): Ectopic *Psoroptes cuniculi* infestation in a pet rabbit. *J. Small Anim. Pract.* 39., 86-87.
25. CONLEY, E. C., W. J. BRAMMAR (1999.): *The Ion Channel Facts Book.* Academic Press, San Diego, CA.
26. DEGROOT, W.D. (2014.): Intravenous lipid emulsion for treating permethrin toxicosis in a cat. *Can Vet J.* 55., 1253-4.
27. DE MEDEIROS, D., C. HYLLANA, J. CONSTANTIN, E. L. ISHII-IWAMOTO, F. E. MINGATTO (2015.): Effect of fipronil on energy metabolism in the perfused rat liver. *Toxicol. Lett.*, 236., 34-42.
28. D'OVIDIO, D., S. CORTELLINI (2022.): Successful management of fipronil toxicosis in two pet rabbits. *Open Vet. J.* 12., 508–510.

29. DRAGO, B., N. S. SHAH, S. H. SHAH (2014.): Acute permethrin neurotoxicity: variable presentations, high index of suspicion. *Toxicol. Rep.* 1., 1026-1028.
30. DRYDEN, M. W., V. SMITH, P. A. PAYNE, T. L. MCTIER (2005.): Comparative speed of kill of selamectin, imidacloprid, and fipronil-(S)-methoprene spot-on formulations against fleas on cats. *Veterinary Therapeutics : Research in Applied Veterinary Medicine.* 6., 228-236.
31. ELLIOTT, M., N. F. JANES (1978.): Synthetic pyrethroids – a new class of insecticides. *Chem. Soc. Rev.* 7, 473-505.
32. ENSLEY, S. (2018.): Pyrethrins and Pyrethroids. *Veterinary Toxicology*, pp.515-520
33. EPSTEIN, S. E., S. R. HOLLINGSWORTH (2013.): Ivermectin-induced blindness treated with intravenous lipid therapy in a dog. *J. Vet. Emerg. Crit. Care. (San Antonio)* 23.,58-62.
34. GAMMON, D. W., A. CHANDRASEKARAN, S. F. ALNAGGAR (2012.): Comparative metabolism and toxicology of pyrethroids in mammals. In: Marrs, T.C. (Ed.), *Mammalian Toxicology of Insecticides.* RSC Publ, Cambridge, pp. 137-183
35. GFELLER, R. W., S. P. MESSONNIER (2004.): *Handbook of Small Animal Toxicology and Poisonings*, 2nd Edition. Mosby, St. Louis, Missouri
36. GONZALEZ, J. J. A., J. R. O. HERNANDEZ, O. O. IBARRA, J. J. U. GOMEZ, V. O. FUENTES (2007.): Poultry by-product meal as a feed supplement in mid-lactation dairy cows. *J. Anim. Vet. Adv.*, 6: 139-141
37. GRANT, D. B., A. E. CHALMERS, M. A. WOLFF, H. B. HOFFMAN, D. F. BUSHEY, R. J. KUHR, N. MOTOYAMA (1998.): Fipronil: action at the GABA receptor. In: Kuhr RJ, Motoyama N, editors. *Pesticides and the Future: minimizing chronic exposure of humans and the environment.* Amsterdam: IOS Press. pp. 147–156.
38. GRDIŠA, M., S. BABIĆ, M. PERIŠA, K. CAROVIĆ-STANKO, I. KOLAK, Z. LIBER, M. JUG-DUJAKOVIĆ, Z. ŠATOVIĆ (2013.): Chemical diversity of the natural populations of Dalmatian pyrethrum (*Tanacetum cinerariifolium* /Trevir. /Sch. Bip.) in Croatia. *Chemistry & biodiversity.* 10., 460 – 472.
39. GUPTA, R. C. (2009.): Toxicology of the Placenta. In: Ballantyne, B., Marrs, T. C. Syversen, T. (Eds.), *General and Applied Toxicology*, third ended. John Wiley and Sons, Chichester, 2003-2039.
40. GUPTA, R. C., A. ANADÓN (2018.): *Veterinary Toxicology.* Academic press. Third edition. Elsevier, 42., 533-538.
41. GUPTA, R.C., D. MILATOVIC (2014.): Insecticides. *Biomarkers in Toxicology*, 389-407.

42. HAINZL, D., J. E. CASIDA (1996.): Fipronil insecticide: novel photochemical desulfinylation with retention of neurotoxicity.” *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93., pp. 12764–12767.
43. HAINZL, D., L. M. COLE, J. E. CASIDA (1998.): Mechanisms for selective toxicity of fipronil insecticide and its sulfone metabolite and desulfinyl photoproduct. *Chem. Res. Toxicol.* 11., 1529–1535.
44. HANSEN, S. R. (2006.): Pyrethrins and pyrethroids. In: Peterson ME, Talcott PA (eds), *Small Animal Toxicology* (2nd edn). St Louis: Elsevier Saunders, pp. 1002-1008.
45. HE, F. S., S. G. WANG, L. H. LIU (1989.): Clinical manifestations and diagnosis of acute pyrethroid poisoning. *Arch. Toxicol.* 63., 54-58.
46. HOSSAIN, M. M., E. DIGICCO-BLOOM, J. R. RICHARDSON (2015.): Hippocampal ER stress and learning deficits following repeated pyrethroid exposure. *Toxicol. Sci.* 143., 220-228.
47. HUTCHINSON, M. J., D. E. Jacobs, M. T. Fox (1998.): Evaluation of flea control strategies using fipronil on cats in a controlled simulated home environment. *Vet. Rec.* 142., 356-357.
48. IKEDA, T., K. NAGATA, Y. KONO, J. Z. YEH, T. NARAHASHI (2004.): Fipronil modulation of GABAA receptor single- channel currents. *Pest. Manag. Sci.* 60., 487-492.
49. IMAI, R. (2020.): *The Use of Macrocyclic Lactones in Veterinary Practice*, Department of Pharmacology and Toxicology, University of Veterinary Medicine Budapest, 26-29.
50. JACOBS. D. E. (2000.): Selamectin - a novel endectocide for dogs and cats. *Veterinary parasitology.* 91, 161–162.
51. JENNINGS, K. A., T. D. CANERDY, R. J. KELLER, B. H. ATIEH, R. B. DOSS, R. C. GUPTA (2002.): Human exposure to fipronil from dogs treated with frontline. *Vet. Hum. Toxicol.* 44., 301-303.
52. JOHNSTON, M. S. (2008.): Clinical toxicoses of domestic rabbits. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 11., 315–326.
53. KAMIJIMA, M., J. E. CASIDA (2000.): Regional modification of [(3)H] Ethynylbicycloorthobenzoate binding in mouse brain GABA(A) receptor by endosulfan, fipronil, and avermectin B(1a). *Toxicol Appl Pharmacol.* 163., 188-94.
54. KHAN, S., M. H. JAN, D. KUMAR, A. G. TELANG (2015.): Firpronil induced spermotox-icity is associated with oxidative stress, DNA damage and apoptosis inmale rats. *Pestic. Biochem. Physiol.* 124., 8–14.



55. KLAINBART, S., Y. MERBL, E. KELMER, O. CUNEAH, N. EDERY, J. A. SHIMSHONI (2014.): TremorSalivation Syndrome in Canine following Pyrethroid/Permethrin Intoxication. *Pharm. Anal. Acta* 5., p. 320.
56. LANUSSE, C., A. LIFSCHITZ, F. A. IMPERIALE (2009.): Macrocyclic lactones: endectocide compounds. In *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 9th edition, edited by Jim E Riviere and Mark G Papich, pp. 1119–1144. Ames, Iowa: Blackwell.
57. LEAHEY, J. P. (1985.): *The Pyrethroid Insecticides*, Taylor & Francis, London.
58. LEWIS, D. T., S. R. MERCHANT, T. M. NEER (1994.): Ivermectin toxicosis in a kitten. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 205., 584-6.
59. MACAN, J. (2006.): Health effects of pyretrins and pyrethroids. *Arh. Hig. Rada. Toksikol.* 57., 237-243.
60. MAGALHÃES, J., T. SANDINI, M. BERTO UDO, A. FUKUSHIMA, H. SPINOSA (2018.): Fipronil: uses, pharmacological and toxicological features. *Revinter: Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade.* 11., 67-83.
61. MALIK, R., M. P. WARD, A. SEEVERS (2010.): Permethrin spot-on intoxications of cats literature review and survey of veterinary practioners in Australia. *J. Feline Med. Surg.* 12., 5-14.
62. MALIK, J. K., M. AGGARWAL, S. KALPANA, R. C. GUPTA (2017.): Chlorinated hydrocarbons and pyrethrins/pyrethroids. In: Gupta, R. C. (Ed.), *Reproductive and Developmental Toxicology*, second ed. Academic Press/Elsevier, Amsterdam, pp. 633-655.
63. MARBAN, E., T. YAMAGISHI, G. F. TOMASELLI (1989.): Structure and function of voltage-gated sodium channels. *J. Physiol.* 508., 647-657.
64. MEIJER, M., M. M. L. DINGEMANS, M. VAN DEN BERG (2014.): Inhibition of voltage-gated calcium channels as common mode of action for (mixture of) distinct classes of insecticides. *Toxicol. Sci.* 141., 103-111.
65. MEREDITH, A. L., J. RICHARDSON (2015.): Neurological diseases of rabbits and rodents. *J. Exot. Pet Med.* 24., 21–33.
66. MEROLA, V. M., P. A. EUBIG (2018.): Toxicology of Avermectins and Milbemycins (Macrocyclic Lactones) and the Role of P-Glycoprotein in Dogs and Cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim.* 48., 991-1012.
67. MEYER, K. E. (1999.): Toxicosis in cats erroneously treated with 45 to 65% permethrin products. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 215., 198-203.

68. MUHAMMAD, G., J. ABDUL, M. Z. KHAN, M. SAQIB (2004.): Use of neostigmine in massive ivermectin toxicity in cats. *Vet. Hum. Toxicol.* 46., 28-9.
69. MURPHY, M. (1996.): *A Field Guide to Common Animal Poisons*. State University Press, Ames, IA.
70. NARAHASHI, T. (1985.): Nerve membrane ionic channels as the primary target to pyrethroids. *Neurotoxicology.* 6., 3-22.
71. NARAHASHI, T., X. ZHAO, T. IKEDA, K. NAGATA, J. Z. YEH (2007.): Differential actions of insecticides on target sites: basis for selective toxicity. *Hum. Exp. Toxicol.* 26., 361-366.
72. NEAL, J.M., M. J. BARRINGTON, M. R. FETTIPLACE, M. GITMAN, S. G. MEMTSOUDIS, E. E. MÖRWALD, D. S. RUBIN, G. WEINBERG (2018.): The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity. *Reg. Anesth. Pain. Med.* 43., 113–123.
73. NENTWIG, A., A. OEVERMANN, I. A. BURGNER (2014.): Doramectin-Intoxikation bei drei Katzenwelpen [Doramectin intoxication in 3 kittens]. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 156., 179-83.
74. NICHOLS, H., R. GUPTA, R. DOSS, S. CLARK, T. CANERDY, J. ZIEREN (2014.): Residue of Fipronil, S-Methoprene, and Amitraz in Dog Blood and in Gloves from Topical Certifect® Application: Toxicity and Safety Considerations. *Jacobs j. vet sci. res.*
75. NOLAN, T. J., J. B. LOK (2012.): Macrocyclic lactones in the treatment and control of parasitism in small companion animals. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 13., 1078-94.
76. OKUMURA, F., R. AMARAL, E. ORESTES, A. SILVA, L. MAZO (2015.): Electrochemical and Quantum Chemical Investigations of the Insecticide Fipronil. *Journal of the Brazilian Chemical Society.* 27.
77. OLSEN, RW., W. SIEGHART (2008.): GABA A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology.*
78. OSTER, E., N. ČUDINA, H. PAVASOVIĆ, A. PREVENDAR CRNIĆ, F. BOŽIĆ, C. FADEL, M. Giorgi (2023.): Intoxication of dogs and cats with common stimulating, hallucinogenic and dissociative recreational drugs. *Vet. Anim. Sci.* 19., 100288.
79. PARTON, K., E. M. WIFFEN, N. D. HAGLUND, N. J. CAVE (2012.): Macrocyclic lactone toxicity due to abamectin in farm dogs without the ABCB1 gene mutation. *N. Z. Vet. J.* 60., 194-7.
80. PETRIZ, O., S. CHEN (2018.): Therapeutic contraindications in exotic pets. *Vet. Clin. Exot. Anim. Exot. Anim. Pract.* 21., 327–340.

81. POPPENGA, R. H., S. M. GWALTNEY-BRANT (2011.): *Small Animal Toxicology Essentials*, First Edition, Wiley-Blackwell.
82. PREVENDAR CRNIĆ, A., E. ŠANTEK, J. ŠURAN (2018.): Otrovanje pasa hranom: oraščići makadamije, luk i češnjak. *Vet. stanica* 49., 117-122.
83. PREVENDAR CRNIĆ, A., E. ŠANTEK, J. ŠURAN (2019.): Otrovanje pasa hranom: ksilitol i sol. *Vet. stanica* 50., 565-573.
84. PREVENDAR CRNIĆ, A. (2019.): Otrovanje kućnih ljubimaca (pasa i mačaka) tvarima iz neposrednog životnog okoliša. <https://lms.vef.hr/mod/folder/view.php?id=3071>
85. PREVENDAR CRNIĆ, A., D. JOVIĆ, J. ŠURAN (2020.): Otrovanje kućnih ljubimaca sredstvima koja izazivaju ovisnost-depresori središnjeg živčanog sustava. *Vet. stanica* 51., 93-100.
86. PRICHARD, R.K., T.G. GEARY (2019.): Perspectives on the utility of moxidectin for the control of parasitic nematodes in the face of developing anthelmintic resistance. *Int. J. Parasitol. Drugs. Drug. Resist.* 10., 69-83.
87. RAVULA, A., S. YENUGU (2021.): Pyrethroid based pesticides – chemical and biological aspects. *Crit. Rev. Toxicol.* 51., 1-24.
88. ROBEA, M. A., S. A. STRUNGARU, C. LENZI, M. NICOARA, A. CIOBICA (2018.): The importance of rotenone in generating neurological and psychiatric features in zebrafish -relevance for Parkinson's disease model. *Ann. Biol.* 7., 59-67.
89. ROBERTS, M. S., S. E. CROSS, M. A. PELLETT (2002.): Skin Transport, In: Walters, K.A. (Ed.) *Dermatological and Transdermal Formulations*. Marcel Dekker, New York, pp. 89-196.
90. RODER, J. D. (2004.): Antiparasitics. In *Veterinary Clinical Toxicology*, edited by Konnie H. Plumlee, pp. 302-305. St. Louis: Mosby.
91. ROMERO, A., E. RAMOS, I. ARES, V. CASTELLANO, M. MARTINEZ, & M. MARTINEZ-LARRAÑAGA, A. ANADÓN, M. A. MARTÍNEZ (2016.): Fipronil sulfone induced higher cytotoxicity than fipronil in SH-SY5Y cells: Protection by antioxidants. *Toxicology Letters.* 252.
92. SALMAN, M., R. ABBAS, K. MEHMOOD, R. HUSSAIN, S. SHAH, M. FAHEEM, T. ZAHEER, A. ABBAS, B. MORALES, I. ANEVA, J. MARTINEZ (2022.): Assessment of Avermectins-Induced Toxicity in Animals. *Pharmaceuticals.* 15. 332.
93. SANFORD, S. E., A. J. REHMTULLA, G. K. JOSEPHSON (1988.): Ivermectin overdose and toxicosis in neonatal pigs. *Can Vet J.* 29., 735-6.

94. SEITZ, M. A., J. M. BURKITT-CREEDON (2016.): Persistent gross lipemia and suspected corneal lipidoses following intravenous lipid therapy in a cat with permethrin toxicosis. *J. Vet. Emerg. Crit. Care. (San Antonio)*. 26., 804-808.
95. SLIMA, A. B., Y. CHTOUROU, M. BARKALLAH (2016.): Endocrine disrupting potential and reproductive dysfunction in male mice exposed to deltamethrin. *Hum. Exp. Toxicol.* 2016., 1-9.
96. SODERLUND, D. M. (2012.): Molecular mechanisms of pyrethroid insecticide neurotoxicity: recent advances. *Arch. Toxicol.* 165-181.
97. SUZUKI, T., A. HIRAI, K. KHIDKHAN, C. NIMAKO, T. ICHISE, K. TAKEDA, H. MIZUKAWA, S. M. M. NAKAYAMA, K. NOMIYAMA, N. HOSHI, M. MAEDA, T. HIRANO, K. SASAOKA, N. SASAKI, M. TAKIGUCHI, M. ISHIZUKA, Y. IKENAKA (2021.): The effects of fipronil on emotional and cognitive behaviors in mammals, *Pestic. Biochem. Physiol.* 175.
98. TAVARES, M. A., I. D. PALMA, H. C. MEDEIROS, M. GUELFY, A. T. SANTANA, F. E. MINGATTO (2015.): Comparative effects of fipronil and its metabolites sulfone and desulfenyl on the isolated rat liver mitochondria. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 40., 206–214.
99. TERÇARIOL, P. R. G. (2007.): Avaliação neurocomportamental de ratos expostos agudamente ao fipronil – Influência de Diazepam e Flumazenil. 78f. Tese (Mestrado em Ciência Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, UNESP, Botucatu.
100. TINGLE, C. C. D., J. A. ROTHER, C. F. DEWHURST, S. LAUER, W. J. KING (2003.): Fipronil: environmental fate, ecotoxicology and human health concerns. *Rev. Environ. Contam. T.* 176., 1-66.
101. UJIHARA, K. (2019.): The history of extensive structural modifications of pyrethroids. *J. Pestic Sci.* 44., 215–224.
102. VARDANYAN, R., V. HRUBY (2016.): *Synthesis of Best-Seller Drugs*, 1st Edition
103. VIJVERBERG, H. P. M., J. VAN DEN BERCKEN (1990.): Neurotoxicological effects and the mode of action of pyrethroid insecticides. *Crit. Rev. Toxicol.* 21., 105-126.
104. WANG, C., Y. QIAN, X. ZHANG, F. CHEN, Q. ZHANG, Z. LI, M. ZHAO (2016.): A metabolomic study of fipronil for the anxiety-like behavior in zebrafish larvae at environmentally relevant levels. *Environ. Pollut.* 211., 252–258.

105. WOLANSKY, M. J., J. A. HARRILL (2007.): Neurobehavioral toxicology of pyrethroid insecticides in adult animals: a critical review. *Neurotoxicol. Teratol.* 30., 55-78.
106. WOLLEN, B. H., J. R. MARSH, W. J. D. LAIRD, J. E. LESSER (1992.): The metabolism of cypermethrin in man – differences in urinary metabolite profiles following oral and dermal administration. *Xenobiotica.* 22., 983-991.
107. WOODWARD, K. N. (2012.): Chapter 12.2.6 Fipronil Mammalian Toxicology of Insecticides. Marrs TC, editor. The Royal Society of Chemistry
108. ZHANG, M., K. BIAN, T. ZHOU, X. SONG, Q. LIU, C. MENG, L. HE (2016.): Determination of residual fipronil in chicken egg and muscle by LCMS/MS. *J. Chromatogr. B.* 1014., 31-36.
109. ZHAO, X., J. Z. YE, V. L. SALGADO, T. NARAHASHI (2005.): Sulfone metabolite of fipronil blocks gamma-aminobutyric acid and glutamate-activated chloride channels in mammalian and insect neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 314., 363-373.

## **IZVORI SLIKA**

- I. American Chemical Society*
- II. BacDive*
- III. Canterbury Vets*
- IV. Dupont Veterinary Clinic Staff*
- V. Europe PMC*
- VI. House Of Pets Delight*
- VII. Medical Graphics*
- VIII. Review of Medical Microbiology and Immunology, 13th Edition PART VI. Parasitology*
- IX. Wikipedia*

## 5. SAŽETAK

### Otrovanja kućnih ljubimaca nekima od češće korištenih antiparazitika

Lucija Makelja

U radu su s toksikološkog aspekta obrađene tri različite skupine antiparazitika za uporabu u pasa i mačaka: fenilpirazoli (fipronil), makrociklički laktoni te piretrini i piretroidi, koji ako se primijene kućnim ljubimcima na način i u dozama koje nisu preporučene ili ako životinja dođe u dodir s njima na bilo koji drugi način mogu uzrokovati otrovanje. Za svaku spomenutu djelatnu tvar opisan je način upotrebe, toksičnost, farmakokinetički podaci, mehanizam djelovanja, klinički znakovi, dijagnostika i terapija otrovanja. Odabir antiparazitskog pripravka ovisi primarno o vrsti parazita i njegovom stadiju, ali i životinjskoj vrsti, individualnim razlikama organizma u smislu starosti, kondicije, pasmine te određene genetske predispozicije. Ukoliko se navedeni parametri prilikom odabira antiparazitika ne uzmu u obzir, njihova primjena može uzrokovati toksične učinke u životinja. Svi obrađeni antiparazitici u radu pokazuju visok stupanj selektivne toksičnosti za ciljne vrste parazita u odnosu na druge životinje, koja se temelji na različitim mehanizmima. Kućni ljubimci određenih vrsta i pasmina su izrazito osjetljivi na otrovanje obrađenim antiparaziticima, zbog različitih razloga. Obrađeni antiparazitici u slučaju otrovanja pasa i mačaka izazivaju primarno poremećaje u radu živčanog sustava. Za navedena otrovanja nema specifičnih antidota, terapija redovito započinje postupcima dekontaminacije otrovane životinje, nakon čega slijedi simptomatska i potporna terapija. Prikaz toksičnih učinaka fipronila, makrocikličkih laktona te piretrina i piretroida u kućnih ljubimaca kao posljedice upotrebe gotovih antiparazitskih lijekova je način kojim se može upozoriti na važnost pravilnog rukovanja i primjene navedenih lijekova kako od strane vlasnika životinje tako i doktora veterinarske medicine.

**Ključne riječi:** toksičnost, kućni ljubimci, antiparazitski lijekovi

## 6. SUMMARY

### **Poisoning of pets with some of the more commonly used antiparasitics**

Lucija Makelja

The paper deals with three different groups of antiparasitics for use in dogs and cats from a toxicological point of view: phenylpyrazoles (fipronil), macrocyclic lactones and pyrethrins and pyrethroids, which are administered to pets in a way and in doses that are not recommended or if the animal comes into contact with them in any other way, they can cause poisoning. For each mentioned active substance, the method of use, toxicity, pharmacokinetic data, mechanism of action, clinical signs, diagnosis and therapy of poisoning are described. The choice of an antiparasitic preparation primarily depends on the type of parasite and its stage, but also on the animal species, individual differences of the organism in terms of age, condition, breed and certain genetic predisposition. If the specified parameters are not taken into account when choosing antiparasitics, their use can cause toxic effects in animals. All processed antiparasitics in the work show a high degree of selective toxicity for the target species of parasites compared to other animals, which are based on different mechanisms. Pets of certain species and breeds are extremely sensitive to poisoning with processed antiparasitics, for various reasons. Treated antiparasitics in the case of poisoning of dogs and cats primarily cause disorders in the work of the nervous system. There are no specific antidotes for the above poisons, therapy regularly begins with the decontamination procedures of the poisoned animal, followed by symptomatic and supportive therapy. Demonstrating the toxic effects of fipronil, macrocyclic lactones, and pyrethrins and pyrethroids in pets as a consequence of the use of ready-made antiparasitic drugs is a way to warn of the importance of proper handling and application of said drugs by both animal owners and veterinary doctors.

**Keywords:** toxicity, pets, antiparasitic drugs



## 7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 5. siječnja 1998. godine u Zagrebu. Pohađala sam osnovnu školu u Zagrebu, a po završetku osnovnoškolskog obrazovanja upisala jezičnu IV. gimnaziju u Zagrebu gdje usavršavam strane jezike odnosno engleski i španjolski jezik. Godine 2017. upisujem Veterinarski fakultet na Sveučilištu u Zagrebu te ga redovnim studiranjem završavam na jesen 2023. godine. Tijekom završnih godina studija usmjeravam se na smjer *Higijena i tehnologija animalnih namirnica i veterinarsko javno zdravstvo*. Područja interesa su mi farmakologija i toksikologija u veterinarskoj medicini.