Toksičnost lijekova za životinje

Jović, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:178:715655

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Veterinary Medicine - Repository of PHD, master's thesis

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

VETERINARSKI FAKULTET

DORA JOVIĆ

Toksičnost lijekova za životinje: Sredstva koja izazivaju ovisnost

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Diplomski rad je izrađen na Zavodu za farmakologiju i toksikologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Predstojnica:

Doc. dr. sc. Jelena Šuran

Mentorice:

Prof. dr. sc. Andreja Prevendar Crnić

Doc. dr. sc. Jelena Šuran

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. Izv. prof. dr. sc. Ivana Kiš
2. Doc. dr. sc. Jelena Šuran
3. Prof. dr. sc. Andreja Prevendar Crnić

Zahvala

Zahvaljujem mentoricama prof. dr. sc. Andreji Prevendar Crnić i doc. dr. sc. Jeleni Šuran na prenesenom znanju i iskustvu te stručnom vodstvu kroz izradu ovog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na podršci i motivaciji tijekom studiranja.

POPIS KRATICA

BD = 1,4-butanediol

cAMP = ciklički adenozin monofosfat

CB1 = engl. (Cannabinoid receptor type 1) - kanabinodni receptor tip 1

CB2 = engl. (Cannabinoid receptor type 2) - kanabinodni receptor tip 2

DEA = engl. (drug enforcement administration) - policijska obavještajna agencija za suzbijanje droga

GABA = gama aminomaslačna kiselina

GBL = γ- butirolakton

GHB = engl. (gamma hydroxybutyrate) - gamahidroksibutirat

GS = engl. (gas cromatography) - plinska kromatografija

i. m. = intramuskularno

i. p. = intraperitonealno

i. v. = intravenski

LD_{50} = srednja letalna doza - količina otrova kod koje 50% otrovanih životinja ugine

LD_{99} = količina otrova kod koje 99% otrovanih životinja ugine

LSA = engl. (lysergic acid amide) - amid lizerginske kiseline

LSD = engl. (lysergic acid diethylamide) - dietilamid lizerginske kiseline

MC = engl. (mass spectrometry) -masena spektrometrija, spektrometrija masa

MDA = 3,4 –metilendioksiamfetamin

MDEA = 3,4-metilendioksi-N-etilamfetamin

MDMA = engl. (3,4-methylenedioxymethamphetamine) - 3,4-metilendioksimetamfetamin

p. o. = peroralno

SŽS = središnji živčani sustav

s. c. = subkutano

THC = Δ^9 – tetrahidrokanabinol

TLC = engl. (thin layer cromatography) - tankoslojna kromatografija

$5HT_1$ = 5-hidroksitriptamin

POPIS PRILOGA

Tablica 1. Prikaz kategorija lijekova prema DEAi (BISCHOFF, 2007.).

Tablica 2. Klasifikacija barbiturata prema trajanju učinka (VOLMER, 2005.).

Tablica 3. Prikaz opioidnih receptora i njihovih funkcija (BISCHOFF, 2012.).

Tablica 4. Klasifikacija stimulansa središnjeg živčanog sustava (TAYLOR, 2003.).

Tablica 5. Prikaz najčešće korištenih amfetamina (BISCHOFF, 2012.).

Tablica 6. Klasifikacija halucinogenih i disocijativnih lijekova (BISCHOFF, 2012.).

Sadržaj

1. Uvod 1

2. Pregled dosadašnjih spoznaja 3

2.1. Depresori središnjeg živčanog sustava 4

2.1.1. Marihuana i sastojci - izvori otrovanja 5

2.1.2. Toksičnost 6

2.1.3. Toksikokinetika 6

2.1.4. Mehanizam toksičnog djelovanja 7

2.1.5. Klinički znakovi 7

2.1.6. Dijagnostika i liječenje 8

2.2. Barbiturati - izvori otrovanja 8

2.2.1. Toksičnost 10

2.2.2. Toksikokinetika 10

2.2.3. Mehanizam toksičnog djelovanja 10

2.2.4. Klinički znakovi 11

2.2.5. Dijagnostika i liječenje 11

2.3. Opioidi - izvor otrovanja 12

2.3.1. Toksičnost 13

2.3.2. Toksikokinetika 13

2.3.3. Mehanizam toksičnog djelovanja 14

2.3.4. Klinički znakovi 15

2.3.5. Dijagnostika i liječenje 15

2.4. Ostali depresori središnjeg živčanog sustava – "Klupske" droge 15

2.4.1. Flunitrazepam 16

2.4.2. GHB 16

2.5. Stimulansi središnjeg živčanog sustava 17

2.5.1. Kokain - izvor otrovanja 18

2.5.2. Toksičnost 19

2.5.3. Toksikokinetika 19

2.5.4. Mehanizam toksičnog djelovanja 19

2.5.5. Klinički znakovi 20

2.5.6. Dijagnostika i liječenje 20

2.6. Amfetamini - izvor otrovanja 21
2.6.1. Toksičnost 21
2.6.2. Toksikokinetika 22
2.6.3. Mehanizam toksičnog djelovanja 22
2.6.4. Klinički znakovi 22
2.6.5. Dijagnostika i liječenje 23
2.7. MDMA - izvor otrovanja 23
2.8. Halucinogeni i disocijativni lijekovi 24
2.8.1. LSD i LSA - izvori otrovanja 25
2.8.2. Toksičnost 26
2.8.3. Toksikokinetika 26
2.8.4. Mehanizam toksičnog djelovanja 26
2.8.5. Klinički znakovi 27
2.8.6. Dijagnostika i liječenje 27
2.9. Fenciklidin i ketamin - izvori otrovanja 27
2.9.1. Toksičnost 28
2.9.2. Toksikokinetika 29
2.9.3. Mehanizam toksičnog djelovanja 29
2.9.4. Klinički znakovi 30
2.9.5. Dijagnostika i liječenje 30
3. Rasprava 31
4. Zaključci 34
5. Literatura 35
6 Sažetak 43
7. Summary 44
8. Životopis 45

1. Uvod

Mogućnost izlaganja opojnim ili zloporabnim drogama postoji za mnoge kućne ljubimce, a potencijalno se mogu otrovati i farmske životinje. Među kućnim ljubimcima, psi su najprijemljiviji na otrovanje zloporabnim drogama, iako se slučajevi otrovanja javljaju povremeno i u mačaka, tvorova, ptica te ostalih životinja koje se drže u kućanstvima. Izlaganje ovim tvarima može biti posljedica ingestije, zlonamjernog trovanja ili ostalih načina zlostavljanja životinja (KISSEBERTH i TRAMMEL, 1990.). Policijski psi su posebno izloženi opasnosti zbog moguće ingestije zloporabnih droga, a mogu doći u kontakt s velikim količinama kemikalija visoke čistoće (DUMONCEAUX i BEASLEY, 1990.; KISSEBERTH i TRAMEL, 1990.). Ingestija zloporabnih droga u malih životinja predstavlja dijagnostički, a često i etički izazov za veterinare. Vlasnici životinja često nisu svjesni i ne znaju čemu je životinja bila izložena, pogotovo u slučajevima otrovanja uzrokovanih od strane adolescenata (SCHWARTZ i RIDDLE, 1985.; BUCHTA, 1988.). Moguća su otrovanja i tvarima iz kanti za smeće u susjedstvu (JONES, 1978.). Vlasnici životinja vrlo često negiraju ingestiju zloporabnih droga (GODBOLD i sur., 1979.; KISSEBERTH i TRAMMEL, 1990.; DUMONCEAUX, 1995.; WELSHMAN, 1986.; FRAZIER i sur., 1998.; JANCZYK i sur., 2004.; VOLMER, 2005.). Veterinar kliničar mora uskladiti povjerljivost informacija vlasnika životinja i svoju zakonsku obavezu, a vlasnici vrlo često zbog straha odnosno opasnosti od mogućih prijava prekršaja i sudskih postupaka ne daju veterinarima kritične informacije. Veterinari moraju poznavati zakone o zaštiti životinja, nasilju nad životinjama, posjedovanju droge te odgovornost prema prijavljivanju nezakonitih aktivnosti. Vrlo često se zbog neadekvatne i nepotpune anamneze životinje 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. Kliničar može postaviti pitanje u anamnezi je li bilo zabava u kućanstvu kada je životinja pokazala znakove bolesti (KISSEBERTH i TRAMMEL, 1990.).

U ovom radu opisani su učinci najčešćih depresora središnjeg živčanog sustava koji uključuju marihuanu, barbiturate te opioide," klupske" droge - flunitrazepam i GHB, stimulanse središnjeg živčanog sustava kao što su kokain, amfetamin te MDMA. Na kraju su opisani halucinogeni i disocijativni lijekovi koji uključuju LSD, LSA, ketamin i fenciklidin u konteksu veterinarske toksikologije. Za svaku skupinu lijekova navedena je toksičnost, toksikokinetika, mehanizam toksičnog djelovanja, klinički znakovi 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.

2. Pregled dosadašnjih spoznaja

Prema podacima američke Policijske obavještajne agencije za suzbijanje droga (DEA), one se klasificiraju u pet kategorija koje su navedene u Tablici 1. Neki od lijekova koji se koriste u veterinarskoj medicini, poput ketamina i fenobarbitola, popularni su na ilegalnom tržištu droga te ako veterinari ne propisuju ovakve lijekove na odgovarajući način mogu izgubiti dozvolu za rad te završiti u zatvoru (GLOYD, 1982.).

Tablica 1. Prikaz kategorija lijekova prema DEAi (BISCHOFF, 2007.).

KLASIFIKACIJA	OPIS	PRIMJER
Kategorija 1	1.visok potencijal zlouporabe 2. nema prihvaćenu medicinsku upotrebu u U.S. 3. nedostatak prihvaćene sigurnosti u medicinski nadgledanoj upotrebi	Heroin LSD Marihuana MDMA Meskalin Psilocibin
Kategorija 2	1.visok potencijal zlouporabe 2. trenutno prihvaćen u medicinskoj upotrebi, s ograničenjima 3. teška fizička ili psihološka ovisnost sa potencijalnom zlouporabom	Amfetamin Kokain Metamfetamin Morfij Opium Fenobarbitol Fenciklidin
Kategorija 3	1. niži potencijal zlouporabe u odnosu na 1. i 2. kategoriju 2. trenutno prihvaćen u medicinskoj uporabi	Ketamin LSA Tiopental

	3. umjeren do nizak potencijal psihološke ovisnosti sa potencijalnom zlouporabom	
Kategorija 4	1. nizak potencijal zlouporabe u odnosu na 3. kategoriju 2. trenutno prihvaćen u medicinskoj uporabi 3. ograničena psihološka ili fizička ovisnost sa potencijalnom zlouporabom	Butorfanol Diazepam Flunitrazepam
Kategorija 5	1. nizak potencijal uporabe u odnosu na kategoriju 4. 2. trenutno prihvaćen u medicinskoj uporabi 3. ograničena psihološka ili fizička ovisnost sa potencijalnom zlouporabom u odnosu na kategoriju 4.	Pripravci s kodeinom u niskim dozama Pripravci od opijuma u niskim dozama

2.1. Depresori središnjeg živčanog sustava

Tvari koje imaju depresivan učinak na središnji živčani sustav uključuju marihuanu, barbiturate, opioide te "klupske" droge – flunitrazepam i GHB. Depresori djeluju na raznolike receptore unutar SŽS-a. Neki receptori su dobili ime po lijekovima koji se vežu na njih, na primjer opioidni i kanabinoidni receptori (BISCHOFF, 2012.).

2.1.1. Marihuana i sastojci - izvori otrovanja

Marihuana (*Cannabis sativa*) je korištena 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 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. Sintetski 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. JWH-018 se miješa sa lisnatim travama te se prodaje kao "spice" ili "K2" i puši kao alternativa marihuani. Marihuana se najčešće koristi kao cigareta marihuana – "joint", a može se samljeti u čaj ili ispeći u razne kolačiće (engl. *cookies, brownies*) te torte (ASHTON, 2001.; VOLMER, 2005.). Mnoge životinje otruju se ingestijom upravo na ovaj način. Psi mlađi od godinu dana su najčešća vrsta kućnih ljubimaca koji se otruju ingestijom marihuane (KISSEBERTH i TRAMMEL, 1990.; JANCZYK i sur., 2004.). Podaci 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 ostale oblike marihuane, a zabilježena je i namjerna intoksikacija malih životinja pasivnim pušenjem (SCHWARTZ i RIDDLE, 1985.; BUCHTA, 1988.; FROHNE i PFÄNDER, 2004.) ili namjernim puhanjem dima u lice životinja (JANCZYK i sur., 2004.).

2.1.2. 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 uzrokovala uginuće (BURROWS i TYRL, 2001.). Zabilježeno je preživljavanje psa koji je ingestijom unio 26,8 g marihuane po kg tjelesne težine (JANCZYK i sur., 2004.). Srednja letalna doza LD_{50} kod štakora nakon ingestije marihuane je 666 do 1000 mg/kg tjelesne mase (KISSEBERTH i TRAMMEL, 1990.; BURROWS i TYRL, 2001.). 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.).

2.1.3. Toksikokinetika

Apsorpcija inhaliranog THC-a dostiže 50% (BURROWS i TYLR, 2001.; JANCZYK i sur., 2004.). Apsorpcija iz probavnog sustava različita je u pasa i ljudi. Utvrđene koncentracije u krvi nakon ingestije su 25-30% od onih izmjerenih nakon pušenja (inhalacije) u ljudi (ASHTON, 2001.). Klinički znakovi 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. U mozgu se THC nakuplja u neokortikalnim, limbičkim, senzornim i motoričkim područjima. Distribuira se krvlju te kod ljudi odlaže u masno tkivo i najvišu koncentraciju postiže za 4-5 dana (ASHTON, 2001.). Poluživot THC-a u plazmi je kratak zbog rapidne distribucije u tkiva. Brzo se metabolizira u jetri sustavom oksidaza (BURROWS i TYLR, 2001.). 11-hidroksi-Δ^9 THC je najaktivniji (fiziološki) metabolit THC-a (VOLMER, 2005.). Između 65-90% unešenog 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.

2.1.4. Mehanizam toksičnog djelovanja

CB_1 i CB_2 su kanabinodini receptori identificirani u štakora, majmuna, zamorčića, pasa, majmuna, svinja i ljudi (ASHTON, 2005.). Riječ je transmembranskim metabotropnim receptorima (spregnuti s G proteinima). CB_1 receptori se nalaze na presinapsama u moždanoj kori gdje reguliraju kognitivne funkcije, dok su oni u amigdali i hipokampusu uključeni u regulaciju emocija. CB_1 receptori u malom mozgu su uključeni u motoričko dopaminergično signaliziranje, a receptori u bazalnim ganglijima i autonomnom živčanom sustavu reguliraju percepciju boli, te funkciju 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.

Endogeni ligandi poznati kao endokanabinoidi su derivati arahidonske kiseline te su blisko srodni prostaglandinima. Tako se CB_2 receptori nalaze u perifernom živčanom sustavu i imunološkom sustavu, u kojima imaju ulogu u regulaciji upale i boli (DI MARZO i DE PETROCELLIS, 2005.).

2.1.5. Klinički znakovi

Intoksikacija pasa je slična onoj u ljudi (DUMONCEAUX i BEASLEY, 1990.; DUMONCEAUX, 1995.). Znakovi 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 uzrokovati blage probavne poremećaje, moguća je pojava hipotermije, a rjeđe i hipertermije, bradikardije, neuobičajenog glasanja, kompulzivnog jedenja te hipersalivacije. Opisan je slučaj atopičnog dermatitisa kod psa koji je živio u kućanstvu gdje se uzgajala *C. sativa* (EVANS, 1989.).

2.1.6. 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) sa masenom spektrometrijom (MS). Prognoza za male životinje izložene marihuani je odlična uz pravodobno postupanje, odnosno liječenje. JANCZYK i sur., 2004. opisali su 213 slučajeva otrovanja sa stopostotnim preživljavanjem. Oporavak ovisi o dozi i načinu unosa THC-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), potpornu 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.). Životinju se treba nadgledati najmanje 5 dana nakon ingestije da bi se izbjegle slučajne ozljede zbog rezidualne ataksije, te pratiti rad srca, tjelesnu temperaturu i disanje.

Izraženu nadraženost SŽS-a može se tretirati diazepamom. THC je izrazito topljiv u mastima, te se intravenska infuzija lipida može dati kako bi se umanjili klinički znakovi otrovanja THC-om u pasa (BISCHOFF, 2012.).

2.2. Barbiturati - izvori otrovanja

Barbiturati su derivati nesedativne barbiturne kiseline, bijeli prašci gorkog okusa u svojoj čistoj formi, a najčešće dostupni kao natrijeve soli u slabo kiseloj vodenoj otopini. Upotrebljavaju se u sedaciji, anesteziji te kontroli napadaja kao antikonvulzivi. Češće se koriste u veterinarskoj nego humanoj medicini (KISSEBERTH i TRAMMEL, 1990.). Njihova upotreba u kliničkoj praksi uvelike je zamijenjena benzodiazepinama poput alprazolama, diazepama i

lorazepama zbog manjeg rizika od predoziranja, ali i dostupnog antidota (SUDDOCK i CAIN, 2018.). Dijele se u četiri skupine obzirom na trajanje terapijskog učinka:

1) Vrlo kratkog djelovanja - približno dvadeset minuta, apliciraju se intravenski (i.v.)

2) Kratkog djelovanja - približno tri sata, apliciraju se i.v. za anesteziju

3) Srednje dugog djelovanja - približno tri do šest sati

4) Dugog djelovanja - približno dvanaest sati, koriste se u sedaciji i antikonvulzivnoj terapiji

Otrovanje obično nastaje jatrogeno ili kod slučajne ingestije propisanih ili nedopuštenih droga. Vrlo čest problem u veterinarskoj medicini je izloženost lešinama koje su bile eutanazirane barbituratima. Ovaj problem je prepoznat i opisan u literaturi kod pasa i divljih životinja (HUMPHREYS i sur., 1980.; BRANSON, 2001.; VOLMER, 2005.).

Tablica 2. Klasifikacija barbiturata prema trajanju učinka (VOLMER, 2005.)

Barbiturati	**Trgovačko ime**	**Klasifikacija**
Tiamilal	Surital-Bio Tal	Vrlo kratko djelovanje
Tiopental	Pentotal	Vrlo kratko djelovanje
Metoheksital	Brevital	Vrlo kratko djelovanje
Pentobarbital	Nembutal	Kratko djelovanje
Sekobarbital	Sekonal	Kratko djelovanje
Butabarbital	Butikaps, Butisol, Barbazed, Butalan,Sarisol	Srednje dugo djelovanje
Amobarbital	Amital	Srednje dugo djelovanje
Mefobarbital	Mebaral	Dugo djelovanje
Fenobarbital	Luminal,Solfoton,Barbital	Dugo djelovanje
Amobarbital i sekobarbital	Tuinal	Kratko djelovanje

2.2.1. Toksičnost

Srednja letalna doza LD_{50} pentobarbitala u pasa iznosi 40-60 mg/kg i.v., a peroralno (p.o.) 85 mg/kg. LD_{50} u mačaka iznosi 125 mg/kg (BISCHOFF, 2012.). Granica sigurnosti za barbiturate je niska - terapijska doza može biti 50-70% od LD_{50} (KISSEBERTH i TRAMMEL, 1990.; BRANSON, 2001.).

2.2.2. Toksikokinetika

Apsorpcija nakon peroralne primjene je brža kod barbiturata kratkog djelovanja, a sporija kod onih dugog djelovanja. Vrlo brzo se distribuiraju po tijelu te prolaze krvno-moždanu barijeru (KISSEBERTH i TRAMMEL,1990.; BRANSON, 2001.; VOLMER, 2005.). Barbiturati kratkog djelovanja su visoko topljivi u mastima, ulaze brzo u mozak te dovode do depresije središnjeg živčanog sustava. Dovode do brze distribucije u tkiva s manjom perfuzijom, te na taj način dolazi i do bržeg kliničkog oporavka, dok su barbiturati dugog djelovanja manje topljivi u mastima, te ulaze i izlaze iz mozga sporije. Postoje značajne razlike u metabolizmu barbiturata i ekskreciji koje se temelje na derivatima barbiturne kiseline, vrsti životinje te individualnim razlikama (BISCHOFF, 2012.).

Metaboliziraju se u jetri mikrosomskim P450 enzimima. Interferiraju s metabolizmom ostalih komponenti vežući se na P450 enzime blokirajući metabolizam ili kod kroničnog izlaganja inducirajući P450 enzime te povećavajući metabolizam ksenobiotika i endogenih tvari, uključujući i steroide (VOLMER, 2005.). Izlučuju se urinom kao izvorni spojevi ili kao metaboliti.

2.2.3. Mehanizam toksičnog djelovanja

Barbiturati se vežu na receptore za gama aminomaslačnu kiselinu (GABA-u) tipa A ($GABA_A$), te smanjuju disocijaciju GABA-e s receptora (BRANSON, 2001.). Kao alosterički modulatori tih receptora potenciraju učinak GABA-e. Budući da su $GABA_A$ receptori ionski kanali za klor, povećava se permeabilnost postsinaptičkih membrana za ione klora, što dovodi do hiperpolarizacije i smanjenja ekscitabilnosti neurona. Barbiturati kontroliraju epileptične napadaje i induciraju anesteziju tako što djeluju na GABA receptore u motoričkim i senzoričkim područjima moždane kore i talamusu. Također, inhibiraju glutamatske receptore i smanjuju izlučivanje norepinefrina (VOLMER, 2005.). U perifernom živčanom sustavu uzrokuju

inhibiciju depolarizacije acetilkolinskih senzornih završetaka na postsinaptičkim mjestima i motoričkoj ploči. Respiratorna depresija koja se javlja tijekom primjene barbiturata uzrokovana je supresijom kemoreceptora u produženoj moždini i karotidnom tijelu. Kod mačaka je ovaj učinak izraženiji zbog kontrole disanja kojom upravlja retikularna formacija. Vrlo visoke doze barbiturata smanjuju učinkovitost disanja te kontraktilnosti srca, a rezultat tih učinaka su respiratorna depresija i hipotenzija (POPPENGA i GWALTNEY- BRANT, 2011.).

2.2.4. Klinički znakovi

Klinički znakovi ovise o načinu, putu izloženosti te o prisutnosti odnosno odsutnosti hrane u želucu, vrsti, dobi, spolu i težini životinje. Kod barbiturata kratkog djelovanja klinička slika pojavljuje se za pola sata, a kod onih dugog djelovanja prvi znakovi javljaju se za sat vremena (KISSEBERTH i TRAMMEL, 1990.). Produljeno djelovanje očekuje se kod hrtova koji imaju malo zaliha masnog tkiva u kojem se barbiturati odlažu. Dominantni klinički simptomi kod otrovanja ovim spojevima su depresija SŽS-a i opća anestezija (HUMPHREYS i sur., 1980.). Ostali zabilježeni klinički znakovi uključuju: hipotermiju, ataksiju, slabost, dezorjentiranost i nistagmus. Javlja se hipotenzija i sekundarna anurija (BRANSON, 2001.; VOLMER, 2005.). Puls je ubrzan, te se javlja disritmija srca u pasa i ljudi, sporo i neučinkovito disanje, cijanoza te posljedično uginuće. Barbiturati mogu ubrzati oštećenje jetre kod postojećih oštećenja te uzrokovati alergijske reakcije i acidozu.

2.2.5. Dijagnostika i liječenje

Za dijagnostiku se uzimaju krv, urin, feces te sadržaj želuca. Mogu se upotrebljavati trakice za urin koje su uspješne u detekciji barbiturata u urinu pasa, no prema iskustvima nekih autora one nisu uvijek pouzdane (TEITLER, 2009.). Barbiturate je moguće dokazati u krvi, krvnoj plazmi, urinu ili tkivima metodom tankoslojne kromatografije (TLC) ili plinske kromatografije (GC) s masenom spektrometrijom (MS).

Liječenje uključuje dekontaminaciju probavnog sustava, stalni nadzor životinje te simptomatsku i potpornu terapiju, a cilj je umanjiti apsorpciju na najmanju mjeru. Potrebno je pratiti funkciju disanja i srca zbog prevencije ventrikularne fibrilacije te tjelesnu temperaturu

(KISSEBERTH i TRAMMEL, 1990.; BRANSON, 2001.; VOLMER, 2005.). Poticanje povraćanja dolazi u obzir tijekom prvih 60 minuta nakon ingestije, a poslije na taj način nije moguće eliminirati otrov. Ponovljene doze aktivnog ugljena mogu smanjiti poluživot barbiturata, a uz to se mogu dati i laksativi poput sorbitola, dok je laksative s magnezijem, poput magnezijevog sulfata (gorka sol), bolje izbjegavati jer mogu pojačati depresiju središnjeg živčanog sustava. Dokazano je da aktivni ugljen pomaže prelazak barbiturata iz cirkulacije u probavni sustav te ga je korisno primijeniti iako se barbiturati apliciraju parenteralno (VOLMER, 2006.). Kod simptoma od strane središnjeg živčanog sustava, nakon intubacije se radi ispiranje želuca. Liječenje se svodi na podržavanje respiratornih i kardiovaskularnih funkcija (SINCLAIR i sur., 2006.). Mogući su relapsi zbog preraspodjele iz tkiva ponovno u plazmu. Prognoza ovisi o unesenoj količini barbiturata.

2.3. Opioidi - izvor otrovanja

Analgetsko i hipnotičko djelovanje opija poznato je od davnina. Opij je osušeni mliječni sok biljke *Papaver somniferum* (mak). Dobiva se zarezivanjem nezrelih glavica ploda. 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 „ opioid “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 sintetskih analoga morfina (MIMICA MATANOVIĆ, 2014.). Sintetski opioidi su metadon, propoksifen, meperidin, pentazocin, butorfanol, te često propisivani oksikodon. Fentanil, osamdeset puta potentniji od morfija (BRANSON i GROSS, 2001.), se nalazi u oblicima paraenteralnih otopina ili oblicima za transmukozalnu (oralni štapići) i transdermalnu primjenu (flasteri). Uz to što se koriste kao analgetici, opioidi se često zloupotrebljavaju zbog razvoja ovisnosti i psihoaktivnih učinaka. Heroin je jedan od najzloupotrebljivanijih opioda kojem se povećava upotreba zbog relativno niže cijene u usporedbi s ostalim opioidima na recept (DUMONCEAUX, 1995.; ANONYMOUS, 2011.). Izvori otrovanja za životinje su ingestija vlasnikovih lijekova, vlastitih ili odbačenih fentanilskih flastera.

2.3.1. 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 uzrokuje dugotrajan učinak te agresivno ponašanje u trajanju od osam sati (GARRETT i GÜRKAN, 1980.). Minimalna peroralna letalna doza u mačaka je 20 mg/kg.

2.3.2. 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 muskulaturu, bubrege, 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.). Opiodi se najvećim dijelom izlučuju urinom, uz nešto izlučivanja putem žuči i eneterohepatičkom cirkulacijom. Inicijalno poluvrijeme eliminacije heroina kod pasa je osam minuta, no terminalno je osamdeset minuta zbog preraspodjele u tkivima (GARRETT i GÜRKAN, 1980.).

2.3.3. Mehanizam toksičnog djelovanja

Glavni opioidni receptori, čiji su agonisti endogeni endorfini i egzogeni opioidi, su mi (μ), delta (δ) i kapa (κ) receptori (BRANSON i GROSS, 2001.). Riječ je o receptorima koji se sprežu s G-proteinima.

Tablica 3. 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

Navedeni receptori se 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, te frontalnom korteksu u pasa, majmuna i ljudi gdje je njihova stimulacija povezana s depresijom SŽS-a (BRANSON i GROSS, 2001.). Aktivacija kod mačke, svinje, koze, ovce i konja može djelovati na dopaminergičnu i noradrenergičnu neurotransmisiju te uzrokovati ekscitaciju (BISCHOFF, 2012.). Aktivacija opioidnih centara u kemoreceptorskoj okidačkoj zoni četvrte moždane komore uzrokuje povraćanje. Uz to, opioidi uzrokuju supresiju refleksa kašlja, djeluju na centar za disanje inicijalno povećavajući frekvenciju disanja, zatim smanjujući zbog depresije SŽSa te smanjujuju pokretljivost probavnog sustava.

Opiodni 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.).

2.3.4. Klinički znakovi

Klinički znakovi su slični kod psa i čovjeka, a uključuju ekscitaciju, ubrzano disanje, pospanost, smanjenu percepciju bola, hipersalivaciju, povraćanje, uriniranje i defekaciju. Ovise o dobi (novorođenčad ima nekompletno razvijenu krvno-moždanu barijeru), vrsti životinje te vrsti opioida. Kod pasa se razvija stupor ili koma sa 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.). Kod mačaka je prisutna ekscitacija, agresija, nesanica, i hipertermija. One su izuzetno otporne na učinke opioida na povraćanje (BISCHOFF, 2012.).

2.3.5. Dijagnostika i liječenje

Dijagnoza se postavlja na temelju iskaza vlasnika, kliničke slike te testa 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 anatagonista. Kod ingestije većih doza indicirano je ispiranje želuca, a povraćanje se potiče ukoliko ne postoje kontraindikacije. Vrlo važno je 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.).

2.4. Ostali depresori središnjeg živčanog sustava – "Klupske" droge

"Klupske" droge se često zloupotrebljavaju 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.

2.4.1. Flunitrazepam

Vrlo potentan flunitrazepam (Rohypnol®) spada u zloporabne droge, poznatiji je pod nazivom "droga za silovanje" te se prodaje u tabletama "Roche 1" i "Roche 2" koje se mogu smrviti, insuflirati ili rastopiti u piću namjenjenom potencijalnim žrtvama (SMITH i sur., 2002.; ANONYMOUS, 2011.) Ove tablete su plave boje kako bi se smanjio potencijal za ovakvu upotrebu (SMITH i sur., 2002.; RIMSZA i MOSES, 2005.). Dostupan je u više od 60 zemalja. Kod ljudi uzrokuje sedaciju za 20 do 30 minuta, a ista može potrajati i više sati (VOLMER, 2005.). 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.

2.4.2. 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.). LD_{50} 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 (CO_2), iako se 2-4% dane doze može izlučiti urinom (SMITH i sur., 2002.; GABLE, 2004.). Poluvrijeme eliminacije ovisi o dozi.

Klinički znakovi 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, bradikradija i hipotermija su opisani kod 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 minimalno osam sati (SMITH i sur., 2002.).

2.5. Stimulansi središnjeg živčanog sustava

Glavne zloporabne droge klasificirane kao stimulansi središnjeg živčanog sustava su kokain i amfetamini. Kokain je biljni alkaloid, a amfetamini su velika grupa spojeva koja uključuje lijek koji se izdaje na recept - metilfenidat (Ritalin®) te metamfetamin koji se proizvodi u ilegalnim laboratorijima. Akutna sistemska primjena psihostimulansa, kokaina, metilfenidata ili d-amfetamina povećava izvanstaničnu akumulaciju monoamina u mozgu, posebice katekolamina, noradrenalina i dopamina (CHEN i REITH,1994.; KUCZENSKI i sur., 1995.; ROWLEY i sur., 2014.). Stimulansi obično blokiraju ponovni unos ili potiču izlučivanje dopamina i noradrenalina što rezultira njihovom povećanom aktivnošću, a stimuliraju i adrenergijske receptore autonomnog živčanog sustava (BISCHOFF,2012.).

Ostali stimulansi uključuju MDMA, khat (qat), mefedron, efedrin, metilendioksipirovaleron te Betelov papar (betel quid). Osim ovih, razne zakonom dopuštene i dostupne tvari djeluju kao stimulansi SŽS-a i izazivaju ovisnost, a uključuju nikotin, kofein i slične tvari (BISCHOFF, 2012.).

Tablica 4. Klasifikacija stimulansa središnjeg živčanog sustava (TAYLOR, 2003.).

Analeptički stimulansi	**Psihomotorički stimulansi**	**Metilksantini**
Doksapram	Amfetamin	Kofein
Niketamid	Metamfetamin	Teofilin
Pentilenetetrazol	Metilfenidat	Teobromin
Strihinin	Pemolin	
Pikrotoksin	Efedrin Fentermin	
Bikukulin	Fenfluramin	
	Fenilpropanolamin	

2.5.1. Kokain - izvor otrovanja

Kokain (*Erythroxylon coca*) je prirodni alkaloid koji se nalazi u lišću biljke *Erythroxylon coca* i *E. monogynum* porijeklom iz Južne Amerike, a najčešće se uzgaja u Boliviji, Peruu i Kolumbiji (QUEIROZ-NETO i sur., 2002.; VOLMER, 2005.; ANONYMOUS, 2011.). Koristi se za lokalnu anesteziju te uzrokuje vazokonstrikciju mukoznih membrana (KISSEBERTH i TRAMMEL, 1980.). Kokain se prodaje i u obliku soli kao bijeli prašak, kokain HCl (hidroklorid), čistoće od 12 do 60% (KISSEBERTH i TRAMMEL, 1990.). Pomiješan je s inertnim sastojcima poput laktoze, manitola, škroba ili aktivnim komponentama poput prokaina, lidokaina, kofeina, amfetamina i slično (BISCHOFF, 2012.). U organizam se može unijeti ingestijom, injekcijom ili inhalacijom (RIMSZA i MORSES, 2005.; ANONYMOUS, 2011.). Crack je oblik kokaina koji se obrađuje kako bi se dobio kristal koji se zagrijava do pare koja se apsorbira u krvotok kroz pluća (BISCHOFF, 2012.). Najčešće su izloženi psi i to policijski.

2.5.2. Toksičnost

LD_{50} kod pasa je 3 mg/kg i.v., a LD_{99} iznosi 20 mg/kg i.v. Psi mogu podnijeti 2-4 puta veću dozu ako se aplikacija vrši p.o. (BISCHOFF, 2007.). Minimalna letalna doza u mačaka je 7,5 mg/kg i.v. ili 16 mg s.c..

2.5.3. Toksikokinetika

Kokain je topljiv u mastima te se apsorbira kroz sve sluznice, uključujući nosnu i usnu šupljinu, probavni sustav i alveole. Oko 20% unesene doze se apsorbira (BISCHOFF, 2012.). Najveću koncentraciju postiže u plazmi 15 minuta do 2 sata nakon ingestije te prolazi krvno-moždanu barijeru. Neurološki učinci kokaina i cracka traju 15-20 minuta nakon insuflacije te 5-10 minuta nakon pušenja (BISCHOFF, 2012.). Hepatičke esteraze i demetilacijski enzimi igraju važnu ulogu u metabolizmu kokaina (KISSEBERTH i TRAMMEL, 1980.; VOLMER, 2005.). 20 % se izlučuje nepromijenjeno urinom (BISCHOFF, 2012.).

2.5.4. Mehanizam toksičnog djelovanja

Kokain povećava otpuštanje katekolamina i blokira ponovni unos norepinefrina, serotonina i dopamina, što rezultira povećanim koncentracijama navedenih neurotransmitora na sinapsama (KISSEBERTH i TRAMMEL, 1990.; VOLMER, 2005.; QUEIROZ-NETO i sur., 2002.; VROEGOP i sur., 2009.). Norepinefrin djeluje na talamičku regulaciju apetita, temperature i spavanja. Osim toga, kokain djeluje na endogene sustave opioida (BISCHOFF, 2012.). Učinci na srce povezani su s intravenskom aplikacijom (KABAS i sur., 1990.; KISSEBERTH i TRAMMEL, 1990.). Kokain djeluje na miokard blokirajući natrijeve ionske kanale uzrokujući smetnje u provođenju te produženje R vala, povećava koncentraciju kalcija u miocitima srca što može dovesti do depolarizacije tijekom sistole i uzrokovati ventrikualrnu fibrilaciju. Dovodi do konstrikcije koronarnih žila što rezultira hipoksijom i infarktom (KABAS i sur., 1990.).

2.5.5. Klinički znakovi

Klinički znakovi otrovanja kokainom manifestiraju se najprije kao stimulacija, a potom depresija SŽS-a (KISSEBERTH i TRAMMEL, 1990.). Kod pasa se javlja hiperaktivnost, hiperestezija, tremor i napadaji. Ostali simptomi koji se pojavljuju kod otrovanja kokainom su ataksija, midrijaza, povraćanje, hipersalivacija, tremor, tahipneja, dispneja i acidoza. Razudbom se može vidjeti plućni edem, subendokardijalna i epikardijalna krvarenja, degeneracija srčanih miofibrila, koronarna vazokonstrikcija, perikardijalna efuzija i hemoragija pluća (BISCHOFF, 2012.). Nakon intravenskih aplikacija psi pokazuju povećanu frekvenciju rada srca i minutni volumen te srednji arterijski tlak (CATRAVAS i WATERS, 1981.). FRAZIER i sur. (1998.) su u opisu otrovanja jednog psa spomenuli visoku tjelesnu temperaturu od 40,6°C. Kod jačeg otrovanja nastaje hipertermija, koma, a do smrti dolazi zbog respiratorne depresije i prestanka rada srca (SINCLAIR i sur., 2006.).

2.5.6. Dijagnostika i liječenje

Dijagnoza otrovanja kokainom temelji se na podacima vlasnika o mogućoj ingestiji, kliničkim simptoma te se rutinski u laboratorijima testiraju urin i krv (plazma) te sadržaj želuca. Uspješnost testova za urin se još mora utvrditi u veterinarskoj medicini (BISCHOFF, 2012.). Moguće je raditi i tankoslojnu kromatografiju (TLC), imunoenzimni test (ELISA) te plinsku kromatografiju s masenom i spektrometrijom. Terapija uključuje dekontaminaciju koja ima ograničen učinak zbog brze apsorpcije kokaina (DUMONCEAUX i BEASLEY, 1990.; DUMONCEAUX, 1995.). Izazivanje povraćanja može uzrokovati napadaje (VOLMER, 2005.; LLERA i VOLMER, 2006.). Sedacija i ispiranje želuca su sigurnije metode izbora. Kod policijskih pasa koji su ingestirali vrećice kokaina treba napraviti opreznu endoskopiju te kiruršku obradu, kako bi se spriječila ruptura ili opstrukcija. Potrebno je davati simptomatsku i potpornu terapiju, nadzirati srčanu funkciju, tjelesnu temperaturu te acidobazni status. Kod životno opasnih aritmija daju se beta blokatori, no oni uzrokuju sistemsku hipertenziju (VROEGOP i sur., 2009.). Za kontrolu napadaja daje se sedativ diazepam, no dvije od šest tretiranih životinja u jednoj studiji su imale jak odgovor na diazepam i uginule u roku od 72 sata (CATRAVAS i sur., 1977.). Klorpromazin dan eksperimetalno prije kokaina je reducirao

ozbiljnost napadaja, održao pH krvi, tjelesnu temperaturu, smanjio otkucaje srca te krvni tlak (CATRAVAS i WATERS, 1981.).

2.6. Amfetamini - izvor otrovanja

Pojam –"amfetamini" se odnosi izravno na α-metilfeniletilamin, no izraz se često koristi kod opisivanja raznih njegovih derivata. Pojam opisuje i grupu sličnih tvari koje uzrokuju visoki stupanj ovisnosti te su kontrolirane tvari od strane DEA-e (BISCHOFF, 2012.).

Uobičajeni amfetamini su:

Tablica 5. Prikaz najčešće korištenih amfetamina (BISCHOFF, 2012.).

Naziv lijeka	Kratice
Metamfetamin	
2,5-dimetoksi-4-metilamfetamin	DOM, STP
2,5-dimetoksi-4-bromamfetamin	DOB
Metilfenidat	
4-metilaminoreks	4 MA, EUPHORIA
3,4-metilendioksi-N-etilamfetamin	MDEA
3,4-metilendioksimetamfetamin	MDMA," ECSTASY"

U početcima veterinarske medicine amfetamini su se koristili za stimulaciju medularnih respiratornih centara odnosno povećanje respiratornog ritma (dubine) (RIVIERE i PAPICH, 2018.) U humanoj medicini koriste se za kontrolu apetita pretilih osoba, liječenje narkolepsije, depresije, alkoholizma te poremećaja odnosno nedostatka pažnje. Najčešće se prodaju kao tablete ili kapsule (KISSEBERTH i TRAMMEL, 1990.). Slučajna ingestija propisanih amfetamina je najčešći izvor otrovanja kod kućnih ljubimaca (BISCHOFF, 2012.).

2.6.1. Toksičnost

CATRAVAS i sur. (1977) navode da je 10 mg/kg i.v. amfetamina letalna doza u pasa te uzrokuje uginuće u roku od 3 sata. LD_{50} metamfetamina je 9-100 mg/kg, a amfetamin sulfata 20-27 mg/kg nakon p.o. primjene u pasa (DINIZ i sur., 2003.; VOLMER, 2005.).

2.6.2. Toksikokinetika

Apsorpcija nakon peroralne primjene obično je vrlo brza, iako je sporija kod proizvoda s produljenim otpuštanjem (DUMONCEAUX i BEASLEY, 1990.; KISSEBERTH i TRAMMEL, 1990.; DUMONCEAUX, 1995.; VOLMER, 2005.). Najveću koncentraciju amfetamini dostižu za 1-3 sata nakon ingestije, osim kod proizvoda s produljenim otpuštanjem (BISCHOFF, 2012.). Topljivi su u mastima te prolaze krvno-moždanu barijeru (VOLMER, 2005.). Koncentracija nađena u cerebrospinalnoj tekućini može biti 80% od one u plazmi (KISSEBERTH i TRAMMEL, 1990.). Metamfetamin ima najvišu preraspodjelu u SŽS u usporedbi s ostalim amfetaminima (BISCHOFF, 2012.). Distribuiraju se u bubrege, jetru, pluća te se neznatno pohranjuju u masnom tkivu. U jetri se metaboliziraju hidroksilacijom i deaminacijom. Deaminirani produkti mogu biti oksidirani i konjugirani do glicina (BAGGOT i DAVIS, 1972.). Mogu nastati i aktivni metaboliti, a primarni put izlučivanja je putem urina te manji dio putem žuči (BISCHOFF, 2012.).

2.6.3. Mehanizam toksičnog djelovanja

Mehanizam djelovanja amfetamina je vrlo kompleksan. Pojednostavljeno, amfetamin djeluje na monoamine (dopamine, serotonin, katekolamine); potiče njihovo otpuštanje, inhibira monoaminooksidazu (MAO) i povrat u stanicu (KISSEBERTH i TRAMMEL, 1990.; RIVIERE i PAPICH,2018.; DINIZ i sur., 2003.; VOLMER, 2005.; LLERA i VOLMER, 2005.). Potiču oslobađanje serotonina i dopamina, te djeluju kao agonisti dopaminskih receptora.

2.6.4. Klinički znakovi

Klinički znakovi otrovanja amfetaminima slični su onima koje izazivaju i drugi stimulansi SŽS-a (kofein, kokain). Izražene su midrijaza, ekscitacije, tremor mišića, napadaji, ataksija, hipersalivacija, hipotenzija ili hipertenzija, tahikardija i aritmije. Uginuće nastaje zbog diseminirane intravaskularne koagulopatije uslijed hipertermije i zatajenja disanja (DAVIS i sur., 1978.; DINIZ i sur., 2003.). Zabilježene su cerebrovaskularne hemoragije zbog hipertenzije, hipoglikemije, laktičke acidoze te zatajivanja srca (CATRAVAS i sur., 1977.). Lezije kod pokusnih pasa uključuju subendokradijalna, epikardijalna krvarenja te nekrozu miokarda (BISCHOFF, 2012.).

2.6.5. Dijagnostika i liječenje

Amfetamin i derivati se mogu dokazati kromatografijom uz masenu spektrometriju te imunoenzimnim testom. Testni komplet za detekciju amfetamina u urinu psa pokazao se uspješnim (TEITLER, 2009.).

Liječenje se sastoji od održavanja vitalnih funkcija i sprečavanja daljnje apsorpcije, a prognoza ovisi o dozi, vremenu od ingestije pa do pojave kliničkih znakova te samog odgovora na terapiju. Dekontaminacija treba biti provedena u roku dva sata od ingestije (KISSEBERTH i TRAMMEL, 1990.; DUMONCEAUX, 1995.). Diazepam može uzrokovati egzacerbaciju kliničkih znakova te je kontraindiciran (VOLMER, 2005.). Kod eksperimentalnih pasa otrovanih amfetaminom, klorpromazin je spriječio uginuće kada je dan na samom početku pojave kliničkih znakova u dozi od 10-18 mg/kg i.v. (CATRAVAS i sur., 1977.). Haloperidol u dozi od 1 mg/kg je smanjio učinke amfetamina na tjelesnu temperaturu, krvni tlak, disanje, otkucaje srca te je ublažio konvulzije u eksperimentalnih pasa (BISCHOFF, 2012.). Barbiturati kratkog djelovanja također mogu biti uspješni u liječenju napadaja, a u kontroli hipertermije koriste se hladne tekućine, paketi leda, voda, vlažni ručnici ili ispiranje želuca hladnom vodom. Propranolol može smanjiti otkucaje srca, ali ne utječe na poboljšanje preživljavanja (CATRAVAS i sur., 1977.).

U literaturi se navodi slučaj liječenja dva psa koji su bili otrovani metilamfetaminom nakon što je njihov vlasnik svjedočio protiv susjeda koji je ilegalno prodavao drogu (BISCHOFF i sur., 1998.).

2.7. MDMA - izvor otrovanja

MDMA, poznatiji kao "ecstasy" je psihomotorički stimulans koji se upotrebljavao u supresiji apetita te psihoterapiji (SMITH i sur., 2002.). Pokazao je neke pozitivne učinke u liječenju Parkinsonove bolesti te posttraumatskog stresnog sindroma, no nema prihvaćenih medicinskih indikacija (MORTON, 2005.). MDMA je jedna od najpopularnijih "klupskih" droga, a upotreba mu je povećana širom svijeta između 1995. i 2001. godine za 70% (ANONYMOUS, 2011.). Tablete sadrže 50-150 mg MDMA, često su svijetle boje s otisnutim slikovnim prikazima loga, leptira, brojeva, slova i slično. Može ga se naći i u obliku praška ili kapsula, a često se miješa sa ketaminom, metamfetaminom, MDEA-om. LD_{50} kod štakora iznosi 160-325 mg/kg p.o.. Psi su pokazali ozbiljne znakove otrovanja, te je jedan od šest uginuo pri

dozi od 15 mg/kg (FRITH i sur., 1987.). Metabolizira se u jetri demetilacijom do aktivnog metabolita MDA (SMITH i sur., 2002.). MDMA se izravno veže na 5-HT_2 receptore, α_2-adrenergične, muskarinske (M1), te histaminske (H1), a slabiji afinitet pokazuje prema $5HT_1$, dopaminskim, M_2, α_1 i β receptorima. Strukturno je sličan amfetaminima i meskalinu što može objasniti sličnu kliničku sliku (LYLES i CADET, 2003.).

FRITH i sur. (1987.) opisuju učinke MDMA nakon peroralnog davanja psima uz povećavanje doze. Klinički znakovi javljaju se za 45 minuta, a traju 6-8 sati. Psi kojima su dane niske doze (3 mg/kg) pokazali su hiperaktivnost i midrijazu, a doza od 9 mg/kg uzrokovala je hipersalivaciju te kruženje. Psu kojem je dana doza od 15 mg/kg pokazao je znakove agresije, neuobičajeno glasanje, konvulzije te paralize prednjih udova nakon čega je uginuo. Ostali klinički znakovi koji se mogu javiti u slučaju trovanja s MDMA su hipertenzija, atrioventrikularni blok, kardiopulmonalni arest (LIECHTI i sur., 2005.) te zatajenje jetre (ANDREU i sur., 1998.; GABLE, 2004.; RIMSZA i MOSES, 2005.; LIECHTI i sur., 2005.). Zatajenje jetre nastaje danima do tjednima nakon izlaganja, a mehanizam nije do sada objašnjen iako se smatra da se u nekim slučajevima javlja zbog reakcije preosjetljivosti. Liječenje se svodi na simptomatsku i potpornu terapiju.

2.8. Halucinogeni i disocijativni lijekovi

Halucinogeni lijekovi su psihoaktivne tvari koje snažno utječu na percepciju, raspoloženje i kognitivne procese (NICHOLS, 2004.). Mnoge tvari koje mijenjaju nivo svijesti su kategorizirane kao halucinogeni lijekovi, iako na primjer marihuana i MDMA induciraju halucinacije samo u specifičnim uvjetima (vrlo visokim dozama) (BISCHOFF, 2012.). Disocijativni lijekovi koriste se najčešće kao anestetici, a djeluju na senzornu i motoričku aktivnost, emocije i svjesnost, uzrokujući kataleptičko stanje (BRANSON, 2001.). Dolazi do osjećaja odvojenosti od okoline te odsutnosti odgovora stimuliranih receptora. Ketamin je čest izbor lijeka u veterinarskoj medicini, a popularan je i kao "klupska" droga (BISCHOFF, 2012.). Klinička slika halucinogenih i disocijativnih lijekova je nepredvidiva te ovisi o samoj jedinki i njenom okolišu (NICHOLS, 2004.).

Tablica 6. Klasifikacija halucinogenih i disocijativnih lijekova (BISCHOFF, 2012.).

Halucinogeni lijekovi	Disocijativni lijekovi
Dietilamid lizerginske kiseline (LSD)	Ketamin
Meskalin	Fenciklidin
N, N-dimetiltriptamin (DMT)	
Psilocibin (*Psylocibe* spp.)	

Osim halucinogena psilocibina koji je nađen u gljivama roda *Psilyocib*e spp., određene vrste roda *Amanita* posebice *A. muscaria* i *A. pantherina* također se mogu namjernom ingestijom unijeti u organizam. Razne biljke koje sadrže atropin i skopolamin pr.: *Datura stramonium, Atropa belladona, Mandragora officinarum, Hyoscyamus niger* se također redovito ingestiraju ili puše (HALPERN, 2004.). Nakon ingestije psilocibina zabilježeno je povraćanje u pasa (SPOERK, 2005.).

2.8.1. LSD i LSA - izvori otrovanja

LSD-dietilamid lizerginske kiseline je sintetski produkt sličan prirodnim ergotskim alkaloidima te je najjači poznati halucinogen (NICHOLS, 2004.; O´SHEA i FAGAN, 2006.). LSD je prvi sintetizirao Albert Hofmann 1938. godine iz lizerginske kiseline koja se nalazi u ražovoj gljivici (*Claviceps purpurea*), a njegovi psihoaktivni učinci otkriveni su 1943. godine (PASSIE i sur.,2008.). Središnja obavještajna agencija (CIA) koristila ga je tijekom 1950-ih i 1960-ih godina kao eksperimentalnu drogu u istraživanjima za izazivanje "eksperimentalne psihoze" izmjenom neurotransmitorskog sustava i u psihoterapijskim postupcima ("psiholitička" i "psihodelična" terapija) te se smatralo da može biti korisna u kontroli uma koja se provodila na ljudima u programu zvanom MKUltra (PASSIE i sur., 2008.). Nakon što je postao često upotrebljavana “rekreacijska” droga, zabranjen je u Sjedinjenim Američkim Državama 1966. godine (NICHOLS, 2004.; VOLMER, 2005.). LSD se sastoji od 4 stereoizomera: D-, L-, D-izo, i L-izo od kojih samo D-LSD izomer ima halucinogeni učinak (VOLMER, 2005.). Bezbojni je prašak, bez okusa i mirisa koji se obično rastopi u vodi te se aplicira na određene tvari poput papira za upijanje, “microdots”, sitnih tableta, želatine, kocke šećera ili gumenih medvjedića

(RIMSZA i MOSES, 2005.). LSA čini jednu desetinu potencije LSD-a, te koncentraciju od 0,02% suhe tvari (HALPERN, 2004.). Izlaganje LSD-u nije često u životinja (VOLMER, 2005.).

2.8.2. Toksičnost

Efektivna doza u ljudi je 0,05-0,20 mg, a povećanje doze može uzrokovati kvalitativne i kvantitativne razlike u odgovoru (NICHOLS, 2005.). JACOBS i sur. (1972.) opisali su da doza od 2-2,5 µg LSDa/kg dana mačkama intraperitonealno (i.p.) uzrokuje blaže kliničke znakove, dok doza od 50 µg/kg uzrokuje pojavu značajnih kliničkih znakova kod svih testiranih mačaka. LD_{50} za štakore je 16 mg/kg i.v. (VOLMER, 2005.).

2.8.3. Toksikokinetika

Vrlo brzo se apsorbira u ljudi (RIORDAN i sur., 2002.; VOLMER, 2005.). Najvišu koncentraciju u plazmi postiže nakon 6 sati te se do 80% LSD-a veže na proteine. Metabolizira se u jetri hidroksilacijom i glukuronidacijom (konjugacijom) do inaktivnih metabolita (BISCHOFF, 2012.). Do 89% ingestirane doze izlučuje se fecesom te je poluživot 2-5 sati (BISCHOFF, 2012.). Osim fecesom izlučuje se i putem žuči (VOLMER, 2005.).

2.8.4. Mehanizam toksičnog djelovanja

LSD je strukturno sličan serotoninu, a smatra se da djeluje na više mjesta u SŽS-u (VOLMER, 2005.). Kao i mnogi halucinogeni LSD je primarno antagonist serotoninskih receptora (VOLMER, 2006.; O´SHEA i FAGAN, 2006.).

Istraživanja podupiru zajedničko mjesto djelovanja LSD-a na centralne serotoninske 5-hidroksitriptamin (5-HT) receptore, posebice 5-HT1a i 5-HT2a (TUCKER i FERM, 2002.). Učinci na 5-HT2a serotoninske receptore odgovorni su za halucinogene učinke, a nalaze se u piramidalnim stanicama prefrontalne kore, retikularnim jezgrama talamusa i vjerojatno u *locusu coeruleusu* (BISCHOFF, 2012.). Agonizam D2 receptora od strane LSD-a doprinosi njegovom psihoaktivnom učinku na ljude (MARONA-LEWICKA i sur., 2005.), tako što pojačava prepoznavanje protona dopaminskih D2 receptora i signalizaciju kompleksa receptora D2–5-HT2A (BORROTO-ESCUELA i sur.,2014.).

LSD pokazuje jak afinitet i prema 5-HT_1, $5HT_{2c}$ i ostalim serotoninskim receptorima, a važnost toga još nije razjašnjena (NICHOLS, 2004.).

2.8.5. Klinički znakovi

Klinički znakovi su: dezorjentiranost, midrijaza, depresija ili ekscitacija te vokalizacija (VOLMER, 2005.). Kod mačaka kojima je LSD apliciran intraperitonealno zabilježene su promjene ponašanja, tresenje glave i tijela, zijevanje, sjedenje u čudnim položajima te stajanje, kompulzivno kopanje pijeska, umakanje šapa u vodu, grizenje predmeta u kavezu, mirisanje objekta te lovljenje repa. "Halucinogeni" učinci manifestiraju se u vidu trčanja, zabijanja u objekte koji nisu vidljivi promatraču. Primjećena je i česta defekacija te povremeno povraćanje (JACOBS i sur., 1977.). Vidljivo je i pojačano, stereotipijsko uređivanje krzna; trljanje glave sa šapama, lizanje, griženje i grebanje te su takve radnje katkad bile nedovršene. Može se javiti plaženje jezika, lizanje i griženje zraka, a bijes i glasanje nisu opisane u ovih mačaka (JACOBS i sur., 1977.).

2.8.6. Dijagnostika i liječenje

Dijagnostika je otežana zbog brzog metabolizma LSD-a, a imunoenzimni test, masena spektrometrija i kromatografija samo potvrđuju da je životinja bila izložena toj tvari. Liječenje se svodi na stalni nadzor, potpornu i simptomatsku terapiju. Zbog relativno brze apsorpcije LSD-a, dekontaminacija probavnog sustava nije korisna (RIORDAN i sur., 2002.; VOLMER, 2005.). Otrovane životinje treba smjestiti u tamnu prostoriju kako bi se smanjila senzorna stimulacija te je neophodno spriječiti hipertermiju i rabdomiolizu, koje se rijetko javljaju, ali su moguće (VOLMER, 2005.).

2.9. Fenciklidin i ketamin - izvori otrovanja

Fenciklidin ili 1- (1-fenilcikloheksil) piperidin pripada sintetičkim lijekovima s više od 80 poznatih analoga (BISCHOFF, 2012.). Jedan od analoga, ketamin ili 2((-o-klorofenil) - 2metilamino-cikloheksanon-HCl (hidroklorid) ima manje od jedne desetine potentnosti fenciklidina. Fenciklidin je u početcima korišten kao anestetik pod imenom Sernyl® za humane

pacijente, te Sernylan® za veterinarske pacijente (BISCHOFF, 2012.). Sernylan® se koristio u pasa, nečovjekolikih primata, te je često i preferirano korišten kao anestetik u krokodila (ORTEGA, 1967.; STUNKARD i MILLER, 1974.). Fenciklidin je disocijativni anestetik karakterističnog mirisa (ANONYMOUS, 2011.) Po kemijskim je svojstvima sličan ketaminu, ali s izraženijim halucinogenim učincima. Fenciklidin se može naći u obliku praha, tableta, kristala i tekućine.

Ketamin je kisela vodena otopina, racemična smjesa koja sadrži jednake dijelove (S+) i (R-) enantiomera (CHAKI, 2017.). Češće se koristi u veterinarskoj medicini nego humanoj i teže ga je proizvesti u neovlaštenim laboratorijima. Veterinari ga često koriste sa α_2 agonistima (ksilazin) i benzodiazepinima (diazepam) u svrhu postizanja balansirane anestezije i analgezije. Ketamin je odobren za korištenje u mačaka i nečovjekolikih primata (BISCHOFF, 2012.). Ketamin pokazuje brze i trajne antidepresivne učinke u bolesnika s depresijom, uključujući bolesnike s depresijom rezistentnom na liječenje. Međutim, ima nekoliko nedostataka kao što su disocijativni simptomi, potencijal zlouporabe i neurotoksičnost, a sve to sprječava njegovu rutinsku upotrebu u svakodnevnoj kliničkoj praksi (CHAKI, 2017.). U organizam se može unijeti ingestijom, insuflacijom, staviti u duhan ili cigarete od marihuane te kao "začin" piću (BISCHOFF, 2012.).

2.9.1. Toksičnost

KISSEBERTH i TRAMMEL (1990.) i VOLMER (2005.) opisali su izražene kliničke simptome kod pasa pri peroralnom unosu fenciklidina u dozi od 2,5 do 10 mg/kg, a doze od 25 mg/kg su bile letalne za svih šest otrovanih pasa. Fenciklidin apliciran intramuskularno u dozi od 2 mg/kg uzrokuje inkoordinacije muskulature, u dozi od 5 mg/kg uzrokuje imobilizaciju i konvulzije u 1 od 5 pasa, dok je u dozi od 15 mg/kg uzrokovao konvulzije u oba tretirana psa (ORTEGA, 1967.). Ketamin pokazuje visoki terapeutski indeks kod domaćih sisavaca, a sedacijska doza u mačaka je 20 mg/kg.

2.9.2. Toksikokinetika

Fenciklidin se u najvećoj količini apsorbira putem crijeva, no mala količina se može apsorbirati u želucu (KISSEBERTH i TRAMMEL, 1990.; VOLMER, 2005.). Inhalacijom fenciklidina apsorpcija je vrlo dobra. Topljiv je u mastima, sa širokom distribucijom u tkiva koja uključuje SŽS, masno tkivo te sekreciju u želucu. U pasa se 66 % aplicirane doze metabolizira u jetri do monohidroksilnog oblika koji se konjugira za izlučivanje (BISCHOFF, 2012.), a ostalih 32% izlučuje se nepromijenjeno urinom. 88% doze fenciklidina u mačaka izlučuje se nepromijenjeno (BISCHOFF, 2012.).

Ketamin najveću koncentraciju u plazmi postiže 10 minuta nakon i.m. aplikacije (BRANSON, 2001.; VOLMER, 2005.). Veže se 50% za proteine plazme, a raspodjeljuje se u mozak, masno tkivo, jetru, pluća te ostala tkiva. Metabolizira se u jetri N-demetilacijom, hidroksilacijom i glukuronidnom konjugacijom do metabolita topljivih u vodi. Izlučuje se urinom (BISCHOFF, 2012.), no diuretici ne utječu na kinetiku eliminacije.

2.9.3. Mehanizam toksičnog djelovanja

Mehanizam disocijativnog djelovanja nije do kraja razjašnjen, no poznato je da ovi lijekovi djeluju na koru mozga, talamus i limbički sustav (CAN i sur., 2016.; TYLER i sur., 2017.). Vežu se na N-metil-d-aspartat (NMDA) receptore, na drugačije mjesto nego glutamat (ekscitacijski neurotransmitor). Uz to, imaju i simpatomimetički učinak koji je povezan s promjenama u srčanom ritmu, tlaku te povećanom potrošnjom kisika u miokardu.

Mehanizam djelovanja ketamina je blokada NMDA receptora i membranskih učinaka ekscitacijskog neurotransmitora glutamata(QUIBELL i sur., 2011.; MADDISON i sur., 2008.). NDMA antagonisti utječu na ponašanje, osjet te spoznaje, a mogu uzrokovati kliničko stanje nalik shizofreniji. Također, pokazuju negativne učinke na koncentraciju, sjećanje, učenje i zadržavanje novih informacija (OLMEDO, 2002.).

Fenciklidin inhibira GABA-u. Ketamin ima jače djelovanje na srce i krvne žile i inducira prvi i drugi stupanj anestezije, no ne i treći. Djeluje na ne-NMDA glutamatne receptore, dopaminske, nikotinske, muskarinske te opioidne receptore. Kod pasa se ketamin veže na dopaminske receptore.

2.9.4. Klinički znakovi

Primarni je učinak stimulacija ili depresija SŽS-a. Psi kojima su aplicirane niske doze fenciklidinom pokazali su depresivno ponašanje, a pri stimulaciji visokim dozama potencijalne konvulzivne napadaje (BRANSON, 2011.), a simptomi su jako slični kao kod anestezije ketaminom. Osim depresije ili ekscitacije, pojavljuje se opistotonus, salivacija, midrijaza, nistagmus, tonično-klonični grčevi, stereotipna ponašanja pri njuškanju, griženje "na prazno", tahikardija, aritmija, hipertenzija, hipertermija te uginuće zbog zatajenja disanja (ORTEGA, 1967.; KISSEBERTH i TRAMMEL,1990.; VOLMER, 2005.). Postmortalni nalaz uključuje subendokardijalne i epikardijalne hemoragije, pulmonalnu kongestiju te krvarenja (KISSEBERTH i TRAMMEL, 1990.; VOLMER, 2005.). Zabilježene su i promjene ponašanja kod novorođenih životinja izloženih tijekom gestacije (BRANSON, 2011.). Prilikom anestezije kornealni, laringealni, faringealni, pupilarni te ostali refleksi ostaju očuvani, a oči otvorene (BRANSON, 2001.; VOLMER, 2005.).

Ketamin uzrokuje disocijativnu anesteziju odnosno funkcijsku disocijaciju između talamoneokortikalnog i limbičkog sustava (MION i VILLEVIEILLE, 2013.), koju karakteriziraju analgezija, amenzija i katatonija s gubitkom svijesti ili bez nje.

Zabilježene su značajne razlike u odgovoru pasa i mačaka nakon aplikacije ketamina, te tako ketamin u mačaka pojačava mišićni tonus, katkada ekstenzornu rigidnost prednjih ekstremiteta i opistotonus. Kompletan oporavak slijedi nakon 10 sati dok se kod pasa javlja ekscitacija i tonično klonični grčevi, te plućni edem dva dana nakon anestezije (BISCHOFF, 2012.).

2.9.5. Dijagnostika i liječenje

Dijagnoza se postavlja na temelju iskaza vlasnika, biokemijskih nalaza koji uključuju hipoglikemiju, acidozu, neravnotežu elektrolita te povećanu kreatin fosfokinazu (BISCHOFF, 2012.). Ne postoji specifični antidot, liječenje se temelji na održavanju životnih funkcija, simptomatskoj i potpornoj terapiji, prevenciji hipertermije i ubrzavanju eliminacije droge intravenskim infuzijama, a diurezu se potiče manitolom ili furosemidom (BISCHOFF, 2012.). Prognoza za otrovane životinje je generalno dobra ukoliko se dovoljno rano intervenira, no traume i rabdomioliza kompliciraju terapiju.

3. Rasprava

Povećanjem zlouporabe droga, povećava se i ovisnost o njima te su stoga značajan problem za javno zdravstvo. Izlaganje kućnih ljubimaca zloporabnim drogama u značajnom je porastu jer žive u sve bližim zajednicama sa svojim vlasnicima te tako zloupotreba postaje globalan problem i za veterinarsku medicinu (PEI i ZANG, 2014.). Ovakav porast broja slučajeva otrovanja kućnih ljubimaca može se objasniti i većom dostupnosti droga kod dozvoljenih uporaba u humanoj medicini koji su važan dio farmakoterapije traumatskih, malignih, ali i psihičkih oboljenja, no vrlo često se zloupotrebljuju kao "rekreacijske" i "klupske" droge iz čega proizlazi da je toksičnost lijekova za životinje u uskoj vezi sa primjenom tih lijekova kod ljudi, a slučajna ili namjerna izloženost postaje sve češći problem za veterinare kliničare. Dramatično povećanje dostupnosti nezakonitih opioida stvorili su ono što se naziva epidemija opioida koja također u velikim razmjerima uzrokuje značajan javno zdravstveni problem. Jačina ove epidemije je zapanjujuća: oko 4% odrasle populacije u SAD-u zloupotrebljava propisivanje opioida, a u 2015. više od 33.000 smrti bilo je pripisano predoziranju s dozvoljenim i nedozvoljenim opioidima (SKOLNICK, 2018.). Ovakve droge izazivaju toleranciju što znači da su potrebne sve veće količine kako bi se postigao željeni učinak, a naglim prekidanjem uzimanja droge mogu se javiti tipični simptomi vezani uz odvikavanje poput iscrpljenosti, depresije ili nesanice, uznemirenosti i psihotičnih reakcija (BRLAS, 2016.). WHO (2018.) izvještava da najmanje 31 milijun ljudi diljem svijeta zloupotrebljavaju drogu, a prema podacima iz nacionalnog Registra osoba liječenih zbog zlouporabe psihoaktivnih droga tijekom 2018. godine u zdravstvenim je ustanovama Hrvatske zabilježena 6.831 osoba liječena zbog zlouporabe, odnosno zbog ovisnosti o psihoaktivnim drogama. To ukazuje na dinamičnu prirodu takvog tržišta droga: tvari se mogu brzo pojaviti, a zatim brzo nestati, no broj tvari u optjecaju ostaje visok.

Prema podacima Centra za praćenje otrovanje životinja, problematika leži u legalizaciji marihuane u mnogim državama, te shodno tome dolazi i do porasta prijavljenih slučajeva otrovanja kućnih ljubimaca (MEOLA i sur., 2012.). Daljna problematika prilikom obrade slučajeva otrovanih životinja je da većina dijagnostičkih laboratorija nije opremljena za analizu zloporabnih droga, te bi veterinarski kliničar trebao kontaktirati toksikološki laboratorij prije

uzimanja uzoraka i same dijagnostike. Stoga bi bilo korisno opremiti takve laboratorije za potpunu analizu. Osim toga zloporabne droge vrlo često ne dolaze u svojoj čistoj formi već su pomiješane sa drugim farmakološki aktivnim tvarima s mogućim sinergijskim toksičnim djelovanjem, što čini dijagnostiku otrovanja još težom (SOLIMINI i sur., 2017.). FDA (2018.) je izdala upozorenje da se kod sumnje na zloupotrebu opioida od strane vlasnika veterinari dužni paziti na sljedeće znakove: sumnjive ozljede novih pacijenata, traženje specifičnog lijeka od strane vlasnika za svog kućnog ljubimca, kao i traženje nadopune lijeka koji je nestao ili je ukraden iz klinike. Smatra se da su otrovanja kućnih ljubimaca zloporabnim drogama puno češća nego što je to prijavljeno i opisano u literaturi za što su najvećim dijelom zaslužni vlasnici koji vrlo često zbog straha od prijave i posljedične kazne ili slučajeve ne prijavljuju ili ne otkrivaju važne podatke koji bi pomogli u liječenju životinje. Studije provedene na životinjama su presudne u razumijevanju biologije i patofiziologije ovisnosti te zloupotrebe droga. Kod životinjskih modela pažnja je usmjerena na sposobnost droga da izravno kontroliraju ponašanje životinje, ishod koji je u skladu sa definicijom ovisnosti u ponašanju. Uzimanje droga kod životinja ne ovisi o učincima nagrađivanja ili nekim specifičnim uvjetima već je dokazano da je dovoljno samo izlaganje drogama kako bi ih životinja samostalno uzela (LYNCH i sur., 2010.). Drugim riječima, neka tipična ponašanja povezana s zloupotrebom droga kod ljudi nisu potrebna da bi se pojačalo uzimanje droga već uključuju biološke procese zajedničke svim sisavcima (BOZARTH, 1990.). AHMED i KOOB (1998.) opisuju u svojoj značajnoj studiji na štakorima različit pristup unosa kokaina u organizam štakora. Štakori koji su imali slobodniji pristup kokainu su povećali unos tijekom dana, a oni koji su imali ograničen pristup unos je ostao relativno stabilan, čak i nakon nekoliko mjeseci testiranja. Ovakav obrazac ponašanja u kojem je povećan unos droge kod slobodnog pristupa u usporedbi sa ograničenim je dokazan više puta. Štakori koji su imali slobodan pristup drogi pokazivali su karakteristične promjene u ponašanju (ovisnost) te pojačanu motivaciju za drogu, kao i pojačanu osjetljivost kod uskrate droge, te smanjenu osjetljivost na kaznu prilikom traženja kokaina. Nakon mjesec dana apstinencije od uzimanja droge, eskalacija unosa kokaina ponovno je uspostavljena na višu razinu nego prije. Ovi nalazi mogu poslužiti kao životinjski model za proučavanje razvoja prekomjernog unosa droga i osnova ovisnosti.

Nadalje, kod otrovanja zloporabnim drogama, vrlo je važno uzeti točnu anamnezu kako bi se moglo ciljano liječiti otrovanu životinju te na taj način izbjeći ostala nepotrebna liječenja. Klinička obrada otrovane životinje je ključna jer pruža temelj za uspostavljanje standarda u provođenju terapije kao i osnovu za razlikovanje slučajnih i namjernih trovanja (ŠATROVIĆ i KRKALIĆ, 2015.).

Neki od savjeta Centra za praćenje otrovanja životinja za prevenciju otrovanja su da se jestivi proizvodi s marihuanom, tablete, prašci i ostale supstance toksičnih lijekova drže izvan dohvata kućnih ljubimaca. Također, životinju se ne smije izlagati dimu, te treba biti u posebnom prostoru sa dobrim prozračivanjem. Veterinari su odgovorni za pravilno skladištenje i primjenu ovakvih lijekova kako bi pomogli u sprječavanju zoupotrebe, a u državama poput Colorada i Mainea potrebno je čak i da veterinari provjere medicinsku povijest bolesti vlasnika kućnog ljubimca prije propisivanja opioida. Slučajeve otrovanja životinja s kojima se veterinari susreću u praksi trebaju objavljivati kako bi za njih saznali drugi veterinari, ali i šira javnost. Ovakvi savjeti će pomoći u sprečavanju nastanka trovanja kućnih ljubimaca, ali i zlouporabe od strane ljudi.

4. Zaključci

1. Većina zloporabnih droga može biti klasificirana u jednu od tri farmakološke kategorije: stimulansi (amfetamini i kokain), halucinogeni (fenciklidin) i depresivi (barbiturati, marihuana).

2. Zbog visoke incidencije "rekreacijskih" droga koje su u širokoj upotrebi moguće je očekivati izlaganje kućnih ljubimaca drogama.

3. Izlaganje najčešće nastaje putem slučajne ingestije vlasnikovih "zaliha" zbog slobodnog pristupa lijekovima, no moguće je i namjerno izlaganje životinja s letalnom nakanom.

4. Toksikoze nastale nakon ingestije zloporabnih droga rijetko se prijavljuju u veterinarskoj medicini, a ako se prijavljuju, to je najčešće anegdotalno.

5. Veterinarski kliničari moraju biti upoznati s najčešćim lijekovima koji se zloupotrebljuju, kliničkim protokolima i terapijom otrovanih životinja.

6. Prognoza i liječenje ovise o vrsti i količini ingestirane zloporabne droge, te ozbiljnosti kliničkih znakova, a rijetko su dostupni specifični antidoti.

7. Veterinari i vlasnici životinja odgovorni su za propisno odlaganje lešina životinja te mogu biti odgovorni za otrovanje divljih životinja.

8. Slučajeve otrovanja životinja bi se trebali redovito prijavljivati i objavljivati u svrhu informiranja vlasnika, javnosti i veterinara kliničara.

5. Literatura

AHMED, S. H., G. F. KOOB (1998): Transition from moderate to excessive drug intake: Change in hedonic set point. Science (New York, N.Y.). 282, 298 - 300.

ANDREU, V., A. MAS, M. BRUGUERA, J. M. SALMERÓN, V. MORENO, S. NOGUÉ, J. RODÉS (1998): Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. J. Hepatol. 29, 394 - 397.

ANONYMOUS (2011): Street drug: A drug identification Guide. Publisher group, LLC, Long Lake, MN.

ASHTON, C. H. (2001): Pharmacology and effects of cannabis: A brief review. British J. Psychiatry. 178, 101-186.

BAGGOT, J. D., L.V. LEVIS (1972): Pharmacokinetic study of amphetamine elimination in dogs and swine. Biochem. Pharmacol. 21, 1967-1976.

BISCHOFF, K., E. BEIER, W. C. EDWARDS (1998): Methamphetamine poisoning in three Oklahoma dogs. Vet. Hum. Toxicol. 40, 104-107.

BISCHOFF, K. (2007): Toxicity of drugs of abuse, In: Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles, ed (Gupta R. C.), Elsevier,New York. pp 391-410.

BISCHOFF, K. (2012): Toxicity of drugs of abuse, In: Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles, ed (Gupta R. C.), Elsevier,New York, 2nd ed., Chapter 29, pp 469-489.

BORROTO-ESCUELA, D. O., R. F. WILBER, M. NARVAEZ, J. OFLIJAN, L. F. AGNATI, K. FUXE (2014): Hallucinogenic 5-HT2AR agonists LSD and DOI enhance dopamine D2R protomer recognition and signaling of D2-5-HT2A heteroreceptor complexes. Biochem. Biophys. Res. Commun. 443 (1), 278–284.

BOZARTH, M. (1990): Drug addiction as a psychobiological process. In: Addiction controversies, ed (Warburton D. M.), London (UK): Harwood Academic Publishers. p 112–134.

BRANSON, K. R. (2001): Injectable anesthetics. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics, ed(Adams R.), Iowa State University Press, Ames Iowa, 8th ed, pp 213-217.

BRLAS, S. (2016): Terminološki opisni riječnik ovisnosti. Opis važnih termina iz područja ovisnosti o drogama, alkoholizma i problematičnog i patološkog kockanja. (Becker),Grafiti Virovitica, str 17.

BUCHTA, R. (1988): Deliberate intoxication of young children and pets with drugs: a survey of an adolescent population in private practice. Am. J. Dis. Child. 142, 701-702.

BURROWS, G. E., R. J. TYLR (2001): Toxic plants of North America. Iowa State University Press, Ames, I. A. pp 316-319.

CAN, A., P. ZANOS, R. MOADDEL, H. J. KANG, K. S. DOSSOU, I. W. WAINER, J. F. CHEER, D. O. FROST, X. P. HUANG, T. D. GOULD (2016): Effects of Ketamine and Ketamine Metabolites on Evoked Striatal Dopamine Release, Dopamine Receptors and Monoamine Transporters. J. Pharmacol. Exp. Ther. 359(1), 159-170.

CATRAVAS, J. D., I. W. WATERS, J. P. HICKENBOTTOM, W. M. DAVIS (1977): The effects of haloperidol, chlorpromazine, and propranolol on acute amphetamine poisoning in the conscious dog. J. Pharmacol. Exp. Thet. 202, 50-356.

CATRAVAS, J. D., I. W. WATERS (1981): Acute cocaine intoxication in the conscious dog: studies on the mechanism of lethality. J. Pharmacol. Exp.Thet. 217, 350-356.

CHAKI, S. (2017): Beyond ketamine: new approaches to the development of safer antidepressants. Current neuropharmacology. 15(7), 963–976.

CHEN, N. H., M. E. REITH (1994): Effects of locally applied cocaine, lidocaine and various uptake blockers of monoamine transmission in the ventral segmental area of freely moving rats;a microdialysis study of monoamine interrelation-ships. J. neurochem. 63, 1761-1713.

DAVIS W. M., J. A. BEDFORD, J. L. BUELKE, M. M. GUINN, H. T. HAUTOM, I. W. WATERS, M. C. WILSON, M. C. BRAUDE (1978): Acute toxicity and gross behavioral effects of amphetamine, 4-methoxyamphetamines, and mescaline in rodents, dogs, and monkeys. Toxicol. Appl. Pharmacol .45, 49-62.

DI MARZO, V., L. DE PETROCELLIS (2006): Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. Ann. Rev. Med. 57, 17.1 - 17.2.

DINIZ, P. P., M. G. SOUSA, D. G. GERARDI, M. TINUCCI COSTA (2003): Amphetamine poisoning in a dog: a case report, literature review, and veterinary medical perspectives. Vet. Hum. Toxicol. 45, 315-317.

DONALDSON, C. W. (2002): Marijuana exposure in animals. Vet. Med. 97 (6), 437-439.

DUMONCEAUX, G. A., V. R. BEASLEY (1990): Emergency treatment for police dogs used for illicit drug detection. J. Am. Vet. Med. Asoc. 197, 185-187.

DUMONCEAUX, G. A. (1995): Illictic drug intoxication in dogs. In: Current Veterinary Therapy XII (Saunders W. B.), ed. Kirk R.W., Philadelphia, pp. 250-252.

EVANS, A. G. (1989): Allergic inhalant dermatitis attributed to marijuana exposure in a dog. J. Am.Vet. Med. Assoc. 195, 1588-1590.

FARRELL, S. E., J. R. ROBERTS (1998): Benzodiazepines. In: Clinical management of poisoning and drug overdose (Haddad, L. M., Shannon M. W., Winchester J. F.), editors: WB Saunders, Philadelphia, Ed 3.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) (2018): The Opioid Epidemic: What veterinarians need to know. (Cited 2018 August 20) https://www.fda.gov/animal-veterinary/resources-you/opioid-epidemic-what-veterinarians-need-know

FRAZIER, K., B. COLVIN, G. HULLINGER (1998): Postmortem diagnosis of accidental cocaine intoxication in a dog. Vet. Human Toxicol. 40, 154-155.

FRITH, C. H., L. W. CHANG, D. L., LATTIN, R. C. WALLS, J. HAMM, R. DOBLIN (1987): Toxicity of metylenedioxymetamphetamine (MDMA) in the dog and rat. Fund. Appl. Toxicol. 9, 110-119.

FROHNE, D., H. J. PFANDER (2004): Poisonous plants, Timber Press Inc., Portland, 2nd edn., pp 118-119, 239-241.

GABLE, R. S. (2004): Acute toxic effects of club drugs. J. Psychoactive Drugs. 36,303-313.

GARRETT, E. R., T. GÜRKAN (1980): Pharmacokinetics of morphine and its surrogats IV: Pharmacokinetics of heroin and its derived metabolites in dogs. J. Pharmaceut Sci. 69, 1116-1134.

GLOYD, J. S. (1982): Abused drugs, street drugs, and drug misuse. J. Am. Vet. Med. Assoc. 181, 880-881.

GOLDBOLD, J. C., J. HAWKINS, M. G. WOODWARD (1979): Acute oral marijuana poisoning in the dog. J.Am.Vet.Med.Assoc. 175, 1101-1102.

GWALTNEY-BRANT, S. (2004): Ataxia and depression in a newfoundland dog, NAVC Clinician's Brief. 2(10): 29-30.

HALPERN, J. H. (2004): Hallucinogens and disociative agents naturally growing in the United States. Pharmacol. Therapeut. 102, 131-138.

HUMPHREYS, D. J., J. A., LONGSTAFFE, J. B., STODULSKI, R. R. FYSH, I. LOPATKIN (1980): Barbiturate poisoning from pet shop meant: possible associated with perivascular injection, Vet. Rec. 107, p 517.

JACOBS, B. L., M. E. TRULSON, W.C. STERN (1977): Behavioral effects of LSD in the cat: proposal of an animal behavior model for studying the action of hallucinogenic drugs. Brain Res. 132, 301-314.

JANCZYK, P., C. W. DONALDSON, S. GWALTNEY (2004): Two hundred and thirteen cases of marijuana toxicosis in dogs. Vet. Hum. Toxicol. 46, 19-21.

JONES, D. L. (1978): A case of canine cannabis ingestion. New Zealand Vet. J. 26, 135-136.

KABAS, J. S., S. M. BLANCAHRD, Y. MATSUYAMA, J. D. LONG, G. W. HOFFMAN, E. H. ELLINWOOD., P. K. SMITH, H. C. STRAUSS (1990): Cocaine mediated impairment of cardiac conduction in the dog: a potential mechanism for sudden death after cocaine. J. Pharmacol. Exper. Therapeut. 252, 185-191.

KISSEBERTH, W. C., H. L. TRAMMEL (1990): Illicit and abused drugs. Vet. Clin. Am. Small Anim. Pract. 20, 405-418.

KUCZENSKI, R., D. S. SEGAL, A. K. CHO, W. MELEGA (1995): Hippocampus norepinephrine caudate dopamine and serotonin and behavioral responses to the stereoisomers of amphetamine and metamphetamine. J. Neurosci. 15, 1308-1317.

LLERA, R. M., P. VOLMER (2006): Toxicologic hazards for police dogs involved in drug detection. J. Am. Vet. Med. Assoc. 226, 1028-1032.

LYLES, R. M., J. L. CADET (2003): Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy) neurotoxicity: cellular and mollecular mechanism. Bran. Res. Rev. 42, 155-168.

LYNCH, W. J., K. L. NICHOLSON, M. E. DANCE, R. W. MORGAN, P. L. FOLEY (2010): Animal models of substance abuse and addiction: Implications for science, Animal Welfare, and Society. Com. Med. 60(3), 177-188.

LONGO, L. P., B. JOHNSON (2000): Addiction: Part 1: Benzodiazepines-Side Effects, abuse risk and alternatives. Am. Fam. Physician. 61, 2121-2128.

MADDISON, J. E., S. W. PAGE, D. B. CHURCH (2008): Anesthetic agents. In: Small Animal Clinical Pharmacology. Elsevier Health Science. 5, 96-101.

MARONA-LEWICKA, D., R. A. THISTED, D. E. NICHOLS (2005): Distinct temporal phases in the behavioral pharmacology of LSD: Dopamine D2 receptor-mediated effects in the rat and implications for psychosis. Psychopharmacology. 180 (3), 427–435.

MCDONOUGH, M., N. KENNEDY, A. GLASPE, J. BEARN (2004): Clinical features and management of gamma- hydroxybutyrate (GHB) withdrawl: A Review: Drug Alcohol Depend. 75, 3-9.

MEOLA, S. D., C. C. TEARNEY, S. A. HAAS, T. B. HACKETT, E. M. MAZZAFERRO (2012): Evaluation of trends in marijuana toxicosis in dogs living in a state with legalized medical marijuana: 125 dogs (2005–2010) J. Vet. Emerg. Crit. Care, 690-696.

MIMICA MATANOVIĆ, S. (2014): Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. Medicus, 23(1 Fenomen boli), 31-46.

MION, G., T. VILLEVIEILLE (2013: Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). CNS. Neurosci. Ther. 19(6), 370–380.

MORTON, J. (2005): Ecstasy: Pharmacology and neurotoxicity. Curr. Opin. Pharmacol. 5, 79-86.

NICHOLAS, D. E. (2004): Hallucinogens. Pharmacol. Ther. 101, 131-181.

ORTEGA, J. J. Z. (1967): Phencyclidine for capture of stray dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 150, 772-776.

O´SHEA, B., J. FAGAN (2006): Lysergic acid diethylamide. Irish med. J. 94, p 217.

PASSIE, T., J. H. HALPERN, D. O. STICHENOTH, H. M. EMRICH, A. HINTZEN (2008): The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. CNS neurosci. ther. *14*(4), 295–314.

PEI, Z., X. ZHANG (2014): Metamphetamine intoxication in a dog: A case report BMC Vet. Res. 10, 139.

POPPENGA, R. H., S. GWALTNEY-BRANT (2011): Drugs of abuse. In: Small Animal Toxicology Essentials, Eds. John Wiley&Sons, Inc. Ames, Iowa; Publication: 1st ed, Section 3 Chapter 25, pp 221-229.

QUEIROZ-NETO, A., G. ZAMUR, J. C. LACERDA-NETO, T. TOBIN (2002): Determination of the highest no effect dose (HNED) and of the elimination pattern for cocaine in horses. J. Appl. Toxicol. 22, 117-121.

QUIBELL, R., E. E. PROMMER, M. MIHALYO, R. TWYCROSS, A. WILCOCK (2011): Ketamine. Therapeutic Review. J. Pain Symptom Manage. 41(3): 640-649.

RIMSZA, M. E., K. S. MOSES (2005): Substance abuse on the college campus. Pediatr. Clin. North. Am. 52, 307-319.

RIRODAN, M., G. RYLANCE, K. BERRY (2002): Poisoning in children 5: rare and dangerous poisons. Arh. Dis. Child. 87, 407-410.

RIVIERE, J. E., M. H. PAPICH (2018): Adrenergic agonists and antagonists. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. A John Wiley and Sons Inc. Hoboken. New York. 10th Ed. 6, 125-157.

ROWLEY, H. L., R. S. KULKARNI, J. GOSDEN, R. J. BRAMMER, D. HACKETT, D. J. HEAL (2014). Differences in the neurochemical and behavioural profiles of lisdexamfetamine

methylphenidate and modafinil revealed by simultaneous dual-probe microdialysis and locomotor activity measurements in freely-moving rats. J. Psychopharmacol, *28*(3), 254–269.

SCHWARTZ, R. H., M. RIDDLE (1985): Marijuana intoxications in pets. J. Am. Vet. Med. Assoc. 187, p 206.

SINCLAIR, L., M. MERCK, R. LOCKWOOD (2006): Forensic Investigation of Animal Cruelty: A guide for veterinary and law enforcement professionals. United States, Humane Society Press.

SKOLNIK, P. (2018): The Opioid Epidemic: Crisis and Solutions. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 58, 143-159.

SMITH, K. M., K. L. KARVUBE, F. ROMANELLI (2002): Club drugs: methylenedioxymethamphetamine, flunitrazepam, ketamine HCL, and γ-hydroxybutyrate. Am. J. Health-Syst. Pharm. 59, 1067-1076.

SMITH, R. A. (1988): Coma in a ferret after ingestion of cannabis. Vet. Hum. Toxicol. 31, p 262.

SOLIMINI, R., M. C. ROTOLO, M. PELLEGRINI, A. MINUTILLO, R. PACIFICI, F. P. BUSARDO, S. ZAAMI (2017): Adulteration Practices of Psychoactive Illicit Drugs: An Updated Review. Curr. Pharm. Biotechnol. 18(7), 524-530.

SPOERK, D. (2005): Mushrooms. In: Small Animal Toxicology. (M. E. Peterson, P. A. Talcott) eds. Saunders, Philadelphia, 2nd edn. pp 273-311.

STUNKARD, J. A., J. C. MILLER (1974): An outline guide to general anesthesia in exotic species. Vet. Med. Sm. Anim. Clin. 69, 1181-1186.

SUDDOCK, J. T., M. D. CAIN (2018): Barbiturate Toxicity. In: StatPearls. Treasure Island [Updated 2018 Nov 15] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499875

ŠATROVIĆ, E., L. KRKALIĆ (2015): Humani lijekovi i namirnice kao uzrok otrovanja pasa i mačaka. Hrvatski Vet. Vijesnik. 23/2015, 7-8.

TAYLOR, D. A. H. (2003): Central nervous system stimulants. Chapter 29, Table 29.1.

TEITLER, J. B. (2009): Evaluation of a human on- site urine multidrug test for emergency use with dogs. J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 45, p 59-66.

TUCKER, J. R., R. P. FERM (2002): Lysergic acid and diethylamide and other hallucinogens.In: Goldfrank´s toxicologic emergencies.(L.R. Goldfrank,N.E. Flomengbaum,N.A. Lewin et all.).New York, McGraw-Hill. Ed7.

TYLER, M. W., H. B. YOURISH, D. F. IONESCU, F. DAWN, S. J. HAGGARTY (2017): Classics in Chemical Neuroscience: Ketamine. ACS. Chem. Neurosci. 8(6), 1122-1134.

VOLMER, P. A. (2005):" Recreational drugs" In: Small Animal Toxicology (Peterson M. E.), Talcot P. A.(eds.), Saunders, Philadelphia, 2nd ed., pp 273-311.

VROEGOP, M. P., E. J. FRANSSEN, P. H. J. VAN DER VOORT (2009): The emergency care of cocaine intoxications. J. Med. 67,122-126.

WELSHMAN, M. D. (1986): Doped Doberman, Vet. Rec. 119, p 512.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (2018): Management of substance abuse.

World Drug Report 2018. https://www.unodc.org/wdr2018/en/exsum.html

6. Sažetak

Toksičnost lijekova za životinje: Sredstva koja izazivaju ovisnost

Dora Jović

Ilegalni lijekovi ili zloporabne 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 zloporabnih 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 najčešći depresori središnjeg živčanog sustava (marihuana, barbiturati , opioidi, "klupske" droge - flunitrazepam i GHB), stimulansi (kokain, amfetamini i MDMA) te halucinogeni i disocijativni lijekovi (LSD, LSA, feniciklidin i ketamin) 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 zloupotrebljuju, klinički protokol te terapija otrovanih životinja u svrhu informiranja vlasnika životinja u smislu preventivnog djelovanja i izbjegavanja rizika kontakta životinja sa navedenim lijekovima.

Ključne riječi: ilegalni lijekovi, zloporabne droge, kućni ljubimci, trovanje, depresori, stimulansi, halucinogeni i disocijativni lijekovi

7. Summary

The toxicity of drugs for animals: Addictive agens

Dora Jović

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 thesis describes the most common central nervous system depressants (marijuana, barbiturates, opioids, "club" drugs-flunitrazepam and GHB), stimulants (cocaine, amphetamines and MDMA), hallucinogenic and dissociative drugs (LSD, LSA, phencyclidine and ketamine) 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, stimulants, hallucinogens and dissociative drugs

8. Životopis

Rođena sam 29. 06. 1993. godine u Zagrebu, gdje sam pohađala osnovnu školu Marina Držića u razdoblju od 2000.-2008.godine te opću VII. gimnaziju u razdoblju od 2008.-2012.godine. Nakon mature 2012. godine upisala sam Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Suautor sam znanstvenog rada "Hematološki parametri velikih zvijeri - sivog vuka (*Canis lupus*), smeđeg medvjeda (*Ursus arctos*) i Euroazijskog risa (*Lynx lynx*) dobiveni pregledom krvnih razmaza uz morfometrijski profil eritrocita". Aktivno koristim engleski i njemački jezik.