



# Неожиданный эффект

## Отравление лекарственными средствами

Калашникова Ольга,  
терапевт, токсиколог  
ВКНТИТ доктора Сотникова  
2018

# Ятрогения

*Покалечились = пока лечились*



- Любые нежелательные или неблагоприятные последствия профилактических, диагностических и лечебных вмешательств, которые приводят к нарушениям функций организма, называют **ятрогией**.

- Судороги, атаксия, угнетение или возбуждение – неврологические симптомы, довольно часто вызываемые препаратами, рутинно применяемыми в ветеринарной практике.

- Зачастую врач не предупреждает владельца о возможных последствиях приема лекарственного средства, а иногда и сам не подозревает о них.





Когда нужен не  
невролог, а токсиколог.

Прямое воздействие на ЦНС  
привычных препаратов

Прямое воздействие на ЦНС

# Макроциклические лактоны. Ивермектин, авермектины и милбемицины.



- Одни из самых популярных противопаразитарных препаратов. Низкая токсичность для млекопитающих, благодаря гематоэнцефалическому барьеру.
- Чаще всего проблема возникает у собак с множественной лекарственной резистентностью (MDR1), при нарушении инструкции или в результате шока из-за массовой гибели микрофилярий.
- Симптомы: атаксия, дезориентация, брадикардия, мидриаз, гиперсаливация, в тяжелых случаях сопор и кома. Временная слепота может появиться из-за отека сетчатки. У кошек: парадоксальное возбуждение, дрожь, парезы конечностей, снижение или отсутствие глазных рефлексов и слепота.



Лечение поддерживающее и симптоматическое:

- ✓ Смывание препарата с кожи
- ✓ Противосудоржные препараты
- ✓ Инфузионная терапия
- ✓ Форсированный диурез

Прямое воздействие на ЦНС

# Пиретрины и пиретроиды



- Входят в состав различных препаратов от наружных паразитов (шампуни, капли на холку).
- Могут оказывать токсическое действие на млекопитающих при передозировке или при применении кошкам препаратов, предназначенных для собак. У кошек – повышенная чувствительность.
- Симптомы: гиперсаливация, тремор, мышечные фасцикуляции, судороги, гиперэстезия, гипертермия, атаксия, мидриаз и временная слепота.



Лечение:

- ✓ Очищение кожи
- ✓ Противосудорожные (диазепам)
- ✓ При треморе – пропофол
- ✓ При слюнотечении – атропин
- ✓ Инфузионная терапия

# Прямое воздействие на ЦНС

## Амитраз



- Входит в состав ошейников и инсектоакарицидных средств для наружного употребления.
- Отравление возникает при попадании внутрь, передозировке или при обработке пожилых, ослабленным или больных диабетом собак. Не рекомендовано применение амитраза чихуахуа и другим той-породам.
- Симптомы развиваются остро через 2-6 часов после отравления и продолжаются до 72 часов. Опосредованы влиянием амитраза на адренорецепторы: седация, атаксия, угнетение ЦНС, брадикардия, гипотония, гипергликемия. У кошек также отмечено угнетение дыхания, гипотермия, удлинение интервала QT, аритмии.
- Лабораторно: гипергликемия, повышение трансаминаз печени.



### Лечение:

- ✓ Деконтаминация
- ✓ Антидоты:
  - Атипамизол 750 мкг/м<sup>3</sup> в/в или 1000 мкг/м<sup>3</sup> в/м
  - Йохимбин 0,11 мг/кг в/в или 0,25-0,5 мг/кг п/к или в/м

Прямое воздействие на ЦНС

# Левамизол

- Препарат с узким терапевтическим индексом и множеством возможных побочных и токсических эффектов.
- Это негативные эффекты стимуляции никотиновых рецепторов ацетилхолина и последующее уменьшение порога судорог, паралич дыхательных мышц и асфиксия, отек легких, брадикардия, миоз. Смерть может наступить через час после отравления.
- Лабораторные исследования выявили уменьшение количества эритроцитов, гематокрита, гемоглобина, повышение активности печеночных ферментов и уровня мочевины в сыворотке крови, а также метаболический алкалоз.



## Лечение:

- Атропин 0,04 мг/кг вв, вм или пк
- Кислород, ИВЛ
- Контроль красной крови, при необходимости переливание эритроцитарной массы
- Симптоматическое лечение

# Прямое воздействие на ЦНС

## Метронидазол

- Часто применяется при протозойных или инфекционных поражениях ЖКТ.
- Препарат имеет много побочных эффектов, в их числе анорексия, тошнота, рвота и диарея, неврологические симптомы (поражение мозжечка и вестибулярная дисфункция), а также оказывает токсическое действие на печень. При передозировке - мидриаз, дефицит проприоцепции, ригидность или судороги
- Симптомы могут появиться при острой передозировке, а также во время длительного лечения в терапевтических дозах. Нейротоксичность проявляется при дозах 60 мг/кг/день у собак и 58 мг/кг/день у кошек.
- Нейротоксичность установлена для собак, кошек и человека, но механизм токсического действия остается неясным.



Лечение симптоматическое и поддерживающее:

- ✓ Диазепам при судорогах
- ✓ Инфузии
- ✓ АЦЦ, гептрал, силибимин при гепатотоксичности

Восстановление в течение 14 дней.



# Прямое воздействие на ЦНС

## Аминогликозиды



- Антибиотики, группы аминогликозидов (стрептомицин, дигидрострептомицин, неомицин, канамицин, гентамицин) могут блокировать освобождение пресинаптического ацетилхолина. Препараты вызывают дегенеративные изменения вестибулярного и слухового анализаторов и повреждение почек.
- Симптомы: судороги, атаксия, мышечная слабость, остановка дыхания, при ототоксичности глухота, острая почечная недостаточность при поражении почек
- Лабораторно: протеинурия, уменьшение плотности мочи, позже повышение мочевины и креатинина крови, рост трансаминаз.
- Применение АЦЦ снижает риск осложнений от аминогликозидов.

### Dosage Modifications of Aminoglycosides in Renal Failure

Increase in Normal Serum or Plasma Creatinine (mg/dL)	Dose and Dosage Interval
<1	Full dose at usual dosage interval
2-fold increase	Full dose at usual dosage interval or increased to 50% plus usual dosing interval (eg, 36 hr)
3- to 4-fold increase	Full dose, doubling usual dosage interval
>4-fold increase	Aminoglycosides contraindicated

# Прямое воздействие на ЦНС

## АМИНОГЛИКОЗИДЫ

### Dosages of Aminoglycosides

Aminoglycoside	Dosage, Route, and Frequency
Gentamicin	6–12 mg/kg/day, IM or SC
Kanamycin	25–30 mg/kg/day, IM or SC
Streptomycin/dihydrostreptomycin	15–25 mg/kg/day, IM or SC
Amikacin	15–22 mg/kg/day, IM or SC
Netilmicin	6–12 mg/kg/day, IM or SC
Neomycin	15 mg/kg, PO, once to twice daily



- Для снижения риска токсичности терапевтические дозы аминогликозидов не следует давать дольше недели, и их следует применять осторожно у животных с нарушением функции почек.
- Гентамицин для кошек в два раза токсичнее, чем стрептомицин или дигидрострептомицин.
- Неомицин более токсичен, чем канамицин, гентамицин и стрептомицин для кошек и собак.
- Амикацин вызывает повреждение почек у собак, аналогичных другим аминогликозидам.

# Прямое воздействие на ЦНС

## Полимиксины



- Из-за токсичности препараты **полимексина** используются местно (отиты) или перорально при ЖКТ инфекциях и эндотоксикозах. При таком виде применения не оказывают системного воздействия.
- Нейротоксичны и нефротоксичны при системном применении в антимикробных дозах. Может вызывать блокаду на уровне нейромышечного соединения или усиливать имеющиеся неврологические нарушения. Симптомы – мышечная слабость, угнетение дыхания.
- Применяется парентерально в случаях системных инфекций, нечувствительных к другим препаратам.



# Прямое воздействие на ЦНС

## Клиндамицин



To treat...	Recommended dosage
Infected wounds, abscesses & dental infections	2.5 – 15 mg/lb twice daily for up to 28 days.
Staphylococcal dermatitis	5 mg/lb once daily for 7 – 28 days.
Osteomyelitis	5 mg/lb twice per day for 28 days.
Toxoplasmosis	5.6 mg/lb every 12 hours for 28 days.

- **Клиндамицин** – антибиотик широкого спектра действия, активно применяется для лечения токсоплазмоза и неоспороза.
- Широкая терапевтическая широта, снижает риск передозировки.
- При заболевании почек и печени повышается риск нейротоксичности, возможно развитие ЖКТ кровотечения, воспаления желчного пузыря и даже некроза его стенки.
- Проникает через гематоэнцефалический барьер, может нарушать нейромышечную передачу или усилить имеющиеся неврологические нарушения.



Прямое воздействие на ЦНС

## Изониазид

- Статистика: за 10 лет в ASPCA (Animal Poison Control Center) поступило 170 сообщений об отравлении изониазидом. **98%** пострадавших были **собаками**, 2% - кошками. 10% животных погибло.
- **ЛД50** изониазида для собак = **50 мг\кг**. Другие виды не имеют проблем с ацетилированием препарата и переносят его более высокие дозы.
- Период полураспада препарата 4 часа. Может увеличиваться при значительной передозировке.

Прямое воздействие на ЦНС

# Изониазид

## Механизм действия

- Изониазид истощает запасы пиридоксина в центральной нервной системе, который необходим для активности декарбоксилазы глутаминовой кислоты.
- Он также снижает уровень тормозного нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты в пределах головного мозга.
- Метаболизируется в печени и экскретируется через мочу. У собак отсутствует возможность ацетилировать этот препарат, что уменьшает терапевтический индекс и увеличивает риск отравления.



Отравление изониазидом поражает большое количество собак, поскольку связано с преднамеренным разбрасыванием лакомств с препаратом.

Прямое воздействие на ЦНС

# Изониазид



## Клиническая картина:

- Поражение ЦНС: атаксия, судороги, кома, смерть.
- Поражение ЖКТ: гиперсаливация, рвота, диарея
- Метаболический ацидоз
- Гипертермия, вторичная к судорогам
- Поражение миокарда, вторичное поражение почек, токсическое поражение печени

## Лабораторная диагностика:

- Гемоконцентрация
- Метаболический ацидоз
- Гипогликемия (от затяжных приступов или на фоне поражения печени)
- Миоглобинурия (после генерализованных судорог)
- Повышение печеночных ферментов (например, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы). Следует сдать контрольный анализ через 3-5 дней после отравления для коррекции токсического гепатита.
- Азотемия

# Дифференциальная диагностика при остром развитии судорог



Отравления другими токсинами	Лекарства	Инфекции	Другое
этиленгликоль, ксилит, ФОС или карбоматы, метальдегид, стрихнин, фенилпропанола мин, метилксантин, растения (брунфельсия, саговая пальма)	амфетамины, антидепрессанты, ибупрофен, фенилбутазон, метронидазол	чума плотоядных, бешенство	новообразования, менингоэнцефалит, гидроцефалия, гипогликемия любой этиологии



# Лечение



## MEDICATIONS USED TO TREAT ISONIAZID TOXICOSIS IN DOGS AND CATS<sup>1,4,5</sup>

Drug	Use	Dose
<b>Pyridoxine hydrochloride 100 mg/mL**</b>	<b>Antidote</b>	<b>71 mg/kg diluted in IV fluids to 5%–10%; administer via slow IV over 30–60 min</b>
Activated charcoal	Minimizes absorption from the GI tract	1–5 g/kg PO once
Diazepam	Anticonvulsant	0.25–0.5 mg/kg IV as needed***
Dolasetron	Antiemetic	0.6–1 mg/kg IV or SC twice a day
Levetiracetam	Anticonvulsant	20–60 mg/kg IV 3 times a day or as needed***
Maropitant	Antiemetic	1 mg/kg SC once a day
Midazolam	Anticonvulsant	0.25–0.5 mg/kg IV as needed***
Ondansetron	Antiemetic	0.6–1 mg/kg IV or SC twice a day
Phenobarbital	Anticonvulsant	4–20 mg/kg IV as needed***

\*\*Available at human hospitals and some veterinary distributors; B complex has only 2 mg/mL of pyridoxine.

\*\*\*As needed = each time a patient seizures, or until the loading dose is complete

# Изониазид. Лечение



- Дезактивация яда не эффективна – признаки появляются стремительно, уже через 30 минут – 2 часа после отравления.
- При наличии нарушений работы ЦНС **категорически запрещено провоцировать рвоту** из-за риска развития аспирационной пневмонии. Лучше провести **промывание желудка**.
- **Антидот – пиридоксин (В6), антагонист изониазида.**  
Дозировка мг антидота на мг проглоченного изониазида, если количество неизвестно 71 мг\кг разведенного в 10 раз пиридоксина внутривенно за 30-60 минут.
- **Противосудорожная терапия** до введения антидота, затем **инфузия кристаллоидов** для устранения повреждения почек, контроль уровня глюкозы крови.

# Прямое воздействие на ЦНС

## Антидепрессанты



- **Симптомы общие для всех групп антидепрессантов:** нарушения сердечного ритма, возбуждение или вялость, спутанность сознания, кома, угнетение дыхания, неспособность к мочеиспусканию, синеватый оттенок кожи и слизистых оболочек, запор или диарея, сухость во рту, рвота, выраженная гипотермия или лихорадка, дискоординация, приступы резких мышечных сокращений, расширенные зрачки, нистагм, гипертензия или гипотензия.
- Небольшая передозировка **СИОЗС** обычно вызывает седативный эффект и заторможенность. Значительная передозировка может вызвать гиперсаливацию, возбуждение, атаксию, тремор и судороги. **Серотониновый синдром** чаще наблюдается у собак. Характеризуется расстройством желудка, дезориентацией, возбуждением, вокализацией, ригидностью мышц, усилением рефлексов, тремором, судорогами, гипертермией и временной слепотой.
- **Циклические антидепрессанты:** более глубокий кардиотоксический эффект, брадикардия, гипотония, аритмия. Сердечная недостаточность и коллапс - основные причины смерти после отравления. Характерна сыпь (крапивница), отек языка и отек легких.
- **Ингибиторы моноаминоксидазы:** аритмия, тахикардия, гипотензия или гипертензия, лихорадка, угнетение дыхания, кома.

# Прямое воздействие на ЦНС

## Антидепрессанты



### Распространённые рецептурные антидепрессанты

с дозами токсичности для собак

Generic name	Trade name	Drug class	Minimum canine toxic dose
Fluoxetine	Prozac, Reconcile	SSRI	1 mg/kg
Sertraline	Zoloft	SSRI	10–20 mg/kg
Venlafaxine	Effexor	SSNRI	1 mg/kg
Paroxetine	Paxil	SSRI	1mg/kg
Bupropion	Wellbutrin, Zyban	Monocyclic	10 mg/k
Clomipramine	Clomicalm	Tricyclic	12 mg/kg

- Кошки, в целом, более чувствительны к воздействию антидепрессантов, требуют более низких терапевтических доз и проявляют более низкие диапазоны токсичности.
- Особенно это касается клопирамина, так как кошки могут развивать седацию, мидриаз и невозможность мочеиспускания в терапевтических дозах (0,25–1 мг/кг).
- Аналогичная чувствительность наблюдается и у флюоксетина - кошачий LD50 вдвое меньше, чем у собак (1,22 мг/кг у собак, 50 мг/кг у кошек).

Прямое воздействие на ЦНС

# Антидепрессанты. Лечение



- В отсутствие серотонинового синдрома - бензодиазепины.
- При серотониновом синдроме бензодиазепины могут усиливать неврологическое расстройство, лучше применять барбитураты.
- Ципрогептадин - уменьшает тяжесть токсикоза, перорально или ректально каждые 6-8-12 часов собакам 1,1 мг\кг, кошкам 2-4 мг\кошку.
- Натрия бикарбонат - нейтрализует блокирующее действие антидепрессантов на натриевый канал и способствует нормализации комплекса QRS. Доза: 0,5 г/кг массы тела.
- Дополнительные методы лечения:
  - Метокарбамол при ригидности мышц или треморе (собакам) внутрь по 44-220 мг\кг каждые 6-8 часов;
  - Инфузии для охлаждения и поддержания гидратации;
  - Седация аминазином или ацепромазином при необходимости. При отравлении венлафаксином (Эффексор®) приходится использовать очень высокие дозы аминазина (10-18 мг/кг).
  - Бета-адреноблокаторы (пропроналлол 0.02-0.06 мг\кг) при тахикардии и гипертензии.

# Прямое воздействие на ЦНС

## Снотворные



В основном применяются бензодиазепины или не относящиеся к ним, но также являющиеся агонистами ГАМК рецепторов, гипнотики.

*Примеры:*

- Бензодиазепины: лоразепам, нозепам, диазепам, фенозепам
- Препараты разного химического строения: золпидем, зопикон, залеплон

Токсическая доза зависит от конкретного препарата. К примеру, для золипидема это от 0,24 - 21 мг/кг. Токсичность от легкой до умеренной.

Проявление клинических признаков через 30-60 минут, продолжительность от 12 до 36 часов (у некоторых кошек).



Прямое воздействие на ЦНС

# Снотворные. Клиническая картина



- Со стороны ЦНС: атаксия, дезориентация, депрессия, парез
- Но... У 40-50% собак парадоксальная стимуляция ЦНС! Гиперактивность, возбуждение, повышенная агрессивность, одышка, тремор
- Другие проявления: тошнота, гиперсаливация, рвота, диарея, гипертермия
- Редко наблюдается чрезмерное угнетение дыхания и сердечной деятельности.
- У кошек некоторые формы бензодиазепинов могут вызвать поражение



Лечение симптоматическое:

- ✓ При парадоксальной стимуляции ЦНС нельзя применять бензодиазепины. Препараты выбора фенотиазины и барбитураты.
- ✓ Антидот - **флумазенил** следует использовать лишь в тяжелых случаях

до 0,02-0,05 мг/кг в/в однократно

Прямое воздействие на ЦНС

# Баклофен



- Баклофен – миорелаксант центрального действия. Используется у людей для снятия спазмов и боли при спинальных заболеваниях и множественном склерозе. Используется у собак в дозировке 1-2 мг\кг для расслабления уретры при детрузорно-сфинктерной диссенергии.
- При передозировке преодолевает ГЭБ и угнетает ЦНС.
- Первые клинические признаки у большинства собак возникают через 15 минут после потребления препарата, у некоторых через 2, максимум через 7 часов. (ASPCA Animal Poison Control Center [APCC] Database: Unpublished data, 1994-2004)



# Прямое воздействие на ЦНС

## Баклофен



Токсичность: 1,3 мг / кг вызвал тошноту, депрессию, и вокализацию у 3-месячного ротвейлера. Смертельные случаи у собак зафиксированы при дозировках от 8 до 16 мг / кг.

Клиническая картина:

- Рвота, атаксия и вокализация или дезориентация, судороги.
- Одышка и остановка дыхания вторичны по отношению к параличу диафрагмы и межреберных мышц.

**TABLE 1**

**Clinical Signs of Baclofen Toxicosis**

Vomiting	Recumbency	Mydriasis
Ataxia	Hypothermia	Diarrhea
Vocalization	Hypotension	Dyspnea
or disorientation	Bradycardia	Respiratory arrest
Salivation	Hyperactivity	Pulmonary edema
Depression	or agitation	Seizures
Coma	Tremors	
Weakness	Panting	

Лечение:

Ципрогептадина гидрохлорид 1,1 мг/кг перорально или ректально при вокализации или дезориентации  
Диазепам 0,5 до 1 мг / кг медленно внутривенно при судорогах.

ИВЛ, коррекция электролитных нарушений, грелка – по необходимости.

# Неврологическое заболевание после введения вакцины



Аутоиммунная реакция может развиваться в ответ на введение любой вакцины в первые сутки или отдаленно (до месяца).

Симптомы:

- в первые 24 часа: тремор, судороги, гипертермия, острое поражение почек или печени, шок, слабость
- отдаленные: ревматоидный артрит, аутоиммунная гемолитическая анемия или тромбоцитопения, вялый паралич

Развитие вирус-индуцированной формы бешенства через 10-21 день после вакцинации живой ослабленной вакциной.

Симптомы (у собак 2 формы):

- Вялый паралич конечностей, слабость мышц. Требуется поддерживающая терапия. Возможно выздоровление в течение 3 месяцев.
- Энцефаломиелит, имитирующий заболевание бешенством. Прогрессирует, несмотря на любое лечение.

У кошек прогрессирующий паралич сначала тазовых, затем грудных конечностей. Утрата навыков, слабоумие. Лечение нет.

# Прямое воздействие на ЦНС

## Метоклопрамид



- При передозировке или индивидуальной непереносимости возможна атаксия или мышечные спазмы, судороги, возбуждение, тремор, одышка, бессонница или, напротив, сонливость, потеря сознания.
- У животных с диагностированной эпилепсией прием метоклопрамида может спровоцировать приступ судорог.
- Риск побочных эффектов возрастает у животных с феохромоцитомой, заболеванием почек, сахарным диабетом и системной гипертензией.

Цель применения	Рекомендуемые дозировки
В качестве профилактики рвоты (общие)	0.05 – 0.18 мг/кг перорально или инъекционно подкожно/внутримышечно каждые 6 часов
Для лечения нарушений моторики желудка	0.1 – 0.18 мг/кг через рот каждые 8 часов
Для улучшения сократимости мочевого пузыря	0.1 – 0.22 мг/кг через рот каждые 8 часов

# Прямое воздействие на ЦНС

## Кофеин и теофиллин



- Почти не применяются у собак и кошек, поскольку относятся к метилксантинам, как шоколад.
- LD кофеина для собак и кошек 100-200 мг/кг, теофиллина 300 мг/кг для собак и 700 мг/кг для кошек.
- В зависимости от возраста, физического состояния и сопутствующего лечения может вызывать тяжелую интоксикацию и в более низких дозах.



*Механизм действия:* стимуляция ЦНС и миокарда + угнетение АТФ и увеличение содержания кальция внутри клеток.

*Симптомы:* атаксия, возбуждение, судороги, тахикардия, аритмия

Лечение симптоматическое:

- ✓ **диазепам, гипотензивные средства, антиаритмики, коррекция электролитных нарушений**

# Прямое воздействие на ЦНС

## Глюкоза 5%



- Быстрое введение большого объема раствора может спровоцировать развитие отека мозга или осложнить уже имеющуюся патологию.
- Отек мозга возникает вследствие того, что 5% растворы глюкозы являются **ГИПООСМОЛЯРНЫМИ** с осмолярностью порядка 277 мосм/л и **ГИПОТОНИЧНЫМИ**, так как глюкоза под действием инсулина проникает в клетку, где уничтожается в процессе метаболизма, оставляя свободную воду.



Инфузия таких растворов глюкозы приводит к увеличению внутриклеточного и внеклеточного объемов и снижению осмолярности. В результате этого объем мозговой ткани увеличивается, что вызывает дальнейшее увеличение ВЧД.

**Но!** Скорость инфузии любых растворов (натрия хлорид 0,9%, раствор рингера, стерофундин) должна соответствовать диурезу. Если объем введенной в организм свободной воды превышает экскреторные способности почек, существует риск развития отека

# Снижение АД Дротаверин (но-шпа)



Нет рекомендованных доз для применения в ветеринарии, нет публикаций и исследований, за исключением одной:

«Forrás: Acta Veterina Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 29 (2). pp. 173-182 (1981) **EFFECTS OF DROTAVERIN AND DEPOGEN® ON GASTRIC EMPTYING IN BEAGLE DOGS** By **ZÁJER, P. SZENTMIKLÓSI, GY. SEBESTYÉN and G. KÖKÉNY** »

## В пользу но-шпы:

- «Вся страна применяет и ничего»
- «Кажется помогает»
- «Не наносит вреда»

## Контраргументы:

- Мировая ветеринария прекрасно обходится без но-шпы.
- Эффективность не известна и никем не оценивалась.
- Тяжелые побочные эффекты связанные с системной вазодилатацией (особенно у кошек).

# Снижение АД Дротаверин (но-шпа)




## *Симптомы:*

- Беспокойство, вокализация, нарушение координации движений
- Слабость, учащенное, поверхностное дыхание, цианоз слизистых оболочек
- АД 90/55 и ниже
- Возможны остановка дыхания и сердцебиения, коллапс, смерть.



## Лечение:

- ✓ Болюсно кристаллоиды или плазма крови. ИПС при наличии гиповолемии
- ✓ Эпинефрин 2,5-5 мкг/кг вв
- ✓ Добутамин по 0,5-2 мкг/кг/мин (кошки) и 5-29 мкг/кг/мин (собаки)



**Токсический  
(лекарственный)  
гепатит.**



## Токсическое поражение печени

# Список гепатотоксичных препаратов



### Часто

- Ацетаминофен (парацетомол)
- НПВС (ибупрофен, фенилбутазон, карпрофен, особенно у лабрадоров ретриверов)
- Диазепам (особенно у кошек)
- Глюкокортикоиды (только у собак)
- Противогрибковые средства (гризеофульвин, итраконазол, кетоконазол)

*Фенобарбитал – один из наиболее сильных микросомальных ферментных стимуляторов, может усиливать гепатотоксичность препаратов, образующих токсические метаболиты*

### Редко

- Барбитураты
- Азатиоприн
- Антибиотики (эритромицин, тетрациклин)
- Мебендазол
- Сульфаниламидные препараты
- Метимазол, карбимазол, тирозол

Токсическое поражение печени

# Клинические признаки



- Клинические признаки: угнетение, вялость, агрессия. Анорексия, тремор, судороги и кома. Иногда желтуха.
- Лабораторно: повышение АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, билирубина.
- При повышении данных показателей без клинических признаков отменить препарат и сдать контрольные анализы через



# Механизм печеночной энцефалопатии



Токсические метаболиты	Механизмы, описанные в литературе
Аммиак	<p>Не метаболизированный в печени аммиак легко проникает через ГЭБ, мембраны нейронов и митохондрий, где наблюдается ферментативная реакция, вследствие которой из иона аммония и (3-кетоглутарата образуется глутамат. При этом происходит снижение скорости окисления глюкозы, что ведет к энергетическому голоданию клеток мозга. Усиленный синтез глутамин в мозге вызывает осмотический отек и снижение содержания нейро-трансммиттера глутамата.</p>
Ароматические аминокислоты	<p>Повышенное поступление в мозг ароматических аминокислот, являющихся предшественниками ложных трансммиттеров, вызывает торможение ферментной системы, превращающей тирозин в ДОФА (диоксифенилаланин), преобразующийся в дофамин и норадреналин. В результате метаболизм соединений протекает альтернативным путем. Увеличение в ЦНС уровня ложных нейротранс-миттеров октопаннина, фенилэтиламина, тиронина способствует угнетению нервной системы, истощению функций мозга и развитию энцефалопатии.</p>
Желчные кислоты	<p>Повреждают клеточные мембраны, делая ГЭБ более проницаемым для других токсических веществ</p>

# Токсическое поражение печени

## Лечение

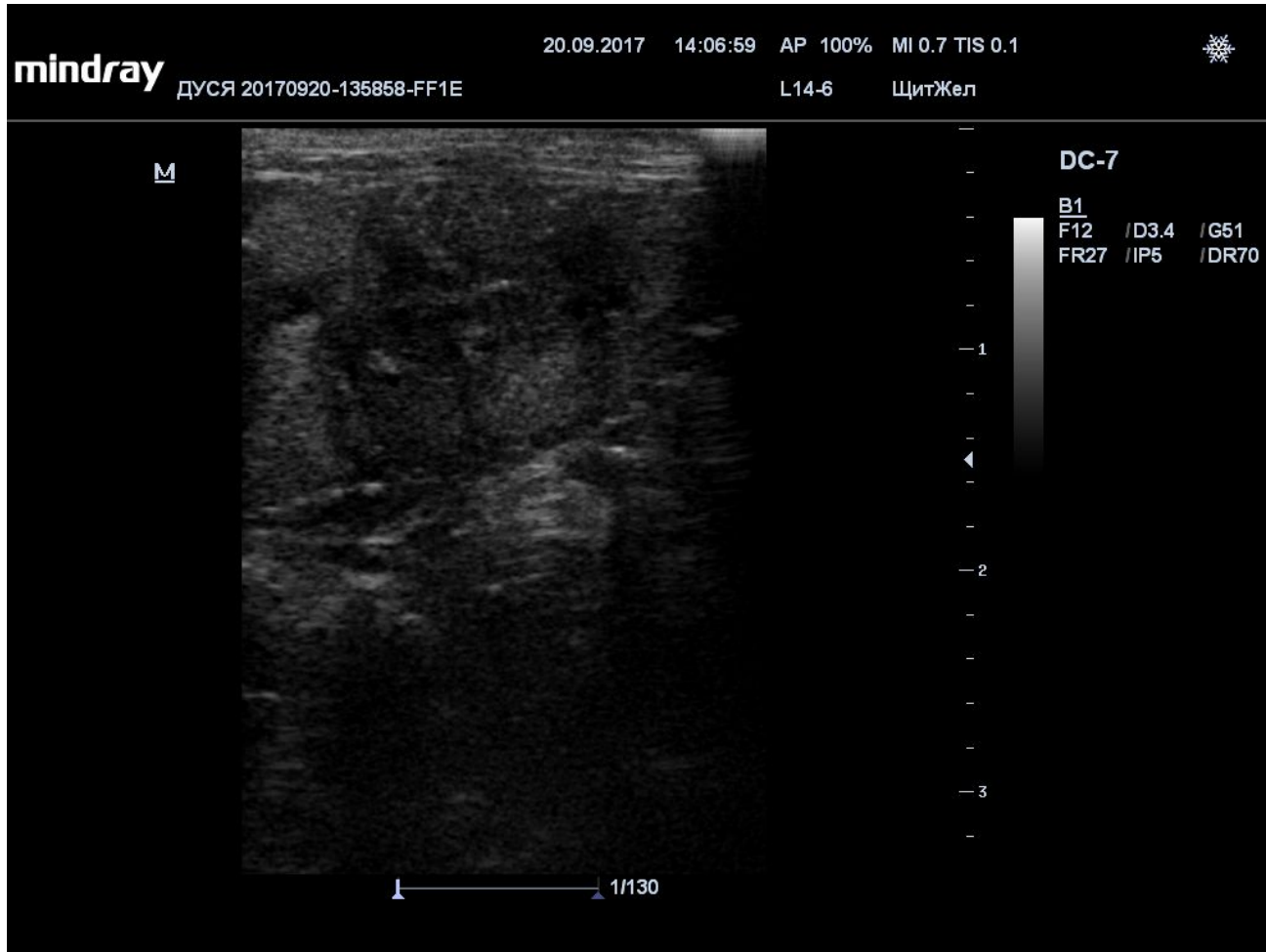


- Отмена токсичного препарата
- N-ацетилцистеин: ударная доза 140 мг/кг вв или внутрь, затем по 70 мг/кг каждые 6 часов 7 доз. Дача внутрь у кошек может сопровождаться рвотой.
- S-аденозилметионин (гептрал) по 20 мг\кг в сутки 30 дней
- Силибин (препарат расторопши, карсил) 20-50 мг/кг/сутки каждые 24 часа 3-4 недели
- H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы, сукральфат.
- Противосудорожная терапия, лечение вторичной печеночной энцефалопатии (лактuloза 0.5 мл\кг каждые 8 часов)



Токсическое поражение почек

# Список нефротоксичных препаратов



- Аминогликозидные антибиотики
- Цисплатин
- Циклофосфамид (редко)
- Фуросемид
- НПВС (аспирин, ибупрофен)
- Сульфаниламиды
- Тетрациклины
- Тиазиды
- Препараты цинка

# Токсическое поражение почек



- Клинические признаки: угнетение, анорексия, судороги. Уремический запах из пасти.
- Лабораторно: значительное повышение мочевины и креатинина. В некоторых случаях, кальция, фосфора, калия.

Передозировка таких препаратов как:

- Витамин Д
- Эстроген
- Прогестерон
- Тестостерон
- Анаболических стероидов
- Кальций (парентерально)

может вызвать гиперкальцемию, приводящую к развитию ОПН.

Креатинин, мкмоль/л	44,0-120,0	1032,0
Мочевина, ммоль/л	4,0-8,0	89,8

# Токсическое поражение почек



## Лечение:

- ✓ Отмена всех нефротоксичных препаратов
- ✓ Диализ или агрессивная инфузионная терапия (стерофундин изотонический)
- ✓ Противорвотные препараты
- ✓ H<sub>2</sub>-блокаторы (фамотидин)
- ✓ Фосфатбайндеры (карбонат кальция)
- ✓ Мониторинг функции почек, контроль артериального давления, диуреза (норма 1-2 мл\кг\час)

# Ятрогенная гипокалиемия



*Список препаратов:*

- Фуросемид
- Тиазидные диуретики
- Минералкортикоиды
- Инсулин
- Эналаприл
- Инфузия растворами, не содержащими калий, или глюкозозодержащими кристаллоидами



*Симптомы:*

- мышечная слабость, вентрофлексия
- калий ниже 2,5 ммоль/л



# Изменение концентрации натрия



Гипонатриемия менее 120 ммоль/л

Можно спровоцировать тиазидами, фуросемидом, спиринолактоном.



Гипернатриемия более 170 ммоль/л

Может развиваться из-за ацетата дезоксикортиоксерона, флюдокортизона, натрия бикарбоната, лакулозы, изотонического или гипертонического растворов натрия хлорида.

*Симптомы:* дезориентация, атаксия, судороги, кома

# Ятрогенная гипокальцемическая тетания



- Снижение кальция ниже 7,0 мг/мл сопровождается судорогами. Проявление зависит от рН крови: чем ниже кислотность крови, тем выше риск развития тетании.
- Препараты: митрамицин, ЭДТА, глюкокортикоиды, фосфат калия
- Но чаще всего – клизмы, с содержанием фосфатов.





# Лекарственное взаимодействие

## Примеры



- Левамизол + хлорамфеникол = судороги, поражение печени, смерть
- Левамизол + норадреналин, ангиотензин или ацетилхолин = гипертензия, атаксия, дезориентация
- Хлорамфеникол, имидазольные фунгициды и циметидин относятся к сильным микросомальным ферментным ингибиторам, они препятствуют обеззараживанию в печени любых потенциально токсичных веществ и усиливают риск отравления

*Препараты усиливающие токсичность метронидазола:*

- **Циклоспорин**
- **Варфарин**
- **5-флюороцил**
- **Фентонил**
- **Циметидин**
- **Фенобарбитал**

# Лекарственное взаимодействие

## Примеры



- Аминогликозиды + другие нефротоксичные препараты (напр, мочегонные, НПВС) = кумулятивный эффект
- Аминогликозиды + миорелаксанты или газовые анестетики = нервно-мышечная блокада, сердечно-сосудистая депрессия
- Токсичность клиндамицина возрастает совместно с опиатами, эритромицином, лоперамидом и хлорамфениколом.



# Список литературы:



1. Hunchak V.M., Hufriy D.F., Maslianko R.P., Hut'ya B.V., Levkivsky D.M., Levkivska N.D., Storchak Y.G. © Lviv national university of veterinary medicine and biotechnology named of S. Z. Gzitskyj THE TOXICITY EFFECT OF SELECTED DRUGS IN ANIMALS, 2014
2. Drugs to Control or Stimulate Vomiting (Monogastric), By Patricia M. Dowling, DVM, MSc, DACVIM, DACVCP, Professor, Veterinary Clinical Pharmacology, Western College of Veterinary Medicine, University of Saskatchewan
3. Basaraba RJ, Oehme FW, Vorhies MW, Stokka GL. Toxicosis in cattle from concurrent feeding of monensin and dried distiller's grains contaminated with macrolide antibiotics. J Vet Diagn Invest 11: 1999.-p.79-86.
4. Baliharova V, Velik J, Savlik M, Szotakova B, Lamka J, Tahotna L, Skalova L. The effects of fenbendazole, flubendazole and mebendazole on activities of hepatic cytochromes P450 in pig. J Vet Pharmacol Ther 27: 2004.-p.85-90.
5. Anadon A, Martinez-Larranaga MR, Martinez MA. Use and abuse of pyrethrins and synthetic pyrethroids in veterinary medicine. Vet J 182: 2009.-p. 7-20.
6. Andrade SF, Sakate M, Laposy CB, Valente SF, Bettanim VM, Rodrigues LT, Marcicano J. Effects of experimental amitraz intoxication in cats. Arq Bras Med Vet Zootec 59: 2007.-p.1236-1244.
7. Boland LA, Angles JM. Feline permethrin toxicity: retrospective study of 42 cases. J Feline Med Surg 12: 2010.-p.61-71.

# Список литературы:



8.Dastis SN, Rahier J, Lerut J, Geubel AP. Liver transplantation for nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced liver failure: nimesulide as the first implicated compound. Eur J Gastroenterol Hepatol 19: 2007.-p.919-922

9.Cheng HF, Harris RC. Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Curr Pharm Des 11: 2005.-p.1795- 1804. 2

10.Caylor KB, Cassimatis MK. Metronidazole neurotoxicosis in two cats. J Am Anim Hosp Assoc 37: 2001.-p.258-262.

11.Gokce HI, Gunes V, Erdogan HM, Citil M, Akca A, Yuksek t N. The effects of levamisole poisoning on the haematological and biochemical parameters in dogs (in German). Dtsch Tierarztl Wochenschr 111: 2004.-p.81-85.

12.Geyer J, Klintzsch S, Meerkamp K, Wohlke A, Distl O, / Moritz A, Petzinger E. Detection of the nt230(del4) MDR1 mutation in White Swiss Shepherd dogs: case reports of doramectin toxicosis, breed predisposition, and microsatellite analysis. J Vet Pharmacol Ther 30: 2007.-p.482-485.

13.Fluids and the neurosurgical patient Concezione Tommasino, MD\* Institute of Anesthesiology and Intensive Care, University of Milano, Department of Anesthesia and Intensive Care, San Raffaele Hospital, Via Olgettina, 60 20132, Milano, Italy

# Список литературы:



14. Focarelli B, Ausili E, Tabacco F, Rendeli C. Loperamide cause of prolonged urinary retention after acute gastroenteritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 11: 2006.-p.65-67.
15. Evans J, Levesque D, Knowles K, Longshore R, Plummer S. Diazepam as a treatment for metronidazole toxicosis in dogs: A retrospective study of 21 cases. *J Vet Intern Med* 17: 2003.-p.304-310.
16. Hussain I, Khan MZ, Khan A, Javed I, Saleemi MK. Toxicological effects of diclofenac in four avian species. *Avian Pathol* 37: 2008.-p.315-321.
17. Hsu WH (Ed.). *Handbook of Veterinary Pharmacology*, 1 ed., WileyBlackwell, Ames, 2008.- 550 p.
18. Hopper K, Aldrich J, Haskins SC. Ivermectin toxicity in 17 collies. *J Vet Intern Med* 16: 2002.-p.89-94.
19. Hainzl D, Cole LM, Casida JE. Mechanisms for selective toxicity of fipronil insecticide and its sulfone metabolite and desulfinyl photoproduct. *Chem Res Toxicol* 11: 1998.-p.1529-1535.



# Список литературы:



20. Jones AL, Prescott LF. Unusual complications of paracetamol poisoning. QJM 90: 1997;1-161-168.

21. The effects of levamisole poisoning on the haematological and biochemical parameters in dogs GOKCE, H. I.1, GUNES, V1., ERDOGAN, H. M1., CITIL, M.1, AKCA, A2., YUKSEK, N3

22. Неврология домашних животных Специальный выпуск журнала «Ветеринар» декабрь, 2003

23. Утлард Майкл, Тведтен Гарольд, Торнвальд Грант. Лабораторная диагностика в клинике мелких домашних животных,- М.: ООО «Аквариум Бук», 2004

24. Д. К. Макинтайр, К. Дж. Дробац, С. С. Хаскинз, У. Д. Саксон. Скорая помощь и интенсивная терапия мелких домашних животных.- «Аквариум-Принт», 2008



# Вопросы?

Контакты:

[Kolga.vet@yandex.ru](mailto:Kolga.vet@yandex.ru)

8-953-145-09-84

