

## PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

## Významné toxické a nežádoucí účinky léků u zvířat z pohledu lékárníka

### Important toxic and undesirable effects of medicaments in animals from the pharmacist's viewpoint

Zuzana Šíroková

Došlo 25. července 2012 / Přijato 23. srpna 2012

#### Souhrn

Veterinární i humánní léčiva jsou jedním z nejčastějších zdrojů otrav u malých zvířat. Nejproblematictější jsou volně prodejné léky, hlavně ze skupin humánních analgetik, která jsou majitelem zvířeti často podána v dobrém úmyslu z nevědomosti, a antiparazitik, která se často aplikují v nesprávné dávce a nesprávným živočišným druhům. Lékárníci mohou hrát v edukaci klientů a majitelů zvířat v této oblasti velmi významnou roli. K tomu, aby mohli svými odbornými radami přispět k tomu, aby se otravy léčivy u zvířat objevovaly co nejméně, potřebují dostatečné a co nejaktuálnější informace o této problematice. Cílem tohoto přehledu je tedy poskytnout lékárníkům nejdůležitější poznatky z oboru toxikologie léčiv u malých zvířat.

**Klíčová slova:** otrava • farmakovigilance • veterinární léčiva • psi • kočky

#### Summary

Both veterinary and human drugs belong to the most common sources of poisoning in companion animals. The most problematic are “over the counter” drugs, mainly those from the group of analgesics, which are often given to animals by their owners who are not informed about their toxicity to animals, and those from the group of antiparasitics, which are often administered in an improper dose and to improper animal species. Pharmacists should play an important role in the education of their clients and animal owners in this field. To be able to give qualified advice and thus decrease the possibility of animal poisoning by drugs, they need to obtain sufficient and up-to-date information in this issue. The aim of this overview is to supply pharmacists with the most important knowledge from the area of drug toxicology in small animals.

**Keywords:** poisoning • pharmacovigilance • veterinary drugs • dogs • cats

#### Úvod

V posledních letech celosvětově stoupá množství a spektrum zvířat chovaných jako společníci lidí. Vzrůstá také povědomí o nutnosti adekvátní veterinární péče o tato zvířata, majitelé se více vzdělávají a do této péče investují vyšší finanční prostředky. Informace o zdraví svých zvířat a možné léčbě bohužel často nečerpají od svých veterinárních lékařů nebo lékárníků, ale z různých internetových zdrojů, fór, debat a podobně. Jejich úroveň je různá a mnoho z nich obsahuje i nesprávné či vyloženě škodlivé návody a informace. Přes veškerá doporučení o vytvoření diskuze a rovnocenného vztahu mezi lékařem a pacientem (v námi popisovaném vztahu tedy veterinárním lékařem a klientem) je realita většinou jiná. Veterinář obvykle vnímá majitele jako laika, který o problematice nemá dostatečné informace a není kompetentní o terapii spolurozhodovat, klient/majitel zvířete zase často vnímá veterinárního lékaře jako obchodníka, který z něj má zisk, jehož (mnohdy značnou) výši v důsledku neorientovanosti v oboru nemůže ovlivnit.

Protože léčiva (veterinární i humánní) představují jednu z nejčastějších příčin otrav u malých zvířat, je nutné povědomí o této problematice mezi zdravotnickými odborníky a majiteli zvířat dále zvyšovat. Lékárník může hrát v edukaci v této oblasti velmi významnou roli, protože mnohé z léků, které jsou příčinou otrav u zvířat, jsou prostředky humánní, volně prodejné a majitelem zvířeti podané z nevědomosti v dobrém úmyslu. Cílené dotazy lékárníka na účel použití kupovaného léčiva, znalosti o bezpečnosti humánních OTC přípravků pro psy a kočky a vědomosti o nejběžněji dostupných a používaných veterinárních léčivech proto mohou omezit riziko otrav léčivy u malých zvířat a mohou zvýšit lékárníkovu prestiž a roli v rovině odborného poradce pro své pacienty a klienty, kteří jsou často také majiteli společenských zvířat.

#### Nesteroidní antiflogistika (NSAID) a analgetika

Nesteroidní antiflogistika jsou léčiva určená k terapii neinfekčních zánětlivých onemocnění a různých bolestivých stavů, používají se obvykle při léčbě chorob a zranění pohybového aparátu. I ve veterinární medicíně je jejich používání značně rozšířeno.

Mgr. Zuzana Šíroková, Ph.D. (✉)

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Fakulta veterinární hygieny a ekologie, Ústav veřejného veterinárního lékařství a toxikologie

Palackého 1/3, 612 42 Brno

e-mail: siroka@vfu.cz

Všechny nesteroidní protizánětlivé látky inhibují enzym cyklooxygenasu 1 (COX1), která je důležitá při tvorbě prostaglandinů a zánětlivé reakci. Zablokováním tohoto konstitutivního enzymu však nedojde pouze k inhibici tvorby mediátorů zánětu, ale také k přerušení syntézy prostacyklinu a prostaglandinu E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), a tím i k ovlivnění fyziologických procesů v těle. PGE<sub>2</sub> je nepostradatelným faktorem s protektivním účinkem na sliznici trávicího traktu. Následkem inhibice COX1 a nedostatku prostacyklinu a PGE<sub>2</sub> je zvýšení tvorby žaludečních štáv, snížení sekrece bikarbonátů a také snížení tvorby hlenu v žaludku, vazokonstrikce v žaludeční sliznici, v ledvinách se sníží průtok krve a kontrahují se renální arterioly<sup>1–3</sup>). Diagnostika otravy je komplikována tím, že se příznaky předávkování a otravy látkami ze skupiny NSAID mohou projevit už v průběhu 2–3 hodin po požití, ale mohou nastoupit i po několika dnech.

Otravy a předávkování NSAID se nejčastěji projevují u psů, ale jsou popisovány i otravy u koček a fretky. Hlavně pro psy je nebezpečná celá skupina látek odvozená od kyseliny propionové a octové (diklofenak, ibuprofen, flurbiprofen). Tyto látky se totiž v organismu často metabolizují acetylačními reakcemi, které jsou u psů velmi omezené<sup>4, 5</sup>). Kromě těchto skupin mohou mít u zvířat nežádoucí účinky na trávicí systém, ledviny a játra i další NSAID včetně selektivních COX2 inhibitorů<sup>6–8</sup>).

#### ***Léčiva odvozená od kyseliny propionové a octové (ibuprofen, diklofenak, aj.)***

Z účinných látek používaných v humánní medicíně je ve veterinární oblasti registrován pouze diklofenak pro použití u koní a ketoprofen pro použití u hospodářských zvířat, koní a psů. Ibuprofen jako nejběžnější humánní analgetikum-antiflogistikum není ve veterinární medicíně schválen ani doporučován, speciálně u koček, psů a fretky má velice úzké terapeutické rozmezí. Ibuprofen je pro psy nebezpečný v dávkách mezi 50–125 mg/kg (někteří autoři uvádějí už dávky od 8 mg/kg/den), které způsobují nevolnost, zvracení, anorexii a bolest břicha. Při těchto dávkách už se začínají tvořit žaludeční vředy. Při vyšších dávkách dochází k poškození ledvin a jejich selhávání, nad 400 mg/kg už je ibuprofen vyloženě toxický, objevuje se ataxie, třes a křeče, kóma a smrt. Podle empirických zkušeností je možno říci, že některá plemena jsou k poškození žaludeční sliznice ibuprofenem náchylnější (u německých ovčáků jsou popisovány velice závažné následky otravy), jiná plemena jsou odolnější (např. labradorský retrívr)<sup>9</sup>). U koček jsou za toxické považovány dávky dvakrát nižší, obdobně to platí i pro fretky<sup>2, 10–12</sup>). Diklofenak je pravděpodobně metabolizován glukuronidací<sup>12</sup>) a platí pro něj kontraindikace u koček a fretky, které mají sníženou aktivitu glukuronidačních enzymů<sup>13, 14</sup>). U diklofenaku byla také prokázána jeho až fatální nefrotoxicita pro ptáky, a to v dávkách menších, než jsou terapeutické<sup>15, 16</sup>).

#### ***Kyselina acetylsalicylová***

Tato látka má ve veterinární praxi omezené použití. Komplikací je, že s dalšími léčivy vykazuje mnoho interakcí. Dále její ireverzibilní inhibice COX1 vede často v důsledku ovlivnění funkce krevních destiček ke krvá-

civým komplikacím. Při otravě se kromě ovlivnění syntézy prostaglandinů a z toho vyplývajících příznaků setkáváme i s metabolickou acidózou, hypertermií, plicním a mozkovým edémem a křečemi<sup>1, 17</sup>). Salicyláty se u zvířat metabolizují glukuronidací, proto nejsou doporučovány pro kočky a fretky. Letální dávka pro kočku může být už 650 mg<sup>12</sup>).

#### ***Paracetamol (synonymum acetaminofen)***

Paracetamol je pravděpodobně nejpoužívanější humánní analgetikum a antipyretikum. U nás je ve veterinární praxi dostupný pouze pro léčbu respiračních onemocnění prasat, v mnoha zemích ale pro zvířata není vůbec registrován.

Paracetamol způsobuje každoročně vysoký počet otrav, a to hlavně u domácích zvířat – především u koček a fretky, ale i u psů. Tento jev je celosvětový. U koček je průběh otravy nejzávažnější a až čtvrtina případů končí letálně. Otravy jsou téměř vždy způsobeny majitelem, který toto léčivo podá zvířeti proti bolesti z neznalosti možných následků.

Mechanismus toxického působení paracetamolu je komplikovaný. Samotná látka nebezpečná není, ale vytváří řadu metabolitů, z nichž nejtoxičtější je metabolit *N*-acetyl-*p*-chinonimin (NAPQI) vytvářený cytochromem P450 v játrech. U těch druhů zvířat, které vykazují pomalou glukuronidaci, nedochází k dostatečnému odbourávání samotného paracetamolu přímou konjugací a velká množství paracetamolu jsou pak dostupná právě k tvorbě toxického NAPQI. Tento metabolit má přímý cytotoxický účinek na hepatocyty, váže se na jaterní proteiny, poškozují jejich funkci a zvyšuje oxidativní stres, což vede k buněčné smrti. Dále vede k oxidaci železnatých iontů v hemoglobinu na železité, a tak k formaci methemoglobinu. K tomuto procesu přispívá i to, že pro další cesty bioeliminace paracetamolu je potřeba sirmých sloučenin a glutathionu a při jejich depleci dochází k dalšímu ohrožení erytrocytů a k oxidaci hemoglobinu. Kočky mají kromě snížené glukuronidační kapacity sníženou i aktivitu methemoglobin-reduktasy, takže je u nich tento mechanismus účinku obzvláště silně vyjádřen<sup>1, 18</sup>).

Pro kočky a fretky je paracetamol toxický již ve velmi malých dávkách (10–60 mg/kg). I při malém předávkování u nich tedy dochází k rychlému rozvoji otravy. Kromě poškození jater, které je u koček při akutní otravě méně významné, pak dochází k methemoglobinemii, hemolytické anémii a k hypoxii. Smrt při akutní otravě nastane u koček v důsledku oběhového selhání při nedostatku kyslíku (příčinou je masivní methemoglobinémie). U ostatních druhů zvířat dochází k otravě při dávkách 100–200 mg/kg, methemoglobinémie se vyskytuje pouze zřídka, ale otrava je typická poškozením jater a příčinou úhynu je tedy akutní selhání jater<sup>5, 19, 20</sup>).

#### ***Antiparazitární látky***

##### ***Benzimidazoly***

Benzimidazoly jsou jedny z nejčastěji používaných endoparazitik, anthelmintik. Jejich toxický účinek je dán inhibicí mitózy. Savčí tubulin se sice liší od cílového tubulinu parazitů, přesto je vazba benzimidazolů možná

i na něj, a z této inhibice vyplývají hlavní nežádoucí účinky<sup>21</sup>). Inhibice mitózy se primárně projevuje v kostní dřeni a sliznici trávicího traktu, v nichž se poté pomalu a nedostatečně dělí buňky. Následuje pokles imunity, obranyschopnosti sliznic a střevní dysbalance. Tyto nežádoucí účinky mohou postihnout jakýkoliv druh zvířete<sup>22, 23</sup>), ale nejvyšší citlivost vykazují ptáci<sup>21, 24</sup>).

Mnohé z benzimidazolů mají také negativní efekt na vývoj plodu, proto je nutné vždy pečlivě zvážit výběr odčervovacího prostředku u březích zvířat<sup>25–27</sup>). Zvýšené opatrnosti je také potřeba u zvířat s další trvalou medicací, neboť benzimidazoly ovlivňují cytochrom P450 a mohou se podílet na mnoha interakcích<sup>28–30</sup>).

Benzimidazoly jsou léčiva, která způsobují vysokou ekologickou zátěž a jsou velmi toxická pro ryby a další vodní organismy, a to i ve stopových množstvích<sup>31, 32</sup>), proto je nutné více než u jakýchkoliv dalších léčiv zákazníka poučit o správném nakládání s nespoteřovaným léčivem.

### Ivermektin

Ivermektin je endektoparazitikum (ektoparazitikum a antinematotikum), patří do skupiny avermektinů a byl vyvinut pro podání psům, koním, skotu a prasatům. Mechanismus účinku avermektinů spočívá ve zvýšení uvolňování inhibičního neurotransmiteru GABA, což vede ke sníženému přenosu vzruchů<sup>2</sup>).

Ivermektin je vysoce toxický pro kočky a pro některá plemena psů (různé rasy kolí, australského ovčáka, bigla, některé chrty)<sup>33–35</sup>). Vždy je třeba zvážit vhodnost podání při terapii exotických zvířat – byly popsány případy otravy např. u želvy. U cílových druhů zvířat ivermektin špatně proniká hematoencefalickou bariérou, proto vyvolává jen málo nežádoucích účinků. Rozdílná citlivost u různých psích plemen je způsobena mutací v multiple drug resistance genu (MDR1), který kóduje P-glykoprotein. Tento efluxní protein se vyskytuje v celé řadě tkání (mozek, GIT, slinné a potní žlázy, ledviny, játra, pankreas, nadledviny, příštítná tělíska, varlata, placenta) a například v mozku je zodpovědný za ochrannou funkci hematoencefalické bariéry, kde zabraňuje proniknutí některých cizorodých látek do centrální nervové soustavy<sup>36</sup>). U citlivých druhů v důsledku mutace tento ochranný mechanismus zcela chybí nebo je jeho kapacita nižší, a proto může ivermektin (a některá další léčiva, např. avermektiny selamektin, doramektin, milbemycin a moxidektin, či acepromazin, butorfanol, erytromycin) proniknout do mozkové tkáně a vyvolat závažné nežádoucí účinky až otravu<sup>4, 34, 37, 38</sup>). Podávání je nutné pečlivě zvážit také u mláďat, jejichž hematoencefalická bariéra je zatím nedostatečně vyvinutá.

Popisované příznaky otravy zahrnují anorexii, letargii, zvracení, slinění, dezorientaci, poruchy koordinace, třes, mydriázu, někdy miózu, vzácně i slepotu<sup>17, 33, 39</sup>).

Z důvodu existence nových a bezpečnějších přípravků se stejným spektrem účinku se v současnosti používá ivermektinu u psů zásadně nedoporučuje a u koček je kontraindikováno.

### Permetrin a další pyretroidy

Pyretroidy, hlavně permetrin, jsou častou součástí spot-on preparátů, šamponů či sprejů určených

k likvidaci blech a klíšťat u psů. Pro kočky jsou tyto přípravky vysoce toxické. Otravy u nich nejčastěji vznikají v důsledku záměny nebo náhodného podání přípravku určeného pro psy. Vyloučeny nejsou ani sekundární otravy po kontaktu se psy ošetřenými těmito typy antiparazitárních přípravků<sup>40</sup>). U koček se spolu s otravou paracetamolem jedná o jednu z nejčastějších otrav léčivy vůbec.

Většina pyretroidů se metabolizuje glukuronidací a kočky mají velmi nízkou aktivitu glukuronyl transferasy. Na rozdíl od jiných živočišných druhů, u nichž je metabolismus pyretroidů velmi rychlý, se proto v těle koček dané látky nemohou odbourávat na méně toxické produkty a v oběhu cirkulují mnoho hodin. Obdobnou situaci lze očekávat také u frettek, neboť i ony mají značně zpomalené konjugiční glukuronidační reakce<sup>4, 13, 14, 41</sup>). Výrobci uvádějí, že léčiva s obsahem pyretroidů nejsou vhodná ani pro mláďata a některá plemena psů bílé barvy (např. čínský chocholatý pes, maltézský psík). Pyretroidy jsou také velmi toxické pro ryby, proto se nedoporučuje manipulace s přípravky, které je obsahují, v blízkosti akvárií, a je nutné se vyvarovat kontaminaci odpadní vody těmito látkami.

Pyretroidy jsou neurotoxiny, jejichž hlavním mechanismem účinku je zablokování sodíkových kanálů v otevřené pozici. Inhibují také enzym  $\text{Ca}^{2+}$  ATP-asu a následkem zvýšení obsahu  $\text{Ca}^{2+}$  v cytosolu může být zvýšené uvolňování některých transmittérů. Některé z pyretroidů inhibují i GABA-ergní přenos. Následkem je zvýšený přenos vzruchů<sup>41, 42</sup>). Příznaky otravy těmito látkami zahrnují zvýšené slinění, svalové fascikulace, třesy, křeče a následnou hypertermii. Léčba u koček je několikadenní a otrava má vysokou mortalitu<sup>40, 43</sup>).

### Amitraz

Amitraz patří mezi insekticidy a akaricidy. Používá se jako ektoparazitikum proti klíšťatům a vším. Je obsažen především v přípravcích pro hospodářská zvířata a obojcích pro psy, používá se i k léčbě varoázy u včel. Je toxický pro lichokopytníky a kočky, výrobci udávají i zvýšenou citlivost u trpasličích plemen psů.

Otravy amitrazem u psů se mohou objevit při nedodržení správného dávkování přípravku nebo při pozření antiparazitárních obojků. Obojky s obsahem amitrazu tedy musí být přizpůsobeny obvodu krku psa a přesahující část je nutné odstranit, aby nedošlo k jejímu pozření nebo žvýkání<sup>2</sup>).

Amitraz působí jako  $\alpha_2$ -adrenergní agonista v CNS, což vede k sedaci zvířete, bradykardii, arytmiím a mydriáze. Snižuje se střevní motilita a nastává hyperglykémie<sup>17, 44</sup>). S přípravky na bázi amitrazu by neměli přijít do styku lidé a zvířata s onemocněním diabetes mellitus<sup>17</sup>).

### Fipronil

Fipronil se řadí mezi velmi oblíbená antiparazitika – ektoparazitika a patří do skupiny fenylpyrazolů. U psů a koček je považován za bezpečnou látku. Je ale kontraindikován pro použití u králíků, u nichž způsobuje silnou letargii, depresi až úhyn<sup>45</sup>). Obdobná citlivost se může vyskytnout i u morčat. Přestože má látka afinitu primárně k hmyzím GABA<sub>A</sub> receptorům, její metabolity už tak-

to druhově specificky nepůsobí. Při předávkování nebo prodloužené eliminaci tedy může dojít k otravě i u cílových druhů zvířat<sup>46</sup>. Z nežádoucích účinků i při terapeutických dávkách jsou popisovány lokální alopecie, pruritus, neurologické příznaky. Fipronil také u pokusných zvířat ovlivňuje hladinu steroidních hormonů a má negativní vliv na zabřezávání zvířat<sup>47</sup>.

Fipronil může interagovat s dalšími léčivými, protože ovlivňuje cytochrom P450 3A4<sup>48</sup>. Stejně jako benzimidazololy nesmí přijít do kontaktu s vodním prostředím, protože je vysoce toxický pro ryby a vodní bezobratlé<sup>49, 50</sup>.

## Antibiotika a chemoterapeutika

### $\beta$ -laktamy (peniciliny a cefalosporiny)

Tato léčiva jsou považována za poměrně bezpečná u většiny druhů zvířat. Mezi nežádoucí účinky patří hlavně anorexie, zvracení, průjem, dyspnoea tachykardie. Na tyto látky se také poměrně často objevují různě závažné alergické reakce<sup>17</sup>.

U morčete a křečka ovšem  $\beta$ -laktamy z větší části vybijí přirozenou střevní mikroflóru a dochází ke kolonizaci střeva bakterií *Clostridium difficile*, která produkuje nekrotizující toxin zodpovědný za fatální enterotoxemii a úhyn těchto zvířat<sup>51, 52</sup>. S antibiotiky vyvolanou kolitidou způsobenou přemnožením *Clostridium difficile* se setkáváme i u dalších druhů zvířat a je popisována po působení různých typů antibiotik<sup>53, 54</sup>.

Přes svou relativní bezpečnost jsou cefalosporiny látkami s mírným nefrotoxickým účinkem a u zvířat mohou v ojedinělých případech způsobovat intersticiální nefritidu nebo akutní tubulární nekrózu a selhání ledvin<sup>55, 56</sup>. Byly pozorovány také hepatitidy, neutropenie, agranulocytóza a trombocytopenie po podávání cefalosporinů.

$\beta$ -laktamy mohou vykazovat i neurotoxické působení, mezi nežádoucí účinky spojené s jejich podáním řadíme zmatenost a epileptogenní aktivitu, která byla popsána u psů po předávkování<sup>17</sup>.

Prokain-penicilin je pak nevhodný pro ptáky, činčily, hady a želvy, u nichž byly popisovány nežádoucí reakce na prokainovou část léčiva<sup>17, 57</sup>.

### Sulfonamidy

Sulfonamidy a potencionované sulfonamidy jsou velmi často používaná chemoterapeutika a antikokcidika, u zvířat je ale popisováno mnoho jejich nežádoucích účinků a toxické působení. Je to důsledkem metabolismu těchto látek, sulfonamidy jsou přednostně metabolizovány acetylačními reakcemi (téměř chybí u psů) a konjugací s glukuronidy (nedostatečná u koček), i dalších mechanismů účinku<sup>4</sup>. Nejcitlivějším druhem je pes, ale některé z těchto negativních účinků se mohou projevit i u koček.

Jsou to látky, jejichž acetylované metabolity u zvířat stejně jako u lidí mohou vést ke krystalurii, vysrážení v kyselém moči<sup>58</sup>. K tomuto poškození jsou náchylné všechny druhy zvířat. Psi sice obecně neprodukují mnoho acetaátů, ale moč masožravců je kyselá. Dalšími z nežádoucích účinků jsou zásah do krvetvorby a hemoragický syndrom, a interference se syntézou tyroxinu a reverzibilní hypotyroidismus<sup>59–61</sup>.

U psů se po jejich podání objevuje specifické poško-

zení, a to keratoconjunctivis sicca jako důsledek toxického účinku na lakrimální acinární buňky. Tento závažný nežádoucí účinek se vyskytuje až u 15 % psů a poškození je často ireverzibilní<sup>4, 59</sup>.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je hypersenzitivita na sulfonamidy (opožděná idiosynkrastická reakce), která byla popsána kromě lidí pouze u psů. Objevuje se obvykle během 1–2 týdnů po zahájení terapie běžnými dávkami. Příznaky jsou různorodé a mohou zahrnovat horečku, kožní vyrážky, aseptickou polyartritidu, retinitidu, nefropatie, hepatopatie, změny v krevním obrazu. Hypersenzitivní reakce se častěji objevují u velkých plemen psů<sup>59, 60, 62</sup>. V kombinaci s trimetoprimem se může objevit i toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme a pemphigus foliaceus<sup>63</sup>.

### Tetracykliny

Tetracykliny jsou levná a často používaná antibiotika. U zvířat vykazují podobné nežádoucí účinky jako u lidí. Mají nefrotoxické účinky<sup>64, 65</sup>, ojediněle může jejich podání vést k hepatotoxicitě a fototoxicitě<sup>65, 66</sup>. Jejich schopnost vázat ionty může vyústit v poškození zubů, kostí a prudším vyvázáním iontů v krevním oběhu až v arytmiie<sup>65, 67</sup>. U koček navíc mohou způsobit ztrátu srsti, horečku, depresi, a doxycyklin vzácně také velmi závažnou komplikaci, již je ezofagitida s následnou benigní ezofageální strikturou<sup>68–71</sup>.

### Hypnotika, sedativa

#### Benzodiazepiny

Ze skupiny sedativ a anxiolytik se ve veterinární medicíně používají i benzodiazepiny. Tato léčiva jsou používána jako antikonvulziva, myorelaxancia, ale i jako hypnotika, sedativa a anxiolytika. U zvířat mohou být snadno předávkována. Nejčastěji se s otravami setkáme v důsledku náhodného požití zvířetem, nebo poté, co je majitel sám v nesprávné dávce aplikuje zvířeti ke zklidnění, např. při ohňostrojích, před cestováním dopravním prostředkem apod.

Hlavními symptomy otravy jsou ospalost, poruchy koordinace, třes, hypotermie a otrava může vyústit v kóma. U koček je popisováno i selhání jater. U psů se paradoxně může vyskytnout i agitace, agrese a hyperaktivita, přičemž mechanismus vzniku těchto příznaků zatím nebyl popsán<sup>5, 17</sup>.

#### Zolpidem

Zolpidem je hypnotikum (ale i slabé sedativum a anxiolytikum), které je v poslední době velmi oblíbené v humánní medicíně. Se vzrůstající spotřebou tohoto léčiva se ale také častěji objevují případy otrav u zvířat.

U člověka je eliminační poločas zolpidemu velmi krátký (cca 2 hodiny), a není zde tedy tendence ke kumulaci. Toto léčivo u člověka ani nemá potenciál pro vznik závislosti. U zvířat je eliminace z organismu pomalejší a podání tohoto léčiva tak může způsobit závažné nežádoucí účinky až otravu. Klinické příznaky zahrnují ataxii, letargii, slabost, zvracení, hypersalivaci, dyspneu. Byly pozorovány i paradoxní reakce – stimulace centrální nervové soustavy, hyperaktivita, třesy. Fatální otravy našťásti popisovány nejsou<sup>72, 73</sup>.

## Ostatní léčiva

**Loperamid** je opioidní léčivo bez centrálního účinku, které je registrováno v humánní medicíně. Ve veterinární medicíně je sice u malých zvířat některými autory doporučováno jeho off-label použití, nežádoucí účinky spojené s podáváním loperamidu jsou ale bohužel časté. U psů zahrnují sedaci, paralytický ileus, toxický megacolon a pankreatitidu. U koček bylo popsáno paradoxní excitační chování, tak jako po ostatních opiátech<sup>17)</sup>.

Loperamid je velmi nebezpečný pro psy s mutací MDR1 genu pro P-glykoprotein, u nichž přechází přes hematoencefalickou bariéru a vykazuje neurotoxicitu<sup>74-76)</sup>. V důsledku ovlivnění P-glykoproteinu a cytochromu P450 je také problematický z důvodu mnoha interakcí s dalšími léčivy<sup>77)</sup>.

Loperamid má i u zvířat spoustu kontraindikací – hypotyreoidismus, nedostatečná funkce ledvin, akutní bříšní příhody, respirační dysfunkce, hepatopatická encefalopatie, intoxikace aj.

**Sympatomimetika** efedrin a pseudoefedrin mají  $\alpha$  i  $\beta$ -adrenergní agonistický účinek. Jejich ovlivnění CNS je u zvířat menší, ale mají silný efekt na srdce a krevní tlak. Klinické příznaky otravy jsou závislé na požití dávce a zahrnují neklid, nespavost, nevolnost, zvracení, mydriázu, tachykardii, hypertenzi, hypertermii, ischemii srdečního svalu, arytmiie, křeče. Mortalita je poměrně vysoká<sup>78)</sup>.

**Chlorhexidin** je antiseptikum používané v humánní i veterinární medicíně. V nedávné době byla potvrzena jeho ototoxicita, pokud se dostane k vnitřnímu uchu. Ušní veterinární přípravky s obsahem chlorhexidinu by tedy nikdy neměly být podávány do ucha poraněného nebo na němž byl prováděn chirurgický výkon<sup>79)</sup>. Chlorhexidin má také přímý cytotoxický účinek na odontoblasty, proto by neměl být podáván k ošetření dutiny ústní při frakturách nebo úkonech na zubech, pokud je odhalen dentin a jsou otevřené zubní kanálky<sup>80)</sup>.

Mezi další léčiva, která nejsou ve veterinární medicíně malých zvířat doporučována k podání, patří kloroxin, laxativa dráždivá střevní stěnu aj.

## Závěr

Přesná statistika otrav u zvířat v České republice neexistuje, na rozdíl od humánní medicíny není nařízená zákonná povinnost tyto případy evidovat. Podle zkušeností a na základě kazuistik a evidencí ze zahraničí je možné odvodit, že otravy léčivy mohou tvořit kolem 10 %, ale v některých letech až 30 % všech otrav u zvířat<sup>81, 82)</sup>.

Příčin otrav léčivy u zvířat může být mnoho. Nejčastěji se setkáváme s takzvaným off-label použitím (aplikace necílovým druhům zvířat, v rozporu s informacemi v SPC přípravku), předávkováním, nedodržením způsobu aplikace, podáním z neznalosti. Další možností, typickou hlavně pro psy, je náhodné pozření léčiva, které je nevhodně umístěno v dosahu zvířete. Nejhorší alternativou jsou pak případy použití léčiva k cílené otravě zvířete. Nežádoucí účinky léčiv, které se objevují při správném podání v terapeutických dávkách, jsou dalším typem toxických účinků léčiv. Farmakovigilanci veteri-

nárních léčiv, včetně off-label použití humánních i veterinárních léčiv u zvířat, se zabývá Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv se sídlem v Brně. Bohužel, ačkoliv se jedná o zákonnou povinnost, je kooperace odborné i laické veřejnosti na hlášení nežádoucích účinků a otrav léčivy nedostatečná.

Závěrem lze říci, že většině případů otrav léčivy u zvířat je možné se vyhnout. Výskyt akutních forem otrav léčivy u zvířat má sice v posledních letech mírně klesající tendenci, ale na dalším snižování počtu těchto závažných zdravotních komplikací našich zvířecích společníků je potřeba nadále pracovat. K tomu, aby se tyto v mnoha případech zbytečně nastalé situace objevovaly co nejméně, mohou svými odbornými radami přispět i informovaní a vzdělaní lékárníci. Z pohledu lékárníka je potřeba opakovaně připomínat majitelům zvířat dodržování doporučených postupů léčby a dávkování a konzultovat s nimi vhodnost použití humánních přípravků u zvířat. Dále je nutné pokračovat v edukaci lékárníků, poskytnout odborníkům i laikům vhodné zdroje informací pro prevenci otrav (např. databáze Vettox – [www.vettox.cz](http://www.vettox.cz)), a poradenské služby pro případ, že už se otrava u zvířete vyskytla. Výrobci veterinárních léčiv by měli vylepšit a zvýraznit varování na obalech a v informacích pro uživatele. Všechny zúčastněné strany by pak měly dbát na včasné a pravdivé hlášení případů otrav příslušným výrobcům i státním orgánům. Odborníci z řad veterinárních lékařů by měli zajímavé a často se vyskytující případy zveřejňovat i ve farmaceutickém odborném tisku, aby byly tyto informace dostupné všem kolegům, kteří se podílejí na péči o zdraví zvířat.

**Střet zájmů:** žádný.

## Literatura

1. **Lascelles B. D. X., Court M. H., Hardie E. M., Robertson S. A.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Vet. Anaesth. Analg.* 2007; 34, 228–250.
2. **Gfeller R. W., Messonnier S. P.** Handbook of small animal toxicology and poisonings. 1st ed. St. Louis: MOSBY Inc. 1998; 405 p.
3. **Cheng H. F., Harris R. C.** Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Curr. Pharm. Design* 2005; 11, 1795–1804.
4. **Hsu W. H. (ed.)** Handbook of Veterinary Pharmacology. 1st ed. Ames: Wiley-Blackwell 2008; 550 p.
5. **Campbell A., Chapman M.** Handbook of poisoning in dogs and cats. 1st ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2000; 272 p.
6. **El Hajj I. I., Malik S. M., Alwakeel H. R., Shaikh O. S., Sasatomi E., Kandil H. M.** Celecoxib-induced cholestatic liver failure requiring orthotopic liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15, 3937–3939.
7. **Case J. B., Fick J. L., Rooney M. B.** Proximal duodenal perforation in three dogs following deracoxib administration. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2010; 46, 255–258.
8. **Borku M. K., Guzel M., Karakurum M. C., Ural K., Aktas S.** Nimesulide-induced acute biliary tract injury and renal failure in a kitten: a case report. *Vet. Med.* 2008; 53, 169–172.
9. **Poortinga E. W., Hungerford L. L.** A case-control study of acute ibuprofen toxicity in dogs. *Prev. Vet. Med.* 1998; 35, 115–124.
10. **Dunayer E.** Ibuprofen toxicosis in dogs, cats, and ferrets. *Veterinary Medicine* 2004; 99, 580–586.
11. **Richardson J. A., Balabuszko R. A.** Ibuprofen ingestion in ferrets: 43 cases (January 1996–March 2000). *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 2001; 11, 53–58.
12. **Khan S. A., McLean M. K.** Toxicology of frequently encountered nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs and cats. *Vet. Clin. N. Am.-Small Anim. Pract.* 2012; 42, 289–306.

13. **Court M. H.** Acetaminophen UDP-glucuronosyltransferase in ferrets: species and gender differences, and sequence analysis of ferret UGT1A6. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2001; 24, 415–422.
14. **Krishnaswamy S., Duan S. X., von Moltke L. L., Greenblatt D. J., Sudmeier J. L., Bachovchin W. W., Court M. H.** Serotonin (5-hydroxytryptamine) glucuronidation in vitro: assay development, human liver microsome activities and species differences. *Xenobiotica* 2003; 33, 169–180.
15. **Oaks J. L., Gilbert M., Virani M. Z., Watson R. T., Meteyer C. U., Rideout B. A., Shivaprasad H. L., Ahmed S., Chaudry A. J. I., Arshad M., Mahmood S., Ali A., Khan A. A.** Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* 2004; 427, 630–633.
16. **Hussain I., Khan M. Z., Khan A., Javed I., Saleemi M. K.** Toxicological effects of diclofenac on four avian species. *Avian Pathol.* 2008; 37, 315–321.
17. **Plumb D. C. (ed.)** *Veterinary Drug Handbook*. 3rd ed. Ames: Iowa State University Press 1999; 750 p.
18. **Allen A. L.** The diagnosis of acetaminophen toxicosis in a cat. *Can. Vet. J* 2003; 44, 509–510.
19. **MacNaughton S. M.** Acetaminophen toxicosis in a Dalmatian. *Can. Vet. J* 2003; 44, 142–144.
20. **Roder J. D.** *Veterinary Toxicology*. 1st ed. Boston: Butterworth Heinemann 2001; 403 p.
21. **Gozalo A. S., Schwiebert R. S., Lawson G. W.** Mortality associated with fenbendazole administration in pigeons (*Columba livia*). *J. Amer. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2006; 45, 63–66.
22. **Gary A. T., Kerl M. E., Wiedmeyer C. E., Turnquist S. E., Cohn L. A.** Bone marrow hypoplasia associated with fenbendazole administration in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2004; 40, 224–229.
23. **Tada Y., Fujitani T., Yoneyama M.** Subchronic toxicity of thiabendazole (TBZ) in ICR mice. *Food Chem. Toxicol.* 1996; 34, 709–716.
24. **Weber M. A., Terrell S. P., Neiffer D. L., Miller M. A., Mangold B. J.** Bone marrow hypoplasia and intestinal crypt cell necrosis associated with fenbendazole administration in five painted storks. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2002; 221, 417–419.
25. **Teruel M. T., Felipe A. E., Solana H. D., Sallovit J. M., Lanusse C. E.** Placental and fetal toxicity of albendazole sulphoxide in Wistar rats. *Vet. Hum. Toxicol.* 2003; 46, 131–136.
26. **Yoshimura H.** Effect of oral dosing vehicles on the developmental toxicity of flubendazol in rats. *Reprod. Toxicol.* 2003; 17, 377–385.
27. **El-Makawy A., Radwan H. A., Ghaly I. S., Abd El-Raouf A.** Genotoxic, teratological and biochemical effects of anthelmintic drug oxfendazole Maximum Residue Limit (MRL) in male and female mice. *Reprod. Nutr. Dev.* 2006; 46, 139–156.
28. **Asteinza J., Camacho-Carranza R., Reyes-Reyes R. E., Dorado-Gonzales V., Espinoza-Aguirre J. J.** Induction of cytochrome P450 enzymes by albendazole treatment in the rat. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2000; 9, 31–37.
29. **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.* 2004; 27, 85–90.
30. **Price R. J., Scott M. P., Walters D. G., Stierum R. H., Groten J. P., Meredith C., Lake B. G.** Effects of thiabendazole on some rat hepatic xenobiotic metabolising enzymes. *Food Chem. Toxicol.* 2004; 42, 899–908.
31. **Oh S. J., Park J., Lee M. J., Park S. Y., Lee J. H., Choi K.** Ecological hazard assessment of major veterinary benzimidazoles: Acute and chronic toxicities to aquatic microbes and invertebrates. *Environ. Toxicol. Chem.* 2006; 25, 2221–2226.
32. **Carlsson G., Patring J., Ullerås E., Oskarsson A.** Developmental toxicity of albendazole and its three main metabolites in zebrafish embryos. *Reprod. Toxicol.* 2011; 32, 129–137.
33. **Hopper K., Aldrich J., Haskins S. C.** Ivermectin toxicity in 17 collies. *J. Vet. Intern. Med.* 2002; 16, 89–94.
34. **Neff M. W., Robertson K. R., Wong A. K., Safra N., Broman K. W., Slatkin M., Mealey K. L., Pedersen N. C.** Breed distribution and history of canine mdr1-1Δ, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004; 101, 11725–11730.
35. **Merola V., Khan S., Gwaltney-Brant S.** Ivermectin toxicosis in dogs: a retrospective study. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2009; 45, 106–111.
36. **Sharom F. J., Liu R., Qu Q., Romsicki Y.** Exploring the structure and function of the P-glycoprotein multidrug transporter using fluorescence spectroscopic tools. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2001; 12, 257–266.
37. **Yas-Natan E., Shamir M., Kleinbart S., Aroch I.** Doramectin toxicity in a collie. *Vet. Rec.* 2003; 153, 718–720.
38. **Geyer J., Klintzsch S., Meerkamp K., Wöhlke 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.* 2007; 30, 482–485.
39. **Kenny P. J., Vernau K. M., Puschner B., Maggs D. J.** Retinopathy associated with ivermectin toxicosis in two dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2008; 233, 279–284.
40. **Sutton N. M., Bates N., Campbell A.** Clinical effects and outcome of feline permethrin spot-on poisonings reported to the Veterinary Poisons Information Service (VPIS), London. *J. Feline Med. Surg.* 2007; 9, 335–339.
41. **Anadon A., Martinez-Larranaga M. R., Martinez M. A.** Use and abuse of pyrethrins and synthetic pyrethroids in veterinary medicine. *Vet. J.* 2009; 182, 7–20.
42. **Richardson J. A.** Permethrin spot-on toxicoses in cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 2000; 10, 103–106.
43. **Boland L. A., Angles J. M.** Feline permethrin toxicity: retrospective study of 42 cases. *J. Feline Med. Surg.* 2010; 12, 61–71.
44. **Andrade S. F., Sakate M., Laposy C. B., Valente S. F., Bettanim V. M., Rodrigues L. T., Marcicano J.** Effects of experimental amitraz intoxication in cats. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 2007; 59, 1236–1244.
45. **Webster M.** Product warning: Frontline. *Aust. Vet. J.* 1999; 77, 202.
46. **Hainzl D., Cole L. M., Casida J. E.** Mechanisms for selective toxicity of fipronil insecticide and its sulfone metabolite and desulfinyl photoproduct. *Chem. Res. Toxicol.* 1998; 11, 1529–1535.
47. **Ohi M., Dalsenter P. R., Andrade A. J. M., Nascimento A. J.** Reproductive adverse effects of fipronil in Wistar rats. *Toxicol. Lett.* 2004; 146, 121–127.
48. **Tang J., Usmani K. A., Hodgson E., Rose R. L.** In vitro metabolism of fipronil by human and rat cytochrome P450 and its interactions with testosterone and diazepam. *Chem.-Biol. Interact.* 2004; 147, 319–329.
49. **Stark J. D., Vargas R. I.** Toxicity and hazard assessment of fipronil to *Daphnia pulex*. *Ecotox. Environ. Safe.* 2005; 62, 11–16.
50. **Stehr C. M., Linbo T. L., Incardona J. P., Scholz N. L.** The developmental neurotoxicity of fipronil: notochord degeneration and locomotor defects in zebrafish embryos and larvae. *Toxicol. Sci.* 2006; 92, 270–278.
51. **Bergin I. L., Taylor N. S., Nambiar P. R., Fox J. G.** Eradication of enteric helicobacters in Mongolian gerbils is complicated by the occurrence of *Clostridium difficile* enterotoxemia. *Comparative Med.* 2005; 55, 265–268.
52. **Keessen E. C., Gaastra W., Lipman L. J. A.** *Clostridium difficile* infection in humans and animals, differences and similarities. *Vet. Microbiol.* 2011; 153, 205–217.
53. **Hines R. S., Dickerson S.** Pseudomembranous enteritis associated with ciprofloxacin and *Clostridium-difficile* in a penguin (*Eudyptes-chrysolophus*). *J. Zoo Wildl. Med.* 1993; 24, 553–556.
54. **Baverud V., Gustafsson A., Franklin A., Aspan A., Gunnarsson A.** *Clostridium difficile*: prevalence in horses and environment, and antimicrobial susceptibility. *Equine Vet. J.* 2003; 35, 465–471.
55. **Kiyomiya K., Matsuhita N., Matsuo S., Kurebe M.** Cephaloridine-induced inhibition of cytochrome c oxidase activity in the mitochondria of cultured renal epithelial cells (LLC-PK1) as a possible mechanism of its nephrotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2000; 167, 151–156.
56. **Longstreth K. L., Robbins S. D., Smavatkul C., Doe N. S.** Cephalixin-induced acute tubular necrosis. *Pharmacotherapy* 2004; 24, 808–811.
57. **Vaden S. L., Riviere J. E.** Penicillins and Related -Lactam Antibiotics. In: Adams HR ed. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8th ed. Ames, Iowa State University Press 2001.
58. **Osborne C. A., Lulich J. P., Swanson L. L., Albanan H.** Drug-induced urolithiasis. *Vet. Clin. N. Am.-Small Anim. Pract.* 2008; 39, 55–63.
59. **Trepanier L. A.** Delayed hypersensitivity reactions to sulphonamides: syndromes, pathogenesis and management. *Vet. Dermatol.* 1999; 10, 241–248.
60. **Trepanier L. A.** Idiosyncrastic toxicity associated with potentialized sulfonamides in the dog. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2004; 27, 129–138.

61. **Seelig D. M., Whittemore J. C., Lappin M. R., Myers A. M., Avery P. R.** Goitrous hypothyroidism associated with treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole in a young dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2008; 232, 1181–1185.
62. **Vasilopoulos R. J., Mackin A., Lavergne S. N., Trepanier L. A.** Nephrotic syndrome associated with administration of sulfamethoxine/ormetoprim in a doberman. *J. Small Anim. Pract.* 2005; 46, 232–236.
63. **Noli C., Koeman J. P., Willemse T.** A retrospective evaluation of adverse reactions to trimethoprim-sulfonamide combinations in dogs and cats. *Vet. Quart.* 1995; 17, 123–128.
64. **Moalli M. R., Dysko R. C., Rush H. G., Chrisp C. E., Decoster J. L., Sweet K. A., Goldstein S. A.** Oxytetracycline-induced nephrotoxicosis in dogs after intravenous administration for experimental bone labeling. *Lab. Anim. Sci.* 1996; 46, 497–502.
65. **Brihoum M., Amory H., Desmecht D., Cassart D., Deleuze S., Rollin F.** Descriptive study of 32 cases of doxycycline-overdosed calves. *J. Vet. Intern. Med.* 2010; 24, 1203–1210.
66. **Drucker A. M., Rosen C. F.** Drug-induced photosensitivity culprit drugs, management and prevention. *Drug Saf.* 2011; 34, 821–837.
67. **Riond J. L., Riviere J. E., Duckett W. M., Atkins C. E., Jernigan A. D., Rikihisa Y., Spurlock S. L.** Cardiovascular effects and fatalities associated with intravenous administration of doxycycline to horses and ponies. *Equine Vet. J.* 1992; 24, 41–45.
68. **Schulz B. S., Hupfauer S., Ammer H., Sauter-Louis C., Hartmann K.** Suspected side effects of doxycycline use in dogs – a retrospective study of 386 cases. *Vet. Rec.* 2011; 169, 229.
69. **McGrotty Y. L., Knottenbelt C. M.** Oesophageal stricture in a cat due to oral administration of tetracyclines. *J. Small Anim. Pract.* 2002; 43, 221–223.
70. **Bissett S. A., Davis J., Subler K., Degernes L. A.** Risk factors and outcome of bougienage for treatment of benign esophageal strictures in dogs and cats: 28 cases (1995–2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2009; 235, 844–850.
71. **Frowde P. E., Battersby I. A., Whitley N. T., Elwood C. M.** Oesophageal disease in 33 cats. *J. Feline Med. Surg.* 2011; 13, 564–569.
72. **Richardson J. A., Gwaltney-Brant S. M., Albretsen J. C., Khan S. A., Porter J. A.** Clinical syndrome associated with zolpidem ingestion in dogs: 33 cases (January 1998–July 2000). *J. Vet. Intern. Med.* 2002; 16, 208–210.
73. **Czopowicz M., Szalus-Jordanow O., Frymus T.** Zolpidem poisoning in a cat. *Aust. Vet. J.* 2010; 88, 326–327.
74. **Sartor L. L., Bentjen S. A., Trepanier L., Mealey K. L.** Loperamide toxicity in a collie with the MDR1 mutation associated with ivermectin toxicity. *J. Vet. Intern. Med.* 2004; 18, 117–118.
75. **Hernandez J., Blot S.** Loperamide poisoning in a Collie (in French). *Point Veterinaire* 2001; 32, 58+.
76. **Hugnet C., Cadore J. L., Buronfosse F., Pineau X., Mathet T., Berny P. J.** Loperamide poisoning in the dog. *Vet. Hum. Toxicol.* 1996; 38, 31–33.
77. **Kim K. A., Chung J. G., Jung D. H., Park J. Y.** Identification of cytochrome P450 isoforms involved in the metabolism of loperamide in human liver microsomes. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 60, 575–581.
78. **Flood A. A., Fitzgerald K. T.** The poison-proof practice. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 2006; 21, 164–173.
79. **Lai P., Coulson C., Pothier D. D., Rutka J.** Chlorhexidine ototoxicity in ear surgery, part 1: review of the literature. *J. Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2011; 40, 437–440.
80. **Lessa F. C. R., Aranha A. M. F., Nogueira I., Giro E. M. A., Hebling J., Costa C. A. S.** Toxicity of chlorhexidine on odontoblast-like cells. *J. Appl. Oral Sci.* 2010; 18, 50–58.
81. **Xavier F. G., Kogika W. M., Spinosa H. D.** Common causes of poisoning in dogs and cats in a Brazilian veterinary teaching hospital from 1998–2000. *Vet. Hum. Toxicol.* 2002; 44, 115–116.
82. **Kupper J., Naegeli H., Eser M. W.** Common poisonings in the horse (in German). *Prakt. Tierarzt* 2010; 91, 492–498.