

Практическое использование антидотов при отравлениях мелких домашних животных (обзор)

В.А. Зименков, аспирант, **Д.Ф. Ибишов**, д.в.н., профессор, ФГБОУ ВО Пермский АТУ

В последнее время участились случаи острых отравлений собак и кошек различными токсическими веществами. Это связано с несколькими причинами, к основным относятся следующие:

1. Появление большого количества лекарственных средств для животных, неправильное и бесконтрольное их применение владельцами и ветеринарными специалистами.

2. Использование владельцами гуманитарных лекарственных средств для лечения животных,

например, токсичного в отношении кошек парацетамола.

3. Социальные явления в обществе – догхантеры, решающие негуманными методами проблему бродячих собак, а именно используя в своих целях различные яды.

4. Борьба с грызунами с помощью родентицидов, что приводит к поеданию собаками и кошками приманок с ядами-антикоагулянтами [1, 2].

Для борьбы с острыми отравлениями животных применяют противоядия, или антидоты. В различных источниках антидоту дают иногда противоречивые толкования, но на современном

этапе большинство токсикологов предлагают такое определение: антидот (от *antidotus* (греч.) данный против) — это применяемое при лечении острого отравления лекарственное средство, способное обезвреживать токсичное вещество, предупреждать или устранять вызываемый им токсический эффект. Таким образом, антидот (противоядие), с одной стороны, должен останавливать или предупреждать токсическое воздействие яда на организм, а с другой — устранять причины этого воздействия. Противоречие действительно существует [1, 3].

Целью работы стало изучение практического применения антидотов в терапии отравлений мелких домашних животных.

Материал и методы исследования. Материалом для исследования служили периодические издания, монографии, научные труды. При обзоре опубликованных источников применяли статистический, логический, исторический методы.

Результаты исследования. Интересна сама история появления антидотов, которая начинается с момента, когда возникло понятие «отравление ядом». Древнегреческий философ Гиппократ был одним из авторов теории о противоядиях и придерживался постулата о том, что каждому яду должно соответствовать своё противоядие. Конечно, это не основывалось на каких-либо научных, химических, физиологических знаниях, но в итоге оказалось близким к истине. Во II—I вв. до н.э. правители начали интересоваться ядами и проводить некоторые эксперименты в поисках универсального противоядия. К ним можно отнести понтийского царя Митридата, который проводил эксперименты над людьми, подвергая их укусам ядовитых змей и испытывая различные противоядия. В результате был получен антидот, состоящий из 54 элементов, включающий в себя опий, различные другие растения, перемолотые и высушенные части пресмыкающихся. Сам Митридат принимал это средство в небольших дозах ежедневно, чтобы защитить себя от отравления политическими противниками. Универсальное противоядие описывал Плиний Второй (23–73 гг. н.э.), которым оказалось молоко, что с точки зрения современных знаний имеет некоторый смысл (вспомним про работников вредных производств, которым полагается дополнительный стакан молока в день) [4].

В античную эпоху выдающийся учёный Клавдий Гален (129–199 гг. н.э.) в своем сочинении «Антидоты» описывал известные на том момент важнейшие противоядия, которые затем использовались почти в течении двухсот лет. Автор считал, что применение антидотов должно соответствовать принципу «противоположное противоположным». Он подразделял яды на охлаждающие, согревающие и вызывающие гниение, лечение отравления которыми заключалось в восстановлении равновесия в организме. Например, при отравлении

опием, который Гален относил к охлаждающему яду, прописывалось согревание [4].

В первое тысячелетие нашей эры существенного прогресса в науке о противоядиях не наблюдалось, использовались средства, упомянутые в трудах древних учёных, например Галена. В то время считалось, что яды воздействуют на организм одинаково, поэтому велись поиски универсального антидота.

В раннем средневековье стоит отметить труд Абу-Али Ибн-Сины (Авиценны) (980–1037 гг.) «Канон врачебной науки», который создавался с 1012 по 1023 гг. В этом трактате некоторое место отведено противоядиям. Ибн-Сина рекомендовал уже упомянутый антидот Митридата, а также в качестве противоядий описывал вино, инжир, терьяк, цитварный корень [4].

Переход на более качественный уровень в понимании действия антидотов и, как следствие, в разработке новых, связан со становлением химии как науки. В XVIII в. учёные могли говорить о химическом составе ядов, изучать их реакции с другими веществами, в том числе и с антидотами. Достаточно отметить, что некоторые противоядия, созданные в то время, с успехом используются и в наши дни. Особенно химики преуспели в создании так называемых нейтрализаторов, которые при применении образуют с ядом безопасные для организма соединения. Тем самым идея об универсальном антидоте теряла свой философский смысл, так как учёные на основе химических данных постепенно приходили к мысли о специфических противоядиях. Например, йод против алколоидов, сульфид железа против ядовитых металлов, а гидрат закиси железа против мышьяка. Но применение антидотов не было системным. Воздействие противоядий на организм не было эмпирически исследовано на животных.

В конце XIX в. появились антидоты, действие которых было основано на другом принципе действия, а именно: они не взаимодействовали непосредственно с ядом, а устраняли или предупреждали его действие. Именно тогда учёные доказали, что атропин обладает антидотным действием в отношении некоторых ядов, воздействующих на нервную систему. Некоторые врачи успешно использовали атропин при отравлении мушкетером — ядом, содержащимся в мухоморе [1, 5].

Дальнейшее получение эффективных антидотов шло по пути поиска веществ, которые возвращают первоначальную структуру или предупреждают повреждение ядами тканей и органов, восстанавливают процессы обмена в организме, приводят к норме биохимические процессы, нарушенные токсикантами. В данный момент достаточное количество антидотов находятся в процессе эмпирической доказательности и, кроме того, многие противоядия, известные уже много времени, проходят клинические испытания с целью усовершенствования [3].

Рассмотрим использование некоторых антидотов при отравлении различными ядами мелких домашних животных.

1. Изониазид – гуманитарное лекарственное средство, которым пользуются так называемые догхантеры для отравления собак.

Изониазид (тубазид, INH) для человека безопасен, хорошо усваивается и период полувыведения составляет 1–2 час., а в отношении собак обладает высокой токсичностью, так как у псовых выявлена недостаточность NAT-2 (N-ацетилтрансферазы-2). Таким образом, собаки являются медленными ацетиляторам и период полувыведения изониазида составляет 2–5 час., что увеличивает риск развития неврологического и печёночного токсикоза. Клинические признаки отравления проявляются через 30–60 мин после приёма изониазида. Образование комплекса изониазид-пиридоксин вызывает недостаточность пиридоксина, снижение концентрации гамма-аминомасляной кислоты – ГАМК (нейротрансмиттер), которая отвечает за торможение в ЦНС, что в результате приводит к лактоацидозу, коме и судорогам, от которых животное может погибнуть [6].

По различным данным, LD₅₀ у собак составляет при приёме 50 мг/кг изониазида, а 100%-ная летальность наступает при приёме 75 мг/кг этого препарата. Таким образом, небольшая декоративная собака может погибнуть от одной таблетки изониазида, действующее вещество в которой – 300 мг [5–10].

Основные клинические признаки при отравлении собаки изониазидом проявляются обычно через 30–60 мин:

- сонливость, спутанность сознания, дезориентация в пространстве;
- движения у собаки раскоординированы, хаотичные, появляется слабость в конечностях;
- рвота, гиперсаливация, пена изо рта;
- при приёме высокой дозы – кома, судороги, обычно тонико-клонические, лактоацидоз, гибель [6, 11, 12].

Антидотом к изониазиду является пиридоксин (витамин В₆), доступен в ампулах 50 мг/мл. Делается внутримышечная или внутривенная инъекция в дозе, равной дозе полученного яда. Если собака съела одну таблетку изониазида, а это 300 мг, то соответственно должна получить 300 мг пиридоксина. Однако обычно количество яда неизвестно, поэтому рекомендуемая доза из разных источников составляет 75 мг/кг [9, 12–15].

2. Отравление антикоагулянтными родентицидами – крысиным ядом.

Антикоагулянтные родентициды широко используются для контроля численности различных видов грызунов. На данный момент используются для этих целей антикоагулянты второго поколения, такие как бродифакум, бромадиолон, кумафурил, дифенакум и др. Данные препараты с приманками

достаточно привлекательны не только для грызунов, но и для собак и кошек, с удовольствием эти приманки ими поедаются. На сегодняшний день отравления антикоагулянтными родентицидами собак и кошек стоят на втором месте по смертности после отравлений, вызванных неправильным применением противоклещевых и противоблошинных препаратов [7, 16, 17].

Пик концентрации антикоагулянтного родентицида в плазме составляет от нескольких минут после попадания препарата в желудок, но клинические признаки отравления обычно проявляются на 3–4 сутки. Это связано с тем, что в печени депонируется витамин К₁, запасов которого как раз достаточно на этот период. В этом заключается коварство рассматриваемого яда, владелец не всегда может соотнести появление клинических признаков с поступлением яда в организм 3–4 дня назад [14, 17, 18].

Токсический эффект антикоагулянтных родентицидов связан с развитием коагулопатии. Его суть – это нарушение рециркуляции витамина К₁, необходимого для синтеза факторов свертываемости крови II (протромбина), VII (проконвертина), IX (Кристмаса) и X (Стюарта), а также факторов активации формирования фибрина [2, 19].

После развития коагулопатии кровотечение может развиваться в любом месте. Поэтому можно наблюдать широкий спектр клинических признаков: гемоптиз, слабость, бледность слизистых, одышка, непереносимость нагрузок, гематурия, хромота, парезы, параличи, острый коллапс, припадки. Для постановки диагноза собирается анамнез и, как минимум, берётся общий анализ крови. Почти у всех животных отмечается анемия и тромбоцитопения.

Антидотом к антикоагулянтным родентицидам является витамин К₁, который задаётся в дозе 5 мг/кг два раза в сутки. Первоначально его можно вводить подкожно, через 23 дня лечение продолжают препаратом в той же дозе, но в таблетированной форме. Как правило, побочных эффектов от приёма витамина К₁ не наблюдается. Длительность терапии составляет 30 дней под контролем общего анализа крови. Желательно на первоначальном этапе обеспечить форсированный диурез, например, фуросемидом в дозе 1 мг/кг два раза в сутки. При тяжёлых отравлениях показана гемотрансфузия [5, 8, 20].

3. Отравление парацетамолом кошек.

Отравление парацетамолом (ацетаминофеном) кошек происходит при принудительной даче этого препарата хозяевами, чтобы «полечить» животное от температуры, снять боль, другие симптомы. Достаточно безопасный препарат для человека, имеющийся в любой домашней аптечке, является для кошек активно токсичным, о чём владельцы, как правило, не подозревают.

В большинстве случаев единичная токсическая доза парацетамола (ацетаминофена) для кошек со-

ставляет 50–100 мг/кг, т. е. достаточно задать одну таблетку животному, чтобы получить токсическое воздействие [14, 18, 21].

Основной механизм токсичности парацетамола у кошек – это накопление в организме токсичного N-ацетилимидохинона вследствие отсутствия его конъюгации с глутатионом, запасы которого в печени быстро истощаются. NAPVQI (N-ацетилимидохинон) вступает в реакцию с критическими белками и повреждает различные клетки организма. У кошек большему поражению подвержены эритроциты и клетки печени.

Клинические признаки в основном связаны с поражением эритроцитов, в которых накапливается метгемоглобин. Отмечают синюшность (цианоз) слизистых, их бледность, отёки лап, морды, анорексию, рвоту.

N-ацетилцистеин (АЦЦ) является специфическим антидотом при отравлении кошек парацетамолом, который назначается в начальной дозе 140 мг/кг внутривенно или перорально (если нет рвоты у животного). Терапию продолжают каждые 6 часов в дозе 70 мг/кг АЦЦ ещё шесть раз. Для ускорения превращения метгемоглобина в гемоглобин, а также для снижения уровня метгемоглобина можно назначить аскорбиновую кислоту в дозе 30 мг/кг шестикратно, каждые шесть часов; 5%-ный раствор глюкозы 5 внутривенно или подкожно в дозе 5–50 мл на животное, поместить кошку в кислородную камеру [16, 17, 22].

Выводы. Несмотря на то, что противоядия широко используются в ветеринарной практике, очень мало научных исследований по их антидотной эффективности, их сравнения по воздействию на организм, практически нет гистологических исследований и нет новых экспериментальных данных по использованию того или иного антидота. Достаточно сказать, что самый эффективных антидот к родентицидам – витамин K₁, до сих пор официально не поставляется в РФ, а его отечественный аналог – витамин K₃ (Викасол), имеет спорную эффективность при отравлении животных крысиным ядом. Поэтому в скором времени нами будет

проведён эксперимент на лабораторных животных по сравнению эффективности использования антидотов витамина K₁ и витамина K₃ при отравлении антикоагулянтными родентицидами.

Литература

1. Аргунов М.Н. (ред.) Ветеринарная токсикология с основами экологии: учеб. для студ. высших учебных заведений. СПб.: Лань, 2007. 416 с.
2. Джозеф Д. Роудер. Ветеринарная токсикология. М.: Аквариум Бук, Аквариум, 2003. 416 с.
3. Жуленко В.Н., Рабинович М.И., Таланов Г.А. Ветеринарная токсикология. М.: Колос, 2001. 392 с.
4. Оксенгендлер Г.И. Яды и противоядия. Л.: Наука, 1982. 192 с.
5. Медетханов Ф.А. Ветеринарная токсикология: учеб.-методич. пособие / Ф.А. Медетханов, Д.Д. Хайруллин, Л.А. Муллакаева [и др.]. Казань: КГАВМ им. Н.Э. Баумана, 2017. 133 с.
6. Chin L, Sievers ML, Herrier RN, et al. Convulsions as the etiology of lactic acidosis in acute isoniazid toxicity in dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979; 49: 377–384.
7. Тяпкина Е.В., Хахов Л.А. и др. Основные принципы терапии животных при отравлениях. Краснодар, 2014. 29 с.
8. Cole Cynthia, Bentz Bradford, Maxwell Lara (eds.) *Equine Pharmacology/Wiley-Blackwell*, 2014. 328 p.
9. Lheureux P, Penaloza A, Gris M. Pyridoxine in clinical toxicology: a review. *Eur J Emerg Med* 2005; 12:78–85.
10. Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, et al. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse—a new megavitamin syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309:445–448.
11. Krinke G, Schaumburg NH, Spencer PS, et al. Pyridoxine megavitaminosis produces degeneration of peripheral sensory neurons (sensory neuronopathy) in the dog. *Neurotoxicology* 1981;2:13–24.
12. Skinner K, Saiao A, Mostafa A, et al. Isoniazid poisoning: pharmacokinetics and effect of hemodialysis in a massive ingestion. *Hemodial Int* 2015;19:E37–E40.
13. Chin L, Sievers ML, Laird HE, et al. Evaluation of diazepam and pyridoxine as antidotes to isoniazid intoxication in rats and dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978;45:713–722.
14. Evans G.O. (Ed.) *Animal Clinical Chemistry A Primer for Toxicologists/Taylor & Francis*, 2005. 222 p.
15. Panganiban LR, Makalinao IR, Corte-Maramba NP. Rhabdomyolysis in isoniazid poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39:143–151.
16. Йен С. Полный справочник по ветеринарной медицине мелких домашних животных / пер. с англ. М.: ООО «Аквариум-Принт», 2008. 1024 с.
17. Gupta R. (Ed.) *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles/3rd Edition.* — Academic Press, 2018. 1195 p.
18. Fowler M. *Veterinary Zootoxicology/CRC Press*, 2018. 263 p.
19. Великанов В.И., Елизарова Е.А. Ветеринарная токсикология: учеб.-методич. пособ. Н. Новгород: НГСХА, 2016. 84 с.
20. Дональд К. Фармакологические препараты в ветеринарной медицине / пер. с англ. Е.И. Осипова. М.: «Аквариум ЛТД», 2002. 856 с.
21. Ахмадеев Р.Н. Детоксикационные средства в ветеринарной практике: учеб. пособие. Казань: КГАВМ, 2010. 80 с.
22. Evans G.O. *Animal hematotoxicology: a practical guide for toxicologists and biomedical researchers/Taylor & Francis*, 2009. 206 p.