

TROVANJA LEKOVIMA
(jatrogena i slučajna)

ANTIDOTI

URGENTNA TERAPIJA AKUTNIH TROVANJA

Prof. dr Saša Ivanović

A Venn diagram with three overlapping circles. The top circle is labeled 'Trovanja lekovima se dele na:'. The bottom-left circle is labeled 'JATROGENA (jatrogene bolesti)'. The bottom-right circle is labeled 'SLUČAJNA - ZADESNA'. The circles overlap in the center and at the intersections of two circles.

**Trovanja
lekovima se dele
na:**

**JATROGENA
(jatrogene
bolesti)**

**SLUČAJNA -
ZADESNA**

JATROGENA TROVANJA (jatrogene bolesti)

Jatrogene bolesti su sva patološka stanja koja prouzrokuje osoba koja profesionalno sprovodi lečenje (veterinar, lekar).

Uzroci koji dovode do jatrogene bolesti – trovanja:

1. Propisivanje i primena neadekvatnog leka
2. Primena leka izbora (adekvatnog leka) u većim dozama od terapijskih
3. Primena lekovi sa izraženim neželjenim efektima kod teško obolelih životinja
4. Primena više lekova istovremeno (polipragmazija, polifarmacija). Posebno je opasno kombinovati novije lekove, za koje po pravilu nema dovoljno informacija o mogućim interakcijama
5. Ne pridržavanje uputstva za primenu leka (davanje leka vrstama i kategorijama životinja za koje nije namenjen ili aplikacija na način koji nije preporučen uputstvom)
6. Ne uzimanje u obzir razlike u reagovanju različitih vrsta i kategorija životinja na isti lek
7. Primena lekova koji su kontraindikovani ili su zabranjeni za upotrebu

Da bi se izbegla jatrogena bolest
(jatrogeno trovanje) veterinar mora:

Dobro da poznaje bolest koju leči,

Dobro da poznaje lek (farmakodinamika,
farmakokinetika, interakcije, neželjena dejstva)

Dobro da poznaje pacijenta (vrsta, osetljivost,
postojanje drugih patoloških stanja).

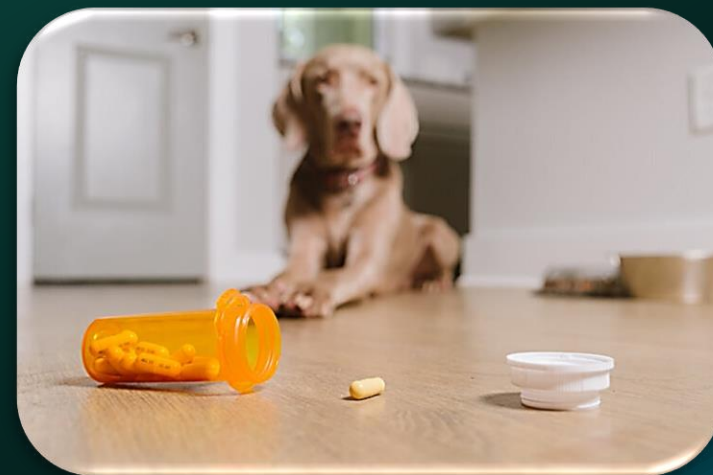
SLUČAJNA - ZADESNA TROVANJA LEKOVIMA

Najčešće nastaju kod pasa i mačaka u kućnim uslovima.

Lekovi kojima najčešće dolazi do trovanja pasa i mačaka
NSAIL (paracetamol - acetaminofen, ibuprofen, aspirin, metil-salicilat, ketoprofen, karprofen, diklofenak, naproksen).

Simptomi intoksikacije su posledica promenama u:

- GIT-u,
- jetri,
- bubrezima
- CNS-u.



Akutna intoksikacija:

- Gastrointestinalni poremećaji:
(povraćanje, hematemeza, melena, abdominalni bol sa kolikama).
- Poremećaj funkcije bubrega
(oligurija)
- Poremećaj funkcije jetre
(hepatotoksični sindrom - anoreksija, hepatična encefalopatija).
- Poremećaji funkcije CNS-a
(hiperpireksija, depresija, a ponekad i ekscitacije).

- Acetilsalicilna kiselina je potencijalno toksična za mačke (ograničena glukuronidacija).
- Paracetamol (acetaminofen) je toksičan za mačke i kod njih je kontraindikovana primena. Dovodi do pojave: methemoglobinemije, hematurije, nekroze jetre - ikterus.
- Ibuprofen (brufen), diklofenak, nimesulid prouzrokuju teške gastrointestinalne poremećaje (melena, povraćanje), a ne retko i uginuće kod pasa.

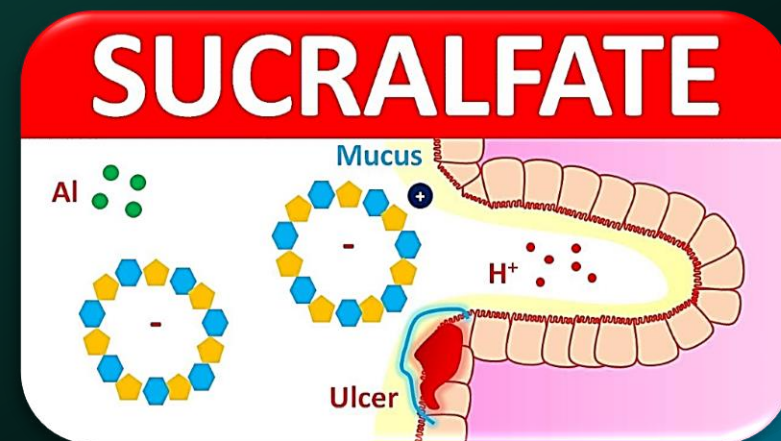
Ibuprofen zbog malog terapijskog indeksa kod pasa prouzrokuje gastrične lezije čak i u dozama koje ispod terapijskih.

Drug	Species	Half-life (h)
Acetylsalicylic acid	Cat	22
	Dog	4.5
	Human	2.3
Acetaminophen	Cat	5.0
	Dog	1.1
	Human	2.6

Terapija trovanja NSAIL

Smptomatska i potporna terapija:

- ✧ Emetici neposredno posle ingestije (0,5 do 1 h): apomorfin (psi), ksilazin (mačke)
- ✧ Aktivan medicinski ugalj, laksantna sredstva (osmotska: MgSO_4 , sorbitol)
- ✧ Sredstva za rehidraciju u cilju održavanja funkcije bubrega
- ✧ Natrijum-bikarbonat u cilju povećanja ekskrecije NSAIL preko bubrega i regulisanja acidoze krvi i tkiva
- ✧ Diazepam za otklanjanje konvulzija
- ✧ Sukralfat za oblaganje sluznice želuca ili cimetidin za sprečavanje daljeg oštećenja sluznice.



OSTALI LEKOVI KOJI PROUZROKUJU TROVANJA

ANTIDEPRESIVI: *triciklični* (amitriptilin, klomipiramin), *inhibitori preuzimanja serotonina* (fluoksetin, paraoksetin).

Ovi lekovi imaju usku terapijsku širinu, a trovanje pasa i mačaka je najčešće slučajno.

Prouzrokuju teške neurološke poremećaje (ataksija, letargija, stimulacija, konvulzije, hipertermija), dispneja, tahikardija, aritmije, hipotenzija i koma. Moguće je uginuće zbog edema pluća.

Lečenje: Simptomatska terapija (emetici do 15 minuta od ingestije), medicinski ugalj + laksativ, fiziološki rastvor, hipertonični rastvor natrijum-bikarbonata, diazepam, kod hipertermije (rashlađivanje organizma rektalnom aplikacijom hladne vode).

Kod selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (fluoksetin) primenjuje se ciproheptadin.



Ciproheptadin je snažan kompetitivni antagonist i serotoninskih i histaminskih receptora.

BENZODIAZEPINI: diazepam, bromazepam, lorazepam, klonazepam.

Toksične doze benzodiazepina prouzrokuju: duboku sedaciju, inkordinaciju, povraćanje, komu.

U težim slučajevima nastaju depresija respiratornog i KVS.

Terapija: Antidotska i simptomatska terapija. Specifični antidot - **flumazenil** kod izražene depresija CNS-a.

Simptomatska terapija: emetici, medicinski ugalj + laksativi, fiziološki rastvor NaCl, glukoza, vitamini B i K.

β_1 -ADRENERGIČKI BLOKATORI: atenolol, metoprolol, bisoprolol

Toksične doze beta blokatora prouzrokuju: bradikardiju, slabost srčanog mišića (depresija miokarda), hipotenziju (kardiogeni šok), grčeve muskulature, bronhospazam i komu.

Lečenje: Nema specifičnog antidota. Ne preporučuje se primena emetika jer dodatno povećava nastajanje napada i produbljuje depresiju CNS-a.

Ispiranje želuca ako nije prošlo više od 1 h od ingestije lekova.

Davanje medicinskog uglja unutar 1h od ingestije.

Atropin - za lečenje sinusne bradikardije (pas <50 i mačka <120)

Kalcijum hlorid (10 %) ili kalcijum glukonat za lečenje hipotenzije, glukoza (pozitivan inotropni efekat, bolja perfuzija srčanog mišića).

URGENTNA TERAPIJA AKUTNIH TROVANJA

MENADŽMENT AKUTNIH TROVANJA NA POZIV VLASNIKA

- Uzimanje osnovnih anamnestičkih podataka o načinu trovanja i eventualno o vrsti otrova
- Uputstvo vlasniku do dolaska u ordinaciju o postupanju sa otrovanom životinjom, sa otrovom, povraćenim sadržajem
- Brz transport otrovane životinje uz održavanje disanja i telesne temperature
- Stabilizacija vitalnih funkcija ABCD
 - A. (Airway) prolaznost disajnih puteva
 - B. (Breathing) disanje
 - C. (Circulation) cirkulacija
 - D. (Disability) sprečavanje oštećenja organa
- Brza detoksikacija otrovane životinja

- A. - obezbediti prolaznost disajnih puteva; dispneja se sanira endotrahealnom intubacijom tubusa povezanog sa izvorom kiseonika. Meri se oksigenacija krvi i ventilacija.
- B. - disanje se obezbeđuje mehaničkom ventilacijom
- C. - cirkulacija se reguliše primena infuzionih rastvora soli, glukoze, koloida, dekstrana i plazme. Ukoliko traje hipotenzija daju se: glikokortikoidi, dopamin, dobutamin, adrenalin, vazopresin.
- D. - sprečavanje oštećenja organa

Ulceracije GIT.- Primena antiulkusnih lekova (H_2 blokatori), inhibitora protonske pumpe (omeprazol, pantoprazol).

Tretman povraćanja: maropitant-citrat, metoklopramid, donperidon.

CNS – zaustavljanje konvulzija (diazepam, acepromazin, hlorpromazin)

Povraćanje je složen proces koga centralno koordiniše emetički centar. On se sastoji od nekoliko jedara moždanog stabla koja primaju i integrišu senzorne stimuluse iz centralnih i perifernih izvora i hemijske stimuluse iz cirkulacije i cerebro-spinalne tečnost.

Maropitant-citrat je antagonist neurokinin 1 receptora (NK_1) i deluje tako što inhibira vezivanje supstance P (neuropeptid iz grupe tahikinina) za NK_1 receptor.

Supstanca P se nalazi u značajnim koncentracijama u jedrima koji čine emetički centar i smatra se ključnim neurotransmitterom u povraćanje. Inhibicijom vezivanja supstance P unutar emetičkog centra, maropitant efikasno deluje protiv širokog spektra uzroka povraćanja: nervnih (centralnih) i humoralnih (periferni).

Studije *in vivo* modela kod pasa su pokazale da maropitant ima antiemetičku efikasnost i protiv centralnih i perifernih emetika, uključujući apomorfin i sirup ipekakuane.



ANTIDOTI I ANTAGONISTI U TERAPIJI TROVANJA ŽIVOTINJA

Antidot je supstanca koja antagonizuje dejstvo otrova, a specifični antidot antagonizuje dejstvo samo određenog otrova ili grupe otrova.

Dele se na: hemijske i fiziološke antagoniste.

Hemijski antidoti se vezuju za otrov čineći ga netoksičnim.

Fiziološki antagonista svojim dejstvom antagonizuje dejstvo otrova.

MEHANIZMI DELOVANJA SPECIFIČNIH ANTIDOTA I ANTAGONISTA

① Antidoti koji stupaju u hemijsku reakciju sa otrovom (*helacija*)

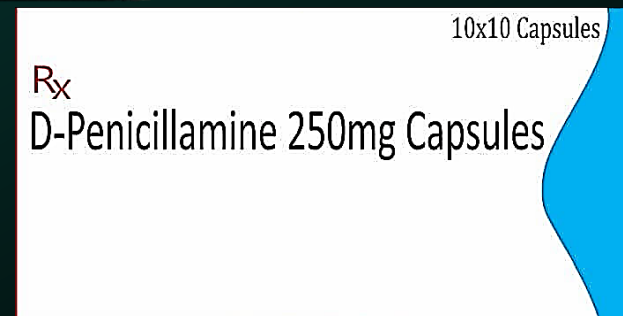
Kod trovanja **teškim metalima**, u hemijskoj reakciji koja se naziva *helacija*, antidoti direktno reaguju sa toksičnim jonima teških metala, stvarajući sa njima neaktivne komplekse *helate*, koji se lako eliminišu preko bubrega.

Helirajući antidot	Otrov
Dimerkaprol (BAL)	arsen, hrom, živa, nikl
Kalcijum-dinatrijum-edetat (CaNa ₂ -EDTA)	olovo
Deferoksamin	gvožđe
D-penicilamin	bakar, olovo, cink, živa

Specifični antidoti kod trovanja **cijanidima** su amil-nitrit, natrijum-nitrit i natrijum-tiosulfat.

Prva dva jedinjenja (nitriti) u organizmu dovode do stvaranja methemoglobina, koji procesom helacije vezuje cijanide i sprečava njihov prelazak iz krvi u tkiva, odnosno njihovo vezivanje za enzime uključene u proces ćelijskog disanja.

Treće jedinjenje, natrijum-tiosulfat, vezuje cijanide i prevodi ih u manje toksične tiocijanate.



② Antagonisti i antidoti koji deluju kompetetivno sa otrovom za specifične receptore

Prilikom trovanja organofosfatnim i karbamatnim jedinjenjima dolazi do inhibicije enzima AChE i posledičnog nagomilavanja ACh na muskarinskim i nikotinskim recetorima. **Atropin** primenjen u odgovarajućoj dozi, deluje kao kompetetivni antagonista ACh i blokadom muskarinskih receptora otklanja sve periferne i centralne muskarinske efekte nastale tokom trovanja organofosfatima i karbamatima.

Flumazenil je kompetetivni antagonista benzodiazepina na GABA receptoru, pa se kod predoziranja benzodiazepina kao antidot koristi flumazenil.

Vitamin K₁ se primenjuje u terapiji trovanja antikoagulantnim rodenticidima. Ovaj vitamin je neophodan za aktivaciju faktora koagulacije krvi. Bez vitamina K₁ navedeni proteini koagulacije ostaju u nefunkcionalnom stanju. Antikoagulantni rodenticidi deluju tako što inhibiraju enzime: vitamin K epoksid-reduktazu i vitamin K-reduktazu, koji učestvuju u konvertovanju neaktivnog vitamin K₁-epoksida u aktivni oblik vitamin K₁.

Antikoagulantni rodenticidi (kumarin) su po svojoj hemijskoj strukturi slični vitamin K₁ epoksidu i zbog toga mu konkurišu za mesto na enzimu vitamin-K-epoksid reduktaza (kompetitivna inhibicija enzima). Posledično nastaje smanjena regeneracija vitamina K₁, koji je esencijalan za sintezu faktora koagulacije.

Terapijskom primenom vitamina K₁, kompetetivno će biti nadvladan efekat antikoagulantnih rodenticida.



③ Antidoti koji reaktiviraju inhibisani enzim

Kod trovanja organofosfatnim jedinjenjima, primenom oksima: pralidoksim (2-PAM), obidoksim (toksogonin), trimedoksim (TMB-4), može se reaktivirati inhibirana acetilholinesteraza.

Oksimi to postižu tako što raskidaju vezu između fosforne kiseline i aktivnog mesta enzima. Pri tome treba istaći da samo rana primena oksima može da regeneriše fosforilisanu acetilholinesterazu i uspostavi njenu fiziološku funkciju. U protivnom, dolazi do ireverzibilnog (kovalentnog) vezivanja organofosfata za enzim i procesa koji je poznat kao "starenje kompleksa enzim-supstrat".

Pored toga, oksimi jednim delom mogu i direktno da vežu organofosfate, što takođe doprinosi njihovoj antidotskoj aktivnosti.



④ Antidoti koji ubrzavaju eliminaciju otrova iz organizma

Neki otrovi imaju tendenciju deponovanja u tkivima, u kojima se inače nalaze drugi, fiziološki sastojci tog tkiva. Povećanjem koncentracije fizioloških sastojaka u ciljnim tkivima, za pojedine otrove se postiže njihova ubrzana eliminacija. Najpoznatiji antidoti koji deluju ovakvim mehanizmom su:

- ✓ *hloridi* → ubrzavaju eliminaciju → *bromida* i
- ✓ *kalcijumove soli* → ubrzavaju eliminaciju → *stroncijuma* i *radijuma*.

⑤ Antidoti koji u organizmu ponovo uspostavljaju procese poremećene otrovom

Trovanje životinja nitratima i nitritima, prouzrokuje poremećaj u procesu ćelijskog disanja. Pod uticajem nitrita dolazi do stvaranja methemoglobina. Za razliku od hemoglobina u kome se gvožđe nalazi u Fe^{2+} obliku i ima sposobnost vezivanja kiseonika, u methemoglobinu je gvožđe u Fe^{3+} obliku i gubi sposobnost vezivanja kiseonika. Samim tim dolazi do poremećaja u snabdevanju ćelija kiseonikom.

Najefikasnija korekcija opisanog patofiziološkog stanja postiže se primenom metilenskog plavog. Ova organska boja redukuje methemoglobin u hemoglobin. Još bolji terapijski efekat se postiže kombinacijom metilenskog plavog i vitamina C.



Trovanja	Antidot - antagonist
Olovo, cink, uranijum	CaNa ₂ EDTA
Živa, bakar, olovo, cink, kadmijum	D-penicilamin
Gvožđe	Deferoksamin
Arsen, zlato, živa	Dimerkaprol (BAL)
Olovo, živa, arsen	Dimerkaptosukcinilna kiselina (DMSA)
Bakar	Amonijum tetra-tiomolibdat

Trovanja	Antidot - antagonist
Paracetamol (acetaminofen)	Acetilcistein (prekursor glutationa)
Organofosfatni insekticidi	Pralidoksim (2-PAMCl), obidoksim, atropin
Karbamatni insekticidi	Atropin
Holekalciferol (D ₃ vitamin)	Kalcitonin, Pamidronat
Antikoagulantni rodenticidi	Vitamin K ₁
Etilen-glikol (antifriz)	Etanol 20%, Fomepizol
Benzodiazepini	Flumazenil

Trovanja	Antidot - antagonist
Cijanidi	Natrijum-tiosulfat
Opioidni analgetici	Nalokson
Alfa 2 adrenergički agonisti (ksilazin), amitraz	Atipamezol, Idazoksan, johimbin
Nitriti, hloridi	Metilensko plavo, vitamin C
Triciklični antidepresivi	Ciproheptadin
Ujed zmije	Antivenom (antiviperični serum)