

# Charakterystyka wybranych zatruc rodenticydami u zwierząt

Eliza Anna Niemczycka, Aleksander Rytelewski<sup>1</sup>

z Katedry Toksykologii Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego oraz Uniwersyteckiego Centrum Medycyny Weterynaryjnej UJ-UR w Krakowie

Jesiennie-zimowa pora sprawia, że gryzoni chętniej migrują do ludzkich domostw i zabudowań gospodarskich, powodując straty i przenosząc wiele drobnoustrojów chorobotwórczych. Mobilizuje to właścicieli budynków do działań deratyzacyjnych, co wiąże się często z użyciem rodenticydów. Niestety środki te stanowią zagrożenie nie tylko dla gatunków docelowych, ale również dla zwierząt domowych i dzikich, a także ludzi. Z tego względu zatrucia rodenticydami stanowią jedną z głównych przyczyn konieczności interwencji lekarsko-weterynaryjnej u małych zwierząt. Narażone są również duże zwierzęta. Z tego względu każdy praktykujący lekarz weterynarii powinien być przygotowany na przyjęcie tego typu przypadków. Niniejsza praca ma na celu przybliżenie zatruc u zwierząt rodenticydami należącymi do trzech szczególnie istotnych z klinicznego punktu widzenia grup: rodenticydów antykoagulacyjnych I i II generacji, brometaliny oraz cholekalcyferolu. Mechanizm działania tych trucizn, a zatem i postępowanie lecznicze, znacznie się od siebie różnią, w opinii autorów zasadne jest więc przybliżenie każdej z nich z osobna.

Rodenticydami nazywane są substancje stosowane do kontroli liczebności gryzoni na obszarze o ich zwiększonym występowaniu. Służyc też mogą prewencyjnie, np. poprzez rozmieszczanie ich w karmnikach deratyzacyjnych w pobliżu sklepów spożywczych. Według statystyk prowadzonych przez APCC (Animal Poison Control Center) na rok 2020 rodenticydy znajdują się wśród dziesięciu najczęstszych powodów zatruc u zwierząt spośród wszystkich odebranych zgłoszeń dotyczących intoksykacji (1, 2). Produkty tego typu mogą zawierać różną substancję czynną, a także mogą mieć różną postać. Najczęściej jest nią granulata, pasta w saszetkach lub kostka. Oprócz tego trucizny mogą przybierać formę płatków, zatrutego ziarna, płynu, a także żelu. Preparaty do zwalczania gryzoni mogą mieć również różne kolory – najczęściej różowy, czerwony, niebieski lub zielony.

Wiele zatruc spowodowanych rodenticydami to zazwyczaj zatrucia przypadkowe, dlatego też do preparatów wykorzystujących te związki dodawane są gorzkie substancje mające zmniejszyć ryzyko zatruc u ludzi, szczególnie dzieci. Często stosowaną tego typu substancją jest benzoesan denatonium – związek wpisany do *Księgi rekordów Guinnessa* jako najbardziej gorzka z wszystkich znanych substancji. Znane są również przypadki śmierci samobójczej z użyciem tych substancji oraz celowego podawania ich zwierzętom towarzyszącym celem ich otrucia (3).

## Characteristic of poisoning with selected rodenticides in animals

Niemczycka E.A., Rytelewski A.<sup>1</sup>, Department of Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical College of Jagiellonian University, University Centre of Veterinary Medicine Jagiellonian University-Agricultural University in Cracow

The aim of this study was to present clinically significant poisonings with selected rodenticides in animals: anticoagulant rodenticides I and II generation, bromethalin and cholecalciferol (vitamin D3). These agents pose a serious risk to the environment and to public health. The most dangerous for the non-target wildlife, also for pets and people are second-generation anticoagulant rodenticides. Since mechanism of action differs in groups of rodenticides, in case of animal poisoning the treatment strategy is also different. Rodenticides widespread harm to many kinds of life requires that in case of poisoning, the knowledge on the toxic action, treatment and prognosis for animals of various species is broaden.

**Keywords:** veterinary toxicology, rodenticide poisoning, anticoagulant rodenticide I and II generation, bromethalin, cholecalciferol.

## Ogólna charakterystyka rodenticydów jako źródeł zatruc u zwierząt domowych

Zatrucia szeroko stosowanymi rodenticydami antykoagulacyjnymi dotyczyć mogą zwierząt domowych oraz dzikich. Zdarzają się nie tylko u ssaków, ale również ptaków, a także ludzi (4, 5). Zatrucia gatunków innych niż docelowe wynikać mogą z bezpośredniego spożycia przynęty przeznaczonej dla gryzoni, przypadkowego zanieczyszczenia rodenticydem paszy lub karmy, połknięcia przez polujące zwierzę zatrutej ofiary lub zjedzenia padłego, zatrutego gryzonia (zatrucie wtórne). Zdarzają się także zatrucia umyślne (6, 7). Narażone na zatrucie tą grupą związków są m.in. polujące na myszy i szczury koty wychodzące oraz psy przebywające na terenie występowania gryzoni.

Jak wynika z przypadków zgłoszonych do Amerykańskiego Stowarzyszenia Zapobiegania Okrucieństwu wobec Zwierząt (The American Society for the Prevention of Cruelty to Animals – ASPCA), w latach 2009–2020 w znaczący sposób zmienił się udział wykorzystywanych jako rodenticydy substancji czynnych. Jeszcze 10 lat temu niezaprzecalnie dominującą grupą były rodenticydy antykoagulacyjne II generacji. Stopniowo jednak wzrasta udział brometaliny, a więc rodenticydu neurotoksycznego. W ostatnich latach coraz większa jest również liczba przypadków zatruc zwierząt cholekalcyferolem (8).

<sup>1</sup> Student V roku Uniwersyteckiego Centrum Medycyny Weterynaryjnej UJ-UR w Krakowie, Studenckie Koło Naukowe Praktyczna Toksykologia Zwierząt.

Przeprowadzona przez autorów analiza dostępnych na rynku trucizn do zwalczania gryzoni wykazała, że w Polsce główną grupą w dalszym ciągu pozostają rodentycydy antykoagulacyjne. Dostępne są również preparaty zawierające cholekalcyferol jako alternatywa dla antykoagulantów, które coraz częściej okazują się nieskuteczne. Lekarze weterynarii zgłaszają również rosnącą liczbę przypadków zatruc rodenticydami o działaniu neurotoksycznym.

### Rys historyczny i charakterystyka wybranych grup rodenticydów

Pierwsze udokumentowane użycie rodenticydów nastąpiło na początku XX wieku, w roku 1911, był to fosforek cynku, substancja odkryta już w 1740 r. Nieco później, bo w latach 20. i 30. tego samego wieku, połączono w ciąg przyczynowo-skutkowy zjawisko zjadania przez bydło zepsutego nostrzyka żółtego i upadków tych zwierząt w wyniku wystąpienia krwotoku wewnętrznego. Okazało się, że proces psucia się tej rośliny przekształca kumaryny w niej obecne do dikumarolu odpowiedzialnego za śmiertelne krwawienia wewnętrzne. Zrozumienie tego mechanizmu zaowocowało wytworzeniem w latach 40. warfaryny, która w kolejnej dekadzie zyskała popularność jako rodenticyd. Jej efektywność oraz efektywność substancji jej pochodnych była dobra przez pewien czas, jednakże w latach 70. zaobserwowano u gryzoni oporność na działanie tych związków. Doprowadziło to do wzrostu popularności brometaliny oraz rodenticydów antykoagulacyjnych II generacji (tzw. superwarfaryn). Niższe dawki tych substancji potrzebne do usmiercenia gryzoni przyniosły jednak zwiększone ryzyko zatruc u zwierząt niebędących adresatami trucizn (np. zwierząt dzikich) oraz u ludzi, szczególnie dzieci. W związku ze zwiększonym ryzykiem Agencja Ochrony Środowiska Stanów Zjednoczonych wydała dokument *Risk Mitigation Decision for Ten Rodenticides*, przyjęty ostatecznie w 2014 r., mający ograniczyć ryzyko przypadkowych zatruc. Zwrócono w nim szczególną uwagę na rodentycydy antykoagulacyjne I i II generacji, brometalinę, cholekalcyferol oraz fosforek cynku (8).

### Rodentycydy antykoagulacyjne I i II generacji

To najchętniej i najczęściej stosowana przeciw gryzoniom grupa pestycydów. Dzięki temu, że środki te działają z opóźnieniem, gryzoni chętnie je spożywają nie nabywając do nich nieufności. Rodentycydy antykoagulacyjne działają jako antagoniści witaminy K, hamując cykl jej przemian oraz cykl przemian jej 2,3-epoksydu. W ten sposób upośledzona jest aktywność biologiczna zależnych od witaminy K czynników krzepnięcia II, VII, IX i X w kierunku zmniejszania ich aktywności prozakrzepowej. Działają również prozakrzepowo zaburzając przeciwzakrzepową karboksylację białek regulacyjnych C i S oraz podnoszą stężenie 2-3-epoksydowej nieaktywnej postaci witaminy K. Doprowadza to do zahamowania procesu krzepnięcia krwi. Oprócz tego gwałtownie zwiększa się przepuszczalność śródbłonna

naczyń krwionośnych i uszkadzają naczynia włosowate, co razem z zaburzeniami krzepnięcia krwi doprowadza do masowego pojawiania się wybroczyn. Związki z omawianej grupy wchłaniają się dosyć wolno z przewodu pokarmowego, ale prawie całkowicie, osiągając we krwi maksymalną koncentrację po ok. 6–12 godz. (9).

Wśród rodenticydów antykoagulacyjnych wyróżnia się ich dwie generacje. Antykoagulanty I generacji to pochodne kumaryny. Działają krótko i należą do nich warfaryna, kumachlor i kumatetratyl. W organizmie szybko ulegają biotransformacji, ich czas rozkładu wynosi 2–4 dni, okres biologicznego półtrwania dla warfaryny to 14–15 godz. Antykoagulanty I generacji wydalane są z moczem. Kumulują się w organizmie (kumulacja czynnościowa) – kilkukrotne pobranie małych dawek jest bardziej toksyczne niż jednokrotne przyjęcie wysokiej dawki. Przedstawicielami antykoagulantów II generacji, tzw. superwarfaryn, są np. brodifakum, bromadiolon, difenakum, flokumafen. Związki te są biotransformowane dłużej aniżeli rodentycydy I generacji, w przypadku brodifakumu nawet przez 120 dni. Okres półtrwania jest dłuższy, właściwości lipofilne silniejsze, większa jest dostępność biologiczna, a także trwałe wiązanie z hepatocytami od związków I generacji, co sprawia, że antykoagulanty II generacji działają nawet 100-krotnie silniej i już po jednokrotnym przyjęciu mogą spowodować śmierć zwierzęcia (9). Czas trwania działania toksycznego po pojedynczym przyjęciu wynosi około 14 dni dla warfaryny, 21 dni dla bromadiolonu i 30 dni dla brodifakumu, co powoduje konieczność prowadzenia długotrwałej, trwającej zwykle ponad miesiąc, terapii (7, 10).

Toksyczność rodenticydów antykoagulacyjnych wzrasta w stanach niedoboru witaminy K w organizmie, np. w wyniku terapii antybiotykowej lub sulfonamidowej oraz w zaburzeniach wątroby i związane z tym obniżenia syntezy czynników krzepnięcia krwi. Zwiększając na toksyczność omawianych środków wpływają też trucizny działające poprzez zwiększenie przepuszczalności śródbłonna naczyń włosowatych lub zaburzenie procesów krzepnięcia, takie jak np. ANTU, a także niewydolność nerek oraz młody wiek zwierzęcia (szczególnie narażone są noworodki). Przebieg zatrucia komplikuje też zwiększona aktywność ruchowa oraz zwiększona pobudliwość (9).

Pierwsze objawy kliniczne zatruc rodenticydami antykoagulacyjnymi u zwierząt są niespecyficzne i mają charakter ogólny. Obserwuje się osłabienie, senność, błądź błon śluzowych, zmniejszenie lub utratę apetytu, poliurię i polidypsję, zmniejszone poruszanie się i percepcję oraz szybsze męczenie się. Może pojawić się obniżenie temperatury ciała, a niekiedy jej wzrost (7). W pierwszej fazie zatrucia występuje raczej hipotermia, a w późniejszej (po 2–3 dniach) notuje się czasem wzrost temperatury ciała (11). U zatrutych zwierząt obserwuje się poza tym tachykardię, wzrost częstotliwości oddechów oraz duszność, a także krwawe stolce, krwotoki w postaci wybroczyn i siniaków na skórze i błonach śluzowych, obecność krwi w przedniej komorze gałki

ocznej, wybroczyny na spojówkach, wymioty (w tym również krwawe), krwawienia z naturalnych otworów ciała (m.in. z nosa, ucha, pochwy), krwimocz, zatrzymanie moczu. Pojawia się także obrzęk płuc, krwotoki płucne i opłucnowe, obustronnie z nozdrzy może wydobywać się wypływ zawierający pęcherzyki powietrza razem z krwią (7). W późniejszej fazie zatrucia (po tygodniu) występuje u psów obustronne, symetryczne powiększenie powłok brzusznych. Zwykle występuje wraz z nim obniżenie brzusznej części powłok brzusznych oraz lordoza kręgosłupa w związku z wodobrzuszem wywołanym przez gromadzącą się w jamie brzusznej krew. Podczas opukiwania jest to możliwe do wysłuchania jako stłumienie w brzusznych częściach pola płucnego z poziomą górną granicą przesuwającą się wraz z unoszeniem doczaszkowej części ciała zwierzęcia. Jest to skutek gromadzącego się wysięku opłucnowego. Zwierzęta często przyjmują postawę siedzącego psa, co ma na celu ułatwienie oddychania (siły grawitacji powodują wtedy przemieszczenie płynu do niższych części ciała, co zwiększa przestrzeń dla płuc). U pacjentów zatrutych rodentycydami antykoagulacyjnymi dochodzi do powstawania maszynych krwiałków po nakłuciu żyły (7). U konia, który przyjął doustnie 0,125 mg/kg masy ciała brodifakumu, tj. w dawce ok. 1 kg komercyjnej trutki na jednego konia, obserwowano depresję, anoreksję, utratę wagi, ciężką hipokoagulację i odchylenia w hemogramie, włączając obniżenie hematokrytu, stężenia hemoglobiny, liczby erytrocytów oraz płytek krwi (12). Zatrucie rodentycydami antykoagulacyjnymi u koni może również wywołać nagłą śmierć poprzedzoną intensywnym wysiłkiem fizycznym (13).

Diagnostycznie najbardziej charakterystycznymi objawami zatrucia rodentycydami antykoagulacyjnymi są rozległe, uogólnione i rozsiane krwawienia. Krwawienia obserwuje się w klatce piersiowej, jamie opłucnowej, wewnątrz płuc i w jamie osierdziowej, pojawiają się nacieki płucne, krwotoki do śródpiersia, tamponada serca, rozległe krwaki doprowadzające do zwężenia tchawicy, krwotoki podtwardówkowe i czaszkowe, krwotoki i krwaki pochowe i maciczne, krwawienia w obrębie układu pokarmowego i krew w jamie otrzewnej, krwotoki podskórne i krwaki w jamie brzusznej, krwotoki i krwaki w obrębie mięszu nerek i obustronne wodonercze, a także krwawienia, krwaki oraz uszkodzenia dystroficzne mięszu wątroby (7). Do obrazu klinicznego dołączyć mogą się jeszcze objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak porażenia i drgawki na skutek wylewów do mózgu, rdzenia kręgowego i przestrzeni podoponowych (9). Oprócz tego rodentycydy antykoagulacyjne I generacji doprowadzają do zwapnienia naczyń krwionośnych (m.in. aorty i innych dużych tętnic) oraz zastawek serca, a także do zwapnień w obrębie tchawicy i oskrzeli (14).

Zmiany hematologiczne obejmują niedokrwistość hipochromiczną, spadek wartości hematokrytu, leukocytozę z neutrofilią, trombocytopenię, zwiększony wskaźnik sedymentacji erytrocytów (tzw. OB – opad Biernackiego) i zmniejszenie średniej objętości

krwinki. W badaniu biochemicznym krwi stwierdza się hipoproteinemię, hipoalbuminemię, hiperglikemię, bilirubinemię, wzrost koncentracji mocznika, zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej (ALAT) i fosfatazy zasadowej (ALP) oraz gamma-glutamylotransferazy (GTT). W koagulogramie obserwuje się wydłużony czas częściowej tromboloplastyny po aktywacji (APTT), wydłużony czas protrombinowy (PT) i trombinowy (TT), wydłużony czas częściowej tromboloplastyny (PTT), wydłużony czas krzepnięcia po aktywacji (ACT), wzrost koncentracji produktów degradacji fibrynogenu/fibryny (FDP), spadek poziomu czynników krzepnięcia II, VII, IX i X, wzrost ilości fibrynogenu i wzrost wartości PIVKA (białka indukowane niedoborem witaminy K), który to jest testem specyficznym w diagnostyce tego rodzaju zatruc. Przedstawione zmiany parametrów laboratoryjnych krwi stanowią podstawę do postawienia rozpoznania zatrucia rodentycydami antykoagulacyjnymi (9). W moczu stwierdza się proteinurię, hematurię i dużą liczbę sedymentujących erytrocytów (7). Dla potwierdzenia rozpoznania do badania toksykologicznego oddaje się mocz, nerki i wątrobę w celu wykazania w nich obecności rodentycydów antykoagulacyjnych (9).

W terapii zatruc rodentycydami antykoagulacyjnymi w pierwszych 4 godz. od zatrucia podaje się, o ile nie ma ku temu przeciwwskazań, środki wymiotne oraz węgiel aktywowany. Gdy wystąpią objawy kliniczne konieczne jest wprowadzenie antidotum w postaci wysokich dawek witaminy K1. U psów podaje się doustnie 1,5–2,5 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie, natomiast u małych ras psów, kotów, zwierząt egzotycznych i ptaków: 4–5 mg/kg m.c. U psów ras dużych leczenie rozpoczyna się od niskich dawek w wysokości 1,5–2 mg/kg m.c., u kotów natomiast dawki wynoszą nawet 7 mg/kg m.c. Ważne, aby witaminę K podawać doustnie wraz z pożywieniem, najlepiej tłustym, z uwagi na fakt, że witamina ta jest rozpuszczalna w tłuszczach. Nie zaleca się parenteralnego podawania witaminy K1 z uwagi na potencjalne ryzyko reakcji anafilaktycznej. W stanach nagłych, zwłaszcza przy zatruciach rodentycydami antykoagulacyjnymi II generacji, witaminę K1 podaje się podskórnie w dawce 5 mg/kg m.c. w kilka miejsc po ustabilizowaniu stanu pacjenta przez transfuzję pełnej krwi lub osocza krwi. Następną dawkę witaminy K1 podaje się po 12 godz., a następnie co 24 godz. doustnie w dawce 2,5–5 mg/kg m.c. przez okres 3–6 tygodni, a jeśli czas protrombinowy jest w dalszym ciągu znacznie przedłużony, leczenie trwać powinno przez kolejne 2 tygodnie. W terapii zatruc rodentycydami antykoagulacyjnymi nie stosuje się witaminy K3, z uwagi na jej nieefektywność (7, 15, 16).

U dużych zwierząt, m.in. koni i bydła, właściwsze jest parenteralne podawanie witaminy K1 w postaci iniekcji domięśniowych lub podskórnych. U bydła witaminę K1 podaje się podskórnie w dawce 1–2 mg/kg m.c., witamina K3 u tego gatunku jest mniej skuteczna. Koniom witaminę K1 podaje się domięśniowo w ilości 0,5–2,5 mg/kg m.c. Podanie koniom witaminy K3 powoduje znaczące uszkodzenie nerek.

U dużych zwierząt terapia witaminą K1 jest również długotrwała i wynosi co najmniej miesiąc. Czas trwania musi być dopasowany indywidualnie do przypadku i zależy od ilości przyjętej trucizny, gatunku zwierzęcia, drogi, jaką rodentycyd wniknął do organizmu, a w szczególności od szybkości postawienia trafnej diagnozy i podjęcia odpowiedniego leczenia. Sygnałem zdrowienia pacjenta jest powrót ACT do wartości prawidłowych (7).

Rokowanie co do przeżycia przy zatruciach rodentycydami antykoagulacyjnymi jest słabe. Jeśli pacjent przeżyje ostrą koagulopatię, to po drugim dniu prognoza poprawia się. Niestety w wielu przypadkach, nawet po ustąpieniu objawów zatrucia, zdarzają się nawracające wodobrzusza, będące wynikiem dystroficznego uszkodzenia miąższu wątroby (7, 12)

### Brometalina

Brometalina wzrost popularności jako pestycyd notuje od 2011 r. Występuje w trutkach na myszy, szczury oraz krety (17). Jak dotąd brak jest swoistej odtrutki na zatrucia brometaliną, co czyni ją szczególnie niebezpieczną przy przypadkowym jej spożyciu przez gatunki inne niż docelowe.

Mechanizm działania toksycznego brometaliny polega na rozsprzęganiu fosforylacji oksydacyjnej, co prowadzi do spadku komórkowej produkcji ATP i uszkodzenia pompy Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPazowej. W konsekwencji komórki tracą zdolność do utrzymania kontroli ciśnienia osmotycznego, zatrzymywany jest wewnątrzkomórkowo sód i komórka zaczyna gromadzić wodę. Objawy zatrucia brometaliną dotyczą przede wszystkim ośrodkowego układu nerwowego i są spowodowane obrzękiem mózgu i rdzenia kręgowego, który podnosi ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego i doprowadza do dysfunkcji układu nerwowego (18).

Brometalina po spożyciu jest szybko absorbowana i następnie metabolizowana w wątrobie, gdzie w procesie N-demetylacji powstaje jej główny toksyczny metabolit – desmetylbrometalina (u świnek morskich proces ten nie zachodzi efektywnie i choć są one wrażliwe na desmetylbrometalinę, dla której LD50 po doustnym przyjęciu wynosi u nich 7,5 mg/kg m.c., czyli podobnie jak u innych gatunków, to LD50 dla doustnego przyjęcia samej brometaliny u świnek morskich jest wyższe niż 1 g/kg m.c (18). Syndrom konwulsyjny pojawia się po spożyciu 2,3 mg/kg m.c. lub większym. Syndrom paralityczny natomiast występuje przy niższych dawkach (19). Objawy kliniczne zatrucia brometaliną występują u kotów przy spożyciu 0,24 mg/kg masy ciała. W ciągu czterech godzin brometalina osiąga maksymalne stężenie w osoczu krwi. Związek ten jest powoli eliminowany z organizmu i wydalany z żółcią, jego okres półtrwania u szczurów wynosi ok. sześciu dni. Warto zauważyć, że koty są wrażliwsze na zatrucie brometaliną od psów (18).

Objawy kliniczne zatrucia brometaliną przybierają postać syndromu paralitycznego lub konwulsyjnego. U psów przyjęcie dawki mniejszej niż LD50, ale większej niż minimalna dawka toksyczna, powoduje wystąpienie syndromu paralitycznego w ciągu

1 do 2 dni po przyjęciu doustnym. Rozpoczyna się on od słabości kończyn miednicznych oraz ataksji. W miarę postępowania syndromu, dołącza się depresja, drżenia, hiperrefleksyjne porażenie kończyn miednicznych, utrata głębokiego uczucia bólu i może rozwinąć się zmniejszenie świadomości propriocepcji. Wyżej wymienionym objawom towarzyszą wymioty, anoreksja, nystagmus, anizokoria, opistotonus, zespół Schiff-Sherringtona, drgawki oraz śpiączka. Objawy mogą rozwijać się przez jeden do dwóch tygodni i trwać kilka tygodni aż do wyzdrowienia zwierzęcia lub śmierci w wyniku uszkodzenia układu oddechowego. Przyjęcie przez psa dawki przekraczającej LD50 powoduje wystąpienie syndromu konwulsyjnego. Objawy występują zazwyczaj w czasie od 4 do 36 godz. od przyjęcia doustnego. Pojawia się nadmierna ekscytacja, hipertermia, drżenia, miejscowe lub ogólne drgawki, które mogą być powodowane przez dźwięki lub światło. U kotów, bez względu na przyjętą dawkę, rozwija się syndrom paralityczny. U tego gatunku pojawiają się również te objawy, które obserwuje się u psów, oprócz tego pojawia się rozszerzenie powłok brzusznych związane z niedrożnością jelit i zatrzymaniem moczu oraz wzrostem napięcia cewki moczowej wskazywanymi na paraliż pęcherza moczowego. W szczytowej fazie zatrucia koty mogą przyjmować postawę mózdkową (18).

Diagnostyka zatruc brometaliną nie należy do łatwych, jeśli w wywiadzie klinicznym nie uda się ustalić przyczyny zatrucia w postaci przyjęcia trucizny na gryzonie zawierającej tę substancję czynną (18). Podejrzanie pada na brometalinę zazwyczaj w przypadkach ekspozycji na rodentycydy w wywiadzie oraz wystąpienia objawów neurologicznych lub gwałtownej śmierci, z równoczesnym wyeliminowaniem podczas badania sekcijnego innych, możliwych przyczyn (17). Zarówno u kotów, jak i psów nie stwierdza się w badaniu laboratoryjnym żadnych typowych odstępstw od normy. W badaniu sekcijnym obserwuje się natomiast charakterystyczne uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i stwierdza się brometalinę w tkankach. Jej najwyższa koncentracja występuje w tłuszczu, wątrobie, nerkach i mózgu (18). W badaniu laboratoryjnym poszukuje się w tkankach metabolitu desmetylbrometaliny (DMB). Do analizy toksykologicznej zaleca się w pierwszej kolejności oddanie próbki tłuszczu, a jeśli ten jest niedostępny, kolejnym wyborem jest nerka (17). Brometalina ulega szybkiemu rozkładowi pod wpływem światła, a pobranie próbek do badania jak i samo badanie toksykologiczne w laboratorium nie przebiega w zaciemnieniu, dlatego laboratorium musi dysponować dostatecznie czułymi metodami pozwalającymi zniwelować ten problem (20). Charakterystycznymi dla zatruc brometaliną uszkodzeniem jest obserwowany u zwierząt rozsiany gąbczasty wakuolarny obrzęk istoty białej w mózdku, mózgu, pniu mózgu, rdzeniu kręgowym i nerwie wzrokowym (17). W diagnostyce różnicowej bierze się pod uwagę m.in. wściekliznę, zatrucie metaldehydem, strychniną, glikolem etylenowym, uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, nowotwory, zatrucie jonoforami (18).

W terapii zatruc brometaliną kluczowe znaczenie odgrywa szybka i agresywnie prowadzona dekontaminacja przewodu pokarmowego. Jeśli nie wystąpiły jeszcze objawy kliniczne, należy wywołać wymioty. Jeżeli jednak objawy już się pojawiły, przeprowadza się płukanie żołądka. Zatrutym psom należy wielokrotnie podawać węgiel aktywowany, nawet po upływie wielu godzin od przyjęcia trucizny, z uwagi na prawdopodobne podleganie brometaliny i jej metabolitów krążeniu wrotnemu. U kotów jednak wielokrotne podawanie węgla aktywowanego może nie przynieść tak pozytywnych rezultatów w postaci opóźnienia wystąpienia objawów klinicznych i zredukowania ich nasilenia, jak u psów. Choć wystąpienie objawów świadczących o obrzęku mózgu i wzroście ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego sugeruje włączenie do leczenia kortykosteroidów i preparatów osmotycznie czynnych, to ich stosowanie u psów i kotów nie przynosi oczekiwanych efektów. U psów zastosowanie tych leków może początkowo obniżyć ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego, ale po zaprzestaniu podawania tego rodzaju preparatów wartość ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego powraca do wartości sprzed terapii (21). Tłumaczy się to gromadzeniem płynu w osłonkach mielinowych, a więc w przestrzeniach z których ciężko jest go ewakuować. Ważną rolę odgrywa terapia objawowa i podtrzymująca skoncentrowana na kontrolowaniu drgawek, optymalnemu odżywieniu i opiece pielęgniarstwa zwierząt leżących. Badania wykazały, że podawanie preparatu zawierającego *Gingko biloba* w ilości 100 mg/kg m.c. szczerem zatrutym brometaliną przyniosło efekt w postaci znacznie mniejszego obrzęku mózgu aniżeli u nielezionej grupy kontrolnej (19). Nie są jednak znane długotrwałe efekty tego rodzaju terapii, ciężko więc określić jej zasadność. Łagodne objawy takie jak osłabienie kończyn miednicznych mogą ustępować z czasem. Porażenie lub drgawki powodują jednak zwykle konieczność postawienia niepewnego lub złego rokowania co do przeżycia (18).

### Cholekalcyferol (witamina D3)

Po raz pierwszy związek ten został użyty w charakterze rodentycydu w latach 80. XX wieku. Był on dodawany do związków antykoagulacyjnych, aby wzmocnić działanie trucizny i rozszerzyć zakres działania toksycznego również na myszy i szczury odporne na antykoagulanty (22). Trucizna ta występuje w preparatach w postaci granulek, płatków, tabletek i przyrętn. Głównym źródłem zatrucia dla psów i kotów jest przypadkowe spożycie trutki zawierającej cholekalcyferol (23).

Witamina D3 należy do witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, a te są wolniej wydalane z organizmu aniżeli witaminy rozpuszczalne w wodzie. Cholekalcyferol (witamina D3) jest ok. 10 razy bardziej toksyczna od ergokalcyferolu (witaminy D2; 23). Na zatrucie cholekalcyferolem narażone są przede wszystkim małe zwierzęta (9). Młodsze zwierzęta cechują się wyższą wrażliwością na zatrucie tą substancją (23). W przypadku psów dawka

śmiertelna to 1–3 mg/kg m.c., dla kotów jest ona niższa (9).

Zwierzęta po przyjęciu śmiertelnej dawki trucizny zawierającej cholekalcyferol zwykle umierają w przeciągu 4–7 dni. Objawy kliniczne to przede wszystkim utrata apetytu, zaparcia, letarg i śmierć. W celu osiągnięcia swojej biologicznej i toksykologicznej aktywności cholekalcyferol musi przejść konwersję metaboliczną do 25-hydroksycholekalcyferolu 25(OH)D, który zakłóca homeostazę wapniową organizmu. Działa on poprzez zwiększenie absorpcji wapnia z jelita cienkiego i mobilizację wapnia z kości (wzmoczona aktywność osteoklastów) do krwiobiegu (hiperkalcemia) oraz zmniejszenie jego wydalania przez nerki. Toksyczne działanie cholekalcyferolu u gryzoni przejawia się w mineralizacji i blokowaniu naczyń krwionośnych z następującą śmiercią prawdopodobnie w wyniku uszkodzenia serca. U innych gatunków zwierząt, w tym psów i kotów, wiodącym mechanizmem zatrucia zdaje się być uszkodzenie nerek (zapalenie kłębuszków nerkowych, martwica kanalików nerkowych) spowodowane blokadą naczyń krwionośnych oraz nefrokalcynozą, a także krwotoki do przewodu pokarmowego. Oprócz tego dochodzi do mineralizacji innych tkanek miękkich, m.in. ścięgien, wsierdza i płuc (9, 22). Prowadzi to do uszkodzenia struktur i upośledzenia funkcji tkanek i organów. Wynikające z tego objawy kliniczne występują zarówno w końcowym stadium zatrucia, jak i stwierdzane są długotrwale u zwierząt, które przeżyły. Śmierć spowodowana zatruciem cholekalcyferolem wynika z niewydolności serca oraz nerek (23).

Wśród objawów klinicznych, które występują po 1–2 tygodniach (pierwsze, niespecyficzne objawy mogą wystąpić wcześniej, tj. po 24–36 godz.) od przyjęcia trucizny, obserwuje się biegunkę, wymioty, anoreksję, odwodnienie, osłabienie, spowolnienie odruchów, obniżoną temperaturę ciała i postępujące wyniszczenie organizmu. Zwierzę jest otępiałe, ma zmierzwioną okrywą włosową, prezentuje sztywność kończyn, bolesność stawów, osłabienie siły mięśniowej i trudności w poruszaniu się, niezborność ruchową, przewraca się, ma trudności z otwarciem jamy ustnej. Pojawiają się trudności w oddychaniu, chrapliwy oddech, krwawienia z nosa i dreszcze, a także zaburzenia rytmu serca, wzrost ciśnienia krwi. Postępująca niewydolność nerek i związane z tym zmniejszenie wydalania moczu skutkuje skąpomoczem lub bezmoczem, a później wielomoczem. Śmierć poprzedza pojawienie się objawów nerwowych w postaci bezcelowego poruszania się, tarzania i napadów padaczkowych (9, 23).

Laboratoryjnie stwierdza się wzrost osoczowej koncentracji wapnia (hiperkalcemia), fosforu oraz azotu mocznika (BUN). Sekcyjnie obserwuje się białe, kredowe złogi wapnia na powierzchni osierdza oraz błony surowiczej jelit. W świetle żołądka i jelit może być obecna krwawa treść i mogą być widoczne krwawienia na błonie śluzowej, a w torebce włóknistej obu nerek spotyka się białe, kredowe złogi wapnia. W badaniu histopatologicznym stwierdza się mineralizację narządów wewnętrznych, m.in. serca, płuc, nerek, aorty (23).

Diagnozę opiera się o dane z wywiadu, w którym pojawia się okoliczność spożycia rodentycydu zawierającego cholekalcyferol, analizę objawów klinicznych i podniesiony w badaniach laboratoryjnych krwi poziom wapnia oraz stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu, fosforu i BUN, a także wyniki badania sekcyjnego i histopatologicznego wskazujące na zwapnienie/mineralizację różnych organów wewnętrznych (9, 23).

Jeśli nie doszło jeszcze do wchłonięcia trucizny, wywołuje się u zwierzęcia wymioty lub wykonuje się płukanie żołądka. Podaje się również węgiel aktywowany oraz osmotyczne środki przeczyszczające. Leczenie koncentruje się na obniżeniu podniesionego poziomu wapnia. Pacjentom podaje się kortykosteroidy (kortyzon i prednizon) w dawce dla kotów i psów w wysokości 1–2 mg/kg m.c. doustnie lub domięśniowo, raz dziennie, kalcytoninę łososiową w dawce dla psów i kotów: 4–6 IU/kg m.c., podawaną 2–3 razy dziennie, pamidronat w dawce 1,3–2 mg/kg m.c. w dowolnym wlewie dożylnym w 0,9% roztworze chlorku sodu (0,9% NaCl) przez czas 2–4 godz. (wlew można powtórzyć po 96 godz.). Oprócz tego w celu zredukowania hiperkalcemii zwierzę poddaje się płynoterapii z podawaniem diuretyków (furosemid). Rokowanie w przypadkach ciężkich lub zaawansowanych objawów klinicznych jest ostrożne (23).

## Podsumowanie

Zatrucia rodentycydami to przypadki wymagające od lekarza weterynarii szybkiego działania. Jak zawsze niezwykle istotną kwestią jest określenie przyczyny zaistniałego problemu zdrowotnego, co pozwala na podjęcie leczenia przyczynowego. W przypadkach, gdy trucizna jest od początku znana, działanie jest znacznie ułatwione. Często jednak nie wiadomo jaka substancja była przyczyną zatrucia. Gwałtownie zmieniający się stan zatrutego zwierzęcia wymusza skoncentrowanie się przede wszystkim na utrzymaniu go przy życiu i, w miarę możliwości, zapobieżeniu pogarszaniu się jego stanu zdrowia. Dlatego też czynności ratujące życie i zdrowie powinny zawsze stać na pierwszym miejscu, a dochodzenie toksykologiczne nie może w żadnym przypadku opóźniać ich podjęcia, w myśl zasady: *Lecz pacjenta, nie truciznę!* Ostateczne, laboratoryjne potwierdzenie wstępnej diagnozy wymaga bowiem w większości przypadków dłuższego czasu. Z tego względu znajomość charakterystycznych objawów i mechanizmów działania stosowanych rodentycydów może znacznie ułatwić postępowanie lekarskie już na wczesnym, kluczowym dla jego powodzenia, etapie.

## Piśmiennictwo

1. The Official Top 10 Pet Toxins of 2020. *American Society for the Prevention of Cruelty to Animals*. 2021, March 25. Publikacja dostępna w internecie pod adresem: <https://www.aspcapro.org/news/official-top-10-pet-toxins-2020?fbclid=IwAR0zVc0gtQ90aGAKD3twn0UhzEcG39YnGXWahDOZLr0qOT4wT-aMFEhDa8>
2. Meadows I., Gwaltney-Brandt S.: The 10 most common toxicoses in dogs. *Veterinary Medicine*, 2006, March, 142–147.
3. Laszkowska-Lewko M., Rybka J., Zawadzki M., Jurek T., Wróbel T.: Zaburzenia krzepnięcia spowodowane przewlekłym zatruciem

rodentycydami antykoagulacyjnymi – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Hematologia*. 2017, 8, 289–292.

4. Nakayama S. M. M., Morita A., Ikenaka Y., Mizukawa H., Ishizuka M.: A review: poisoning by anticoagulant rodenticides in non-target animals globally. *J. Vet. Med. Sci.* 2019, 81, 298–313. Doi: 10.1292/jvms.17-0717
5. Abhilash K. P., Jayakaran J. A.: Rodenticide poisoning: Literature review and management. *Curr Med Issues*. 2019, 17, 129–133. Doi: 10.4103/cmi.cmi\_54\_19
6. Hommerding H.: Anticoagulant Rodenticide (Warfarin and Congeners) Poisoning in Animals, *MSD Manual Veterinary Manual*. 2022, Mar. Publikacja dostępna w internecie pod adresem: <https://www.msddvetmanual.com/toxicology/rodenticide-poisoning/anticoagulant-rodenticide-warfarin-and-congeners-poisoning-in-animals?fbclid=IwAR1MD7DZ2yEz3SjPOIEyK4kzGZEVftzRoOAnaNVHr024aP6IWBbqXHI-E>
7. Binev R., Anticoagulant rodenticide intoxication in animals – A review, *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 2008, 32, 237–243.
8. Hommerding H., Overview of Rodenticide Poisoning in Animals, *MSD Manual Veterinary Manual*. 2022, Mar. Publikacja dostępna w internecie pod adresem: [https://www.msddvetmanual.com/toxicology/rodenticide-poisoning/overview-of-rodenticide-poisoning-in-animals?fbclid=IwAR0i2fNda\\_PmT5sxYHlyXOdmODuEnvZonZuv77xRGSstjzGWzd5DNItFv8](https://www.msddvetmanual.com/toxicology/rodenticide-poisoning/overview-of-rodenticide-poisoning-in-animals?fbclid=IwAR0i2fNda_PmT5sxYHlyXOdmODuEnvZonZuv77xRGSstjzGWzd5DNItFv8)
9. Barski D., Spodniewska A.: *Toksykologia weterynaryjna wybrane zagadnienia*. Wydawnictwo Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie. Olsztyn 2014.
10. Steensma A., Beaman J. A., Walters D. G., Price R. J., Lake, B. G.: Metabolism of coumarin and 7-ethoxycoumarin by rat, mouse, guinea pig, cynomolgus monkey and human precision-cut liver slices. *Xenobiotica*. 1994, 24, 893–907.
11. Binev R., Petkov P., Rusenov A.: Intoxication with anticoagulant rodenticide bromadiolone in a dog – a case report. *Vet. Arhiv*, 2005, 75, 273–282.
12. Boermans H. J., Johnstone I., Black W. D., Murphy M.: Clinical signs, laboratory changes and toxicokinetics of brodifacoum in the horse. *Can J Vet Res*. 1991, 55, 21–27.
13. Carvallo F. R., Poppenga R., Kinde H., Diab S. S., Nyaoke A. C., Hill A. E., Arthur R. M., Uzal F. A.: Cluster of cases of massive hemorrhage associated with anticoagulant detection in race horses, *J. Vet. Diagn. Invest.* 2015, 27, 112–116.
14. Huic M., Francetic I., Bakran I., Macolic-Sarinic V., Bilusic M.: Acquired coagulopathy due to anticoagulant rodenticide poisoning. *Croat. Med. J.* 2002, 43, 615–617.
15. Crowther M. A., Julian J., McCarty D., Douketis J., Kovacs M., Biagioni L., Schnurr T., McGinnis J., Gent M., Hirsh J., Ginsberg J.: Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000, 356, 1551–1553.
16. Hanslik T., Prinseau, J.: The use of vitamin K in patients on anticoagulant therapy: a practical guide. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2004, 4, 43–55.
17. Romano M. C., Loynachan A. T., Bolin D. C., Bryant U. K., Kennedy L., Filigenzi M. S., Puschner B., Poppenga R. H., Gaskill C. L.: Fatal bromethalin intoxication in 3 cats and 2 dogs with minimal or no histologic central nervous system spongiform change, *J Vet Diagn Invest*. 2018, 30, 642–645.
18. Dunayer E.: Bromethalin: The other rodenticide. *Toxicology Brief Veterinary Medicine*. 2003 September. Publikacja dostępna w Internecie pod adresem: [https://www.aspcapro.org/sites/default/files/0903toxbrief\\_0.pdf](https://www.aspcapro.org/sites/default/files/0903toxbrief_0.pdf)
19. Dorman D. C., Cote L. M., Buck W. B.: Effects of an extract of *Ginkgo biloba* on bromethalin-induced cerebral lipid peroxidation and edema in rats. *Am J Vet Res* 1992, 53, 138–142.
20. Bates M. C., Roady P., Lehner A. E., Buchweitz J. P., Heggem-Perry B., Lezmi S.: Atypical bromethalin intoxication in a dog: pathologic features and identification of an isomeric breakdown product, *BMC Vet Res*. 2015, 11, 244. Doi: 10.1186/s12917-015-0554-y
21. Dorman D.C.: Bromethalin toxicosis in the dog. Part II: Selected treatments for the toxic syndrome. *JAAHA* 1991, 26, 595–598.
22. Eason C. T., Wickstrom M., Henderson R., Milne L., Arthur D.: Non-target and secondary poisoning risks associated with cholecalciferol. *New Zealand Plant Protection*. 2000, August, 299–304. Doi: 10.30843/nzpp.2000.53.3699
23. Chavhan S. G., Brar R. S., Banga H. S., Singh N. D., Cholecalciferol (vitamin D3) toxicity in animals, 2011. Publikacja dostępna w Internecie pod adresem: [https://www.researchgate.net/publication/252063370\\_Cholecalciferol\\_Vitamin\\_D3\\_toxicity\\_in\\_animals](https://www.researchgate.net/publication/252063370_Cholecalciferol_Vitamin_D3_toxicity_in_animals)