

# Klinički pristup trovanju pasa humanim lijekovima

---

Lucijetić, Hana

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:178:711886>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-15**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ *VETERINARSKA MEDICINA*

DIPLOMSKI RAD

Hana Lucijetić

Klinički pristup trovanju pasa humanim lijekovima

Zagreb, 2024.

Ime i prezime studenta: Hana Lucijetić

Naziv odjela, zavoda ili klinike: Klinika za unutarnje bolesti

Predstojnica Klinike za unutarnje bolesti: izv. prof. dr. sc. Iva Šmit

Mentorice: izv. prof. dr. sc. Mirna Brkljačić i izv. prof. dr. sc. Ivana Kiš

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. prof. dr. sc. Damjan Gračner
2. izv. prof. dr. sc. Ivana Kiš
3. izv. prof. dr. sc. Mirna Brkljačić
4. prof. dr. sc. Nada Kučer (zamjena)

## ZAHVALE

*Želim iskreno zahvaliti svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Mirni Brkljačić, na neizmjerne podršci, strpljenju i mentorstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada. Zahvaljujem joj i na svim savjetima, prenesenom znanju, te na svakom ručku i večeri koji su me spašavali od gladi tijekom mog volontiranja na Klinici za unutarnje bolesti.*

*Također, želim se zahvaliti profesoru Gračneru na pruženoj prilici i povjerenju te svim djelatnicima i volonterima Klinike koji su doprinijeli ovom izuzetnom iskustvu.*

*Hvala mojim curama Heci, Maci i Marinki što su mi uljepšale ovih kratkih 8 godina studiranja.*

*Zahvaljujem se obitelji i prijateljima na podršci, a posebna zahvala ide mojoj Petri koja je uvijek tu za mene, moj oslonac, moja stijena.*

*Najveća zahvala ide mojim roditeljima na bezuvjetnoj ljubavi i podršci koju mi pružaju u životu, bez njih ne bi bila tu gdje jesam. Mama i tata puno vas volim.*

## KRATICE

NSPUL – nesteroidni protuupalni lijekovi

GABA – gama aminobutirna

p.o. - peroralno

i.v. - intravenski

i.m. - intramuskularno

SŽS – središnji živčani sustav

T ½ - vrijeme poluraspada

PU - poliurija

PD - polidipsija

ABCD - engl. *Airway, Breathing, Circulation, Dysfunction*

mm – engl. *mucosa membrane*

CRT – engl. *capillary refill time*

PLR – engl. *Pupillary Light Reflex*

EKG - elektrokardiogram

RLS – engl. *Ringer Lactate Solution*

s.c. - supkutano

KKS – kompletna krvna slika

BK - biokemija

COX – ciklooksigenaza

N/A – engl. *not applicable*

NAPQ1 - N-Acetil-Para-Benzokinoneimin

MetHb - methemoglobinemija

GI - gastrointestinalni

NAC – N-acetilcistein

FFP – engl. *Fresh Frozen Plasma*

ALT – alanin aminotransferaza

AST – aspartat aminotransferaza

PV – protrombinsko vrijeme

PTV – vrijeme parcijalne protrombinske aktivnosti

IMHA – autoimuna hemolitička anemija

OTC – engl. *over the counter*

ATP – adenzin trifosfat

ASPCA – engl. *Society for the Prevention of Cruelty to Animals*

APCC – engl. *American Poison Control Center*,

ACE inhibitori – engl. *angiotensin- converting enzyme inhibitors*, ACE inhibitori

BUN – engl. *Blood urea nitrogen*

RTG - radiografija

UZV - ultrazvuk

DCM - engl. *Dilatedcardiomyopathy*

CRI - engl. *continuous rate infusion*

## POPIS PRILOGA

Popis tablica:

Tablica 1. Benzodiazepini dostupni na tržištu

Tablica 2. Akutne toksične doze NSPUL-a kod pasa i očekivani rezultati

Tablica 3. Pregled lijekova u kućanstvu koji predstavljaju potencijalnu opasnost za pse

Popis slika:

Slika 1. Utjecaj aspirina na razvoj respiratorne alkaloze i metaboličke acidoze

Slika 2. Perforirajući želučani čir pilorusnog antruma

Slika 3. Čir koji zahvaća cijelu debljinu stijenke

Slika 4. Zatvaranje želučanog čira pomoću flapa

Slika 5. Lateralni prikaz RTG-a abdomena psa s pneumoperitoneumom

## Sadržaj

1.	UVOD .....	1
2.	PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA .....	2
2.1.	BENZODIAZEPINI .....	2
2.1.1.	FARMAKOKINETIKA .....	3
2.1.2.	DIAZEPAM.....	3
2.1.2.1.	KLINIČKI PRISTUPI STABILIZACIJA PASA OTROVANIH DIAZEPAMOM.....	4
2.1.2.2.	DIJAGNOSTIKA I PROGNOZA.....	5
2.2.	NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI .....	7
2.2.1.	ACETAMINOFEN/PARACETAMOL .....	8
2.2.1.1.	KLINIČKI PRISTUP I STABILIZACIJA PASA OTROVANIH PARACETAMOLOM .....	9
2.2.1.2.	DIJAGNOSTIKA I PROGNOZA .....	11
2.2.2.	ASPIRIN .....	13
2.2.2.1.	KLINIČKI PRISTUP I STABILIZACIJA PASA OTROVANIH ASPIRINOM .....	14
2.2.2.2.	DIJAGNOSTIKA I PROGNOZA .....	16
2.2.3.	IBUPROFEN .....	18
2.2.3.1.	KLINIČKI PRISTUP I STABILIZACIJA PASA OTROVANIH IBUPROFENOM .....	19
2.2.3.2.	DIJAGNOSTIKA I PROGNOZA.....	22
2.2.4.	ACE INHIBITORI .....	24
2.2.4.1.	ENALAPRIL .....	24
2.2.4.2.	KLINIČKI PRISTUP I STABILIZACIJA PASA OTROVANIH ACE INHIBITORIMA .....	25
2.2.4.3.	DIJAGNOSTIKA I PROGNOZA.....	26
3.	ZAKLJUČCI.....	28
4.	LITERATURA.....	29
5.	SAŽETAK .....	32
6.	SUMMARY.....	33
7.	ŽIVOTOPIS .....	34



## 1. UVOD

Jedan od najčešćih uzroka trovanja u pasa je izloženost lijekovima za ljudsku upotrebu (MEADOWS i GWALTNEY-BRANT, 2006.). Iako se većina humanih lijekova primjenjuje u veterinarskoj medicini, postoji veliki broj lijekova koji su štetni za pse i mogu dovesti do ozbiljnih oštećenja organa pa čak i smrti (ŠATROVIĆ i KRKALIĆ, 2015.). Trovanje može biti posljedica zlouporabe od strane vlasnika, (engl. *off-label*) korištenja lijekova ili, češće, slučajne ingestije lijekova koji se nepravilno skladište (WISMER, 2013.). Trovanje pasa humanim lijekovima i drogama postaje sve češći problem koji zahtijeva pažnju veterinara. Informiranje vlasnika o opasnosti lijekova i pravovremena reakcija u slučaju ingestije mogu biti ključni za ishod otrovanog ljubimca.

U ovom radu istražit će se različite vrste ljudskih lijekova i droga koje predstavljaju opasnost za pse, simptome trovanja te korake koje vlasnici mogu poduzeti kako bi spriječili ovakve incidente i brzo reagirali u slučaju potrebe. Razumijevanje ovog problema ključno je za sprječavanje i pravovremeno reagiranje u slučajevima trovanja kako bi se osiguralo zdravlje i dobrobit ljubimaca.

U neke od najčešćih skupina lijekova (često dostupnih u kućanstvima) koji su toksični za pse, ubrajaju se analgetici odnosno nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPUL) poput paracetamola i ibuprofena, antihistaminici, benzodiazepini, beta-blokatori, vitamini i dr. Ingestija lijekova može predstavljati hitno stanje u veterinarskoj medicini te se može prezentirati sa velikom varijacijom simptoma. Reakcija na dani lijek može biti različita između jedinki iste vrste što predstavlja dodatan dijagnostički izazov za veterinare.

Za svaku skupinu lijekova naveden je mehanizam djelovanja te toksičnost, klinički znakovi otrovanja, stabilizacija intoksiciranog pacijenta, laboratorijske pretrage krvi i ostale dijagnostičke metode, liječenje, oporavak te posljedice intoksikacije.

Cilj ovog rada je pružiti informacije o važnosti pravovremene dijagnostike, načinima stabilizacije te individualnim kliničkim protokolima za pacijente otrovane lijekovima.

## 2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA

### 2.1. BENZODIAZEPINI

Benzodiazepini su skupina lijekova koja pripada trankvilantima te im je zajedničko svojstvo da djeluju psihosedativno (DELAK, 1985.). Poznati su po svojim anksiolitičkim, hipnotičkim, sedativnim, mišićno-relaksirajućim i antikonvulzivnim svojstvima. Oni pojačavaju učinak neurotransmitera nazvanog gama-aminobutirna kiselina (GABA) u mozgu, što dovodi do umirujućeg i sedativnog učinka (BRITISH SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 2017.).

Kod ljudi se najčešće prepisuju za liječenje niza stanja uključujući nesanicu, poremećaje anksioznosti, napadaje, grčeve mišića, sindrom sustezanja od alkohola i dr. (ĆUTUK, 2020.). Obično se propisuju za kratkotrajnu upotrebu zbog rizika od tolerancije, ovisnosti i simptoma povlačenja kod dugotrajne upotrebe.

Neki primjeri benzodiazepina uključuju diazepam (Normabel, Apaurin, Valium), alprazolam (Xanax, Helex), lorazepam (Ativan), klonazepam (Klonopin) i temazepam (Restoril). U humanoj i veterinarskoj medicini dostupni su u različitim oblicima, uključujući tablete, kapsule i oralne otopine, i mogu se primjenjivati peroralno (p.o.), intravenski (i.v.) ili intramuskularno (i.m.) ovisno o sastavu i indikaciji.

U veterinarskoj medicini, benzodiazepini se često koriste u slične svrhe kao i u humanoj medicini, iako se specifične indikacije i doze mogu bitno razlikovati. Uobičajena je primjena benzodiazepina s ciljem olakšavanja anksioznosti, sedacije, mišićne relaksacije te antikonvulzivnog djelovanja. Doza i učestalost primjene variraju ovisno o vrsti, tjelesnoj masi, zdravstvenom stanju i željenom učinku. Važno je da se benzodiazepini koriste pod nadzorom veterinara, jer mogu imati nuspojave i interakcije s drugim lijekovima.

Psi generalno imaju visoku toleranciju na benzodiazepine, iako glavnu toksikološku zabrinutost predstavlja respiratorna depresija te posljedična aspiracija. Uobičajeni klinički znakovi predoziranja povezani su sa središnjim živčanim sustavom (SŽS) i uključuju zbunjenost, ataksiju i depresiju, ali se mogu primijetiti i paradoksalne reakcije poput uznemirenosti i agresije (BLACKWELL, 2016.).

### 2.1.1. FARMAKOKINETIKA

Benzodiazepini se dobro apsorbiraju oralno. Svi su vezani za proteine i topivi su u lipidima. Maksimalne razine u plazmi obično se javljaju između 30 i 120 minuta po aplikaciji. Široko se distribuiraju u mozak, jetru i slezenu, loše u masno tkivo i mišiće. Metaboliziraju se u jetri u aktivne i neaktivne metabolite (BLACKWELL, 2016.).

Farmakokinetika benzodiazepina koji se trenutno nalaze na tržištu prikazana je u Tablici 1.

Tablica 1. Benzodiazepini koji se trenutno nalaze na tržištu (prilagođeno prema BLACKWELL, 2016.).

GENERIČKO IME	TRGOVAČKI NAZIV	VRIJEME		
		POSTIZANJA NAJVIŠE KONCENTRACIJE U PLAZMI/U SATIMA	VRIJEME POLURASPADA(T ½)U SATIMA	BRZINA NASTUPA SIMPTOMA
Alprazolam	Xanax	1-2	6.3-26.9	Umjerena
Clonazepam	Klonopin	1-2	18-50	Umjerena
Diazepam	Valium	0.5-2	20-80	Jako brza
Lorazepam	Ativan	2-4	10-20	Umjerena
Midazolam	Versed	0.28-0.83	2.2-6.8	Jako brza
Temazepam	Restoril	1.6-2	3.5-18.4	Brza

### 2.1.2. DIAZEPAM

Komercijalni lijekovi koje često možemo pronaći u kućanstvu čija je djelatna tvar diazepam su Normabel, Apaurin i Valium. Konzumacija > 20 mg/kg diazepama p.o. smatra se značajnom. Prvi klinički znakovi koje će vlasnici najčešće primjetiti su ataksija, sedacija ili uznemirenost. Također, mogu pronaći prožvakane tablete ili omote koji bi ih naveli da posumnjaju na trovanje benzodiazepinima (BLACKWELL, 2016.).

### 2.1.2.1. KLINIČKI PRISTUPI STABILIZACIJA PASA OTROVANIH DIAZEPAMOM

Svakom pacijentu za kojeg se sumnja na trovanje diazepamom treba pristupiti individualno jer ima puno čimbenika koji utječu na kliničke simptome i ozbiljnost situacije poput dobi, pasmine, tjelesne mase te zdravstvenog statusa.

Pri većoj dozi diazepamama, osim znakova SŽS-a, povećava se rizik od razvoja hipotenzije, hipotermije, napadaja te kome (BLACKWELL, 2016.). Također se mogu javiti simptomi poput povraćanja, nistagmusa, dezorijentacije, poliurije (PU) i polidipsije (PD) te depresije centra za disanje (BRITISH SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 2017.).

Obrada akutno otrovanog pacijenta uključuje uzimanje detaljne anamneze, trijažu, klinički pregled te stabilizaciju. Ukoliko životinja dođe u svjesnome stanju, a vlasnik je siguran da se radi o trovanju diazepamom, potrebno je inducirati povraćanje uz pomoć odgovarajućeg emetika, iako treba biti oprezan obzirom da klinički znakovi mogu rapidno progredirati. Inicijalna stabilizacija hitnog pacijenta uključuje procjenu dišnog sustava, kardiovaskularnog sustava te neurološku disfunkciju (engl. *Airway, Breathing, Circulation, Dysfunction, ABCD*). Pacijente dovedene u komatoznom stanju, bez svijesti, s neurološkim deficitima, u respiratornom distresu ili s teškom dispnejom potrebno je intubirati endotrachealnim tubusom te spojiti na izvor kisika. Ako su prisutni klinički znakovi tahipneje ili dispneje u liječenje treba odmah uključiti administraciju kisika. Ozbiljnost respiratornih simptoma procjenjuje se na temelju odgovora na terapiju kisikom, poboljšanja kliničkih znakova i mjerljivih parametara (kao što je pulsna oksimetrija). Cirkulacija se procjenjuje na temelju slijedećih parametara: boja sluznica (engl. *mucose membrane*, mm), vrijeme ponovnog punjenja kapilara (engl. *Capillary Refill Time, CRT*), otkucaji srca, kvaliteta bila, krvni tlak te tjelesna temperatura. Ukoliko je cirkulacija narušena odgovarajuću terapiju potrebno je započeti odmah. To najčešće uključuje primjenu tekućinske terapije (kristaloidi, koloidi, krvni produkti) za održavanje krvnog tlaka i perfuzije ili za liječenje dehidracije, smanjenog koloidno-osmotskog tlaka, koagulopatije ili anemije. Mentalna disfunkcija može uključivati pretjeranu sedaciju ili paradoksalnu reakciju- uznemirenost. Inicijalni neurološki pregled trebao bi uključivati mentalni status, pupilarni svjetlosni refleks (engl. *pupillary light reflex, PLR*) i procjenu kako bi se utvrdilo jesu li zjenice jednake i reagiraju li na svjetlost, kretanje te spinalne reflekse. Procjena neurološke funkcije pomaže veterinarima da bolje

predvide ishod i pruže vlasnicima kućnih ljubimaca jasnije smjernice o daljnjem tijeku liječenja. (BLACKWELL, 2016.).

Nakon procjene i stabilizacije pacijenta, klinički protokol uključuje praćenje (engl. *monitoring*) tjelesne temperature i krvnog tlaka te elektrokardiograma (EKG). Ukoliko je potrebno, koriste se metode zagrijavanja poput termofora, grijača te tekućinske terapije. Za liječenje hipotenzije, održavanje perfuzije i rehidracije indicirano je koristiti uravnotežene kristaloide. Ukoliko životinja pati od zatajenja jetre, treba izbjegavati otopinu Ringerova laktata (engl. *Ringer's Lactate solution*, RLS). Liječenje zatajenja jetre sastoji se od intravenske terapije tekućinama, antibiotske terapije, nadoknade glukoze i kalija, primjene vitamina topivih u vodi (npr. vitamin B) i vitamina K, nutritivne potpore i potencijalno transfuzije krvne plazme. Ako je životinja uznemirena ili agresivna, liječenje dodatnim benzodiazepinima je kontraindicirano! U tom slučaju koriste se alternativni sedativi ili anksiolitici poput acepromazina u dozi 0,05-0,2 mg/kg i.v., i.m., supkutano (s.c.); medetomidina 1-10 pikograma po kilogramu (pq/kg) i.v., s.c., i.m.; difenhidramina 2-4 mg/kg i.m. ili p.o. Treba izbjegavati stimulanse središnjeg živčanog sustava poput kofeina zbog mogućih interakcija sa diazepamom (BLACKWELL, 2016.). Kao specifičan antidot za benzodiazepine koristi se flumazenil. Indicirano ga je koristiti kod životinja s teškom depresijom respiratornog te središnjeg živčanog sustava. Doza je 0,01-0,02 mg/kg i.v., a može se prema potrebi ponoviti nakon 30 minuta (BRITISH SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 2017.). Flumazenil brzo poništava sedativne i mišićno relaksirajuće učinke agonista benzodiazepinima. Učinci se obično vide već unutar 5 minuta. Kao nuspojava flumazenila mogu se javiti napadaji (BLACKWELL, 2016.).

#### 2.1.2.2. DIJAGNOSTIKA I PROGNOZA

Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti metaboličke (npr. jetrena encefalopatija) i neurološke bolesti te trovanja opioidima, fenotijazinima, marihuanom, amfetaminima i kokainom. Kompletna krvna slika (KKS), biokemijske pretrage krvi (BK) te analiza urina temeljne su pretrage koje je uvijek potrebno provesti, a postoje i pojedini brzi testovi na droge koji se koriste u humanoj medicini, a prikladni su i za veterinarsku upotrebu (engl. *Quick Screen Pro Multi Drug Screening Test*) (BLACKWELL, 2016.).

Očekivani razvoj kliničkih znakova i prognoza nakon dekontaminacije su povoljni. Životinje se obično nadziru 4-8 sati teako se ne razviju nikakvi klinički znakovi, pacijenta se

može pratiti kod kuće. Ukoliko se razviju klinički znakovi potrebno ih je pratiti sve dok se ne povuku, obično idućih 8-24 sata, ovisno o lijeku (BLACKWELL, 2016.).

Pri konzumaciji manje od 20 mg/kg p.o. diazepama ili ekvivalentno za druge benzodiazepine, većina životinja može biti otpuštena na kućnu njegu i promatranje. Životinje treba smjestiti u prostoriju gdje će imati mira i gdje se ne mogu ozlijediti. Terapija se sastoji od opće potporne terapije te rane dekontaminacije (BLACKWELL, 2016.).

Što se tiče prevencije, vlasnicima treba pružiti informacije o rizicima benzodiazepina kod kućnih ljubimaca te o pravilnom načinu skladištenja.

## 2.2. NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPUL) imaju analgetička, protuupalna i antipiretička svojstva. Oni djeluju inhibicijom enzima poznatog kao ciklooksigenaza (COX), koji je uključen u sintezu prostaglandina, koji su medijatori upale, boli i vrućice. Ovi lijekovi često se koriste za ublažavanje boli i upale povezane s različitim stanjima, kao što su reumatoidni artritis, osteoartritis, išijas, glavobolja i drugi poremećaji. Važno je napomenuti da, za razliku od steroidnih protuupalnih lijekova, NSPUL-i ne sadrže steroidne spojeve, što ih čini alternativom za pacijente koji ne podnose steroide ili imaju kontraindikacije za njihovu upotrebu (BERGH i BUDSBERG, 2005.; KATZUNG, 2018.).

NSPUL-i su slabe kiseline, a razlikujemo salicilate (aspirin), derivate paraaminofenola (paracetamol), pirazolona (fenilbutazon) i propionske kiseline (ketoprofen, ibuprofen), oksikame (meloksikam), aminonikotinske kiseline (fluniksinmeglumin), indoline (indometacin), antranilne kiseline i piranokarboksilne kiseline (KATZUNG, 2018.).

U veterinarskoj medicini najčešće se primjenjuju u ortopedskih pacijenata u peroperativnom razdoblju, a posebno važnu ulogu imaju u liječenju osteoartritisa pasa (SMOLEC i sur., 2019.).

Kontraindicirano je koristiti dva ili više različitih NSPUL-a istodobno i ne smiju se primjenjivati zajedno sa kortikosteroidima, antikoagulansima, diureticima, antihipertenzivima i sulfonamidima (GWALTNEY-BRANT, 2011.; SMOLEC i sur., 2019.).

Što se tiče farmakokinetike NSPUL-a, resorpcija je brza. Vrhunac koncentracije u plazmi obično se javlja 2-4 sata nakon ingestije. Vežu se na plazmatske bjelančevine, stoga imaju mali volumen distribucije. Biotransformiraju se u jetri putem glukuronidacije te se eliminiraju putem urina. Neželjeni učinci NSPUL-a posljedica su neselektivne inhibicije COX 1 i 2 (LYNCH, 2019.).

NSPUL-i mogu uzrokovati ulceracije sluznice želuca i crijeva, poremećaje u hemostazi, oštećenja zglobne hrskavice, a pojedine skupine su nefrotoksične i hepatotoksične (GWALTNEY-BRANT, 2011.).

U Tablici 2. prikazane su akutne toksične doze kod pasa i njihov utjecaj po pojedinim sustavima. Sve prikazane doze temelje se na akutnoj ingestiji kod mladih, zdravih pasa, bez prethodne povijesti bubrežnih bolesti (GWALTNEY-BRANT, 2011.).

Tablica 2. Akutne toksične doze NSPUL-a kod pasa i očekivani rezultati (prilagođeno po GWALTNEY-BRANT, 2011.).

NSPUL	UTJECAJ NA GASTROINTESTINALN I SUSTAV	UTJECAJ NA BUBREGE	UTJECAJ NA SREDIŠNJI ŽIVČANI SUSTAV
<b>Carprofen</b>	>11-20 mg/kg	>40 mg/kg	>400 mg/kg
<b>Deracoxib</b>	>15 mg/kg	>30 mg/kg	Nije primjenjivo (engl. <i>not applicable</i> , N/A)
<b>Ibuprofen</b>	25-100 mg/kg	>100-250 mg/kg	>400 mg/kg
<b>Meloxicam</b>	>1 mg/kg	>2 mg/kg	N/A
<b>Naproxen</b>	>5 mg/kg	>10 mg/kg	N/A
<b>Ostali NSPUL-i</b>	4-5 puta terapijska doza	8-10 puta terapijska doza	N/A

### 2.2.1. ACETAMINOFEN/PARACETAMOL

Acetaminofen također poznat kao i paracetamol je analgetik i antipiretik koji se često koristi u humanoj medicini. Ima slabo protuupalno djelovanje pa se ne koristi za liječenje upala. Ima ograničenu uporabu kao analgetik kod pasa, ali zahtijeva veterinarski nadzor. Slučajno izlaganje ili namjerna primjena kod pasa može rezultirati toksikozom (BLACKWELL, 2016.).

Paracetamol se metabolizira u jetri putem glukuronidacije, sulfatacije i oksidacije; glukuronidni i sulfatni konjugati nisu toksični. Oksidira se pomoću nekoliko enzima citokroma P-450 što dovodi do proizvodnje toksičnog metabolita N-Acetil-Para-Benzokinoneimin (NAPQ1) koji se potom odmah spaja sa glutationom tvoreći netoksični metabolit. Enzimi citokroma P-450 većinom se nalaze u jetri, ali se mogu pronaći i u



bubrezima. Putevi sulfatacije i glukuronidacije postaju zasićeni pri visokim dozama, što rezultira većom oksidacijom. To dovodi do stvaranja visoko reaktivnog metabolita koji iscrpljuje zalihe glutationa, a zatim se veže na stanične makromolekule i uzrokuje staničnu nekrozu. Osim toga, metaboliti potiču stvaranje methemoglobina i Heinzovih tjelešaca te denaturiraju membrane eritrocita (BRITISH SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 2017.).

Paracetamol je dostupan u obliku tableta, kapsula ili tekućina, bilo samostalno ili u kombinaciji s drugim spojevima poput opioida, aspirina, kofeina i antihistaminika (BRITISH SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 2017.). U kućanstvu ćemo ga najčešće pronaći u obliku tableta poput Lekadola ili Lupoceta dok se u obiteljima s djecom mogu pronaći i sirupi poput Panadola. Kod pasa, paracetamol se terapijski koristi za analgeziju u dozi od 10 mg/kg svakih 12 sati. Toksičnost paracetamola može biti rezultat jedne toksične doze ili ponovljenih kumulativnih doza (RICHARDSON i LLOYD, 2009.). Paracetamol u toksičnim dozama uzrokuje oštećenje jetre i methemoglobinemiju (MetHb). Hepatotoksičnost nastaje pri dozama 50-100 mg/kg, a MetHb može se pojaviti kod do 75% pasa koji su uzeli dozu od 200 mg/kg (MEADOWS i GWALTNEY-BRANT, 2006.).

#### 2.2.1.1. KLINIČKI PRISTUP I STABILIZACIJA PASA OTROVANIH PARACETAMOLOM

Klinički znakovi trovanja paracetamolom izravna su posljedica nekroze jetre i MetHb, a uključuju povraćanje, bolan abdomen, depresiju, čokoladno smeđu boju sluznica, cijanozu, ikterus, tahikardiju, tahipneju, dispneju i hipotermiju. Trovanje može rezultirati komatoznim stanjem i uginućem. Rijetko se javlja edem lica i šapa. Zabilježena je i pojava keratokonjuktivitisa kod malih pasmina pasa. (BRITISH SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 2017.; ŠATROVIĆ i KRKALIĆ, 2015.). Za razliku od mačaka kod kojih se češće javlja MetHb, psi često pokazuju znakove hepatotoksičnosti te povezane gastrointestinalne simptome (GI) i znakove od strane središnjeg živčanog sustava. Vlasnici kod otrovanih ljubimaca najčešće primijete letargiju, anoreksiju, povraćanje i proljev (BLACKWELL, 2016.).

Životinje koje su neuhranjene i anoreksične imaju povećani rizik od toksikoze (BRITISH SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 2017.). Također, BLACKWELL (2016.) ističe da pušenje predstavlja rizičan čimbenik kod ljudi. Stoga,

životinje koje žive u kućanstvima s pušačima imaju povećani rizik od oksidativnog oštećenja stanica zbog pasivnog udisanja dima.

Ukoliko je prošlo 2 sata i manje od ingestije, a pacijent ne pokazuje kliničke znakove SŽS-a ili respiratornog distresa indicirano je potaknuti povraćanje. Za izazivanje povraćanja koristi se apomorfin u dozi 0.02-0.04 mg/kg i.v. ili 0.08 mg/kg i.m. ili s.c.; vodikov peroksid (3%) u dozi od 2 mL/kg p.o. do maksimalnih 45 mL. Ispiranje želuca također je jedna od opcija u slučaju da se povraćanjem ne postignu željeni rezultati. Aktivni ugljen može se koristiti kao adsorbent nakon pražnjenja želuca (GWALTNEY-BRANT, 2011.).

Nakon dekontaminacije, simptomatske životinje treba stabilizirati. Administracija kisika indicirana je za životinje u respiratornom distresu. Ciljevi menadžmenta izloženosti paracetamolu uključuju prevenciju oštećenja jetre i MetHb, stoga je potrebno nadoknaditi glutation, pretvoriti methemoglobin natrag u hemoglobin i spriječiti ili liječiti jetrenu nekrozu. U terapiji otrovanih jedinki, koriste se antioksidansi poput acetilcisteina i askorbinske kiseline (vitamin C). Acetilcistein (N-acetilcistein, NAC) izravno se veže na nastale toksične metabolite NAPQ1 i služi kao prekursor glutationu, dok askorbinska kiselina pruža rezervni sustav za redukciju methemoglobina natrag u hemoglobin, iako se smatra slabim antioksidansom za tu funkciju, a kada se daje oralno može izazvati iritaciju želuca. Početna doza NAC-a je 140 mg/kg i.v., nakon čega slijedi 70 mg/kg i.v. svakih 4-6 sati, sveukupno 7-17 doza. Primjena NAC-a p.o. je učinkovitija, iako treba biti oprezan ukoliko se koristio aktivni ugljen nakon dekontaminacije jer on može adsorbirati oralno primijenjen NAC, smanjujući njegov učinak, pa između primjene ova dva lijeka treba proći najmanje 2 sata. (BLACKWELL, 2016.). Preporučena doza vitamina C je 30 mg/kg svakih 6 do 12 sati p.o. ili i.v. Također se koristi cimetidin koji inhibira sustav oksidacije citokroma P-450 u jetri. Doza cimetidina za pse je 5 do 10 mg/kg p.o., i.m. ili i.v. svakih 6 do 8 sati.(RICHARDSON i LLOYD, 2009). Što se tiče potporne terapije, koristi se intravenska terapija tekućinama za korekciju dehidracije i održavanje potreba za tekućinom, ali ne i za diurezu jer ona ne potiče dodatnu eliminaciju paracetamola iz organizma. Kako bi se povećala sposobnost prijenosa kisika kod pacijenata s MetHb može se napraviti transfuzija pune krvi (GWALTNEY-BRANT i POPPENGA, 2011.). Ukoliko se na temelju laboratorijskih nalaza utvrdi koagulopatija zbog disfunkcije jetre, indicirano je pacijentu dati svježje smrznutu plazmu (engl. *Fresh frozen plasma*, FFP) u dozi 10-15 mL/kg i.v. Također se može primijeniti vitamin K u dozi od 2,5-5 mg/kg/dan s.c. ili p.o. svakih 12-24 sata za potporu proizvodnje faktora II, VII, IX i X. Za liječenje MetHb koristi se i metilensko

modrilo (1,5 mg/kg i.v., 1-2 doze), iako može uzrokovati pojavnost Heinzovih tjelešaca pa je rezervirano samo za pacijente s teškom MetHb (BLACKWELL, 2016.). Također treba pratiti proizvodnju suza te primijeniti umjetne suze i ciklosporin prema potrebi. Što se tiče edema lica i šapa, nije indicirano koristiti kortikosteroide ni antihistaminike, već pustiti da se oteklina sama povuče (MEADOWS i GWALTNEY-BRANT, 2006.). Funkciju jetre i koncentraciju methemoglobina potrebno je pratiti na temelju kemijskog profila seruma i KKS-a. Jetreni enzimi i bilirubin mogu se povećati unutar 24 sata nakon ingestije i doseći vrhunac unutar 48 do 72 sata. Koncentracije serumskog albumina mogu značajno pasti nakon 36 sati. Ukoliko dođe do zatajenja jetre, koncentracije albumina mogu nastaviti padati što nam je jedan od bitnijih pokazatelja stanja jetre. Također treba pratiti jetrene enzime radi laboratorijskih dokaza o hepatotoksičnosti, koja se obično razvija 24 do 36 sati nakon ingestije (POPPENGA i GWALTNEY-BRANT, 2011.).

#### 2.2.1.2. DIJAGNOSTIKA I PROGNOZA

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike i laboratorijskih pretraga krvi i urina. U skladu s MetHb, krv može biti tamnije smeđe obojana, u krvnom razmazu mogu se pronaći Heinzova tjelešca, a KKS može ukazati na prisutstvo hemolitičke anemije. Promjene koje odgovaraju oštećenju jetre uključuju povišenu aktivnost alanin aminotransferaze (ALT) koja je najpouzdaniji parameter oštećenja jetre, zatim povišenu aktivnost aspartat aminotransferaze (AST), hiperbilirubinemiju, bilirubinuriju, smanjene koncentracije serumskog kolesterola i albumina. Može se javiti produženo protrombinsko vrijeme (PV) i produženo vrijeme parcijalne protrombinske aktivnosti (PTV) što ukazuje na probleme u grušanju krvi (BLACKWELL, 2016.; GWALTNEY-BRANT i POPPENGA, 2011.).

Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti druge, primarne, bolesti jetre uz pomoć slikovne dijagnostike abdomena. Nalazi krvne slike mogu ukazati na autoimunu hemolitičku anemiju (AIHA), koja se razlikuje po prisutstvu sferocita u krvnom razmazu i aglutinaciji, kao i po boji krvi koja je crvena, a ne smeđa. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolazi i anemija uslijed oksidativnog stresa i oštećenja stanica druge etiologije (npr. trovanje lukom, češnjakom ili cinkom). Kod simptoma respiratornog distresa potrebno je isključiti primarna bolesna stanja srca ili pluća (BLACKWELL, 2016.).

Očekivani tijek bolesti i prognoza ovise o dozi i brzini medicinske pomoći kod intoksiciranih pacijenata. Dokaz oporavka uključuje povlačenje simptoma respiratornog

distresa, normalizaciju boje sluznica, poboljšanje laboratorijskih vrijednosti (jetrenih parametara i anemije), povlačenje edema lica i šapa te poboljšanja mentalnog statusa. Prognoza je rezervirana kod pacijenata s teškim oštećenjima jetre i komatoznih pacijenata (BLACKWELL,2016.).

### 2.2.2. ASPIRIN

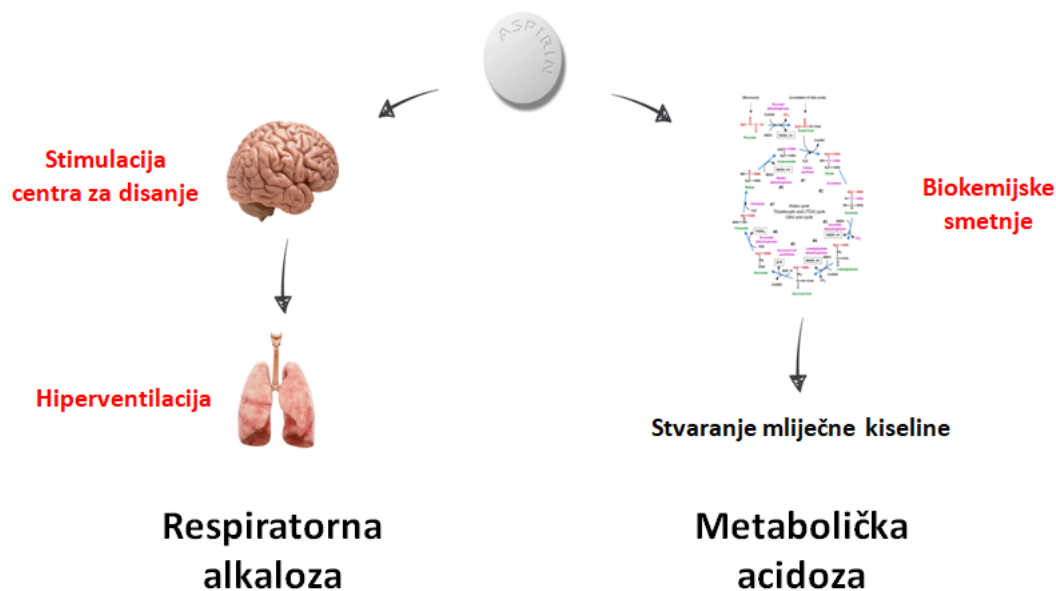
Aspirin, također poznat kao acetilsalicilna kiselina, je salicilatni ester octene kiseline i potječe od fenola. Iako se salicilati ubrajaju u NSPUL-e, razmatraju se zasebno zbog svojih različitih farmakoloških i toksikoloških svojstava (RICHARDSON i LLOYD, 2009.). Salicilati (aspirin, natrijev salicilat, bizmutov subsalicilat i diflunisal) čine skupinu najčešće korištenih lijekova bez recepta (engl. *Over the counter*, OTC) (GUPTA, 2012.). Aspirin ima protuupalno, antipiretsko i analgetsko djelovanje te, također, može inhibirati agregaciju trombocita pa se kod pasa i mačaka koristi u antitrombotskoj terapiji i za upravljanje boli kod osteoartritisa u pasa (BLACKWELL, 2016.).

Aspirin je dostupan samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima (paracetamol, kofein) u obliku tableta, kapsula i tekućih oralnih pripravaka. Bizmutni subsalicilat (Pepto-Bismol) koristi se za liječenje i prevenciju proljeva u ljudi, prema JACOB-u, (2023) jedan je od najčešće korištenih OTC lijekova. Pepto-Bismol (bizmutni subsalicilat) sadrži 9 mg/ml salicilata. Dakle, 2 žlice bizmutnog subsalicilata jednake su jednoj običnoj tableti aspirina navode SCHELL i GWALTNEY-BRANT (2011.).

Salicilati su neselektivni inhibitori prostaglandina. Inhibicijom COX-a, aspirin smanjuje bol i upalu smanjenjem sinteze tromboksana, prostaciklina i drugih prostaglandina. Inhibicija tromboksana i prostaciklina remeti agregaciju trombocita što dovodi do promjena u hemostazi. Smanjena proizvodnja prostaglandina također rezultira smanjenom sekrecijom zaštitnog sloja sluzi u želucu i tankom crijevu te uzrokuje vazokonstrikciju u želučanoj sluznici (SCHELL i GWALTNEY-BRANT, 2011.).

Aspirin u toksičnim dozama djeluje na centar za disanje uzrokujući hiperventilaciju što dovodi do respiratorne alkaloze. Organizam navedeno kompenzira izlučivanjem bikarbonata, natrijevih i kalijevih iona što pak rezultira disbalansom elektrolita i dehidracijom. Kada se u tijelu nakupi višak kiseline, može doći do poremećaja u acido-baznoj ravnoteži. To rezultira povećanjem anionskog procjepa što je pokazatelj metaboličke acidoze, odnosno poremećaja u pH ravnoteži tijela. Salicilati, poput aspirina, mogu prijeći krvno-moždanu barijeru, što znači da mogu ući u mozak iz krvotoka. Kada se to dogodi, salicilati mogu izazvati štetne učinke na središnji živčani sustav. Oni ometaju proces oksidativne fosforilacije, što smanjuje proizvodnju adenozintrifosfata (ATP). Ovo povećava potrošnju kisika i stvaranje ugljičnog dioksida, što doprinosi hiperventilaciji, kao i stvaranje mliječne kiseline, što doprinosi metaboličkoj acidozi. Energija koja bi se trebala koristiti za

proizvodnju ATP-a umjesto toga se rasipa kao toplina (BRITISH SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 2017.). Utjecaj aspirina na razvoj respiratorne alkaloze i metaboličke acidoze prikazan je na Slici 1.



Slika 1. Utjecaj aspirina na razvoj respiratorne alkaloze i metaboličke acidoze (prilagođeno prema GARNER, 2020.).

#### 2.2.2.1. KLINIČKI PRISTUP I STABILIZACIJA PASA OTROVANIH ASPIRINOM

Otrovanja aspirinom kod malih životinja najčešće nastaju slučajnom ingestijom lijeka, kao komplikacija kronične primjene lijeka ili dobronamjnim pokušajima vlasnika kućnog ljubimca davanjem lijeka u dozi višoj od preporučene. To se često događa zbog želje vlasnika da pomogne svom ljubimcu, ali nedostatak znanja ili savjetovanja s veterinarom može dovesti do nepoželjnih nuspojava ili toksičnosti. Važno je uvijek slijediti upute veterinara i ne davati ljubimcu lijekove bez prethodne konzultacije sa stručnjakom (BLACKWELL, 2016.).

Klinički znakovi trovanja aspirinom uključuju: povraćanje, proljev, hematemezu, melenu, ulceracije GI sustava, anemiju (posljedično zbog krvarenja u GI sustavu), azotemiju, anuriju, retenciju natrija, depresiju centra za disanje, edem pluća, tahipneju, hipertermiju, depresiju SŽS-a, napadaje, komu i uginuće (BLACKWELL, 2016.; BRITISH SMALL

ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 2017.). Bubrežna insuficijencija rijetka je kod trovanja salicilatima, no može se razviti sekundarno zbog rabdomiolize (izazvane napadajima) ili hipotenzije (SCHELL i GWALTNEY-BRANT, 2011.).

Neki klinički simptomi možda neće biti vidljivi danima (npr. septični peritonitis zbog GI perforacije). Bolan abdomen može se primijetiti na pregledu, a nastaje sekundarno zbog GI grčeva, ulceracija ili septičnog peritonitisa. Blijede sluznice, produljeni CRT i loša kvaliteta bila javljaju se sekundarno zbog anemije ili hipovolemije. Ukoliko je prisutan edem pluća, auskultacijom se može čuti pucketanje nad prsnim košem (BLACKWELL, 2016.).

Učinkovitost aspirina ovisi o dozi. Terapijska doza aspirina kod pasa je 10-20 mg/kg svakih 12 sati. U slučaju akutne intoksikacije, klinički znakovi obično se očituju unutar nekoliko sati od ingestije. Jednostruke doze od 25 mg/kg pokazale su se kao inicijatori želučanih krvarenja kod pasa u roku 24 sata od primjene (RICHARDSON i LLOYD, 2009.). Zabilježena je značajna toksičnost kod doza 100-500 mg/kg kod pasa. Izloženost dozi od 2100 mg/kg može dovesti do smrti. Tablete aspirina s enteričkom oblogom imaju manju vjerojatnost da će dovesti do GI ulceracija (BLACKWELL, 2016.).

Istraživanje na psima koji su dobivali dozu 25-35 mg/kg aspirina svakih 8 sati otkrilo je povećanu razinu hemoglobina u fecesu, a endoskopijom je utvrđena prisutnost želučanih ulceracija. Napadaji su prijavljeni kod psa koji je dobivao 37 mg/kg aspirina svakih 12 sati tijekom 2 tjedna. Kod pasa koji su dobivali dozu od 50 mg/kg svakih 12 sati javilo se povraćanje. Jedna doza od 400 mg/kg uzrokovala je krvarenje, a dnevno doziranje uzrokovalo je čireve pilorusa unutar 2 tjedna (GUPTA, 2012.).

Glavni ciljevi liječenja otrovanja aspirinom su sprječavanje ili liječenje ulceracija GI sustava, acidoze, hepatopatije i koagulopatije. Dekontaminacija asimptomatskih pacijenata uključuje izazivanje povraćanja i davanje aktivnog ugljena (SCHELL i GWALTNEY-BRANT, 2011.). Ukoliko je povraćanje neuspješno ili ako je došlo do izlaganja životinje većim dozama aspirina, treba razmotriti ispiranje želuca (samo ako se ingestija dogodila 1-2 sata prije ili ako radiografija abdomena potvrđuje prisutnost želučanog sadržaja). Ako se provodi ispiranje želuca, trebalo bi se obaviti uz zaštitu dišnih puteva pomoću intubacije. Preporučuje se dati aktivni ugljen s bez obzira na to je li povraćanje ili ispiranje želuca uspješno u slučajevima kada je došlo do znatnog predoziranja ili ingestije lijeka s produljenim otpuštanjem. Za sprječavanje i liječenje želučanih ulkusa koriste se protektanti sluznice (npr. sukralfat 250-1000 mg, p.o. svakih 6-8 sati), inhibitori protonske pumpe (npr.

pantoprazol 1 mg/kg i.v. svakih 24 sata) i H<sub>2</sub> blokatori (npr. famotidin 0,5 mg/kg i.v. ili p.o. svakih 12 sati). Kod asimptomatskih pacijenata, protektanti želučane sluznice trebali bi se nastaviti primjenjivati najmanje 5-7 dana. Antacidi na bazi bizmutovog subsalicilata i kortikosteroidi su kontraindicirani. Misoprostol je najučinkovitiji lijek za koji se pokazalo da pomaže u sprječavanju stvaranja GI ulkusa zbog primjene NSPUL-a. Potrebno ga je uvesti kao terapiju od prvog dana i koristiti do 5-6 dana u dozi 2-5 mg/kg p.o. svakih 8 sati (BLACKWELL, 2016.). U slučaju kome, može biti potrebna potporna ventilacija i primjena kisika. Napadaji se liječe diazepamom. Intravenska terapija tekućinama, puna krv i elektroliti daju se prema potrebi kako bi se kontrolirala hipotenzija i krvarenje, upravljalo akutnim krvarenjem ulkusa, održavala hidratacija i ispravljale abnormalnosti elektrolita. Narušenu acido-baznu ravnotežu potrebno je ispraviti i.v. terapijom tekućinama te ciljanim liječenjem uzroka. Hiperpireksiju treba liječiti konzervativno jer hladni oblozi ili klizme s hladnom vodom mogu rezultirati hipotermijom (SCHELL i GWALTNEY-BRANT, 2011.). U bolesnika s teškom hipoproteinemijom može biti potreban dodatak sintetskog koloida (npr. Hetastarch). Kod razvoja edema pluća i hipoksemije, indicirano je nadomjestiti kisik stavljanjem životinje u kavez s kisikom, putem nosne sonde ili maske za kisik. Lako probavljiva prehrana općenito se preporučuje za pacijente sa znakovima GI sustava kao što su povraćanje i/ili proljev. Nakon povlačenja kliničkih znakova mogu se postepeno vratiti na redovitu prehranu. (BLACKWELL, 2016.).

#### 2.2.2.2. DIJAGNOSTIKA I PROGNOZA

Laboratorijske promjene očekivane kod trovanja aspirinom uključuju metaboličku acidozu, respiratornu alkalozu, anemiju, hipoproteinemiju, povećane aktivnosti enzima jetre i leukocitozu. Pulsna oksimetrija ili praćenje plinova u arterijskoj krvi mogu biti korisni u određivanju prisutnosti hipoksemije. Također treba pratiti koncentraciju glukoze u krvi zbog razvoja napadaja i elektrolite zbog moguće pojave hipokalijemije. S obzirom na kliničke znakove GI sustava, također je potrebno diferencijalno dijagnostički isključiti moguću ingestiju stranih tijela pomoću slikovne dijagnostike (BLACKWELL, 2016.; SCHELL i GWALTNEY-BRANT, 2011.).

Diferencijalne dijagnoze uključuju trovanje etilen glikolom, alkoholom ili metaldehidom, upalne i infektivne poremećaje, hemoragični gastroenteritis, virusni enteritis, hipoadrenokortizam, strana tijela u gastrointestinalnom traktu, toksikozu uzrokovanu



antikoagulantnim rodenticidima i druge uzroke zatajenja jetre (npr. toksičnost acetaminofenom ili željezom) (GWALTNEY-BRANT i SCHELL, 2011.).

Prognoza varira ovisno o unesenoj količini lijeka. S nižim dozama (<50 mg/kg), prognoza je povoljna uz potpurnu terapiju i lijekove za nuspojave znakova GI trakta. S višim izloženostima (250 mg/kg), prognoza može biti loša ako se razvije višestruka organska disfunkcija ili obećavajuća ako se pacijent liječi dovoljno rano s odgovarajućom terapijom (BLACKWELL, 2016.).

Prevenција uključuje suzdržavanje od korištenja aspirina za liječenje kućnih ljubimaca, edukacija vlasnika od strane veterinara te čuvanje lijeka na nedostupnim mjestima, u ormarićima ili ladicama (BLACKWELL, 2016.).

### 2.2.3. IBUPROFEN

Ibuprofen je dostupan kao sredstvo za ublažavanje boli kod ljudi u Sjedinjenim Američkim Državama od 1974. godine. Godine 1984., tablete do 200 mg postale su dostupne bez recepta, a brendovi kao što su Motrin, Advil i Nuprin postali su poznati. Ibuprofen se propisuje za sve vrste boli i upala u ljudi. Brooks (2012.) navodi da je ibuprofen česti lijek koji se nalazi u mnogim, ako ne i većini, domova i ureda diljem Amerike što ga čini ujedno i lako dostupnim kućnim ljubimcima. Američko društvo za prevenciju okrutnosti prema životinjama (engl. *American Society for the Prevention of Cruelty to Animals*, ASPCA) i Američki centar za kontrolu otrovanja životinja (engl. *American Poison Control Center*, APCC) tijekom zadnjih 20 godina navode ibuprofen kao jedan od najčešćih uzroka kod otrovanja pasa lijekovima (TALCOTT i GWALTNEY-BRANT, 2013.).

Ibuprofen je neselektivni inhibitor ciklooksigenaze, što znači da inhibira sve vrste ciklooksigenaze, a ne samo one koje proizvode upalne medijatore. Također, inhibira prostaglandine koji su uključeni u dotok krvi u želudac, kao i u dotok krvi u bubrege. Kod ljudi, ovi učinci dovoljno su blagi da ne sprječavaju odobrenje za upotrebu bez recepta, ali kod pasa ili mačaka, ovi problemi opasni su po život (BROOKS, 2012.).

Ibuprofen se može pronaći u obliku tableta od 50, 100, 200, 300, 400, 600 i 800 mg te kao oralne suspenzije od 40 mg/mL i 100 mg/5 mL. Također ga se može pronaći u kombinaciji s lijekovima protiv gripe i prehlade (BLACKWELL, 2016.).

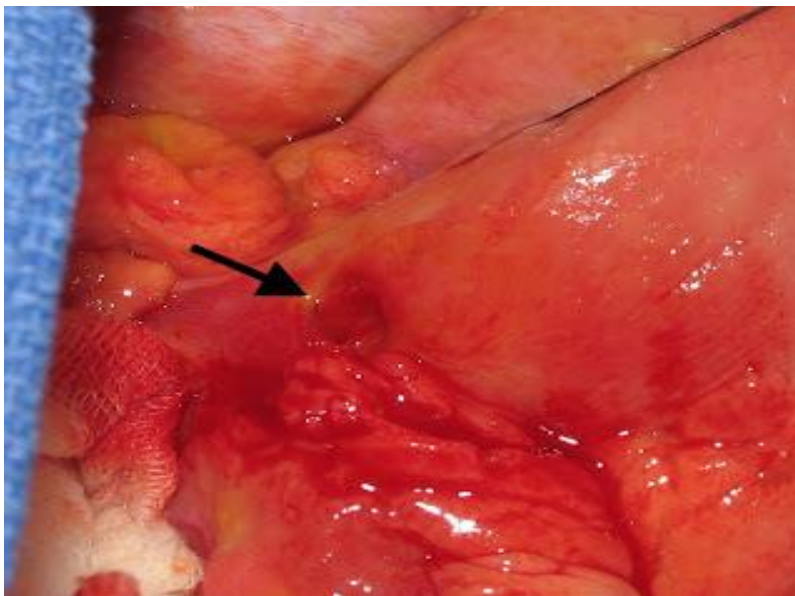
Mnogi NSPUL-i koji se mogu kupiti bez recepta, uključujući i ibuprofen, predstavljaju rizik od oštećenja GI trakta poput iritacije, ulceracije i perforacije, pri uobičajenim preporučenim dozama, pogotovo kada se primjenjuju duže vrijeme. Ibuprofen inhibira proizvodnju prostaglandina potrebnih za normalnu cirkulaciju krvi u želucu. Bez normalne cirkulacije krvi, želudac ne može proizvesti pravilni zaštitni sloj sluznice kako bi zaštitio svoje tkivo od jakih probavnih kiselina koje sadrži te zbog toga dolazi do ulceracije. Veće predoziranje NSPUL-ima poput ibuprofena može rezultirati oštećenjem bubrežnih tubula i posljedično dovesti do akutnog zatajenja bubrega. Prostaglandini proizvedeni u bubrezima igraju ključnu ulogu u održavanju protoka krvi, potiču izlučivanje natrija i kalija te pomažu u kontroli oslobađanja renina. Inhibicija proizvodnje prostaglandina ovim lijekovima može uzrokovati bubrežnu ishemiju, posebno u uvjetima hipotenzije, bubrežne bolesti ili vazokonstrikcije. Kako funkcija bubrega opada, toksini koje bubrezi normalno uklanjaju iz tijela počinju se nakupljati. Oštećenje može biti trajno ili privremeno, ovisno o tome koliko je

ibuprofena uneseno i koliko su bubrezi bili zdravi prije trovanja. Ibuprofen može izazvati i teške neurološke poremećaje kada doze premaše 400 mg/kg. Kod pasa se toksičnost gastrointestinalnog trakta može primijetiti pri 4–5 puta većim dozama od terapijske doze određenog NSPUL-a, dok se oštećenje bubrega može pojaviti pri dozama 8–10 puta većim od terapijskih doza (BROOKS, 2012.; SCHELL i GWALTNEY- BRANT, 2011.).

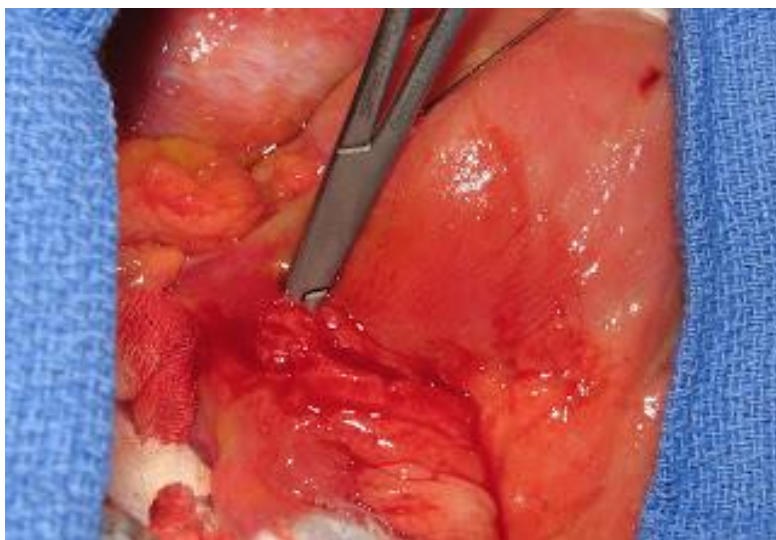
#### 2.2.3.1. KLINIČKI PRISTUP I STABILIZACIJA PASA OTROVANIH IBUPROFENOM

Anamnestički vlasnici najčešće navode da su pronašli sažvakani omot od tableta ili da su psu dali tablete na svoju ruku bez prethodnog savjetovanja s veterinarom. Klinički znakovi GI sustava koji se najčešće javljaju kao posljedica intoksikacije ibuprofenom su: anoreksija, povraćanje, hematemeza, proljev, melena, bolan abdomen, iritacija i ulceracija želuca i crijeva te septični peritonitis. Sekundarno zbog ulceracija želuca može se razviti anemija. Kod akutnog zatajenja bubrega javljaju se oligurija i anurija. Od neuroloških simptoma javlja se ataksija, poremećaji svijesti te kod vrlo visokih doza ibuprofena i napadaji. Hemoragijski i septični šok mogu se javiti kao odgovor na jake ulceracije GI trakta te septičnog peritonitisa (BLACKWELL, 2016.).

Perforirajući čir na želucu uzrokovan korištenjem NSPUL-a prikazan je na Slici 2 i 3.



Slika 2. Perforirajući želučani čir pilorusnog antruma (preuzeto od BIRCHARD, 2013.).



Slika 3. Čir koji zahvaća cijelu debljinu stijenke. Forceps demonstrira čir (preuzeto od BIRCHARD, 2013.).

Terapijski se ibuprofen može koristiti kod pasa u dozi od 5 mg/kg, no dugotrajna upotreba nije preporučena zbog mogućnosti nastanka čireva (RICHARDSON i LLOYD, 2009.). Znakovi GI sustava javljaju se pri dozama >50-125 mg/kg. Također, iritacija i ulceracija GI trakta prijavljeni su kod pasa pri dozama 5-6 mg/kg/dan s kroničnom primjenom. Znakovi bubrežne insuficijencije javljaju se pri dozama >175 mg/kg (BLACKWELL, 2016.).

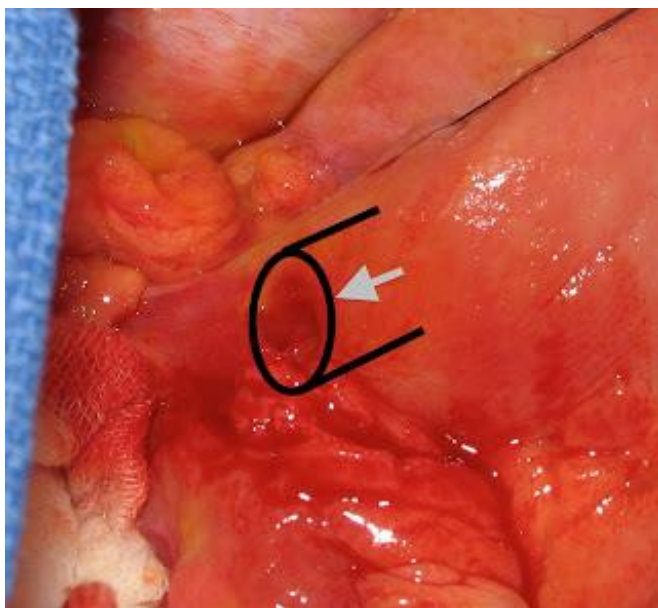
Početak gastrointestinalnih smetnji obično se javlja unutar 2 do 6 sati nakon ingestije, pri čemu se gastrointestinalno krvarenje i ulceracija javljaju 12 sati do 4 dana nakon ingestije. Početak zatajenja bubrega obično se javlja unutar prvih 12 sati nakon velike izloženosti NSPUL-ima, ali može biti odgođen i 3 do 5 dana (BLACKWELL, 2016.; SCHELL i GWALTNEY-BRANT, 2011.).

Dodatni rizik kod otrovanja predstavljaju komorbiditeti poput zatajenja srca, zatajenja jetre, dehidracije, šećerne bolesti, bubrežne bolesti ili opstrukcije mokraćnih puteva. Rizik također raste uz istodobnu primjenu anestetika, diuretika (poput furosevida) ili inhibitora enzima koji pretvara angiotenzin (engl. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*, ACE inhibitori), npr. enalaprila (SCHELL i GWALTNEY-BRANT, 2011.).

Prvi korak u postupku dekontaminacije je izazivanje povraćanja. S obzirom na brzu apsorpciju iz GI sustava, povraćanje treba izazvati unutar 30 minuta od ingestije kako bi ono bilo uspješno. Ukoliko životinja pokazuje znakove SŽS-a, izazivanje povraćanja je

kontraindicirano zbog moguće aspiracije želučanog sadržaja. U tom slučaju potrebno je osigurati dišne prohode pomoću intubacije te ispirati želudac. Indicirano je primijeniti aktivni ugljen u dozi 2-4 g/kg te ponoviti u dozi od 1 g/kg svakih 4-6 sati tijekom 24-48 sati (BLACKWELL, 2016.). Aktivni ugljen kontraindicirano je primijeniti u slučajevima krvarenja u GI traktu obzirom da može ometati proces cijeljenja čireva. Potrebno je primijeniti protektante GI sluznice minimalno 5 do 10 dana. Za životinje koje su unijele potencijalno nefrotoksične doze, preporučuje se intravenska terapija tekućinom (najmanje 6 mL/kg/sat izotoničnog kristaloida) tijekom najmanje 48 sati kako bi se zaštitila funkcija bubrežnih tubula. Ukoliko je došlo do hipoproteinemije potrebno je uvesti umjetnu koloidnu terapiju (npr. Hetastarch 1-2 mL/kg/sat) za održavanje koloidno-osmotskog tlaka. Klinički znakovi SŽS-a tretiraju se simptomatski (npr. diazepam za epileptične napadaje, kisik i termoregulacija za komu) (BLACKWELL, 2016.; SCHELL i GWALTNEY-BRANT, 2011.).

BIRCHARD (2013.) navodi kako je indicirano napraviti hitnu dijagnostičku laparatomiju u slučaju sumnje na ulceraciju želuca. Perforirajući čirevi često se nalaze na manjoj kurvaturi (lat. *curvatura minor*) piloričnog antruma, vrlo blizu pilorusa. Na zahvaćenom području se često mogu pronaći upala i adhezije omentuma. Nakon što se obavi potpuni kirurški pregled abdomena, pažnja se usmjerava na čir. Adhezije se uklanjaju, a na rubovima čira potrebno je napraviti debridman tkiva. Rubovi čira obično su jako zadebljali i krhki. Zatvaranje želučanog čira prikazano je na Slici 4. Resecirano tkivo se šalje na patohistološku pretragu kako bi se isključila zloćudnost. U abdomen se postavlja zatvoreni usisni dren radi uklanjanja tekućine i ostavlja se na mjestu nekoliko dana. Postoperativna intenzivna njega uključuje terapiju tekućinama, prilagođenu prehranu, antibiotike te želučane antacide i protektante sluznice.



Slika 4. Zatvaranje želučanog čira pomoću flapa (preuzeto od BIRCHARD, 2013).

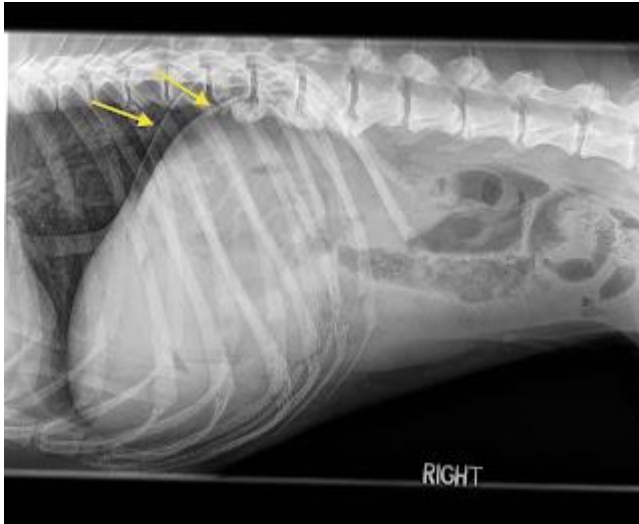
#### 2.2.3.2. DIJAGNOSTIKA I PROGNOZA

Diferencijalno dijagnostički potrebno je razmotriti i isključiti različite primarne bolesti gastrointestinalnog sustava, kao što su gastroenteritis uzrokovan virusima, neoplazije i gastritis. Također treba razmotriti mogućnost prisutnosti stranih tijela u probavnom sustavu, kao i otrovanja drugim lijekovima poput aspirina, koji također mogu izazvati želučane čireve. Osim toga, treba razmotriti i druge uzroke zatajenja bubrega, kao što su leptospiroza, trovanje etilen glikolom, groždem ili grožđicama te teškim metalima. Ne smije se zaboraviti ni mogućnost primarnih metaboličkih bolesti jetre, uključujući jetrenu encefalopatiju, hipoadrenokorticizam i hipoglikemiju (BLACKWELL, 2016.).

Usljed GI krvarenja i upale u hemogramu dolazi do povećanja broja bijelih krvnih stanica i segmentiranih neutrofila te pada hematokrita. U većini slučajeva gastroduodenalnog ulkusa kod pasa prisutna je normocitna, normokromna anemija što ukazuje na akutni gubitak krvi (TALCOTT i GWALTNEY-BRANT, 2013.). Pacijenti sa zatajenjem bubrega imat će povećanje vrijednosti ureje u krvi (engl. *Blood Urea Nitrogen*, BUN) i kreatinina, kao i izostenuiriju. Kod većih predoziranja NSPUL-ima, može se primijetiti prolazni porast aktivnosti jetrenih enzima (posebno ALT-a). (SCHELL i GWALTNEY-BRANT). Potrebno je razmotriti radiografiju (RTG) i/ili ultrazvuk (UZV) abdomena kao dijagnostičku opciju kod pacijenata kod kojih su prisutni bolovi u trbuhu ili značajni GI znakovi kako bi se isključila perforacija GI trakta odnosno septični peritonitis (BLACKWELL, 2016.). Često se

na RTG snimkama uočava pneumoperitoneum kod pacijenata s perforirajućim čireom želuca (BIRCHARD, 2013.).

Pneumoperitoneum prikazan je na Slici 5. (BIRCHARD, 2013.).



Slika 5. Lateralni prikaz RTG-a abdomena psa s pneumoperitoneumom. Prisutnost intraabdominalnog zraka primjećuje se ispod dijafragmatskih lukova (preuzeto od BIRCHARD, 2013.).

Monitoring pacijenta uključuje praćenje apetita, povraćanja, proljeva i melene. Svakodnevno treba pratiti vrijednosti hematokrita i ukupnih proteina kako bi se procijenio mogući gubitak krvi, status hemodilucije i hidracije. Također, u slučaju ingestije velike doze ibuprofena indicirano je pratiti biokemijske bubrežne parametre (koncentraciju ureje, kreatinina i fosfora) svakih 12-24 sata tijekom dva do tri dana kako bi imali uvid u stanje bubrega (BLACKWELL, 2016.; GWALTNEY-BRANT, 2011.).

Prognoza ovisi o dozi ibuprofena i vremenu prošlom od ingestije do dolaska kod veterinara. Ako je doza dovoljno velika da uzrokuje nefrotoksičnost i anuriju kod pacijenta, prognoza je znatno lošija, a liječenje mora biti agresivnije. Vlasnicima je potrebno objasniti moguće komplikacije poput GI krvarenja i akutnog zatajenja bubrega koji negativno utječu na prognozu (BLACKWELL, 2016.; BROOKS, 2012.).

#### 2.2.4. ACE INHIBITORI

ACE inhibitori, ili inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima, su skupina lijekova koji se koriste za liječenje hipertenzije, zatajenja srca i drugih srčanih problema. Oni djeluju blokirajući angiotenzin-konvertirajući enzim, što dovodi do proširenja krvnih žila i pada krvnog tlaka. Ovi lijekovi su korisni jer smanjuju opterećenje srca i poboljšavaju protok krvi u tijelu. ACE inhibitori, poput enalapрила, lisinopрила, benazeprila i kaptopрила, koriste se u ljudskoj i veterinarskoj medicini. Dostupni su kao tablete i kapsule, samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima, poput diuretika (SCHELL i GWALTNEY-BRANT, 2011.).

Enalapril je odobren u SAD-u za liječenje kongestivnog zatajenja srca sekundarno nastalog zbog dilatacijske kardiomiopatije (engl. *Dilated cardiomyopathy*, DCM) i mitralne insuficijencije kod pasa. Benazepril je odobren u nekoliko zemalja osim u SAD-u za liječenje zatajenja srca kod pasa (GORDON i sur., 2023.).

ACE inhibitori dobro se apsorbiraju oralno. Hrana u gastrointestinalnom traktu može smanjiti bioraspoloživost kaptopрила za 30% do 40%. Neki ACE inhibitori (npr. enalapril i benazepril) pretvaraju se u aktivni metabolit nakon apsorpcije. Enalapril ima sporiji početak djelovanja (4 - 6 sati), ali duže trajanje djelovanja (12 - 14 sati) u usporedbi s benazeprilom i kaptoprilom. Kod pacijenata sa zatajenjem bubrega poluživot ACE inhibitora je duži (PLUMB, 2005.).

##### 2.2.4.1. ENALAPRIL

Enalapril se može pronaći u obliku tableta od 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg. Primjenjuje se jednom ili dva puta dnevno, a doza se obično prilagođava ovisno o odgovoru organizma na terapiju. Može se davati sa ili bez hrane. Bubrežni parametri (ureja i kreatinin) mjere se prije početka terapije enalaprilom, zatim 3-7 dana od početka terapije te povremeno nakon toga. Funkciju bubrega potrebno je provjeravati nakon svake promjene doze kod pacijenata s kongestivnim zatajenjem srca (BROOKS, 2001.).

Terapijska doza za liječenje bolesti srca je 0,5 mg/kg p.o. svakih 24 sata, a po potrebi, u nedostatku kliničkog odgovora se korigira na 0,5 mg/kg p.o. svakih 12 sati nakon 2 tjedna od početka terapije. Kod nefropatije s gubitkom proteina doza je 0,25–1 mg/kg p.o. svakih 12–24 sata, a kod hipertenzije 0,5 mg/kg p.o. svakih 12 sati (RAMSEY, 2008.).



Enalapril se često koristi u kombinaciji s diureticima, posebno furosemidom pri čemu oba lijeka smanjuju dotok krvi u bubrege pa ukoliko se koriste zajedno potrebno je pratiti bubrežne parametre. Koncentracija kalija u krvi može opasno narasti kada se enalapril koristi s drugim lijekovima koji povećavaju koncentraciju kalija poput dodataka kalija (Polycitra ili Urocit-K) ili spironolaktona (diuretik koji štedi kalij). Učinkovitost enalapрила smanjuje se ako se koristi u kombinaciji s aspirinom ili drugim NSPUL-ima. Enalapril može povećati rizik od hipoglikemije kada se koristi istovremeno s inzulinom. Rizik od hipotenzije raste u slučaju da se enalapril koristi s difenhidraminom (poznatijim kao Benadryl), buspironom ili sildenafilom (BROOKS, 2001.).

#### 2.2.4.2.KLINIČKI PRISTUP I STABILIZACIJA PASA OTROVANIH ACE INHIBITORIMA

ACE inhibitori se često koriste u humanoј medicini kod starijih osoba, ali se također koriste u svim dobnim skupinama ovisno o indikacijama. Najčešće se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka, srčane insuficijencije, dijabetičke nefropatije i drugih kardiovaskularnih bolesti. Što se tiče skladištenja, ACE inhibitori obično trebaju biti pohranjeni na sobnoj temperaturi, ali točne smjernice ovise o specifičnom lijeku. Opasnosti za kućne ljubimce uključuju mogućnost trovanja ako ljubimac slučajno proguta lijek. Stoga je važno čuvati lijekove izvan dohvata kućnih ljubimaca i paziti da se ne ostavljaju na mjestima gdje bi ih ljubimci mogli dohvatiti (BLACKWELL, 2016.).

Kada je riječ o predoziranju ACE inhibitorima, glavna briga je razvoj hipotenzije, što može rezultirati simptomima poput slabosti, mučnine, povraćanja i letargije. Ostali znakovi predoziranja uključuju pojačanu salivaciju, ubrzan rad srca, gastrointestinalne smetnje poput povraćanja i proljeva te poremećaj funkcije bubrega. Nadalje, mogu se pojaviti i drugi štetni učinci kao što su proteinurija, hiperkalemija zbog inhibicije aldosterona, bronhospazam, pankreatitis, hepatotoksičnost, bubrežna insuficijencija i leukopenija. Ovi simptomi mogu biti ozbiljni i zahtijevaju medicinsku intervenciju. Stoga je važno pravilno doziranje i praćenje pacijenata koji uzimaju ACE inhibitore kako bi se izbjegle komplikacije predoziranja (BLACKWELL, 2016.).

Kaptopril u dozi od 6,6 mg/kg p.o. svakih 8 sati može uzrokovati zatajenje bubrega kod pasa. Enalapril je u dozi od 200 mg/kg smrtonosan za pse, a kod intoksikacije sa dozom od 100 mg/kg zahtijeva produljeno praćenje pacijenta (BLACKWELL, 2016.).

Ukoliko životinja ne pokazuje simptome otrovanja indicirano je izazvati povraćanje. Ukoliko se radi o velikim dozama, preporučeno je isprati želudac te dati aktivni ugljen. Ne postoji specifičan protuotrov za trovanje ACE inhibitorima već se životinja liječi simptomatski. Potrebno je pratiti krvni tlak i provjeravati vrijednosti trijasa svakih 4 sata (prema potrebi i češće). Također, potrebno je pratiti serumske koncentracije ureje, kreatinina i elektrolita, pogotovo ako postoje dokazi o bubrežnoj insuficijenciji. U humanoj medicini preporuka je promatranje pacijenata najmanje 6 sati od ingestije ukoliko je osoba asimptomatska, a ukoliko se jave neki od simptoma ili hipotenzija promatranje treba provoditi tijekom 36 sati (BLACKWELL, 2016.).

Potrebno je primijeniti intravensku terapiju tekućinama za održavanje normalnog bubrežnog protoka krvi (preporuča se fiziološka otopina) te za liječenje hipotenzije. Za liječenje perzistentne hipotenzije koriste se kristaloidi u dozi 20-30 mL/kg i.v.; vazopresori poput dopamina 5-20 pg/kg/min i.v. u obliku kontinuirane infuzije (engl. *continuous rate infusion*, CRI), norepinefrina (0.1-1.0 pg/kg/min i.v. CRI) ili epinefrina. U slučaju povraćanja koriste se antiemetici poput maropitanta (1 mg/kg s.c. svaka 24 sata) ili ondansetrona (0.1-0.2 mg/kg i.v. svakih 8-12 sati). Kod kongestivnog zatajenja srca, može se primijeniti CRI furosemidala 1-2 mg/kg/sat (BLACKWELL, 2016.).

#### 2.2.4.3. DIJAGNOSTIKA I PROGNOZA

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničkih znakova. Najočitiiji znak koji upućuje na trovanje ACE inhibitorima je hipotenzija, odnosno ukoliko je sistolički krvni tlak <90 mmHg ili srednji arterijski krvni tlak <60 mmHg. Također je potrebno napraviti osnovne laboratorijske pretrage krvi koje uključuju KKS (rijetko se može uočiti neutropenija ili leukopenija), elektrolite kako bi se isključila hiperkalijemija, biokemijske pretrage (jetrene enzime, ureju, kreatinin, lipazu i amilazu) te analizu urina kako bi se isključile bubrežne bolesti (BLACKWELL, 2016.).

Diferencijalno dijagnostički u obzir dolazi ingestija opijata i opioda te akutna hipovolemija (BLACKWELL, 2016.).

Prognoza je povoljna uz pravilnu terapiju i monitoring (BRITISH SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 2017.). Komplikacije su rijetke (SCHELL i GWALTNEY-BRANT, 2011.).

Tablica 3. Pregled lijekova u kućanstvu koji predstavljaju potencijalnu opasnost za pse.



### LIJEKOVU U ORMARIĆU: PREGLED LIJEKOVA OPASNIH ZA PSE



LIJEK	DIAZEPAM	PARACETAMOL	ASPIRIN	IBUPROFEN	ACE INHIBITORI
TVORNIČKO IME	Normabel, Apaurin, Valium	Lekadol, Lupocet, Panadol	Aspirin, Pepto-Bismol	Ibuprofen, Brufen, Neofen, Advil	Enalapril, Benazepril
FARMAKOLOŠKO DJELOVANJE	Sedativno, anksiolitičko, mišićno-relaksirajuće	Analgetik, antipiretik	Protuupalno, antipiretsko i analgetsko svojstvo	Protuupalno, antipiretsko i analgetsko svojstvo	Liječenje hipertenzije i kongestivnog zatajenja srca
KLINIČKI ZNAKOVI	Ataksija, sedacija, uznemirenost	Smeđa boja sluznica, MetHb, hepatotoksičnost, GI simptomi	Respiratorna alkalozia i metabolička acidoza, GI simptomi	GI simptomi, ulceracija želuca, akutno zatajenje bubrega	Hipotenzija, zatajenje bubrega
ANTIDOT	Flumazenil	Antioksidansi	/	/	/
PROGNOZA	Povoljna	Ovisi o dozi	Loša	Loša	Povoljna

### 3. ZAKLJUČCI

1. Jedan od najčešćih uzroka trovanja u pasa je izloženost lijekovima za ljudsku upotrebu.
2. Među najčešće lijekove koji su toksični za pse, ubrajaju se NSPUL, benzodiazepini, ACE inhibitori, vitamini i suplementi.
3. Trovanje humanim lijekovima može predstavljati hitno stanje, a pacijenti se prezentiraju sa različitim simptomima i različitim stupnjem komplikacija od blagih probavnih poremećaja do razvoja višestrukog zatajenja organa s mogućim fatalnim ishodom.
4. Primarna skrb kod trovanja uključuje provođenje dekontaminacije, primjenu aktivnog ugljena i potporu vitalnih funkcija.
5. Klinički znakovi trovanja diazepamom su ataksija, sedacija ili uznemirenost.
6. NSPUL-i mogu uzrokovati ulceracije sluznice želuca i crijeva, poremećaje u hemostazi, oštećenja zglobne hrskavice, a pojedine skupine su nefrotoksične i hepatotoksične.
7. Predoziranje ACE inhibitorima uzrokuje hipotenziju, što može rezultirati simptomima poput slabosti, mučnine, povraćanja i letargije.
8. Važno je educirati vlasnike o opasnostima lijekova te o načinu pravilnog skladištenja kako bi se smanjila mogućnost slučajnog trovanja u pasa.

#### 4. LITERATURA

BERGH, M., S. C. BUDSBERG (2005): The coxib NSAIDs: potential clinical and pharmacological importance in veterinary medicine. *J. Vet. Intern. Med.* 19, 633–643.

BIRCHARD, S. J. (2013): NSAID Induced Gastric Ulcers in Dogs. *Veterinary Key Points*. <https://drstephenbirchard.blogspot.com/2013/09/nsaid-induced-gastric-ulcers-in-dogs.html>

BLACKWELL, W. (2016): *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion, Small Animal Toxicology*. 2nd ed., John Wiley&Sons Inc., pp. 3-60, 132-137, 149-155, 307-313, 320-327, 391-396.

BROOKS, W. (2001): Enalapril Maleate (Enacard, Vasotec). *VINcyclopedia of Diseases*. <https://veterinarypartner.vin.com/default.aspx?pid=19239&id=4951417>

BROOKS, W. (2012): Ibuprofen Toxicity in Dogs and Cats. *VINcyclopedia of Diseases*. <https://veterinarypartner.vin.com/default.aspx?pid=19239&id=5276921>

BSAVA/VPIS (2017): *Guide to Common Canine and Feline Poisons*. BSAVA British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, pp. 1, 12-13, 18, 76-77, 79-80.

ĆUTUK, D. (2020.): Advantages and disadvantages of using benzodiazepines (Prednosti i mane korištenja benzodiazepina). *Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska*.

DELAK, M. (1985.): *Veterinary pharmacology (Veterinarska farmakologija)*. Stvarnost, Zagreb, str. 222-234.

GARNER, D. H. (2020): Salicylate Overdose. *EM@3AM, emDocs*. <https://www.emdocs.net/em3am-salicylate-overdose/>

GORDON S. G., A. B., SAUNDERS, MALCOLM E. (2023): *Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors for Use in Animals*. MSD Manual, Veterinary Manual, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA.

GUPTA, R. C. (2012): *Veterinary Toxicology Basic and Clinical principles*. 2nd ed., Elsevier Inc.

GWALTNEY-BRANT, S., R. H. POPPENGA (2011): General Toxicologic Principles, U: Small Animal Toxicology Essentials. (Poppenga, R., Gwaltney-Brant, S. ur.). Wiley-Blackwell. New Jersey. str. 231-241.

GWALTNEY-BRANT, S., (2011): Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Toxicosis (Canine), VINcyclopedia of Diseases. Veterinary Information Network®, Inc. <https://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?pid=607&id=4953232&f5=1>

JACOB, D. (2023): OVER-THE-COUNTER (OTC) MEDICINES. RxList Inc. [https://www.rxlist.com/over-the-counter\\_otc\\_medicines/drugs-condition.htm](https://www.rxlist.com/over-the-counter_otc_medicines/drugs-condition.htm)

KATZUNG, B. G. (2018): Basic and Clinical Pharmacology. 14th ed., McGraw-Hill Education, United States of America, pp. 642-667.

LYNCH, A., (2019): Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Toxicity. European Veterinary Emergency and Critical Care Congress 2019. Raleigh, North Carolina. Veterinary Information Network®, Inc.

MEADOWS, I., S. GWALTNEY-BRANT (2006): The 10 most common toxicoses in dogs. Veterinary Medicine- Bonner Springs then Edwardsville.

PLUMB, D. C. (2005): Plumb's Veterinary Drug Handbook. 5th ed, Blackwell Publishing, Stockholm.

RAMSEY, I. (2008): Enalapril (Enacard) POM-V. BSAVA Small Animal Formulary Part A: Canine and Feline, 9th ed.

RICHARDSON, J. A., W. E. LLOYD (2009): Guide to Common Poison Emergencies. Veterinary Information Network®, Inc. <https://www.vin.com/members/cms/Project/DefaultAdv1.aspx?pid=219&id=3907818>

SHELL, M. M., S. GWALNTEY-BRANT (2011): OTC Drugs, U: Small Animal Toxicology Essentials. (Poppenga, R., Gwaltney-Brant, S. ur.). Wiley-Blackwell. New Jersey. pp. 231-241.

SMOLEC, O., M., PITA, BOŽIĆ, F., J., ŠURAN, M., LIPAR, PEĆIN, M., B., TOHOLJ, OSTER, E., N., IVKIĆ, DMITROVIĆ, P. (2019.): Clinical application of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs (Klinička primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova u pasa). Vet. Stan. 50 (2), pp. 155-165.

ŠATROVIĆ, E., L. KRKALIĆ (2015): Human drugs and food as a cause of poisoning in dogs and cats (Humani lijekovi i namirnice kao uzrok otrovanja pasa i mačaka). Hrv. Vet. Vijes. 23/2015, 7-8.

TALCOTT, P., S. GWALTNEY-BRANT (2013): Nonsteroidal Antiinflammatories, U: Small Animal Toxicology. 3rd ed., (Peterson, M. E., Talcott, P. A. ur.). Elsevier. Amsterdam. pp. 687 -708.

WISMER, T. (2013): Top Ten: Toxicoses in Dogs & Cats. Today's Veterinary Practice. (todaysveterinarypractice.com).

## 5. SAŽETAK

### Klinički pristup trovanju pasa humanim lijekovima

Hana Lucijetić

Iako se većina humanih lijekova primjenjuje u veterinarskoj medicini, postoji veliki broj lijekova koji su štetni za pse i mogu dovesti do ozbiljnih oštećenja organa pa čak i smrti. Trovanje može biti posljedica zlouporabe od strane vlasnika, liječenja u neprimjerenim okolnostima ili u neprimjerenim dozama te slučajne ingestije lijekova koji se nepravilno skladište.

Klinički pristup trovanju pasa humanim lijekovima zahtijeva brzu i preciznu intervenciju veterinarskih stručnjaka. Psi su često izloženi opasnosti od trovanja lijekovima koji se nalaze u kućnoj ljekarni ljudi, poput benzodiazepina i NSPUL-a. Trovanje ovim lijekovima može uzrokovati ozbiljne komplikacije, uključujući gastrointestinalne probleme, oštećenje bubrega, neurološke simptome te višestruko zatajenje organa s mogućim posljedičnim fatalnim ishodom.

Ingestija lijekova može predstavljati hitno stanje u veterinarskoj medicini te se može prezentirati sa velikom varijacijom simptoma. Reakcija na dani lijek može biti različita između jedinki iste vrste što predstavlja dodatan dijagnostički izazov za veterinare.

Kako bi se odredila prikladna terapija stabilizacija pojedinog otrovanog pacijenta, važno je promptno utvrditi o kojem se točno lijeku radi i o kojoj dozi. Primarna skrb uključuje provođenje dekontaminacije, primjenu aktivnog ugljena i potporu vitalnih funkcija. Nadalje, liječenje može uključivati terapiju protiv bolova, terapiju tekućinama radi održavanja hidracije i lijekove za zaštitu želudca i bubrega. Redovito praćenje kliničkog stanja i laboratorijskih parametara je ključno za procjenu učinkovitosti terapije i sprječavanje komplikacija. Važno je educirati vlasnike pasa o opasnostima trovanja humanim lijekovima te potrebi za sigurnim skladištenjem lijekova izvan dohvata kućnih ljubimaca.

Ključne riječi: trovanje, lijekovi, dekontaminacija, terapija, pas



## 6. SUMMARY

### Clinical Approach to Poisoning Dogs with Human Medications

Hana Lucijetić

Although most human medications are used in veterinary medicine, there are numerous drugs that are harmful to dogs and can lead to serious organ damage or even death. Poisoning can result from misuse by owners, treatment in inappropriate circumstances or doses, or accidental ingestion of improperly stored medications.

The clinical approach to poisoning dogs with human medications requires rapid and precise intervention by veterinary professionals. Dogs are often at risk of poisoning from medications found in human medicine cabinets, such as benzodiazepines and NSAIDs. Poisoning with these medications can cause serious complications, including gastrointestinal problems, kidney damage, neurological symptoms, and multiple organ failure with possible fatal outcomes.

Ingestion of medications can present as an emergency in veterinary medicine and can manifest with a wide range of symptoms. The response to a given medication may vary between individuals of the same species, posing an additional diagnostic challenge for veterinarians.

To determine appropriate therapy for stabilizing an individual poisoned patient, it is important to promptly identify the specific drug and dose involved. Primary care includes decontamination, administration of activated charcoal, and support of vital functions. Additionally, treatment may involve pain management, fluid therapy to maintain hydration, and medications to protect the stomach and kidneys. Regular monitoring of clinical status and laboratory parameters is crucial for assessing the effectiveness of therapy and preventing complications. It is important to educate dog owners about the dangers of poisoning with human medications and the need for safe storage of medications out of reach of pets.

Keywords: poisoning, medications, decontamination, therapy, dog

## 7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 30. kolovoza 1997. godine u Zagrebu gdje sam završila osnovnu školu i gimnaziju. 2016. godine upisala sam Integrirani preddiplomski i diplomski studij veterinarske medicine na Veterinarskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Za vrijeme studiranja volontirala sam na Klinici za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta, a stručnu praksu odradila sam u specijalističkoj veterinarskoj praksi "Veterina Branimir".

Kroz studij sudjelovala sam na nekoliko skupova i kongresa: 1. međunarodnom znanstvenostručnom skupu o gmazovima i egzotičnim životinjama „REPTILIA“ 2018. godine; na XVI. SASAP simpoziju u Beogradu 2022. godine; 8. Hrvatskom kongresu veterinarara male prakse 2023. godine, te na trodnevnom simpoziju o divljim životinjama koji se održao u Južnoafričkoj Republici 2023. godine.