



Ryc. 5. Naczynia chłonne krezki jelita czczego po śmierci źrebięcia

tłuszczów w celu zmniejszenia objętości produkowanej chłonki. Stosowanie pełnoporcjowych pokarmów zastępczych (total parenteral nutrition – TPN) było przeciwwskazane, ponieważ zawierają dużo tłuszczu.

Badanie sekcyjne wykazało, że źrebię zmarło z powodu niewydolności nerek i układu oddechowego. Jest wielce prawdopodobne, że choroba pierwotna w postaci niedrożności naczyń chłonnych, operacja, separacja źrebięcia od agresywnej matki odegrały istotną rolę w spadku odporności pacjenta. Wszystkie te czynniki predisponowały do rozwoju zakażenia, niewydolności nerek i układu

oddechowego, a w efekcie do śmierci. Porównanie wyglądu naczyń chłonnych krezki jelita czczego śródoperacyjnie i pośmiertnie wykazało znaczną poprawę ich wyglądu. Na tej podstawie można stwierdzić, że leczenie zachowawcze może prowadzić do wyleczenia, a wykonana laparotomia miała głównie znaczenie diagnostyczne.

Wrodzona niedrożność naczyń chłonnych krezki jelita cienkiego jest rzadką przypadłością występującą u źrebiąt, niemniej powinna być brana pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym u pacjentów wykazujących objawy morzyskowe i hipalbuminemii. Rozpoznanie problemu

u nowo narodzonych źrebiąt może być jednak trudne z powodu gwałtownie pogarszającego się stanu i nasilających się objawów. Szybkie rozpoznanie zaburzenia ma duże znaczenie dla dobrego rokowania.

W przypadku częściowej niedrożności naczyń chłonnych leczenie zachowawcze odgrywa bardzo istotną rolę i może być alternatywą dla leczenia operacyjnego polegającego na resekcji odcinka jelita objętego schorzeniem. W naszym przypadku odcinek jelita objęty zmianami znacznie przekraczał ilość, która może być bezpiecznie usunięta bez negatywnego wpływu na rozwój źrebięcia.

## Piśmiennictwo

1. Salvia G., Cascioli C., Ciccimara F., Terrin G., Cucchiara S.: A case of protein-losing enteropathy caused by intestinal lymphangiectasia in a preterm infant. *Pediatrics* 2001, **107**, 416-417.
2. May K.A., Cheramie H.S., Prater D.A.: Chyloperitoneum and abdominal adhesions in a miniature horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1999, **215**, 676-678.
3. Campbell-Beggs C.L., Johnson P.J., Wilson D.A., Miller M.A.: Chyloabdomen in a neonatal foal. *Vet. Rec.* 1995, **137**, 96-98.
4. Knottenbelt D.: Congenital lacteal obstruction. W: Knottenbelt D., Holdstock N., Madigan J.E.: *Equine Neonatology, Medicine and Surgery*. WB Saunders, Edinburgh, Toronto 2004, s. 101-102.
5. May K.A., Good M.J.: Congenital lymphangiectasia and chyloperitoneum in a foal. *Equine Vet. Educ.* 2007, **19**, 16-18.
6. Orsini J.: Small intestinal diseases associated with colic in the foal. W: Mair T., Divers T.J., Ducharme N.G.: *Manual of Equine Gastroenterology*. WB Saunders, Sydney, Toronto, 2002, s. 479-480.
7. Akcakus M., Koklu E., Bilgin M., Kurtoglu S., Altunay L., Canpolat M., Budak N.: Congenital pulmonary lymphangiectasia in a newborn: Response to autologous blood therapy. *Neonatology*, 2007, **91**, 256-259.

Dr Bernard Turek, ul. Jutrzenki 6, 05-540 Ustanów, e-mail: turekbernard@go2.pl

## Salicylany w farmakoterapii weterynaryjnej. Część I. Współczesny stan wiedzy o właściwościach farmakologicznych

Błażej Poźniak, Marcin Światała

z Zakładu Farmakologii i Toksykologii Katedry Biochemii, Farmakologii i Toksykologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej we Wrocławiu

Kwas acetylosalicylowy (ASA, aspiryna), kwas salicylowy (SA) oraz salicylan sodu (SS) należą do grupy najstarszych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Mimo że dopiero w XIX

w. wyizolowano kwas salicylowy z kory wierzby (*Salix* spp.), preparaty roślinne na jej bazie znane były od starożytności jako środki uśmierzające ból i działające przeciwgorączkowo. Kiedy w 1897 r.

w laboratorium firmy Bayer uzyskano czysty kwas acetylosalicylowy, nadano mu nazwę *aspirin*, będącą połączeniem przedrostka *acetyl* i słowa *spirsäure* będącego niemiecką wyczącową nazwą kwasu salicylowego. Lek ten zdobył ogromną popularność i pomimo odkrycia wielu nowych substancji przeciwzapalnych o podobnym mechanizmie działania, kwas acetylosalicylowy nadal należy do powszechnie stosowanych leków przeciwbólowych. Szacuje się, że rocznie na świecie spożywa się go ok. 40 tys. ton (1). Od czasu odkrycia przez Vane'a w 1971 r. (2) zasadniczego mechanizmu działania kwasu acetylosalicylowego dokonany został znaczny postęp w zrozumieniu i kontrolowaniu bólu oraz procesów związanych z zapaleniem w medycynie człowieka. Niestety w medycynie weterynaryjnej ten postęp jest

zdecydowanie mniejszy, zwłaszcza w leczeniu zwierząt producentów żywności. Do przyczyn tego zjawiska należą trudności w ocenie bólu u zwierząt, zwłaszcza bólu przewlekłego, a także znaczne różnice gatunkowe w działaniu i bezpieczeństwie stosowania NLPZ, często uniemożliwiające ekstrapolację dawkowania między różnymi gatunkami zwierząt (3). Celem tego opracowania jest przegląd współczesnej wiedzy na temat farmakokinetyki salicylanów oraz ich mechanizmów działania (farmakodynamiki) u różnych gatunków zwierząt.

### Budowa chemiczna salicylanów

Salicylany jako grupa farmakologiczna NLPZ należą do pochodnych kwasów karboksylowych. Są to sole lub estry kwasu salicylowego. Spośród salicylanów największe zastosowanie mają kwas salicylowy, salicylan sodu i kwas acetylosalicylowy (ryc. 1). Kwas salicylowy jest związkiem słabo rozpuszczalnym w wodzie. Natomiast jego sól sodowa rozpuszcza się bardzo dobrze. Kwas acetylosalicylowy w wodzie rozpuszcza się słabo. Przy dostępie wilgoci ulega hydrolizie do kwasu salicylowego i kwasu octowego. Łatwo ulega rozkładowi w roztworach wodnych, a wzrost pH znacznie przyspiesza zarówno rozpuszczanie się związku w wodzie, jak i jego rozkład. Kwas salicylowy jest lekiem stosowanym miejscowo, podczas gdy salicylan sodu i kwas acetylosalicylowy stosowane są doustnie. Do innych salicylanów opisywanych niekiedy w literaturze weterynaryjnej należą: salicylan glinu, salicylan metylu, salicylan hydroksyetylu (stosowane jako miejscowo działające środki przeciwzapalne), podsalicylan bizmutu (przy zaburzeniach żołądkowo-jelitowych), mesalazyna, sulfasalazyna (stosowane w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego), karbasalan wapnia (wskazania podobne jak przy kwasie acetylosalicylowym).

### Farmakokinetyka

W leczeniu zwierząt gospodarskich, w tym także drobiu, salicylany podaje się głównie w wodzie do picia lub w karmie. Z badań na kurach wynika, że u tego gatunku łatwo uzyskuje się stężenia terapeutyczne salicylanu (4). Po podaniu doustnym wchłanianiu ulega jedynie ta część leku, która rozpuściła się w soku żołądkowym lub jelitowym. Można przypuszczać, że salicylan sodu, jako związek łatwo rozpuszczalny w wodzie, szybciej się wchłonie niż słabo rozpuszczalny kwas acetylosalicylowy. Rozpuszczalność i łatwość hydrolizy kwasu acetylosalicylowego zależą od pH środowiska. Lek ten

jest najbardziej stabilny przy pH 2,5 (5), lecz w tych warunkach jego niewielka część przechodzi do roztworu. Przy wyższych wartościach pH jego rozpuszczalność wzrasta, podobnie jak jego labilność. Biodostępność kwasu acetylosalicylowego zależy zatem od formy farmaceutycznej. U ludzi najgorzej lek wchłania się w postaci zwykłej, trudno rozpuszczalnej tabletki. Wyższe wartości biodostępności uzyskują kolejno zbuforowana tabletki (do pH 7), kwas acetylosalicylowy rozpuszczony w gorącej wodzie i rozpuszczalna tabletki musująca. Najwyższą biodostępność obserwuje się przy podaniu rozpuszczonej soli sodowej kwasu acetylosalicylowego (6). Stosunkowo niska biodostępność kwasu acetylosalicylowego wykazana w badaniach przeprowadzonych u ludzi powodowana jest nie tylko przez spontaniczną hydrolizę. Enzymatyczna deacetylacja kwasu acetylosalicylowego rozpoczyna się już w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego (7) i przebiega intensywnie we krwi (8, 9). Aktywność esteraz kwasu acetylosalicylowego badano u gryzoni (10, 11) i niektórych przeżuwaczy (12). U człowieka deacetylacja przebiega tak intensywnie w obrębie światła jelita, krążeniu wrotnym i wątrobie, że przyjmuje się, iż jedynie ok. 50% dawki ASA przedostaje się do krążenia ogólnego w niezmięnionej formie (13). Proces ten nie ma większego wpływu na działanie przeciwzapalne kwasu acetylosalicylowego, ponieważ powstający salicylan ma potencjał przeciwzapalny zbliżony do związku macierzystego. Deacetylacja ma natomiast wpływ na te mechanizmy działania kwasu acetylosalicylowego, które związane są z acetylacją makrocząsteczek w ustroju.

Dostępnych jest wiele prac dotyczących kinetyki salicylanu u zwierząt domowych (14, 15, 16, 17, 18, 19), brak natomiast badań nad kinetyką kwasu acetylosalicylowego jako związku macierzystego. U ptaków kinetykę salicylanu sodu opisali Baert i wsp. (20, 21, 22). Badacze ci stwierdzili, że po doustnym podaniu salicylanu sodu w dawce 25 mg/kg m.c. salicylan podobnie długo utrzymuje się w osoczu kur i indyków. Oszacowali średni czas przebywania cząsteczki leku w organizmie (mean

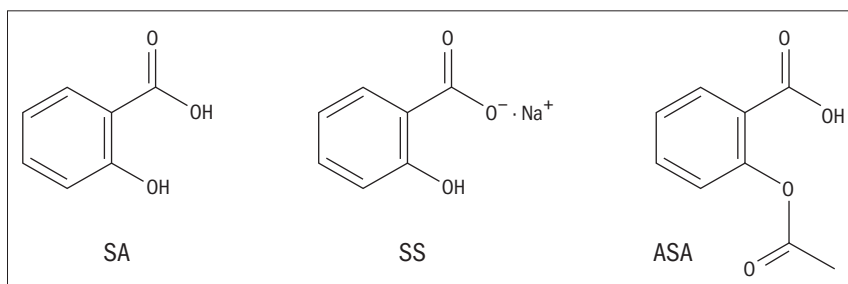
### Salicylates in veterinary pharmacotherapy. Part I: Contemporary view on their pharmacological actions

Poźniak B., Światała M., Division of Pharmacology and Toxicology, Department of Biochemistry, Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Wrocław University of Environmental and Life Sciences

This paper aims on the reviewing the use of traditional, anti-inflammatory drugs in veterinary medicine. Salicylates are the oldest known non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) used for their analgesic, antipyretic and anti-inflammatory effects.. The most often used are: acetylsalicylic acid (ASA) and sodium salicylate (SS). Despite the long history of usage in medicine, new mechanisms of action and potential indications are still being discovered. Some of them include classical cyclooxygenase (COX)-mediated activity but many are COX-independent. In veterinary medicine, salicylates are used mainly in poultry, but even between avian species there are great differences in pharmacokinetics of these drugs. The aim of this paper was to review the current knowledge on pharmacokinetics and pharmacodynamics of salicylates in different mammalian and avian species.

**Keywords:** acetylsalicylic acid, sodium salicylate, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

residence time – MRT) na 4,59 godz. u kur i na 4,52 godz. u indyków (21). Ptaki użyte w tych badaniach różniły się jednak znacznie masą – kury ważyły średnio 2,2 kg, a indyki 8 kg. W badaniach własnych autorów określono MRT dla salicylanu u kur i indyków o ujednoczonej masie ok. 3,7 kg (podanie doustne w dawce 50 mg/kg m.c.). Zniwelowanie tej różnicy ujawniło zasadniczo szybszy metabolizm salicylanu u indyków (MRT równe 3,32 godz.) w porównaniu do kur (6,08 godz.; 23). Wskazuje to, że kinetyka tego leku, oprócz zmienności gatunkowej, podlega również zmienności zależnej od masy ciała zwierzęcia. W tabeli 1 przedstawiono podsumowanie podstawowych wskaźników farmakokinetycznych salicylanu u różnych gatunków zwierząt domowych. Według Baerta i Backera



Ryc. 1. Budowa chemiczna kwasu salicylowego (SA), salicylanu sodu (SS) i kwasu acetylosalicylowego (ASA)



**Tabela 1.** Wybrane wskaźniki farmakokinetyczne salicylanu po podaniu dożylnym u różnych gatunków zwierząt domowych

Gatunek zwierzęcia	Vd <sub>ss</sub> (l/kg)	Cl <sub>B</sub> (l/kg*h)	T <sub>1/2</sub> (h)	Piśmiennictwo
Królik	0,25	0,04	4,29	16
Pies	0,29	0,04	4,49	17
Krowa	0,18	0,25	0,48	15
Koza	0,14	0,19	0,50	15
Kot	-	-	37,6	24
Kura	0,39	0,07	4,04	21
Kura	0,95	0,21	3,13	
Indyk	2,05	0,46	2,99	
Struś afrykański	0,36	0,19	1,32	22
Gołąb	1,48	0,069	14,93	
Kaczka	1,58	0,16	5,41	

Objaśnienia: Vd<sub>ss</sub> – objętość dystrybucji w stanie ustalonym; Cl<sub>B</sub> – klirens całkowity; T<sub>1/2</sub> – okres półtrwania

(21) objętość dystrybucji u ptaków (z wyjątkiem strusia) jest wyższa niż u wymienionych w tabeli ssaków, choć zmienność między poszczególnymi gatunkami ptaków jest duża.

Przeżuwacze mają zdecydowanie najkrótszy okres półtrwania salicylanu, a koty wyjątkowo długi, co wiąże się ze specyficzną reakcją sprzęgania u tego gatunku (24). Wśród ptaków wyjątkowo długi okres półtrwania salicylanu obserwuje się u gołębia (21). Podobnie jak w przypadku niektórych innych NLPZ, na dystrybucję salicylanów wpływa także ich wiązanie z białkami. Jak wykazano u ludzi, znaczny stopień wiązania z białkami surowicy krwi (80–90%) wpływa na stosunkowo niewielką wartość objętości dystrybucji salicylanu u ludzi. Stężenie salicylanu w płynie mózgowo-rdzeniowym osiąga 10–25% wartości stężenia w osoczu (25), natomiast w mazi stawowej 50% tej wartości (26). W krążeniu płodowym stężenie salicylanu jest niewiele niższe niż w krążeniu macicznym (27). Brak dostępnych danych na temat tych wartości u zwierząt. Przyjmowanie pokarmu, jeśli nie wpływa znacząco na proces opróżniania żołądka, nie powoduje spadku biodostępności salicylanów (28). W tym miejscu warto dodać, że pożywienie może być naturalnym źródłem salicylanów. Wiadomo np., że w osoczu koni karmionych sianem z lucerny można często wykryć kwas

salicylowy (29). U psów wykazano, że osobniki bardzo młode szybciej wydalają ten lek z organizmu (16).

Jak opisano wyżej, biotransformacja kwasu acetylosalicylowego zaczyna się równocześnie z jego wchłanianiem od deacetylacji przez szereg nieswoistych esteraz. Na skutek tej reakcji powstają dwie aktywne biologicznie cząsteczki: grupa acetylowa i salicylan. Fakt, że deacetylacja kwasu acetylosalicylowego zachodzi w dużej mierze we krwi ma istotne znaczenie w działaniu tego leku na procesy krzepnięcia krwi. Reakcje I i II fazy biotransformacji salicylanu zostały dokładnie poznane u człowieka (30, 31). Po podaniu kwasu acetylosalicylowego w dawce terapeutycznej około 10% wydane jest przez nerki w postaci kwasu salicylowego. Głównym metabolitem salicylanu u człowieka jest produkt sprzężenia z glicyną – kwas salicylowy (70–75% dawki). Od 5 do 10% dawki metabolizowane jest do glukuronianu, przy czym rodnik glukuronowy może być podstawiony zarówno do grupy fenolowej, jak i do grupy karboksylowej salicylanu. Około 5% dawki ulega hydroksylacji do kwasu gentyzynowego. Pozostałe metabolity, czyli produkty sprzęgania grupy fenolowej kwasu salicylowego z kwasem glukuronowym (glukuronidacji) lub jego hydroksylacji, stanowią w sumie poniżej 2% zmetyabolizowanej dawki salicylanu u człowieka. Główny szlak przemian, czyli sprzęganie z glicyną, a także glukuronidacja grupy fenolowej salicylanu podlegają wysyceniu już przy stężeniach leczniczych. Zwiększenie dawki skutkuje wzrostem wydalania niezmiennego salicylanu w moczu, co jest prawdopodobnie wynikiem ograniczonej puli glicyny. U człowieka 68% kwasu salicylowego powstaje w wątrobie, a 32% w nerkach (22).

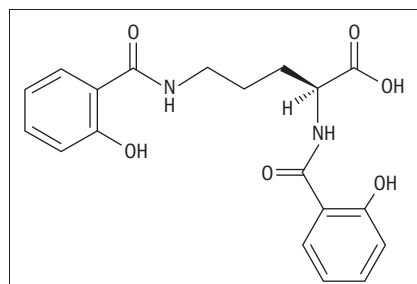
Baert i wsp. (22) przeprowadzili badania porównawcze nad metabolizmem salicylanu sodu u kur i gołębi. Wykazali, że

głównymi metabolitami salicylanu stwierdzanymi w odchodach kur są: podwójny koniugat z ornityną (ryc. 2) oraz kwas gentyzynowy. Te same metabolity wykryto też w osoczu, ale w niewielkich stężeniach. Brak natomiast zupełnie produktu sprzęgania z glicyną (kwasu salicylowego). W osoczu badanych gołębi nie wykazano żadnych metabolitów, natomiast w odchodach stwierdzono wysokie stężenie kwasu salicylowego i niewielkie stężenie kwasu gentyzynowego. Dodatkowo autorzy pobrali wątroby i nerki od kur i gołębi, którym wcześniej podano salicylan sodu. W wątrobie gołębi nie wykryto kwasu salicylowego, natomiast w nerkach osiągał on wysokie stężenia. Sugeruje to, że u gołębi nerka jest głównym narządem odpowiedzialnym za sprzęganie salicylanu z glicyną. U kur zarówno w wątrobie, jak i w nerkach wykryto podwójny koniugat z ornityną, co dowodzi, że wątroba aktywnie uczestniczy w reakcji sprzęgania. Trudno natomiast określić rolę nerki, niewykluczone bowiem, że obecny w niej koniugat był pochodzenia wyłącznie wątrobowego (21). Short i wsp. badali metabolity salicylanu w moczu bydła i kóz (14) oraz w osoczu i moczu królików (15). W moczu obu gatunków przeżuwaczy wykryli tylko kwas salicylowy, natomiast u królików wykryto również glukuronian salicylanu, glukuronian fenolowy kwasu salicylowego, a także siarczan obu tych kwasów.

Wydalanie kwasu salicylowego i jego metabolitów u człowieka odbywa się praktycznie wyłącznie przez nerki (13). Podobnie jest u bydła i kóz (14), natomiast u królików być może nie jest to jedyna droga wydalania, ponieważ odzysk z moczu tych zwierząt był niższy niż u przeżuwaczy (15). Prawdopodobnie również u ptaków wydalanie nerkowe jest zasadniczą, jeśli nie jedyną drogą eliminacji salicylanów. Zależnie od pH powstającego moczu w kanalikach nerkowych zmienia się stosunek ilościowy resorpcji zwrotnej salicylanu do wydalania z moczem. Alkaliczność moczu powoduje zwiększenie frakcji zjonizowanej związku, niezdolnej do biernego pokonania bariery błon komórkowych komórek kanalików nerkowych. W praktyce może to spowodować wielokrotnie wyższe zwiększenie wydalania salicylanu z moczem (32).

## Farmakodynamika

Odkrycie przez Vane'a mechanizmu działania kwasu acetylosalicylowego, polegającego na zahamowaniu aktywności cyklooksygenazy (COX) było przełomowym osiągnięciem, które pociągnęło za sobą znaczny rozwój badań nad lekami z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych.



Ryc. 2. Struktura podwójnego koniugatu salicylanu z ornityną

Na początku lat 90. XX w. wykazano, że COX występuje w postaci dwóch izoenzymów – COX-1 i COX-2 (33). COX-1 jest bardzo szeroko rozpowszechniona w organizmie (nie ma jej jedynie w dojrzałych erytrocytach). Produkuje ona prostaglandyny w sposób stały (konstytutywny), co odgrywa istotną rolę w takich procesach fizjologicznych, jak krzepnięcie krwi, utrzymanie napięcia naczyń krwionośnych, ochrona błony śluzowej przewodu pokarmowego, gospodarka sodem (34, 35, 36). Natomiast COX-2 ma charakter indukowalny, co oznacza, że do jej produkcji niezbędne jest zadziałanie odpowiedniego bodźca. Ekspresja COX-2 zwykle łączona jest z odpowiedzią zapalną na bodziec uszkadzający (33). Wiadomo jednak, że w niektórych tkankach COX-2 obecna jest stale i ma zasadnicze znaczenie dla przebiegających w nich procesów fizjologicznych. Przykładami takich miejsc są ośrodkowy układ nerwowy, śródbłonek naczyń krwionośnych, plamka gęsta w nerce, jądra i nabłonek tchawicy (37, 38, 39). Ponadto odkryto kilka wariantów splicingowych cyklooksygenazy, takich jak COX-1b (nazywanej wcześniej COX-3) oraz COX-2a. Są to produkty genów COX-1 i COX-2, jednak ich rola biologiczna jest na razie mało poznana. Dla wszystkich cyklooksygenaz substratem jest kwas arachidonowy, dwudziestowęglowy wielonienasycony kwas tłuszczowy wchodzący w skład fosfolipidów błonowych (40). Po uwolnieniu z cząsteczki fosfolipidu przez fosfolipazę  $A_2$  lub z diacyloglicerolu przez lipazę kwas arachidonowy trafia w miejsce katalityczne COX. Jest to enzym błonowy wyposażony w długi i wąski hydrofobowy tunel biegnący od powierzchni błony do wnętrza cząsteczki białka (40). Pierwszym etapem syntezy prostaglandyn jest wprowadzenie czterech atomów tlenu ( $2O_2$ ) do cząsteczki kwasu arachidonowego z następującą cyklizacją i powstaniem prostaglandyny  $G_2$ . Następnie peroksydaza (wchodząca w skład COX) przeprowadza redukcję grupy wodoronadtlenkowej i powstaje prostaglandyna  $H_2$  stanowiąca punkt wyjścia dla syntezy tromboksanu, prostacykliny i innych prostaglandyn z udziałem swoistych syntaz (40). Oprócz tego, kwas arachidonowy jest też substratem dla lipooksygenazy, syntetyzującej leukotrieny. Szlak ten nie jest hamowany przez zdecydowaną większość niesteroidowych leków przeciwzapalnych (w tym kwas salicylowy i salicylan sodu). Kaskadę przemian kwasu arachidonowego przedstawia ryc. 3. Powstające produkty odgrywają bardzo ważną rolę jako hormony tkankowe, modulując często przeciwstawne sobie funkcje, czego przykładem jest działanie spazmolityczne tromboksanu i działanie

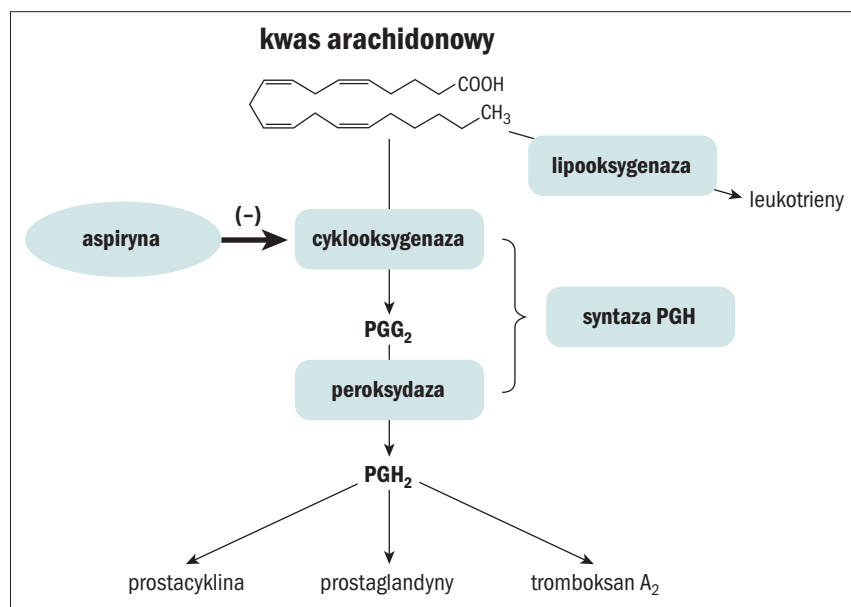
naczyń krwionośnych. Mają zasadnicze znaczenie zarówno w procesach fizjologicznych, jak i patologicznych. Przykładem może być rola prostaglandyn w percepcji bólu. Prostaglandyny, w przeciwieństwie do histaminy, serotoniny czy kinin nie generują bodźca bólowego w obrębie zakończenia nerwowego, a jedynie obniżają próg pobudliwości nocyceptorów na bodziec bólowy (41).

Odkrycie konstytutywnej i indukowanej cyklooksygenazy rozpoczęło poszukiwania leków zdolnych do selektywnego hamowania produkcji prostaglandyn odpowiedzialnych za ból i procesy zapalne, przy oszczędzeniu tej syntezy, która jest niezbędna do utrzymania homeostazy. Wykazano, że kwas acetylosalicylowy znacznie aktywniej hamuje COX-1 niż COX-2 (42). Leki specyficzne dla COX-2 (koksylby) nie okazały się jednak środkami pozbawionymi działań niepożądanych (38). Co więcej, mechanizm hamowania biologicznej funkcji cyklooksygenaz przez kwas acetylosalicylowy różni się od mechanizmu innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Kwas acetylosalicylowy po wchłonięciu do krwi rozpada się na dwie farmakologicznie istotne cząsteczki: aktywny octan i salicylan. Mechanizm blokowania COX-1 polega na nieodwracalnej acetylacji reszty seryny w niewielkiej odległości od N-końca enzymu (Ser 530) (33). Seryna 530 nie odgrywa roli w samej reakcji cyklooksygenacji, a jedynie mechanicznie blokuje tunel enzymu na skutek acetylacji. Inne NLPZ blokują tunel cyklooksygenazy w sposób odwracalny. Acetylacja przez kwas acetylosalicylowy nie jest swoista dla COX. Wykazano, że ulegają jej także inne białka (albuminy, hemoglobina) oraz DNA (43).

W przypadku COX-2 również dochodzi do acetylacji reszty seryny, ale konsekwencją nie jest zablokowanie funkcji enzymu, a jedynie zmiana struktury, która prowadzi do syntezy kwasu 15-R-hydroksyeikozatetraenowego (15-(R)-HETE) zamiast  $PGG_2$  (44). Wykazano, że powstały związek przy udziale 5-lipooksygenazy obecnej w leukocytach daje początek grupie związków o działaniu przeciwzapalnym, nazwanym lipoksynami zależnymi od kwasu acetylosalicylowego (aspirin-triggered lipoxins-ATLs; 45). Dowiedziono, że lipoksyny zmniejszają wzrost przepuszczalności naczyń wywołany przez neutrofile i osłabiają koncentrację leukocytów w miejscu zapalenia (46). Uznaje się, że związki te odgrywają rolę w ochronie błony śluzowej żołądka przy przewlekłym stosowaniu kwasu acetylosalicylowego.

Blokowanie lub zmiana czynności COX jest wynikiem acetylacji przez aktywny octan uwalniany z cząsteczki kwasu acetylosalicylowego, a nie przez salicylan. Wykazały to badania na płytkach krwi, gdzie do nieodwracalnego zablokowania COX-1 wystarczy niewielkie stężenie kwasu acetylosalicylowego, podczas gdy salicylan jest nieaktywny. Płytki krwi ssaków nie są zdolne do syntezy COX *de novo*, dlatego dopiero produkcja nowych płytek przez szpik może przywrócić ich zdolność do syntezy tromboksanu (33, 47).

Jednak działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne zarówno kwasu acetylosalicylowego, jak i salicylanu były od dawna powszechnie znane. Dopiero w 1991 r. Wu i wsp. (48) wykazali, że zarówno kwas acetylosalicylowy, jak i salicylan blokują funkcję COX-2 na poziomie ekspresji. Stężenia kwasu acetylosalicylowego potrzebne do uzyskania tego



Ryc. 3. Kaskada przemian kwasu arachidonowego z uwzględnieniem miejsca działania kwasu acetylosalicylowego

działania były jednak wyraźnie wyższe, niż stężenia hamujące COX przez acetylację. Znajduje to przełożenie na sytuację *in vivo*: dawki przeciwbólowe i przeciwzapalne kwasu acetylosalicylowego są zdecydowanie wyższe, niż potrzebne wyłącznie do obniżenia krzepnięcia krwi. Przyjęto zatem, że przeciwbólowe i przeciwzapalne działanie salicylanów nie jest wynikiem jedynie bezpośredniego wpływu na kompleks cyklooksygenazy. Wykazano wpływ salicylanów (w stężeniu terapeutycznym) na czynnik transkrypcyjny C/EBP- $\beta$  (CCAT/enhancer-binding protein- $\beta$ ) i obniżenie w wyniku tego ekspresji COX-2 (49). Przy wyższych stężeniach obserwowano hamujący wpływ na czynnik NF- $\kappa$ B (50).

Poza wpływem na szlaki związane z cyklooksygenazą, salicylan i kwas acetylosalicylowy wykazują wiele innych właściwości farmakodynamicznych, jak np. wiązanie z kinazami (51), co pociąga za sobą szereg często trudnych do przewidzenia efektów biologicznych. Fosforylacja kinaz jest procesem niezbędnym do ich aktywacji w rezultacie fosforylacji efektorowych białek docelowych, takich jak enzymy, czynniki transkrypcyjne i inne. Przykładem jest zahamowanie aktywności kinazy fosforylującej białko I $\kappa$ B będące inhibitorem czynnika NF- $\kappa$ B (52). Brak fosforylacji i następującej degradacji I $\kappa$ B zapobiega uwolnieniu NF- $\kappa$ B i translokacji do jądra komórkowego, gdzie czynnik ten uruchamia ekspresję białek mających kluczowe znaczenie dla reakcji zapalnej oraz apoptozy. Innymi czynnikami transkrypcyjnymi stanowiącymi potencjalny cel dla działania salicylanów są AP-1, STAT-6 i NFAT (53,54). Wykazano również wpływ kwasu acetylosalicylowego (lecz nie innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych) na ekspresję interleukiny 4 (IL-4) przez stymulowane mitogenem ludzkie limfocyty CD4<sup>+</sup> (55). Trudno precyzyjnie ocenić, jakie znaczenie mają te mechanizmy dla leczniczego lub profilaktycznego stosowania salicylanów u ludzi i zwierząt. Z badań przeprowadzonych na transgenicznym szczurach z podwyższoną produkcją angiotensyny II wynika, że wysoka dawka kwasu acetylosalicylowego zmniejsza ich śmiertelność oraz łagodzi zmiany zwyrodnieniowe w sercu i nerkach powstałe na skutek rozwijającego się nadciśnienia. Wykazano w nich, że mechanizm ochronnego działania kwasu acetylosalicylowego nie polega w tym wypadku na zablokowaniu COX, a na hamującym wpływie na czynniki NF- $\kappa$ B i AP-1 (56).

Innym niezależnym od COX mechanizmem działania aspiryny jest wpływ na syntezę tlenu azotu: śródbłonkową (eNOS) i indukowalną (iNOS) (57; 58). Pierwsza z nich produkuje NO

w niewielkich ilościach i ma znaczenie w utrzymaniu odpowiedniego napięcia naczyń, druga, indukowalna, ulega ekspresji w makrofagach, fibroblastach i miocytach. Indukowalna izoforma NOS produkuje tlenek azotu i rodniki tlenowe w dużych ilościach, co ma znaczenie promocyjne w przebiegu reakcji zapalnej. Wykazano, że zarówno kwas acetylosalicylowy, jak i salicylan hamują iNOS poprzez wpływ na czynniki transkrypcyjne, takie jak np. C/EBP- $\beta$  (57). Odwrotna sytuacja ma miejsce w przypadku eNOS, której aktywność wzrasta pod wpływem kwasu acetylosalicylowego (58), przy czym ekspresja enzymu nie ulega ilościowej zmianie. Zauważyć należy, że salicylan w przeciwieństwie do innych acetylowanych pochodnych, nie wykazuje takiego działania, co sugeruje potranslacyjną acetylację białka jako główny mechanizm działania aspiryny na eNOS (59). Kolejnym mechanizmem związanym z tlenkiem azotu i protekcyjnym wpływem kwasu acetylosalicylowego na śródbłonek naczyń jest indukcja oksygenazy hemu 1 (HO-1) i zwiększona produkcja ferrytyny – białka o charakterze przeciwutleniającym (60). Według autorów tych badań tłumaczy to znane przeciwutleniające działanie kwasu acetylosalicylowego.

Kwas acetylosalicylowy i salicylan modulują odpowiedź zapalną i funkcje o charakterze niezapalnym na wielu poziomach i w wielu różnych populacjach komórek. Wpływ kwasu acetylosalicylowego na kinazy, czynniki transkrypcyjne, apoptozę, proliferację, ale również ekspresję i funkcję COX-2 zyskał na znaczeniu, zwłaszcza po odkryciu wpływu prostaglandyn na nowotworzenie (61). W epidemiologicznych badaniach przeprowadzonych przez Kune i wsp. (62) wykazano, że regularne przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego zmniejsza ryzyko wystąpienia raka okrężnicy i odbytnicy. Badania te mają zasadnicze znaczenie dla medycyny człowieka, natomiast stosunkowo niewielkie w medycynie weterynaryjnej, gdzie pierwszoplanowe miejsce wciąż zajmują przeciwbólowe, przeciwzapalne i przeciwgorączkowe właściwości salicylanów.

Przeciwbólowe działanie kwasu acetylosalicylowego i salicylanów opiera się zasadniczo na opisanym wyżej obwodowym i centralnym hamowaniu syntezy prostanooidów przez kompleks cyklooksygenazy. Jednak badania dowodzą, że inne mechanizmy mogą być też zaangażowane w modulowane przez salicylany czucie bólu. Wykazano, że przewlekłe stosowanie marihuany (zawierającej tetrahydrokannabinol) znosi efekt przeciwbólowy kwasu acetylosalicylowego, lecz nie paracetamolu (63). Autorzy tego badania sugerują związek między syntezą prostaglandyn a percepcją bólu

modulowaną przez endokannabinoidy. Inne badania sugerują wpływ kwasu acetylosalicylowego na centralną percepcję bólu związaną z serotoniną (64). Wpływ salicylanów na centralną percepcję bólu, zarówno na poziomie rdzenia kręgowego, jak i mózgowia nie ogranicza się do bólu związanego z zapaleniem i jest inny niż przeciwbólowy wpływ paracetamolu (65).

Gorączka jest bardzo częstym objawem procesów zapalnych i może stanowić wskazanie do podawania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Podczas zakażeń do krwi dostają się substancje o charakterze pirogenym, zarówno egzogenne, np. lipopolisacharyd-LPS, jak i endogenne (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ). Substancje te poprzez indukcję syntezy prostaglandyny E<sub>2</sub> stymulują ośrodek termoregulacyjny w podwzgórzu. Mechanizm przeciwgorączkowego działania kwasu acetylosalicylowego polega na hamowaniu COX zarówno na poziomie ekspresji białka, jak i działania samego enzymu. Przeciwgorączkowe działanie salicylanu sodu u kur, którym podano LPS, opisali Baert i wsp. (66). Ponadto w modelu mysim wykazano hamujący wpływ kwasu acetylosalicylowego na replikację wirusa grypy (67). Towarzyszył mu spadek gorączki zależny od egzogennych pirogenów.

Wpływ kwasu acetylosalicylowego na krzepnięcie krwi jest bardzo istotny z punktu widzenia medycyny człowieka, natomiast w medycynie weterynaryjnej ma raczej małe znaczenie. W literaturze istnieją wskazania do podawania kwasu acetylosalicylowego w leczeniu powikłań zakrzepowych po zabiciu dorosłych postaci nicienia sercowego *Dirofilaria immitis* u psów (68). Wiadomo też, że płytki krwi psa szybciej odzyskują aktywność COX po jednorazowym podaniu kwasu acetylosalicylowego niż płytki ludzi (69). Główny mechanizm przeciwzakrzepowego działania kwasu acetylosalicylowego polega na nieodwracalnej blokadzie COX-1 w płytkach i braku substratu dla syntazy tromboksanu A<sub>2</sub>. Cyklooksygenaza śródbłonkowa, która produkuje substrat dla syntazy prostacykliny (czynnika o działaniu antagonistycznym względem tromboksanu) również jest poddana nieodwracalnej acetylacji przez kwas acetylosalicylowy. Różnica polega na tym, że komórki śródbłonka, w przeciwieństwie do płytek krwi, są w stanie zsyntetyzować enzym na nowo. Ponadto ok. 50% prostacykliny powstaje poprzez COX-2, która wykazuje większą oporność na blokadę przez ten lek (70). Dlatego wpływ kwasu acetylosalicylowego na napięcie naczyń krwionośnych ujawnia się bardziej przez niedobór tromboksanu niż prostacykliny. Opisanie wcześniej stymulujące działanie kwasu acetylosalicylowego na eNOS



potęguję hamujące działanie leku na agregację płytek krwi (58). Nie jest wiadomo, do jakiego stopnia wyżej opisane procesy zachodzą u ptaków. Ze względu na obecność jądra komórkowego tak w krwinkach czerwonych, jak i w płytkach, można spodziewać się, że acetylacja cyklooksyzogenazy w płytkach nie spowoduje trwałego upośledzenia produkcji tromboksanu. Procesy krzepnięcia u ptaków w porównaniu do ssaków są mało poznane, a na temat wpływu salicylanów na ten proces u ptaków wiadomo bardzo niewiele. Do nielicznych prac należy badanie, w którym wykazano, że podawanie niewielkich dawek kwasu acetylosalicylowego (0,15% w paszy) nie wpływa na czas protrombinowy u kur (71). Można również wyciągać pośrednie wnioski z prac, w których opisano pomiary tromboksanu B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) po zastosowaniu salicylanów. Baert i wsp. (67) obserwowali znaczący spadek jego stężenia w osoczu kur po jednorazowym podaniu salicylanu sodu w dawce 200 mg/kg m.c. Machin i wsp. (72) obserwowali spadek stężenia TXB<sub>2</sub> u kaczek po podaniu fluniksyny i ketoprofenu. Wskazuje to na wyraźną wrażliwość ptasiej cyklooksyzogenazy na niesteroidowe leki przeciwpalne.

## Podsumowanie

Pomimo długiej obecności salicylanów w lecznictwie, tak ludzi, jak i zwierząt, wciąż odkrywano są kolejne mechanizmy ich działania i potencjalne wskazania do stosowania. Niestety w lecznictwie zwierząt naukowo udokumentowana wiedza na temat ich działania nadal jest stosunkowo niewielka.

## Piśmiennictwo

- Warner, T.D., Mitchell, J.A.: Cyclooxygenase-3 (COX-3): filling in the gaps toward a COX continuum? *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2002, **99**, 13371-13373.
- Vane, J.R.: Inhibition of prostaglandin biosynthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature New Biol.* 1971, **231**, 232-235.
- Machin, K.L.: Avian analgesia. *J. Exotic Pet. Med.* 2005, **14**, 236-242.
- Nouws J.F.M., Moutafchieva R., Keukens H.J., Kan C.A., Beek W.M.J., Streutjens E., Hoogenboom L.A.P.: Plasma deposition, metabolism and residue aspects of sodium salicylate in broilers after water medication. *Materiały naukowe 6. Kongresu EAVPT*, 7-11. sierpnia 1994, Edynburg, Wlk. Brytania.
- Horsch, W.: Die Salizylate. *Pharmazie* 1979, **34**, 585-604.
- Leonards, J.R.: The influence of solubility on the rate of gastrointestinal absorption of aspirin. *Clin. Pharmacol. Therap.* 1963, **4**, 476-479.
- Spenny, J.G.: Acetylsalicylic acid hydrolase of gastric mucosa. *Am. J. Physiol.* 1978, **234**, 606-610.
- Costello, P.B., Green, F.A.: Identification and partial purification of the major aspirin hydrolyzing enzyme in human blood. *Arthritis Rheum.* 1983, **26**, 541-547.
- Rainsford, K.D., Ford, N.L.V., Brooks, P.M.: Plasma aspirin esterases in normal individuals, patients with alcoholic liver diseases and rheumatoid arthritis: characterization and the importance of the enzymic components. *Eur. J. Clin. Invest.* 1980, **10**, 413-420.
- White, K.N., Vale, V.L., Hope, D.B.: Identification of common forms of salicylate esters in guinea-pig tissues similar to the microsomal aspirinases of liver. *Biochem. Soc. Trans.* 1994, **22**, 220.
- Benedito, M.A.: Gender differences in the activities of aspirin-esterases in rat tissues. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1998, **31**(9), 1113-1118.
- Al-Qarawi, A.A., Ali, B.H.: Variations in the normal activity of esterases in plasma and liver of camels (*Camelus dromedarius*), cattle (*Bos indicus*), sheep (*Ovis aries*) and goats (*Capra hircus*). *J. Vet. Med. A* 2003, **50**, 201-203.
- Rowland, M., Riegelman, S., Harris, P.A., Sholkoff, S.D., Eyring, E.J.: Kinetics of acetylsalicylic acid disposition in man. *Nature* 1967, **215**, 413-414.
- Short, C.R., Hsieh, L.C., Malbrough, M.S., Barker, S.A., Neff-Davis, C.A., Davis, L.E., Koritz, G., Bevill, R.F.: Elimination of salicylic acid in goats and cattle. *Am. J. Vet. Res.* 1990, **8**, 1267-1270.
- Short, C.R., Neff-Davis, C.A., Hsieh, L.C., L.E., Koritz, Malbrough, M.S., Davis, L.E., Barker, S.A.: Pharmacokinetics and elimination of salicylic acid in rabbits. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1990, **14**, 70-71.
- Waters, D.J., Bowers, L.D., Cipolle, R.J., Caywood, D.D., Bills, R.L.: Plasma salicylate concentrations in immature dogs following aspirin administration: comparison with adult dogs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1993, **16**, 275-282.
- Whittem, T., Freeman, D.A., Parton, K., Hanlon, D.W.: The pharmacokinetics of salicylate in dairy cattle are not altered by simultaneous intravenous ceftiofur sodium and DL-lysine-acetyl salicylate. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1996, **19**, 104-108.
- Yeary RA, Swanson W.: Aspirin dosages for the cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1973, **163**, 1177-1178.
- Gingerich, D.A., Baggot, J.D., Yeary, R.A.: Pharmacokinetics and dosage of aspirin in cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1975, **167**, 945-948.
- Baert, K., De Backer, P.: Disposition of sodium salicylate, flunixin and meloxicam after intravenous administration in broiler chickens. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2002, **25**, 449-453.
- Baert, K., De Backer, P.: Comparative pharmacokinetics of three non-steroidal anti-inflammatory drugs in five bird species. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* 2003, **134**, 25-33.
- Baert K., Croubels S., Maes A., Hillaert U., Van Calenberg S., De Backer P.: Comparative metabolic excretion profile of sodium salicylate in broiler chickens and homing pigeons. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2004, **27**, 123-127.
- Poźniak, B., Switala, M., Jaworski, K., Okoniewski, P.: Comparative Pharmacokinetics of Acetylsalicylic Acid and Sodium Salicylate in Chickens and Turkeys. *Materiały Naukowe 12. Kongresu EAVPT*, 8-12. lipca 2012, Noordwijkerhout, Holandia.
- Davis, L.E., Westfall, B.A., Short, C.R.: Biotransformation and pharmacokinetics of salicylate in newborn animals. *Am. J. Vet. Res.* 1973, **34**, 1105-1108.
- Bannwarth, B., Netter, P., Pourel, J., Royer, R. J., Gaucher, A.: Clinical pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the cerebrospinal fluid. *Biomed. Pharmacother.* 1989, **43**, 121-126.
- Sholkoff, S.D., Eyring, E.J., Rowland, M., Riegelman, S.: Plasma and synovial fluid concentrations of acetylsalicylic acid in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1967, **10**, 348-351.
- Palmisano, P.A., Cassidy, G.: Salicylate Exposure in the Perinate. *J. Am. Med. Assoc.* 1969, **209**, 556-558.
- Williams, F.M., Ferner, R. E., Graham, M., Blain, P. G., Alberti K.G.M.M., Rawlins M.D.: The metabolic effects of aspirin in fasting and fed subjects: relevance to the aetiology of Reye's Syndrome. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990, **38**, 519-521.
- Beaumier, P.M., Fenwick, J.D., Stevenson, A.J., Weber, M.P. Young L.M.: Presence of salicylic acid in Standard-bred horse urine and plasma after various feed and drug administrations. *Equine Vet. J.* 1987, **19**(3), 207-213.
- Forman, M.B., Davidson, E.D., Webster, L.T.: Enzymatic conversion of salicylate to salicylurate. *Mol. Pharmacol.* 1971, **7**, 247-259.
- Wilson, J.T., Howel, R.L., Holladay M.W., Brilis, G.M., Chrastil, J., Watson, J.T., Taber, D.F.: Gentisuric acid: metabolic formation in animals and identification as a metabolite of aspirin in man. *Clin. Pharmacol. Therap.* 1978, **23**, 635-643.
- Prescott, L.F., Balali-Mood, M., Critchley, J.A., Johnstone, A.F., Proudfoot, A.T.: Diuresis or urinary alkalisation for salicylate poisoning? *Br. Med. J.* 1982, **285**, 1383-1386.
- Meade, E.A., Smith W.L., DeWitt, D.L.: Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Biol. Chem.* 1993, **268**, 6610-6614.
- Roth, R.G., Majerus, P.W.: The mechanism of the effect of aspirin on platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein. *J. Clin. Invest.* 1975, **56**, 624-632.
- Whittle, B.J.R.: Gastrointestinal effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Fund. Clin. Pharmacol.* 2003, **17**, 301-13.
- Athirakul, K., Kim, H., Audoly, L.P., Smithies, O., Coffman, T.M.: Deficiency of COX-1 causes natriuresis and enhanced sensitivity to ACE inhibition. *Kidney Int.* 2001, **60**, 2324-2329.
- Yamagata, K., Andreasson, K.L., Kaufmann, W.E., Barnes, C.A., Worley, P.F.: Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: Regulation by synaptic activity and glucocorticoids. *Neuron*, 1993, **11**, 371-386.
- Coruzzi, G., Venturi, N., Spaggiari, S.: Gastrointestinal safety of novel NSAIDs: selective COX-2 inhibitors and beyond. *Acta Biomed.* 2007, **78**, 96-110.
- Smith, W.L., Garavito, R.M., DeWitt, D.L.: Prostaglandin Endoperoxide H Synthases (Cyclooxygenases)-1 and -2. *J. Biol. Chem.* 1996, **271**, 33157-33160.
- Gupta, K., Selinsky, B.S., Kaub, C.J., Katz, A.K., Loll, P.J.: The 2.0 Å Resolution Crystal Structure of Prostaglandin H2 Synthase-1: Structural Insights into an Unusual Peroxidase. *J. Mol. Biol.* 2004, **335**(2), 503-518.
- Ferreira, S.H.: Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. *Nature New Biol.* 1972, **240**, 200-203.
- Mitchel, J.A., Akaraseenont, P., Thiemermann, C., Flower, R.J., Vane, J.R.: Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1994, **90**, 11693-11697.
- Pinckard, R.N., Hawkins, D., Farr, R.S.: *In vitro* Acetylation of Plasma Proteins, Enzymes and DNA by Aspirin. *Nature* 1968, **219**, 68-69.
- Mancini, J.A., O'Neill, G.P., Bayly, C., Vickers, P.J.: Mutation of serine-516 in human prostaglandin G/H synthase-2 to methionine or aspirin acetylation of this residue stimulates 15-R-HETE synthesis. *FEBS Lett.* 1994, **342**, 33-37.
- Serhan, C.N.: Resolution phase of inflammation: novel endogenous antiinflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu. Rev. Immunol.* 2007, **25**, 101-137.
- Takano, T., Clish, C.B., Gronert, K., Petasis, N., Serhan, C.N.: Neutrophil mediated changes in vascular permeability are inhibited by topical application of aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 and novel lipoxin B4 stable analogues. *J. Clin. Invest.* 1998, **101**, 819-826.
- Smith, J.B., Willis, A.L.: Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature New Biol.* 1971, **231**, 235-237.
- Wu, K.K., Sanduja, R., Tsai, A.L., Ferhanoglu, B., Loose-Mitchell, D.S.: Aspirin inhibits interleukin 1-induced prostaglandin H synthase expression in cultured endothelial cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1990, **88**, 2384-2387.
- Saunders, M.A., Sansores-Garcia, L., Gilroy, D.W., Wu, K.K.: Selective Suppression of CCAAT/Enhancer-binding Protein β Binding and COX-2 Promoter Activity by Sodium Salicylate in Quiescent Human Fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 2001, **276**, 18897-18904.
- Kopp, E., Ghosh, S.: Inhibition of NF-κappa B by sodium salicylate and aspirin. *Science* 1994, **265**(5174), 956-959.
- Alpert, D., Vilček, J.: Inhibition of IκB kinase activity by sodium salicylate in vitro does not reflect its inhibitory mechanism in intact cells. *J. Biol. Chem.* 2000, **275**, 10925-10929.
- Yin, M.J., Yamamoto, Y., Gaynor, R.B.: The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of IκB kinase-β. *Nature* 1998, **396**, 77-80.
- Aceves, M., Duenas, A., Gomez, C., San Vicente, E., Crespo, M.S., Garcia-Rodriguez, C.: A New Pharmacological Effect of Salicylates: Inhibition of NFAT-Dependent Transcription. *J. Immunol.* 2004, **173**, 5721-5729.
- Perez-G. M., Melo, M., D. Keegan, A., Zamorano, J.: Aspirin and Salicylates Inhibit the IL-4- and IL-13-Induced Activation of STAT6. *J. Immunol.* 2002, **168**, 1428-1434.
- Cianferoni, A., Schroeder, J.T., Kim, J., Schmidt, J.W., Lichtenstein, L.M., Georas, S.N., Casolaro, V.: Selective inhibition of interleukin-4 gene expression in human T cells by aspirin. *Blood* 2001, **97**, 1742-1749.
- Muller, D.N., Heissmeyer, V., Dechend, R., Hampich, F., Park, J.K., Fiebeler, A., Shagdarsuren, E., Theuer, J., Elger, M., Pilz, B., Breu, V., Schroer, K., Ganten, D., Dietz, R., Haller, H. & Scheidereit, C., Luft, F.C.: Aspirin inhibits NF-κB and protects from angiotensin II-induced organ damage. *FASEB J.* 2001, **15**, 1822-1824.
- Cieslik, K., Zhu, Y., Wu, K.K.: Salicylate Suppresses Macrophage Nitric-oxide Synthase-2 and Cyclo-oxygenase-2 Expression by Inhibiting CCAAT/Enhancer-binding

Protein- $\beta$  Binding via a Common Signaling Pathway. *J. Biol. Chem.* 2002, **277**, 49304-49310.

58. Taubert, D., Berkels, R., Gresser, N., Schroder, H., Grun-demann, D., E Schomig, E.: Aspirin induces nitric oxide release from vascular endothelium: a novel mechanism of action. *Br. J. Pharmacol.* 2004, **143**, 159-165.

59. Gresser, N., Schroder, H.: Aspirin Protects Endothelial Cells From Oxidant Damage Via the Nitric Oxide-cGMP Pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003, **23**, 1345-1351.

60. Gresser, N., Abate, A., Oberle, S., Vreman, H.J., Denney, P.A., Becker, J.C., Pohle, T., Seidman, D.S., Schroder, H.: Heme oxygenase-1 induction may explain the 125 antioxidant profile of aspirin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003, **308**, 956-960.

61. Lupulescu, A.: Enhancement of carcinogenesis by pro-staglandins. *Nature* 1978, **272**, 634-636.

62. Kune, G.A., Kune, S., Watson, L.F.: Colorectal Cancer Risk, Chronic Illnesses, Operations, and Medications: Case Control Results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer Res.* 1988, **48**, 4399-4404.

63. Anikwue, R., Huffman, J.W., Martin, Z.L., Welch, S.P.: Decrease in Efficacy and Potency of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs by Chronic  $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol Administration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002, **303**, 340-346.

64. Pini, L. A., Sandrini M., Vitale, G.: Involvement of brain serotonergic system in the antinociceptive action of acetylsalicylic acid in the rat. *Inflamm. Res.* 1995, **44**, 30-35.

65. Choi, S.-S., Lee, J.-K., Suh, H.-W.: Antinociceptive profiles of aspirin and acetaminophen in formalin, substance P and glutamate pain models. *Brain Res.* 2001, **921**, 233-239.

66. Baert, K., De Boever, S., Duchateau, L., De Backer, P.: Sodium salicylate attenuates LPS-induced adipisia, but not hypophagia, in chickens. *Br. Poult. Sci.* 2005, **46**(2), 144-148.

67. Mazur I., Wurzer, W. J., Ehrhardt, Ch., Pleschka, S., Puthavathana, P., Silberzahn, T., Wolff, T., Planz, O., Ludwig, S.: Acetylsalicylic acid (ASA) blocks influenza virus propagation via its NF- $\kappa$ B-inhibiting activity. *Cell. Microbiol.* 2007, **9**, 1683-1694.

68. Rawlings, C.A., Keith, J.C., Lewis, R.E., Lososky, J.M., McCall, J.W.: Aspirin and prednisolone modification of radiographic changes caused by adulticide treatment in dogs with heartworm infection. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1983, **182**, 131-136.

69. Rao, G.H.R., Johnson, G.J., Reddy R.K., White J.G.: Rapid return of COX active platelets in dogs after a single oral dose of aspirin. *Prostaglandins* 1981, **22**, 761-772.

70. McAdam B. F., Catella-Lawson, F., Mardini, I. A., Kapoor, S., Lawson, J. A., FitzGerald, G. A.: Systemic biosynthesis of prostacyclin by COX-2: The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1999, **96**, 272-277.

71. Glick, B., Some physiological effects of acetylsalicylic acid and sodium salicylate in the chicken. *Ohio J. Sci.* 1962, **62**, 13-17.

72. Machin, K.L., Tellier, L.A., Lair, S., Livingston, A.: Pharmacodynamics of flunixin and ketoprofen in mallard ducks (*Anas platyrhynchos*). *J. Zoo Wildl. Med.* 2001, **32**, 222-229.

Dr Błażej Poźniak, e-mail: blazej.pozniak@gmail.com

### Rapid Alert System for Food and Feed

Osiński Z., Kwiatek K., Department of Hygiene of Animal Feedingstuffs, National Veterinary Research Institute, Puławy

The aim of this article was to present In agree with Regulation EC 178/2002 the Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF). RASFF was established to provide the control authorities an effective and efficient tool for the exchange of information about hazardous agents to ensure food and feed safety. In 2011, a total of 3812 original notifications were transmitted to the RASFF, of which 635 were classified as an alert, 573 as information for follow-up, 744 as information for attention and 1860 as border rejection notifications. The number of notifications concerning the third countries was higher in comparison with those concerning Member States of European Union. The most frequently reported were contaminations of food and feed with a micotoxins and pathogenic microorganisms.

**Keywords:** RASFF, food safety, feed safety, risk analysis.

Uruchomienie systemu wczesnego ostrzegania o niebezpiecznych produktach żywnościowych i paszowych – RASFF (Rapid Alert System for Food and Feed) miało na celu stworzenie skutecznej platformy, która umożliwiłaby łatwą wymianę informacji o stwierdzonych czynnikach zagrożeń w żywności i paszach oraz charakterze podejmowanych działań w tym obszarze. Dzięki temu odpowiednio instytucje szczebla UE, jak i poszczególnych krajów członkowskich, które są odpowiedzialne za zapewnienie odpowiedniego poziomu ochrony zdrowia

## System wczesnego ostrzegania o niebezpiecznych produktach żywnościowych i paszowych

Zbigniew Osiński, Krzysztof Kwiatek

z Zakładu Higieny Pasz Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

publicznego, mają podstawę do podejmowania skutecznych działań korygujących i zapobiegawczych w nadzorowanym obszarze. W Unii Europejskiej RASFF jako element procesu analizy ryzyka pozwala państwom członkowskim działać zdecydowanie szybciej i w sposób bardziej skoordynowany, w odpowiedzi na stwierdzone zagrożenia dla zdrowia ludzi, a których źródłem jest żywność lub pasze.

Początki systemu sięgają 1992 r., kiedy dyrektywa 92/59/EWG o ogólnym bezpieczeństwie produktu, w art. 8, wskazywała na potrzebę stworzenia systemu informacyjnego o produktach niebezpiecznych dla zdrowia ludzi.

Obecnie podstawą prawną działania tego systemu jest rozporządzenie (WE) nr 178/2002 z 28 stycznia 2002 r. (1). Artykuł 50 tego rozporządzenia, ustanawiając system wczesnego ostrzegania, obejmujący swym działaniem kraje członkowskie UE oraz państwa Europejskiego Obszaru Gospodarczego (EOG), nakłada obowiązek przekazywania przez członków sieci wszelkich posiadanych informacji związanych z zaistnieniem poważnego bezpośredniego lub pośredniego ryzyka dla zdrowia ludzkiego poprzez żywność i pasze. Poza krajami UE system dostępny

jest także dla krajów trzecich i organizacji międzynarodowych po podpisaniu umowy o wzajemności oraz zachowania poufności.

RASFF jest pod nadzorem Komisji Europejskiej, do którego bazy danych istnieje dostęp jednostek uprawnionych (poprzez portal CIRCA), jak również dostęp publiczny przez stronę internetową ([http://ec.europa.eu/food/food/rapidalert/rasff\\_portal\\_database\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/food/rapidalert/rasff_portal_database_en.htm)), przy zachowaniu odpowiednich zasad uprawnień i poufności. Ustanowiono Punkty Kontaktowe dla systemu w Komisji Europejskiej, EFSA, Urzędzie Nadzoru EFTA i w krajach członkowskich, co zapewnić ma właściwą wymianę informacji za pomocą ustalonych szablonów z wykorzystaniem ujednoliconych formularzy. W początkowym okresie działania przesyłanie zgłaszanych informacji odbywało się przy użyciu faksu lub teleksu. Obecnie komunikacja pomiędzy użytkownikami systemu odbywa się poprzez Internet, za pomocą którego przekazywane są wypełnione arkusze zgłoszeniowe.

Nadrzędną jednostką w RASFF jest administrator na szczeblu Komisji Europejskiej, który wstępnie analizuje zgłoszenia po ich przesłaniu, a następnie niezwłocznie