

Zatrucie rodentycydami antykoagulacyjnymi u psów

JÓZEF NICPOŃ, MARCIN ZAWADZKI*, ARTUR NIEDŹWIEDŹ,
KRZYSZTOF KUBIAK, MARCIN JANKOWSKI, JAN MAGDALAN**

Katedra Chorób Wewnętrznych i Pasożytniczych z Kliniką Chorób Koni, Psów i Kotów
Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP, pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław

*Katedra i Zakład Medycyny Sądowej AM, ul. Mikulicza-Radeckiego 7, 50-345 Wrocław

**Katedra i Zakład Farmakologii AM, ul. Mikulicza-Radeckiego 2, 50-345 Wrocław

Nicpoń J., Zawadzki M., Niedźwiedź A., Kubiak K., Jankowski M., Magdalan J.

Anticoagulant rodenticides poisoning in dogs

Summary

Anticoagulant rodenticides are common used to kill off rodents. Disobeying safety principles and often knowingly use this compound may be a reason for cases of severe poisoning in human and animals. Diagnosis is based on the characteristic course of the disease and postmortem examination. Autopsy reveals blood extravasation in the mucous membrane, the presence bloody fluid in the abdominal and thoracic cavity. Histopathology examinations indicate lung, liver and spleen hyperemia as well as hemorrhagic hepatonecrosis. In cases of illnesses characterized by bleeding from the alimentary tract, poisoning of anticoagulant rodenticides should be considered.

Keywords: rodenticides, dogs

W 1976 r. wprowadzono do użytku środki gryzoniobójcze zawierające warfarynę (2). Po kilku latach ich stosowania zaobserwowano, że u szczurów wykształciła się odporność na ten związek. Odporność ta przekazywana jest jako monogenowa autosomalna cecha dominująca. Pojawienie się i narastanie odporności na warfarynę wśród szczurów było główną przyczyną opracowania nowych, silniejszych i długotrwałe działających rodentycydów, tzw. rodentycydów II generacji, do których zaliczane są m.in. superwarfaryny (np. brodifakum i difenakum) (2).

W Polsce do zwalczania gryzoni wykorzystywane są zarówno rodentycydy antykoagulacyjne II generacji, jak i rodentycydy zawierające warfarynę. W skład preparatów obecnych na naszym rynku najczęściej wchodzi: wafraryna (Toxanox Plus, Bros professional płyn); brodifakum (Rattox BB, Rat Killer Kostka, Rat Killer Pasta, Rat Killer Perfekt Pasta, Bros professional kostka, pasta, kielbaski, ziarno, Normix); difenakum (Murin Dife saszetki, Nocurat pasta, saszetki); bromandiolon (Rat Killer Super, Bros granulaty, kostka, pasta, ziarno); kumatetralyl (Racumin pasta) oraz chlorfacynon (Ratron GR). Nieprzestrzeganie zasad bezpieczeństwa w stosowaniu tych preparatów może być częstą przyczyną przypadkowych zatruć u zwierząt domowych i ludzi. Spotykano także przypadki świadomego i celowego podawania rodentycydów psom i kotom z zamiarem ich otrucia.

Celem opracowania było przedstawienie własnych doświadczeń dotyczących przebiegu, obrazu klinicz-

nego oraz rozpoznawania zatrucia rodentycydami antykoagulacyjnymi u psów.

Opis przypadków

Przypadek I

Do ambulatorium Katedry Chorób Wewnętrznych i Pasożytniczych z Kliniką Chorób Koni, Psów i Kotów Wydziału Medycyny Weterynaryjnej ok. godz. 13 przyprowadzono psa, samca, rasy owczarek niemiecki, w wieku 2 lat, z objawami uporczywych wymiotów oraz krwawej biegunki. W wywiadzie ustalono, że po raz pierwszy wymioty pojawiły się w późnych godzinach wieczornych poprzedniego dnia i miały charakter sporadyczny. Następnego dnia rano stan psa uległ pogorszeniu, gdyż zwiększyła się częstość wymiotów i dołączyła się biegunka. Około godz. 11 kał przybrał zabarwienie czerwone. W rozmowie z właścicielem ustalono, że pies w nocy przebywa na terenie posesji, a w ciągu dnia zamykany jest w kojcu, znajdującym się blisko ogrodzenia. Zwierzę miało aktualne szczepienia profilaktyczne i było regularnie odrobaczane. Podczas badania klinicznego stwierdzono: wyraźny spadek elastyczności skóry, suchość błon śluzowych i zapadnięcie gałek ocznych, co świadczyło o odwodnieniu znacznego stopnia. Zabarwienie błon śluzowych było bladoróżowe, a na ich powierzchni widoczne były wybroczyny. Temperatura wewnętrzna ciała, tętno i oddechy były w zakresie normy fizjologicznej. Podczas omacywania jamy brzusznej stwierdzono bolesność oraz wzrost napięcia powłok brzusznych. Właściciel nie wyraził zgody na przeprowadzenie badań laboratoryjnych krwi. W podjętym leczeniu zastosowano: płyny nawadniające (płyn wieloelektrolitowy, płyn fizjo-

logiczny z 5% glukoza) podawane dożylnie, leki przeciwkrwotoczne (wit. K, etamsylat), leki o działaniu rozkurczowym i przeciwbólowym – drotaweryna + metamizol, preparaty witaminowe oraz leki przeciwbakteryjne – amoksyicylina z kwasem klawulanowym. Około godz. 17 stan psa uległ gwałtownemu pogorszeniu – nasiliły się wymioty i krwawa biegunka. Około godz. 18 zwierzę w stanie bardzo ciężkim przywieziono do Kliniki, w której po kilku minutach doszło do jego zejścia śmiertelnego.

Padłego psa poddano badaniu sekcijnemu, podczas którego stwierdzono: dobry stan odżywienia, zasinienie błon śluzowych, obrzęk podskórza, obecność płynu surowiczego w jamie klatki piersiowej, nieznaczne powiększenie płuc o zachowanej powietrzości, powiększenie serca, ok. 8 cm³ płynu surowiczego podbarwionego krwią w worku osierdziowym, ok. 2 l krwistego płynu w jamie brzusznej, przekrwienie otrzewnej, obrzęk i przekrwienie węzłów chłonnych krezkowych, cechy krwotocznego zapalenia błony śluzowej całego przewodu pokarmowego, niewielką ilość krwistej treści w świetle żołądka i jelit, przekrwienie wątroby z cechami jej zwyrodnienia mięszonego oraz przekrwienie śledziony i nerek. W związku z obrazem sekcyjnym nasuwającym podejrzenie zatrucia antykoagulantami wycinki wątroby oraz żołądka i jelit wraz z zawartością przekazano do badań toksykologicznych. Badania toksykologiczne wykazały obecność warfaryny w badanym materiale. W oparciu o dane z wywiadu dotyczące okoliczności zachorowania zwierzęcia, przebieg kliniczny choroby, obraz sekcyjny oraz wyniki badań toksykologicznych stwierdzono, że przyczyną śmierci zwierzęcia było zatrucie warfaryną.

Przypadek II

Dotyczy psa, samca, owczarka niemieckiego, w wieku 4 lat, skierowanego do ambulatorium Katedry Chorób Wewnętrznych i Pasożytniczych z Kliniką Chorób Koni, Psów i Kotów Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w celu wykonania gastroskopii, w związku z uporczywymi krwawymi wymiotami.

Ustalono, że ok. godz. 6 wystąpiły u psa krwawe wymioty i krwawa biegunka. Około godz. 9 właściciel zgłosił się do miejscowego lekarza weterynarii, który zbadał zwierzę i podał płyny nawadniające oraz leki przeciwkrwotoczne. Następnie, podejrzewając perforację ściany przewodu pokarmowego, skierował psa na badania radiologiczne i ultrasonograficzne jamy brzusznej oraz na badanie endoskopowe żołądka. Badania radiologiczne i ultrasonograficzne wykazały obecność płynu w jamie otrzewnej.

Przed gastroskopią wykonano badania hematologiczne i biochemiczne krwi (aktywność: aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej, amylazy, stężenie: białka całkowitego, mocznika, kreatyniny, potasu, sodu) i przeprowadzono powtórne badanie kliniczne pacjenta, podczas którego, stwierdzono: znaczne odwodnienie, brudnoczerwone zabarwienie błon śluzowych oraz bolesność brzucha. Temperatura wewnętrzna ciała, tętno i oddechy były w zakresie normy fizjologicznej. Wyniki badań laboratoryjnych krwi kształtowały się następująco: eryocyty 5,88 T/l; leukocyty 11,0 G/l; hemoglobina 8,0 mmol/l; hematokryt 0,40 l/l; amylaza 826,0 U/l; aminotransferaza alaninowa 11 240,0 U/l; aminotransfera-

za asparaginianowa 12 000,0 U/l; białko całkowite 35,0 g/l; fosfataza alkaliczna 88,0 U/l; kreatynina 261,0 μmol/l; mocznik 12,8 mmol/l; K⁺ 4,51 mmol/l; Na⁺ 143,0 mmol/l.

Podczas gastroskopii stwierdzono makroskopowe cechy krwotocznego zapalenia błony śluzowej żołądka oraz dużą ilość krwistego płynu. Po gastroskopii psu podano: dożylnie płyny nawadniające (płyn fizjologiczny, płyn Ringera), przeciwwstrząsowo – deksametazon, leki przeciwkrwotoczne (wit. K, etamsylat), rozkurczowo i przeciwbólowo – drotaweryna + metamizol oraz preparaty witaminowe. Pomimo intensywnego leczenia stan psa pogorszył się. Po około 1,5 godz. wystąpiły uogólnione drgawki, których nie udało się opanować przy pomocy diazepam. Pies padł po ok. 20 min. od wystąpienia pierwszego napadu drgawkowego. Padłego psa poddano badaniu sekcijnemu, podczas którego stwierdzono: krwawe wybroczyny na błonach śluzowych, obrzęk podskórza, obecność krwistego płynu w jamie otrzewnej (ok. 1,5 l), w obu jamach opłucnowych (po ok. 0,5 l) oraz w worku osierdziowym (ok. 150 cm³). Płuca były powietrzne, na przekroju wydobywała się z nich bardzo duża ilość krwistej, pianistej treści. Stwierdzono także przerost i przekrwienie mięśnia sercowego. W jego jamach znajdowała się niewielka ilość płynnej krwi. Błona śluzowa przewodu pokarmowego była silnie przekrwiona. W świetle żołądka oraz jelit stwierdzono dużą ilość papkowatej, krwistej treści. Wątroba, śledziona oraz obie nerki były bardzo silnie przekrwione.

W badaniu histopatologicznym stwierdzono masywne przekrwienie miąższu płuc, mięśnia sercowego, wątroby, śledziony, masywne wylewy krwawe w obrębie pęcherzyków płucnych, agregaty krwinek czerwonych oraz częściowo zhemolizowaną krew w obrębie naczyń krwionośnych płuc i mięśnia sercowego. Ponadto widoczne były: martwica krwotoczna miąższu wątroby oraz obraz nerki wstrząsowej. Obraz sekcyjny wskazywał na zatrucie preparatami antykoagulacyjnymi, co potwierdzono w badaniach toksykologicznych wycinków z narządów mięszonego wykazując obecność brodifakum.

Należy podkreślić, że zatrucia rodentycydami zdarzają się prawie wyłącznie drogą doustną, chociaż u ludzi opisano dwa przypadki zatrucia przezskórnego (u farmera używającego rodentycydu z warfaryną oraz u osoby produkującej superwarfaryny) (3, 4). Należy nadmienić, że w przypadku niektórych zwierząt, szczególnie królików i świnek morskich, absorpcja przez skórę tych związków jest bardzo silna i może prowadzić do ostrych zatruć (2).

Zatrucie superwarfarynami jest groźniejsze, niż zatrucie warfaryną, ponieważ działają one znacznie dłużej, co jest związane z wolniejszą eliminacją superwarfaryn z organizmu (np. T_{1/2} warfaryny wynosi 24-36 godz., a T_{1/2} brodifakum – od kilku tygodni do kilku miesięcy) oraz ze zdecydowanie silniejszymi właściwościami lipofilnymi (silniejsze łączenie się z receptorami na hepatocytach). Powrót do zdrowia ludzi przy ciężkim zatruciu warfaryną następuje zwykle w ciągu 5 dni, a w przypadku zatrucia superwarfarynami objawy skazy krwotocznej mogą utrzymywać się

miesiącami, a nawet rok (2). Natomiast u zwierząt ostre zatrucia warfaryną i superwarfarynami są najczęściej śmiertelne.

Superwarfaryny mają silniejsze działanie niż warfaryna, zarówno u zwierząt, jaki i ludzi. U szczura maksymalny efekt antagonistyczny wobec witaminy K obserwuje się po podaniu warfaryny w dawce 63 mg/kg, a w przypadku brodifakum taki sam efekt występuje po dawce wynoszącej jedynie 1 mg/kg. U psów dawka LD₅₀ dla warfaryny wynosi 3 mg/kg/dz. (przez 5 dni), a w przypadku brodifakum LD₅₀ – 3,56 mg/kg (jednorazowo). Dla psów młodszych niż 2 lata LD₅₀ brodifakum wynosi tylko 1,09 mg/kg (5).

Zatrucia rodentycydami antykoagulacyjnymi u ludzi i zwierząt mogą mieć ciężki przebieg, szczególnie po zażyciu dużej dawki tych substancji. W takich przypadkach rozwija się ciężka hipoprotrombinemiczna skaza krwotoczna, która przebiega z obniżonym stężeniem czynników zespołu protrombiny (II, VII, IX, X, białka S, C, Z, M). Typowymi objawami ciężkiego zatrucia są: krwawienie z nosa, wybroczyny krwawe w obrębie błon śluzowych i tkanki podskórnej, krwimocz, krwawienie z przewodu pokarmowego i odkrztuszanie krwawej wydzieliny. Opisano również krwawienie śródmózgowe, podoponowe oraz krwawienie z dróg rodnych (2). U ludzi sporadycznie i tylko w pojedynczych przypadkach opisano samoistne krwawienia dootrzewnowe w przebiegu zatrucia difenakum (10), a także śmiertelny krwotok płucny w wyniku zażycia brodifakum (1). W opisywanych przypadkach stwierdzono większość z ww. objawów klinicznych.

Rozpoznanie zatrucia rodentycydami antykoagulacyjnymi u zwierząt stawiane jest na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badania sekcyjnego i histopatologicznego. Nie wykonuje się rutynowo oznaczeń stężeń antykoagulantów w krwi, przede wszystkim dlatego, że nie ma ścisłej zależności pomiędzy ich stę-

żeniem a efektem działania. Ponadto objawy ostrego zatrucia mogą pojawić się na tyle późno, że stężenie antykoagulantów we krwi obniży się do poziomu terapeutycznego, a nawet niższego. W badaniach *post mortem* można oznaczać obecność warfaryny i superwarfaryn w żółci i wątrobie, natomiast do mózgu i ciała szklatego te substancje nie przenikają (1).

W podsumowaniu należy stwierdzić, że przy ciężkim zatruciu rodentycydami antykoagulacyjnymi psów przebieg choroby jest ostry lub nadostry i najczęściej prowadzi do śmierci zwierzęcia. Ponadto w diagnostyce różnicowej krwawień z przewodu pokarmowego należy dokładnie przeanalizować okoliczności zachowania zwierzęcia i uwzględniać zatrucie tymi substancjami.

Piśmiennictwo

1. Anon.: WHO; Environ. Health Criteria 175: Anticoagulant Rodenticides. Geneva 1995, s. 56.
2. Bennett D. L., Caravati E. M., Veltri J. C.: Long-acting anticoagulant ingestion: A prospective study. *Vet. Hum. Toxicol.* 1987, 27, 459-460.
3. Burkhardt K. K.: Anticoagulant Rodenticides, [w:] Ford M. D., Delaney K. A., Ling L. J., Erickson T. (wyd.): *Clinical Toxicology*. Saunders W. B. Company, Philadelphia 2001, 848-853.
4. Fristedt B., Sterner N.: Warfarin intoxication from percutaneous absorption. *Arch. Environ. Health* 1965, 11, 205-207.
5. Humphreys D. J.: *Veterinary Toxicology*. Bailliere Tindall, London 1988, s. 177.
6. Palmer R. B., Alakija P., de Baca J. E., Nolte K. B.: Fatal brodifacoum rodenticide poisoning: autopsy and toxicologic findings. *J. Forensic. Sci.* 1999, 44, 851-855.
7. Park B. K., Choonara I. A., Haynes B. P.: Abnormal vitamin K metabolism in the presence of normal clotting factor activity in factory workers exposed to 4-hydroxycoumarins. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1986, 21, 289-230.
8. Soubiron L., Hantson P., Michaux I., Lambert M., Mahieu P., Pringot J.: Spontaneous haemoperitoneum from surreptitious of a rodenticide. *Eur. J. Med.* 2000, 7, 305-307.
9. Sullivan M. P., Dean B. S., Krenzelok E. P.: Long-acting anticoagulant rodenticides: An evaluation of 88 cases. *Vet. Hum. Toxicol.* 1989, 31, 361-362.
10. Tomlin C. D. S.: *The Pesticide Manual – World Compendium*. The British Protection Council, Surrey 1994, s. 116-117.

Adres autora: prof. dr hab. Józef Nicpoń, pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław; e-mail: nicpon@ozi.ar.wroc.pl