

Otrovanje kućnih ljubimaca sredstvima koja izazivaju ovisnost - depresori središnjeg živčanog sustava



Andreja Prevendar Crnić*, Dora Jović i Jelena Šuran

Sažetak

Nastavno prethodnim radovima u kojima su opisana otrovanja pasa i mačaka hranom i dodatcima hrani: čokoladom, kavom, grožđem, lukom i oraščićima makadamije te ksilitolom i solju u ovom su radu opisana otrovanja sredstvima koja izazivaju ovisnost odnosno nekim depresorima središnjeg živčanog sustava: marihuanom, opioidima, „klupskim“ drogama - flunitrazepam i gamahidroksibutirat (GHB). Ilegalni lijekovi ili zlorabne droge su vrlo čest uzrok otrovanja kućnih ljubimaca od kojih su psi najprijemljiviji. Otrovanje nastaje zbog slučajne ingestije, krivog doziranja, ali i zlonamjernih trovanja. Ingestija zlorabnih droga predstavlja dijagnostički, često i etički izazov veterinarima

kliničarima, a vlasnici vrlo često nisu uopće svjesni čemu je životinja bila izložena. U ovom radu opisani su toksični učinci najčešćih depresora središnjeg živčanog sustava u kontekstu veterinarske toksikologije - izvori otrovanja, toksičnost, toksikokinetika, mehanizam toksičnog djelovanja, klinički znakovi otrovanja, dijagnostika i liječenje otrovanih životinja. Cilj ovog rada je detaljan opis najčešćih lijekova koji se zlorabljuju, klinički protokol te terapija otrovanih životinja u svrhu informiranja vlasnika životinja u smislu preventivnog djelovanja i izbjegavanja rizika kontakta životinja s navedenim lijekovima.

Ključne riječi: *ilegalni lijekovi, zlorabne droge, kućni ljubimci, otrovanje, depresori SŽS-a*

Uvod

Među kućnim ljubimcima, psi su najprijemljiviji na otrovanje zlorabnim drogama, iako se slučajevi otrovanja povremeno javljaju i u mačaka, tvorova, ptica i ostalih životinja koje se drže u kućanstvima. Izlaganje ovim tvarima može biti posljedica ingestije, zlonamjernih trovanja i ostalih načina zlostavljanja

životinja (Kisseberth i Trammel, 1990.). Policijski psi su posebno izloženi opasnosti zbog moguće ingestije zlorabnih droga, a mogu doći u kontakt s velikim količinama kemikalija visoke čistoće (Dumonceaux i Beasley, 1990., Kisseberth i Trammel, 1990.). Ingestija zlorabnih droga u malih životinja predstavlja dija-

Dr. sc. Andreja PREVENDAR CRNIĆ*, dr. med. vet., redovita profesorica, (dopisni autor, e-mail: apcrnic@vef.hr), dr. sc. Jelena ŠURAN, dr. med. vet., docentica, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska, Dora JOVIĆ, dr. med. vet., Hrvatska

gnostički, a često i etički izazov za veterinare. Vlasnici životinja često nisu svjesni i ne znaju čemu je životinja bila izložena (Schwartz i Riddle, 1985., Buchta, 1988.), ali također vrlo često negiraju ingestiju zloporabnih droga (Godbold i sur., 1979., Welshman, 1986., Dumonceaux, 1995., Frazier i sur., 1998., Janczyk i sur., 2004., Volmer, 2005.). Zbog neadekvatne i nepotpune anamneze životinje se često eutanaziraju (Smith, 1988.). U dijagnostičkim laboratorijima moguće je dokazati mnoge zloporabne droge, no ti testovi su dugotrajni i skupi (Janczyk i sur., 2004.). Postoje i gotovi testovi za provjeru urina koji su dostupni u ljekarnama, na primjer za dokazivanje prisutnosti barbiturata, opioida, benzodiazepina i amfetamina, no manje su precizni u provjeri primjerice prisutnosti marihuane (Teitler, 2009.). Vrlo je važno saznati u kakvim uvjetima životinja živi, uključujući i susjedstvo te živi li u kućanstvu adolescent (Kisseberth i Trammel, 1990.).

U ovom radu opisani su učinci nekih depresora središnjeg živčanog sustava (marihuana, opioidi, "klupske" droge - flunitrazepam i GHB) u kontekstu veterinarske toksikologije. Za svaku skupinu lijekova navedena je toksičnost, toksikokinetika, mehanizam toksičnog djelovanja, klinički znaci te dijagnostika i liječenje otrovanih životinja. Cilj ovog rada je detaljan opis najčešćih lijekova koji se zloupotrebljavaju, klinički protokol i terapija otrovanih životinja u svrhu informiranja vlasnika životinja u smislu preventivnog djelovanja i izbjegavanja rizika kontakta životinja s navedenim lijekovima.

Marihuana

Marihuana (*Cannabis sativa*) se koristi preko 4000 godina zbog svojih psihotropnih učinaka (Di Marzo i De Petrocellis, 2006.). Naziv marihuana uključuje sušene, sjeckane listiće te sjeme biljke. Najvažniji aktivni sastojak je Δ^9

-tetrahidrokanabinol (THC). THC je monoterpen topljiv u mastima i prisutan u svim djelovima biljke, s najvećim koncentracijama u cvijetu i lišću (Ashton, 2001., Burrows i Tyrl, 2001.). Korištenju marihuane pristupa se različito te je u nekim zemljama dopuštena njena upotreba u medicinske svrhe. Sintetički oblici THC-a Dronabinol (Marinol®) i Nabilon (Cesamet®) koriste se za liječenje mučnine u pacijenata s rakom i imaju bolji učinak od antiemetika poput metoklopramida. Koriste se kod terapije glaukoma, multiple skleroze, kronične boli, epilepsije i psiholoških poremećaja (Di Marzo i De Petrocellis, 2006.). Proizvedena je i droga, 1-pentil-3(naftoil) indol ili JWH-018, koja iako nije strukturno slična THC-u, ima sličan učinak na kanabinoidne receptore. Psi mlađi od godinu dana su najčešća vrsta kućnih ljubimaca koji se mogu otrovati ingestijom marihuane (kolačići) (Kisseberth i Trammel, 1990., Janczyk i sur., 2004.). Podatci u literaturi navode da su u 96 % slučajeva žrtve bili psi, 3 % mačke, a 1 % ostale životinje (Donaldson, 2002.). Listovi marihuane ili cigarete od marihuane su nađene u 203 od 213 pasa nakon ingestije (Bischoff, 2012.). Marihuana u tortama i kolačićima je privlačna za pse (Jones, 1978., Godbold i sur., 1979., Janczyk i sur., 2004.). Kućni ljubimci mogu naći i druge oblike marihuane, a zabilježena je i namjerna intoksikacija malih životinja pasivnim pušenjem (Schwartz i Riddle, 1985., Buchta, 1988., Frohne i Pfänder, 2004.) ili namjernim ispuhivanjem dima u lice životinji (Janczyk i sur., 2004.).

Toksičnost

Nakon intoksikacije marihuanom bilo je prijavljeno nekoliko uginuća životinja. Najmanja toksična doza u pasa bila je 84,7 mg/kg suhih listova, što odgovara polovici čajne žličice lišća u psa teškog 30 kg (Gwaltney-Brant, 2004.). Letalna doza

marihuane je približno 1000 puta veća od one koja izaziva vidljivi učinak (Volmer, 2005.). Doza od 3-9 g marihuane/kg tjelesne težine u pasa i majmuna nije prozročila uginuće (Burrows i Tyr, 2001.). Zabilježeno je preživljavanje psa koji je ingestijom unio 26,8 g marihuane po kg tjelesne težine (Janczyk i sur., 2004.). Uginuće nakon ingestije marihuane uglavnom nastaje zbog komplikacija kada već postoji predisponirajuće medicinsko stanje (srčana disfunkcija), nego što je posljedica direktnog djelovanja kanabinoida iz marihuane (Poppenga i Gwaltney-Brant, 2011.).

Toksikokinetika

Apsorpcija inhaliranog THC-a dostiže 50 % (Burrows i Tyr, 2001., Janczyk i sur., 2004.). Apsorpcija iz probavnog sustava različita je u pasa i ljudi. Klinički znaci nakon ingestije pojavljuju se za 30-60 minuta, dok se nakon udisanja pojave za 6-12 minuta. Cirkulirajući THC se veže do 99 % na proteine plazme (Volmer, 2005.). Koncentracije u plazmi dosežu najvišu koncentraciju za 2 do 3 sata. Komponenta topljiva u mastima se brzo raspoređuje u mozak i ostala tkiva. Poluživot THC-a u plazmi je kratak zbog rapidne distribucije u tkiva. Brzo se metabolizira u jetri sustavom oksidaza (Burrows i Tyr, 2001.). 11-hidroksi- Δ^9 THC je najaktivniji (fiziološki) metabolit THC-a (Volmer, 2005.). Između 65-90 % unesenog THC-a izlučuje se nepromijenjeno ili kao konjugurani metabolit fecesom te podliježe enterohepatičkoj cirkulaciji (Kisseberth i Trammel, 1990., Ashton, 2001., Volmer, 2005.), dok se 10-25 % THC-a izlučuje nepromijenjeno, kao metaboliti i konjugati u urinu.

Mehanizam toksičnog djelovanja

CB₁ i CB₂ su kanabinodini receptori identificirani u štakora, majmuna, za-

morčica, pasa, majmuna, svinja i ljudi (Ashton, 2005.). To su transmembranski metabotropni receptori (spregnuti s G proteinima). CB₁ receptori reguliraju kognitivne funkcije te su uključeni u regulaciju emocija, motoričko dopaminergičnog signaliziranja, percepcije boli te funkcije probavnog i kardiovaskularnog sustava (Ashton, 2005., Di Marzo i De Petrocellis, 2006.). Inhibiraju cAMP i stimuliraju protein kinaze u modulaciji ionskih kanala, posebno natrijevih i kalcijevih (Ashton, 2005., Di Marzo i De Petrocellis, 2005., Janczyk i sur., 2005.), rezultat čega je inhibicija otpuštanja ekscitatornih i inhibitornih neurotransmitora. Također, aktiviraju fosfolipazu C i PI-3 kinazu. CB₂ receptori nalaze u perifernom živčanom sustavu i imunološkom sustavu, u kojima imaju ulogu u regulaciji upale i boli (Di Marzo i De Petrocellis, 2005.).

Klinički znaci otrovanja

Intoksikacija pasa je slična onoj u ljudi (Dumonceaux i Beasley, 1990., Dumonceaux, 1995.). Znaci se pojavljuju 30-60 minuta nakon ingestije, a uključuju: depresiju, ataksiju, midrijazu, dezorjentiranost, smetnje u ponašanju, hiperesteziju, tahikardiju, hipotenziju te rijetko tremor i napadaje. Ingestija može prouzročiti blage probavne poremećaje, moguća je pojava hipotermije, a rjeđe i hipertermije, bradikardije, neuobičajenog glasanja, kompulzivnog jedenja te hipersalivacije. Opisan je slučaj atopičnog dermatitisa u psa koji je živio u kućanstvu gdje se uzgajala *C. sativa* (Evans, 1989.).

Dijagnostika i liječenje

Dijagnoza se postavlja na temelju iskaza vlasnika te na temelju pozitivnih rezultata dijagnostičkih pretraga ukoliko su sadržaj želuca i urin poslani na analizu. Testovi koji se koriste za dokazivanje THC-a, uključuju primjenu

kitova i ograničene su uporabe, jer je moguće da se metaboliti koje takvi testovi detektiraju ne izlučuju u dovoljnim količinama da bi ih test identificirao, a mogući su i lažno pozitivni rezultati. Zbog toga su manje pouzdani od drugih metoda za dokazivanje THC-a (Teitler, 2009.). THC je moguće dokazati u krvi i krvnoj plazmi metodom tankoslojne kromatografije (TLC) ili plinske kromatografije (GC) s masenom spektrofotometrijom (MS). Prognoza za male životinje izložene marihuani je dobra uz pravodobno postupanje, odnosno liječenje. Janczyk i sur. (2004.) opisali su 213 slučajeva otrovanja sa stopostotnim preživljavanjem. Oporavak ovisi o dozi i načinu kojem je životinja bila izložena, a većina životinja izložena malim dozama u dimu oporavi se za nekoliko sati, no nakon ingestije većih doza pokazuju kliničke znakove tijekom nekoliko dana (Kisseberth i Trammel, 1990., Dumonceaux, 1995., Burorows i Tyrl, 2001., Volmer, 2005.).

Terapija uključuje dekontaminaciju (poticanje povraćanja), potpurnu i simptomatsku terapiju. Aktivni ugljen i laksansi pomažu u prevenciji apsorpcije, enterohepatičke cirkulacije te trajanju kliničkih znakova. Kontraindicirani su kod depresije središnjeg živčanog sustava (Dumonceaux i Beasley, 1990., Dumonceaux, 1995.). Da bi se izbjegle slučajne ozljede zbog rezidualne ataksije životinju se treba nadgledati najmanje 5 dana nakon ingestije te pratiti rad srca, tjelesnu temperaturu i disanje.

Izraženu nadraženost ŽS-a može se tretirati diazepamom. THC je izazivao topljiv u mastima te se intravenska infuzija lipida može dati kako bi se umanjili klinički znaci otrovanja THC-om u pasa (Bischoff, 2012.).

Opiodi

Opij je osušeni mliječni sok biljke *Papaver somniferum* (mak). Spojevi koji

su izolirani iz opija nazvani su opijati. Prašak opijuma sastoji se od 75 % inertnih sastojaka, 10 % morfija - glavnog aktivnog alkaloida, 0,5 % kodeina te trećeg, važnog alkaloida dimetil-morfija ili tebaina koji djeluje kao konvulzant (Branson i Gross, 2001.). Naziv „opiod“ odnosi se na lijekove koji imaju učinak sličan učinku morfina, a koji se može poništiti ili neutralizirati naloksonom. U ovu skupinu ubrajamo i mnoge lijekove čija je struktura različita od one morfina, poput nekih neuropeptida i sintetičkih analoga morfina (Mimica Matanović, 2014.). Fentanil je osamdeset puta potentniji od morfija (Branson i Gross, 2001.), a nalazi se u oblicima paraenteralnih otopina ili oblicima za transmukozalnu (oralni štapići) i transdermalnu primjenu (flasteri). Uz to što se koriste kao analgetici, opiodi se često zloupotrebljavaju zbog razvoja ovisnosti i psihoaktivnih učinaka. Heroin je jedan od najzloupotrebljivijih opioda kojem se povećava uporaba zbog relativno niže cijene u usporedbi s ostalim opiodima na recept (Dumonceaux, 1995., Anonymous, 2011.). Izvori otrovanja za životinje su ingestija vlasnikovih lijekova, vlastitih ili odbačenih fentanilskih flastera.

Toksičnost

Letalna parenteralna doza morfija u pasa je između 110-210 mg/kg (Kisseberth i Trammel, 1990., Branson, 2001., Volmer, 2005.). Minimalna letalna doza za subkutanu (s.c.) injekciju morfija u mačaka je 40 miligrama po kilogramu, a pasa 25 mg/kg. Doza heroina od 0,20 mg/kg s.c. izaziva sedaciju, sporo i neučinkovito disanje, a dok doza od 0,58 mg/kg prouzroči dugotrajan učinak te agresivno ponašanje u trajanju od osam sati (Garrett i Gürkan, 1980.). Minimalna peroralna letalna doza u mačaka je 20 mg/kg.

Toksikokinetika

Opioidi su slabe kiseline i njihova asorpcija se u najvećem opsegu odvija u tankom crijevu, no i nakon potkožne aplikacije je apsorpcija brza (Branson i Gross, 2001.). Mogu se vrlo dobro apsorbirati transmukozno, što je slučaj kod životinja koje su se otrovale žvakanjem fentanilskih flastera. Distribucija je različita; heroin je više topljiv u mastima te bolje prolazi krvno-moždanu barijeru u usporedbi s morfijem (Garrett i Gürkan, 1980.). Opioidi se raspodjeljuju u skeletnu mišićnu, bubregu, jetru, crijeva, pluća, slezenu, mozak i placentu (Kisseberth i Trammel, 1990.).

Kod opioida je značajan učinak eliminacije prvog prolaska kroz jetru na bioraspoloživost. U prvoj fazi metabolizma se hidroliziraju, oksidiraju i N-dealkiliraju. 50 % morfija konjugira se do glukuronida u većine vrsta, a iznimka su mačke kod kojih se smatra da su osjetljivije na opioide, jer imaju manjak glukuronil-S-transferaze (Volmer, 2005.). Heroin se metabolizira u jetri i ostalim tkivima te je klirens brži nego kod morfija (Bischoff, 2012.). Opioidi se najvećim dijelom izlučuju urinom. Inicijalno poluvrijeme eliminacije heroina kod pasa je osam minuta, no terminalno je osamdeset minuta zbog preraspodjele u tkivima (Garrett i Gürkan, 1980.).

Mehanizam toksičnog djelovanja

Glavni opioidni receptori, čiji su agonisti endogeni endorfini i egzogeni

opioidi, su μ (μ), delta (δ) i kapa (κ) receptori (Branson i Gross, 2001.). Riječ je o receptorima koji se sprežu s G-proteinima.

Nalaze u SŽS-u, autonomnom živčanom sustavu, probavnom sustavu, srcu, bubrezima, gušterači, nadbubrežnim žlijezdama, sjemenovodu, limfocitima i adipocitima (Volmer, 2005.). U SŽS-u se nalaze u amigdali, frontalnom korteksu u pasa, majmuna i ljudi gdje je njihova stimulacija povezana s depresijom SŽS-a (Branson i Gross, 2001.). Aktivacija u mačke, svinje, koze, ovce i konja može djelovati na dopaminergičnu i noradrenergičnu neurotransmisiju te prouzročiti ekscitaciju (Bischoff, 2012.). Aktivacija opioidnih centara u kemoreceptorskoj okidačkoj zoni četvrte moždane komore prouzroči povraćanje. Uz to, opioidi prouzročuju supresiju refleksa kašlja, djeluju na centar za disanje inicijalno povećavajući frekvenciju disanja, zatim smanjujući zbog depresije SŽS-a te smanjuju pokretljivost probavnog sustava.

Opioidni lijekovi su agonisti, parcijalni agonisti ili antagonisti opioidnih receptora. Morfij i srodni lijekovi su agonisti μ receptora, a nalokson je antagonist s afinitetom prema μ receptorima i manjim afinitetom za δ receptore (Volmer, 2005.).

Klinički znaci otrovanja

Klinički znaci su slični u pasa i ljudi, a uključuju ekscitaciju, ubrzano disanje, pospanost, smanjenu percepciju bola, hipersalivaciju, povraćanje, uriniranje i defekaciju. Ovisno o dobi (novorođenčad

Tabela 1. Prikaz opioidnih receptora i njihovih funkcija [Bischoff, 2012.].

Receptor	Funkcija
Mi (μ)- endogeni encefalini	μ_1 -supraspinalna analgezija; μ_2 -spinalna analgezija, supresija disanja, zaustavljanje pokretljivosti probavnog sustava
Delta (δ)	Spinalna analgezija, više selektivni
Kapa (κ)	Spinalna i supraspinalna analgezija, sedacija, disforija

ima nekompletno razvijenu krvno-moždanu barijeru), vrsti životinje te vrsti opioida. U pasa se razvija stupor ili koma s hipotermijom, hipotenzijom te uginuće (Kisseberth i Trammel, 1990., Dumonceaux, 1995., Branson i Gross, 2001., Volmer, 2005.). Hipersalivacija i poteškoće s disanjem mogu biti prisutne do osam sati (Garrett i Gürkan, 1980.). U mačaka je prisutna ekscitacija, agresija, nesanica, i hipertermija. One su izuzetno otporne na učinke opioida na povraćanje (Bischoff, 2012.).

Dijagnostika i liječenje

Dijagnoza se postavlja na temelju iskaza vlasnika, kliničke slike te rezultata testiranja urina ili plazme. Testovi pokazuju različite rezultate u urinu pasa (Teitler, 2009.).

Postupak s životinjom započinje dekontaminacijom probavnog sustava koja se mora provesti nekoliko sati nakon ingestije zbog smanjene pokretljivosti probavnog sustava, zatim slijede potporna i simptomatska terapija te primjena opioidnih antagonistata. Kod ingestije većih doza indicirano je ispiranje želuca, a povraćanje se potiče ukoliko ne postoje kontraindikacije. Vrlo je važno nadziranje funkcije disanja, jer je disfunkcija disanja najčešći uzrok uginuća životinja. Napadaje treba kontrolirati s diazepamom. Najčešći izbor antagonista je nalokson koji se aplicira u dozi od 0,01-0,02 mg/kg parenteralno. Ako nema poboljšanja nakon apliciranih 10 mg izgledno je da životinja neće reagirati ni na veće doze (Bischoff, 2012.).

Ostali depresori središnjeg živčanog sustava – “Klupske” droge

„Klupske” droge se često zloupotrebjavaju za sedaciju potencijalnih žrtvi pa su zabilježeni i slučajevi zloupotrebe na

psima čuvarima (Bischoff, 2012.). Najčešće su korišteni flunitrazepam i gamahidroksibutirat (GHB). Flunitrazepam spada u skupinu benzodiazepina, lijekova koji se u humanoj i veterinarskoj medicini koriste kao sedativi, anksiolitici i antikonvulzivi (Volmer, 2005.). Vrlo lako mogu izazvati ovisnost, posebice među psihički oboljelim osobama (Longo i Johnson, 2000.). Izvor otrovanja za male životinje je najčešće putem ingestije lijeka koji je propisan receptom.

Flunitrazepam

Vrlo potentan flunitrazepam (Rohypnol®) spada u zlorabne droge, poznatiji je pod nazivom “droga za silovanje” te se prodaje u tabletama “Roche 1” i “Roche 2” koje se mogu smrvti, insuflirati ili rastopiti u piću namijenjenom potencijalnim žrtvama (Smith i sur., 2002., Anonymous, 2011.) Radi prepoznatljivosti ove tablete za plave boje, kako bi se smanjio potencijal za njihovu zlorabu (Smith i sur., 2002., Rimsza i Moses, 2005.). Dostupan je u više od 60 zemalja. Flunitrazepam je dostupan i u obliku za parenteralnu primjenu. Lipofilna je molekula koja se široko i brzo raspodjeljuje u mozak, jetru i slezenu, a sporije u mjesta s manjom perfuzijom tkiva kao što su masno tkivo i mišići (Farrell i Roberts, 1998.). Veže se za proteine plazme te se metabolizira u jetri glukuronidacijom, a izlučuje urinom (Volmer, 2005.). Djeluje na GABA receptore, uzrokujući inhibiciju SŽS-a i depresiju središnjeg živčanog sustava. Životinje nakon ingestije moraju biti stavljene pod strogi nadzor zbog depresije središnjeg živčanog sustava i disanja, promjena u srčanom ritmu te fluktuacije tjelesne temperature. Prisutnost flunitrazepama se može dokazati u urinu pomoću testnih trakica, ali budući da su koncentracije u urinu prilično niske, on bi se trebao prikupiti što prije nakon ingestije (Bischoff, 2012.).

Ako nema depresije SŽS-a mogu se dati emetici i nakon njih aktivni ugljen za sprječavanje daljnje apsorpcije. Kod depresije SŽS-a radi se ispiranje želuca.

GHB

Gama hidroksibutirat (GHB) je "klupska" droga koja se povezuje s drogama za silovanje. Ova tvar je derivat GABA-e, te je prisutna u organizmu i u fiziološkim uvjetima (Bischoff, 2012.). Sintetski GHB se često proizvodi u ilegalnim laboratorijima. Bio je dostupan kao dodatak prehrani za bodibildere, a trenutno se koristi za liječenje narkolepsije (Bischoff, 2012.). Industrijska otapala γ -butirolakton (GBL) i 1,4-butanediol (BD) su metabolizirani do GHB, a BD se može naći u tinti za printere te se prodaje kao dodatak prehrani u dućanima sa zdravom hranom (Smith i sur., 2002., McDonough i sur., 2004., Anonymous, 2011.).

GHB je najčešće prodavan kao prozirna tekućina u malim bočicama te se dodaje u flaširanu vodu (Smith i sur., 2002., Rimsza i Moses, 2005.). GHB receptori prisutni su u hipokampusu, korteksu i ostalim područjima mozga (McDonough i sur., 2004.). Djeluje u regulaciji ciklusa spavanja, tjelesne temperature, pamćenja, metabolizma glukoze te razine dopamina (Smith i sur., 2002.). GHB se može opet prevesti u GABA-u (Bischoff, 2012.). LD₅₀ kod glodavaca i zečeva iznosi oko 2 g/kg. GHB se brzo apsorbira u probavnom sustavu, iznimno je topljiv u mastima te prolazi krvno-moždanu barijeru. Metabolizira se do ugljičnog dioksida (CO₂), iako se 2-4 % dane doze može izlučiti urinom (Smith i sur., 2002., Gable, 2004.). Poluvrijeme eliminacije ovisi o dozi.

Klinički znaci se javljaju pola sata nakon izloženosti, a manifestiraju se kao euforija, smanjenje anksioznosti te pospanost. Depresija SŽS-a napreduje do gubitka motoričke funkcije, nesvijesti

te depresije disanja (Smith i sur., 2002., McDonough i sur., 2004., Rimsza i Moses, 2005.). Napadaji, bradikardija i hipotermija su opisani u skoro trećine izloženih pacijenata (Bischoff, 2012.).

Dijagnostika je otežana kao i interpretacija rezultata jer se brzo metabolizira i fiziološki se nalazi u tijelu (Bischoff, 2012.). Liječenje uključuje dekontaminaciju, ispiranje želuca, aktivni ugljen, a emetici su kontraindicirani zbog depresije SŽS-a. Pacijenti koji izgledaju stabilno moraju se pratiti najmanje osam sati (Smith i sur., 2002.).

Literatura

1. Anon. (2011): Street drug: A drug identification Guide. Publisher group, LLC, Long Lake, MN.
2. ASHTON, C. H. (2001): Pharmacology and effects of cannabis: A brief review. *British J. Psychiatry.* 178, 101-186.
3. BISCHOFF, K. (2012): Toxicity of drugs of abuse, In: Gupta, R. C.: *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*, 2nd ed., Chapter 29. Elsevier, New York (469-489).
4. BRANSON, K. R. (2001): Injectable anesthetics. In: Adams, R.: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 8th ed. Iowa State University Press, Ames, Iowa (213-217).
5. BRANSON, K. R. and M. E. GROSS (2001): Opioid agonists and antagonists. In: Adams, R.: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 8th ed. Iowa State University Press, Ames, Iowa (213-267).
6. BUCHTA, R. (1988): Deliberate intoxication of young children and pets with drugs: a survey of an adolescent population in private practice. *Am. J. D. C.* 142, 701-702.
7. BURROWS, G. E. and R. J. TYLER (2001): Toxic plants of North America. Iowa State University Press, Ames, I. A. (316-319).
8. DI MARZO, V. and L. DE PETROCELLIS (2006): Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. *Ann. Rev. Med.* 57, 171-172.
9. DONALDSON, C. W. (2002): Marijuana exposure in animals. *Vet. Med.* 97, 437-439.
10. DUMONCEAUX, G. A. and V. R. BEASLEY (1990): Emergency treatment for police dogs used for illicit drug detection. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 197, 185-187.
11. DUMONCEAUX, G. A. (1995): Illicit drug intoxication in dogs. In: Kirk, R. W.: *Current Veterinary Therapy XII* ed. Saunders, Philadelphia (250-252).
12. EVANS, A. G. (1989): Allergic inhalant dermatitis attributed to marijuana exposure in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 195, 1588-1590.

13. FARRELL, S. E. and J. R. ROBERTS (1998): Benzodiazepines. In: Haddad, L. M., M. W. Shannon and J. F. Winchester: Clinical management of poisoning and drug overdose Ed 3. Saunders, Philadelphia, USA.
14. FRAZIER, K., B. COLVIN and G. HULLINGER (1998): Postmortem diagnosis of accidental cocaine intoxication in a dog. *Vet. Human Toxicol.* 40, 154-155.
15. FROHNE, D. and H. J. PFANDER (2004): Poisonous plants, Timber Press Inc., Portland, 2nd ed. (118-119), (239-241).
16. GABLE, R. S. (2004): Acute toxic effects of club drugs. *J. Psychoactive Drugs.* 36, 303-313.
17. GARRETT, E. R. and T. GÜRKAN (1980): Pharmacokinetics of morphine and its surrogates IV: Pharmacokinetics of heroin and its derived metabolites in dogs. *J. Pharmaceut. Sci.* 69, 1116-1134.
18. GODBOLD, J. C., J. HAWKINS and M. G. WOODWARD (1979): Acute oral marijuana poisoning in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 175, 1101-1102.
19. GWALTNEY-BRANT, S. (2004): Ataxia and depression in a newfoundland dog. *NAVC Clinician's Brief* 2, 29-30.
20. JANCZYK, P., C. W. DONALDSON and S. GWALTNEY (2004): Two hundred and thirteen cases of marijuana toxicosis in dogs. *Vet. Hum. Toxicol.* 46, 19-21.
21. JONES, D. L. (1978): A case of canine cannabis ingestion. *New Zealand Vet. J.* 26, 135-136.
22. KISSEBERTH, W. C. and H. L. TRAMMEL (1990): Illicit and abused drugs. *Vet. Clin. Am. Small Anim. Pract.* 20, 405-418.
23. LONGO, L. P. and B. JOHNSON (2000): Addiction: Part 1: Benzodiazepines-Side Effects, abuse risk and alternatives. *Am. Fam. Physician.* 61, 2121-2128.
24. MCDONOUGH, M., N. KENNEDY, A. GLASPE and J. BEARN (2004): Clinical features and management of gamma- hydroxybutyrate (GHB) withdrawal: A Review: *Drug Alcohol Depend.* 75, 3-9.
25. MIMICA MATANOVIĆ, S. (2014): Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. *Medicus*, 23 (1 Fenomen boli), 31-46.
26. POPPENGA, R. H. and S. GWALTNEY-BRANT (2011): Drugs of abuse. In: Poppenga, R. H., S. Gwaltney-Brant: *Small Animal Toxicology Essentials 1st ed.* John Wiley & Sons, Ames, Iowa (221-229).
27. RIMSZA, M. E. and K. S. MOSES (2005): Substance abuse on the college campus. *Pediatr. Clin. North. Am.* 52, 307-319.
28. SCHWARTZ, R. H. and M. RIDDLE (1985): Marijuana intoxications in pets. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 187, p. 206.
29. SMITH, R. A. (1988): Coma in a ferret after ingestion of cannabis. *Vet. Hum. Toxicol.* 31, p. 262.
30. SMITH, K. M., K. L. KARVUBE and F. ROMANELLI (2002): Club drugs: methylenedioxymethamphetamine, flunitrazepam, ketamine HCL, and γ -hydroxybutyrate. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 59, 1067-1076.
31. TEITLER, J. B. (2009): Evaluation of a human on-site urine multidrug test for emergency use with dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 45, pp. 59-66.
32. VOLMER, P. A. (2005): "Recreational drugs" In: Peterson, M. E., P. Talcot: *A. Small Animal Toxicology 2nd ed.* Saunders, Philadelphia (273-311).
33. WELSHMAN, M. D. (1986): Doped Doberman. *Vet. Rec.* 119, p. 512.

Pet poisoning with addictive agents - central nervous system depressants

Andreja PREVENDAR CRNIĆ, DVM, PhD, Full Professor, Jelena ŠURAN, DVM, PhD, Assistant Professor, Faculty of Veterinary Medicine, Zagreb, Croatia, Dora JOVIĆ, DVM, Croatia

Following previous work in which we described poisoning with food and food additives: chocolate, coffee, grapes, macadamia nuts, onions and garlic, xylitol and salt this paper described the poisoning with the most common central nervous system depressants (marijuana, barbiturates, opioids, "club" drugs-flunitrazepam and Gamma hydroxybutyrate (GHB)). Exposure to illegal drugs is very common cause of companion animal poisoning, of which dogs are the most susceptible. The poisoning is due to accidental ingestion, wrong dosage, but also malicious poisoning. Illegal drug ingestion presents both diagnostic and ethical challenge to the clinician and pet

owners may not be aware of what the animal was exposed to. This work describes the most common central nervous system depressants in context of veterinary toxicology - sources of poisoning, toxicity, toxicokinetic, mechanism of action-clinical signs of poisoning, diagnostics and treatment of poisoned animals. The aim of this thesis is a detailed description of the most commonly used drugs, clinical protocol and treatment of poisoned animals in order to raise awareness for animal owners in terms of preventive action and avoiding the risk of animal contact with these drugs.

Key words: *illegal drugs; pets; poisoning; depressants*