

Salicylates in veterinary pharmacotherapy. Part II: Indications for use in birds, adverse effects and toxicity

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

This article aims at the presentation of the use of salicylates in avian medicine. Salicylates are the oldest known non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In poultry medicine most often used are acetylsalicylic acid (ASA) and sodium salicylate (SS), mainly because of their well-described anti-inflammatory and analgesic properties. However, there are numerous other indications presented in the scientific literature. The aim of this paper was to review these indications in light of experimental data that either confirm or negate some of the empirical or anecdotal opinions about salicylates. Salicylates are generally considered very safe in poultry, however significant interspecies differences of their adverse and toxic effects have been observed as well. These data are also reviewed in this paper.

Keywords: acetylsalicylic acid, sodium salicylate, poultry, indications, toxicity.

Salicylany były najwcześniej stosowanymi w lecznictwie zwierząt niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Do najczęściej używanych leków z tej grupy należy kwas acetylosalicylowy (ASA) i salicylan sodu (SS). Od lat 70. ubiegłego wieku szeroko stosowano je jako leki przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i przeciwbólowe zarówno u zwierząt gospodarskich, jak i u zwierząt towarzyszących. W ostatnich latach kontrola bólu, jako element ogólnej świadomości potrzeb dobrostanu zwierząt, staje się coraz ważniejszym zagadnieniem. W przypadku zwierząt konsumpcyjnych istotny jest także aspekt ekonomiczny. Preparaty farmaceutyczne zawierające salicylany są relatywnie tanie. Cena, bezpieczeństwo i łatwość podawania w paszach leczniczych lub w wodzie (zwłaszcza salicylanu sodu) sprawiają, że ciągle są bardzo wartościowymi lekami, zwłaszcza w lecznictwie drobiu.

Pewną przeszkodą w farmakologicznym zwalczaniu bólu u zwierząt są trudności w jego ocenie (zwłaszcza bólu przewlekłego), a także znaczne różnice gatunkowe w działaniu i bezpieczeństwie stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, często uniemożliwiające ekstrapolację dawki między różnymi gatunkami zwierząt. Jest to tym trudniejsze w przypadku ptaków, u których procesy związane z bólem i zapaleniem

Salicylany w farmakoterapii weterynaryjnej. Część II. Wskazania do stosowania u ptaków oraz działania niepożądane i toksyczność

Błażej Poźniak, Marcin Świata

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

są znacznie mniej poznane niż u ssaków (1). Kolejne ograniczenie w zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych u zwierząt producentów żywności stanowią pozostałości tych leków w tkankach. Europejska Agencja Leków dopuszcza możliwość doustnego stosowania salicylanów u drobiu z rygiem ich rejestracji przewidzianym dla leków z aneksu II tzn. bez wyznaczania okresu karencji. Kwas acetylosalicylowy został dopuszczony dla kurcząt w 2003 r. (EMA/MRL/860/03), a salicylanu sodu w indyków w 2007 r. (EMA/CVMP/561036/2007). W 2010 r. EMA opublikowała wartości MRL dla salicylanu sodu w indyków (EMA/CVMP/16267/2010), co może wiązać się z zamiarem przeniesienia tego leku do aneksu I.

W pierwszej części pracy autorzy przedstawili obecny stan wiedzy na temat farmakokinetyki i farmakodynamiki kwasu salicylowego i salicylanu sodu u różnych gatunków zwierząt. Celem części drugiej jest przegląd opisywanych w literaturze naukowej wskazań do stosowania omawianych leków u ptaków, z uwzględnieniem prac krytycznych, weryfikujących te wskazania w modelach doświadczalnych. W chwili przygotowywania tego opracowania na polskim rynku obecny jest tylko jeden preparat weterynaryjny zawierający kwas acetylosalicylowy (A 20, Vetos-Farma). Jest on przeznaczony do stosowania u kur i gołębi. Dostępny jest ponadto doustny salicylan sodu przeznaczony dla cieląt i trzody chlewnej (Solacyl 100%, Eurovet). Przedstawiając dane na temat salicylanów, w niektórych przypadkach uwzględniono dane porównawcze na temat innych leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Wskazania do stosowania salicylanów u ptaków

W literaturze znaleźć można szereg wskazań do stosowania salicylanów i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych u ptaków. Zasadniczym celem ich stosowania jest modulacja odpowiedzi zapalnej

i działanie przeciwbólowe (1), ale obecne są również inne wskazania odnoszące się tylko częściowo do mechanizmów polegających na zahamowaniu funkcji cyklooksygenazy (COX). Część tych wskazań ma charakter wyłącznie empiryczny lub wręcz hipotetyczny i nie zawsze udaje się wykazać skuteczność badanych leków, gdy próbuje się ją weryfikować w modelu doświadczalnym (2). Do opisywanych wskazań należą: urazy, kulawizny na różnym tle, zakażenia dróg oddechowych, kokcydioza, zespół nagłej śmierci sercowej, wodobrzusze, stres cieplny, stymulacja przyrostów, zwiększenie wydajności rozrodczej, polepszenie jakości składanych jaj, skaza moczanowa, zespół krwawień okołonerwowych u indyków.

Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych przy zaistniałym lub planowanym urazie (zabieg chirurgiczny) ma większe znaczenie u ssaków albo u ptaków utrzymywanych jako zwierzęta towarzyszące. U drobiu opisano stosowanie kwasu acetylosalicylowego w przypadku kulawizn u kaczek na tle zakażenia reowirusem i u indyków przy kulawiznach różnego tła (3). Ze względu na znacznie słabiej wyrażone oznaki bólu u ptaków niż u ssaków ocena czucia bólu u tych pierwszych nie jest prosta. Dlatego opracowano szereg metod służących do jego oceny percepcji bólu. Do częściej używanych należy zastosowanie pedometrów (4) lub ocena czasu, jaki zajmuje zwierzęciu dotarcie do określonego celu – partnera seksualnego lub pokarmu (5, 6). W tej ostatniej pracy wykazano, że karprofen podawany kurczętom z kulawizną znacznie skraca czas przebycia wyznaczonego odcinka drogi. Wskazuje to, że odczuwanie bólu odgrywa istotną rolę w zmniejszeniu aktywności u ptaków. Ciekawym zjawiskiem obserwowanym u brojlerów kurzych cierpiących z powodu przewlekłego bólu jest dobrowolny wybór karmy zawierającej lek przeciwbólowy (7). Hocking i wsp. (8) opisali skuteczność wybranych niesteroidowych leków przeciwzapalnych w modelu bólu stawowego u kurcząt. Ból wywoływano dostawowym

wstrzyknięciem mikrokryształicznego moczanu sodu i następnie podawano domięśniowo salicylan sodu, karprofen, fluniksyngę lub ketoprofen. Salicylan sodu okazał się lekiem najmniej efektywnym, który nawet w dawkach od 100 do 200 mg/kg m.c. nie przywracał w pełni aktywności motorycznej kurcząt.

Wykazano skuteczność profilaktycznego podawania salicylanu sodu w modelu zapalenia worków powietrznych po inokulacji *E. coli* u indyków (9). Po podaniu w wodzie do picia lek ten zmniejszał śmiertelność ptaków i rozwój zmian zapalnych w workach powietrznych, łagodził spadek przyrostów masy ciała, zapobiegał wzrostowi masy takich narządów, jak wątroba, śledziona, bursa Fabricjusza i przerosłości serca. Ponadto w grupie indyków otrzymującej salicylan sodu obserwowano wzrost liczby leukocytów, głównie spowodowany wzrostem liczby limfocytów. Wiązało się to ze spadkiem stosunku heterofili do limfocytów, powszechnie używanego wskaźnika stresu u ptaków (10). Dodatkowo, z próbek wątroby pobranych od zakażonych ptaków, którym podawano salicylan sodu, rzadziej izolowano pałeczki okrężnicy niż u zakażonej grupy kontrolnej. Autorzy uznali, że w przypadkach narażenia na uogólnioną kolibakteriozę salicylan sodu może ograniczać zachorowalność i śmiertelność wśród indyków. Ci sami autorzy wykazali wcześniej, że indyki, które silniej reagowały w teście oceniającym odpowiedź zapalną po śródskórnym podaniu fitohemaglutyniny-P (PHA-P), wykazywały również większą wrażliwość na późniejszą inokulację *E. coli* do worków powietrznych, co objawiało się m.in. większymi spadkami masy ciała na skutek silniejszej odpowiedzi zapalnej (11). Gross i wsp. (12), badając odpowiedź kurcząt na immunizację krwinkami barana i ich wrażliwość na zakażenie różnymi patogenami, doszli do wniosku, że większą szansę na pomyślny przebieg choroby mają ptaki o umiarkowanie nasilonej odpowiedzi odpornościowej, w porównaniu z osobnikami, których odpowiedź na tle populacji była wyraźnie silniejsza lub wyraźnie słabsza. Tę prawidłowość zaobserwowano u ptaków zakażonych *E. coli* lub *Staphylococcus aureus*. Powyższe badania mogą sugerować, że stosowanie leków przeciwzapalnych sprzyja odpowiedniej modulacji odpowiedzi zapalnej i zmniejszając jej nasilenie, może przyczynić się do mniejszych strat u drobiu. Powyższe obserwacje dostarczają argumentów za stosowaniem salicylanów w profilaktyce i terapii przynajmniej niektórych chorób zakaźnych u drobiu (zakażenia na tle *E. coli*).

Cristófol i wsp. (13) wymieniają kokcydiozę jako jedno ze wskazań do stosowania

niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Autorzy tej pracy nie znaleźli publikacji opisujących skuteczność salicylanów w leczeniu kokcydiozy. Istnieją natomiast dowody na pewną skuteczność w tym zakresie indometacyny i nimesulidu (leków o mechanizmie działania podobnym do kwasu acetylosalicylowego). Leki te skracały okres produkcji oocyst, lecz nie zmniejszały zmian patologicznych towarzyszących chorobie (14).

Zespół nagłej śmierci sercowej u kur i indyków jako wskazanie do stosowania kwasu acetylosalicylowego badane było przez Boulianne i Hunter (15) oraz Proudfoot i Hulan (16). Nie wykazano żadnej skuteczności leku w tej chorobie.

Badano także możliwość zmniejszenia częstotliwości występowania wodobrzusza przez zastosowanie kwasu acetylosalicylowego. Poprzez zmniejszenie produkcji tromboksanu lek ten miał zmniejszać krzepliwość krwi i rozszerzać naczynia (17). Przyjmuje się, że w wodobrzuszu u brojlerów dochodzi do kompensacyjnego wzrostu liczby czerwonych krwinek i hematokrytu. Pozwala to na zwiększenie wydolności oddechowej, ale również przyczynia się do wzrostu lepkości krwi. W cytowanej pracy (17) nie wykazano jednak wyraźnego zmniejszenia częstotliwości występowania wodobrzusza u kurcząt otrzymujących kwas acetylosalicylowy.

Wielokrotnie badano u ptaków wpływ kwasu acetylosalicylowego na funkcje rozrodcze i przyrosty masy ciała w warunkach stresu cieplnego. Oluyemi i Adebajo (18) wykazali dodatni wpływ kwasu acetylosalicylowego (stężenie w paszy 0,2%) podawanego razem z kwasem askorbowym na przyrosty oraz wielkość znoszonych jaj, przy braku wpływu na temperaturę ciała. Abd-Ellah i wsp. (19) obserwowali u kur niosek otrzymujących kwas acetylosalicylowy (600–800 mg/kg paszy przez 3 tygodnie) zwiększone spożycie paszy, wzrost liczby znoszonych jaj, wzrost masy skorupki i spadek śmiertelności. Hassan i wsp. (20) podawali kwas acetylosalicylowy w wodzie do picia przepiórkom japońskim hodowanym w warunkach wysokiej temperatury. Wykazali, że dodatek 1,5 g kwasu acetylosalicylowego na 1 litr wody do picia zwiększa przyrosty, płodność, produkcję jaj, ciężar jaj, wykluwalność piskląt oraz zdolność gromadzenia nasienia u samic badanych ptaków. W zastosowanej dawce kwas acetylosalicylowy zmniejszał śmiertelność zarodków. El-Soud i wsp. (21) podawali kwas acetylosalicylowy w karmie przepiórkom japońskim w warunkach wysokiej temperatury i wilgotności, i wykazali obniżenie temperatury ciała u badanych ptaków przy stężeniach 0,05 i 0,1% leku w karmie. Ponadto zanotowali wzrost liczby składanych jaj,

grubości ich skorupki, a także niższe niż w grupie kontrolnej oznaki stresu oksydacyjnego (wyrażonego w zmianach aktywności peroksydazy glutationu i dysmutazy podnadtlenkowej). Pozytywny wpływ kwasu acetylosalicylowego podawanego z kwasem askorbowym na wykorzystanie paszy i odpowiedź immunologiczną kurcząt poddanych stresowi z przegrzania opisali Naseem i wsp. (22).

Roussan i wsp. (23) obserwowali pozytywny wpływ mieszaniny kwasu acetylosalicylowego, kwasu askorbowego, chlorku potasu i kwaśnego węglanu sodu na wykorzystanie paszy i spadek śmiertelności u kurcząt poddawanych cyklicznie w 12-godzinnych interwałach wzrostem temperatury do 33°C. Gaweł i Mazurkiewicz (24) opisali korzystny wpływ zarówno samego kwasu acetylosalicylowego, jak i jego mieszanki z kwasem askorbowym na wykorzystanie paszy, zmniejszenie upadków, przebieg przewlekłej choroby dróg oddechowych spowodowanej przez mykoplazmę (chronic respiratory disease – CRD) brojlerów kurzych i indyckich. Uznali, że kwas acetylosalicylowy pomaga w adaptacji ptaków do warunków stresu cieplnego. Istnieje jednak kilka prac, które zaprzeczają skuteczności podawania kwasu acetylosalicylowego w warunkach stresu cieplnego u ptaków (25, 26). Ewentualny korzystny wpływ salicylanów na zdrowie lub produktywność zwierząt w warunkach przegrzania prawdopodobnie nie jest związany ze znanym ich wpływem przeciwgorączkowym. U ludzi wykazano, że salicylany nie obniżają temperatury ciała podniesionej na skutek wmożonego wysiłku fizycznego lub przegrzania wynikającego z ekspozycji na wysoką temperaturę otoczenia (27).

Badano również wpływ kwasu acetylosalicylowego na jakość znoszonych jaj przez nioski w warunkach normotermicznych. McDaniel i wsp. (28) stosowali kwas acetylosalicylowy u niosek rasy biały leghorn, podając ten lek w paszy, w stężeniach: 0,025; 0,05; 0,10; 0,20 i 0,40% przez pierwsze 13 miesięcy okresu składania jaj. Wykazali, że większy odsetek jaj od kur karmionych paszą zawierającą 0,40% kwasu acetylosalicylowego ma słabo wykształconą, miękką skorupkę. Ponadto kury te wykazywały słabsze wykorzystanie paszy i większą niż w grupie kontrolnej śmiertelność. Wszystkie grupy doświadczalne otrzymujące kwas acetylosalicylowy wykazywały spadek ciężaru właściwego jaj, grubości i masy skorupki. Autorzy stwierdzają, że przewlekłe podawanie leku nioskom nie poprawia ani wykorzystania paszy, ani nieśności, może natomiast przyczynić się do zmniejszenia żywotności i produktywności ptaków. Ten sam zespół badał wpływ kwasu acetylosalicylowego

podawanego nioskom na rozwój zarodków inkubowanych w podwyższonych temperaturach. Nie wykazano żadnego wpływu leku na wykluwalność piskląt (29). Również Gilbert i wsp. (30) nie wykazali większego wpływu kwasu acetylosalicylowego na nieśność kur. Jak widać, wnioski różnych badaczy na temat zasadności stosowania kwasu acetylosalicylowego jako modulatora nieśności i stymulatora przyrostów u drobiu są sprzeczne.

Innym wskazaniem opisywanym w literaturze jest skaza moczanowa (31,32). Wydaje się jednak, że wskazanie to ma raczej charakter empiryczny. Autorzy nie dotarli do żadnej pracy badawczej weryfikującej skuteczność aspiryny w terapii tej jednostki chorobowej u ptaków. Nie wykazano wpływu kwasu acetylosalicylowego na stężenie kwasu moczowego w surowicy zdrowych indyków (32), ani kur (33). Nie potwierdzono również skuteczności stosowania kwasu acetylosalicylowego w zmniejszeniu śmiertelności indyków na skutek krwawień okołonerwowych (34).

Działania niepożądane i toksyczność salicylanów

Zasadnicze i najczęściej pojawiające się objawy niepożądane związane ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych wynikają z upośledzenia produkcji prostaglandyn (35). Do najczęściej obserwowanych objawów niepożądanych należą zaburzenia związane z układem pokarmowym i wydłużenie czasu krwawienia, przy czym to ostatnie rzadko opisywane jest u zwierząt. Ponadto u ludzi opisuje się uszkodzenie nerek (analgesic nephropathy – uszkodzenie nerek spowodowane nadmiernym przyjmowaniem leków przeciwbólowych), wątroby oraz zaburzenia elektrolitowe.

Typowym obrazem zaburzeń pokarmowych wywołanych podaniem kwasu acetylosalicylowego jest obecność w błonie śluzowej żołądka nadżerek, owrzodzeń, wybroczyn i krwawień, którym towarzyszą wymioty, czasem krwawe, oraz obecność krwi w kale (35). Prostaglandyny (głównie PGE₂) wykazują działanie ochronne na błonę śluzową żołądka. Obniżają produkcję kwasu żołądkowego, zwiększają sekrecję śluzu i wodorowęglanu, mogą też wpływać na krążenie krwi w ścianie żołądka, syntezę tlenu azotu i grup tiolowych w obrębie jego tkanki (36, 37). Zaburzenie tych mechanizmów poprzez zahamowanie funkcji COX i spadek syntezy prostaglandyn odpowiada za część obserwowanych działań niepożądanych, ale nie tłumaczy całkowicie powstających zmian (38). Za utrzymanie integralności i niewrażliwości na autolizę

błony śluzowej żołądka odpowiada szereg uwarunkowań anatomicznych i fizjologicznych, które całościowo określa się mianem „bariery śluzówkowej” (39). Bariera ta utrzymuje gradient protonowy poprzez zapobieganie wstecznej dyfuzji protonów do struktur błony śluzowej i tym samym samostrawieniu. Jednym z prawdopodobnych mechanizmów działania salicylanów na ścianę żołądka jest ich zdolność do przenoszenia protonów z powrotem do struktur błony śluzowej (właściwości protonoforowe), co prowadzi do upośledzenia gradientu protonowego i w rezultacie uszkodzenia błony śluzowej. Pojawiające się krwawienia są potęgowane przez antykoagulacyjne działanie kwasu acetylosalicylowego, co sprawia, że u ludzi przyjmujących dłuższy czas ten lek może rozwinąć się niedokrwistość na tle niedoboru żelaza (40). Co ciekawe, przy podawaniu salicylanu sodu i innych nieacetylowanych salicylanów nie obserwuje się zwiększonej utraty krwi przez przewód pokarmowy (40, 41), co wskazuje na proces acetylacji (prawdopodobnie płytkowej COX-1), jako główny mechanizm odpowiadający za krwawienie do przewodu pokarmowego w przebiegu leczenia kwasem acetylosalicylowym. W badaniach wykonanych u ludzi zaobserwowano, że kwas acetylosalicylowy podany parenteralnie, a także doustnie w formie powlekaney uwalniającej lek w świetle jelit cienkich, powoduje mniejsze krwawienia z przewodu pokarmowego, niż po doustnym podaniu w preparatach niepowlekanych (41). Z kolei u kotów obserwowano tworzenie się wrzodów zarówno po podaniu doustnym, jak i parenteralnym (42). Istnieją dowody na to, że krwawienie z przewodu pokarmowego i działanie wrzodotwórcze przynajmniej po części są od siebie niezależne (43). W badaniu na szczurach porównano wpływ parenteralnego i dożołądkowego podania kwasu acetylosalicylowego i okazało się, że choć w obu przypadkach śluzówkowa produkcja prostaglandyn zahamowana jest w 95%, to uszkodzenie błony śluzowej pojawia się tylko w przypadku podania dożołądkowego (44). Ewidentnie różne wyniki uzyskane u szczurów i u kotów (42) sugerują różnice gatunkowe w podatności na wrzodotwórcze działanie kwasu acetylosalicylowego. Obecnie uznaje się, że to najprawdopodobniej salicylan odpowiada za główne wrzodotwórcze działanie kwasu acetylosalicylowego. Badania własne autorów na brojlerach kurzych wykazały wpływ wrzodotwórczy kwasu acetylosalicylowego i salicylanu sodu podawanych w dawce 200 mg/kg m.c., dwukrotnie w ciągu dnia, przez 14 dni (45). Nie wykazano takiego działania u indyków. Zmianom tym towarzyszył

wyraźny ujemny wpływ na przyrost masy ciała u kur. Indyki po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego lub salicylanu sodu we wspomnianej dawce nie wykazywały żadnych objawów toksycznych. Wcześniejsze doświadczenie autorów nie wykazało negatywnego wpływu dawki dziennej 200 mg/kg m.c. obu leków na zdrowie kurczą rasy sanhuangji; leki stosowano przez 20 dni (33).

Przypadki postępującego uszkodzenia nerek, objawiające się martwicą brodawek nerkowych u ludzi zażywających przez dłuższy czas leki przeciwbólowe, w literaturze anglojęzycznej określane są jako nefropatia na tle przyjmowania leków przeciwbólowych (analgesic nephropathy). Główny mechanizm potencjalnego uszkodzenia nerek przez niesteroidowe leki przeciwzapalne polega na zahamowaniu syntezy prostaglandyn, i tym samym zmniejszeniu przepływu nerkowego. Ponadto nerki stanowią główną drogę wydalania salicylanów z organizmu, co mogłoby stanowić okoliczność sprzyjającą wystąpieniu efektów nefrotoksycznych. Wpływ kwasu acetylosalicylowego na nerkową COX jest mniejszy niż większość innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, co prawdopodobnie tłumaczy stosunkowo niewielki potencjał nefrotoksyczny czystego kwasu acetylosalicylowego lub salicylanu sodu. U kur zarówno kwas acetylosalicylowy, jak i salicylan sodu powoduje wzrost indeksu masy nerek (45). Nie towarzyszy temu wpływ na stężenie kwasu moczowego ani kreatyniny w surowicy krwi, obserwuje się natomiast stopniowy spadek stężenia minimalnego salicylanu (mierzonego tuż przed podaniem kolejnej dawki). Sugeruje to związaną z hipertrofią nerek indukcję wydalania salicylanu u kur przy dłuższym stosowaniu leku. Nie obserwowano podobnego efektu u indyków.

Uszkodzenie wątroby jest rzadko spotykanym działaniem niepożądanym towarzyszącym stosowaniu kwasu acetylosalicylowego u ludzi. Obserwowane przypadki dotyczyły z reguły osób przyjmujących lek przez dłuższy czas w wysokich przeciwzapalnych dawkach oraz dzieci (46). Uszkodzenie wątroby prawie zawsze ma charakter ostry. Obserwuje się wzrost aktywności osoczowych transaminaz, przy braku żółtaczk. Zmiany te wycofują się w ciągu kilku dni po zaprzestaniu stosowania kwasu acetylosalicylowego (47). Za działanie uszkadzające odpowiada dwa niezależne procesy – blokowanie β-oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (48) i rozprzęganie fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach bez magazynowania energii w ATP (49). Stężenia w osoczu, przy których obserwowano uszkodzenie wątroby wynosiły 250 µg/ml

i więcej (46). Histologicznie stwierdzono stłuszczenie hepatocytów manifestujące się obecnością drobnych kropelek tłuszczu w cytoplazmie. Nie obserwowano zmian nekrotycznych (50). Natomiast u kur otrzymujących salicylany w wysokiej dawce występuje trudny do wyjaśnienia efekt spadku aktywności aminotransferazy alaninowej (45). Podobny fenomen obserwowano w przebiegu aflatoksykozy u kur (51).

Zatrucie salicylanami zarówno u ludzi, jak i u zwierząt obserwuje się obecnie stosunkowo rzadko. Ostre zatrucie kwasem acetylosalicylowym najlepiej zostało opisane u człowieka. Do wczesnych objawów należą ból związany z górnymi odcinkami przewodu pokarmowego, mdłości i wymioty. Następnie pojawia się szum uszny i hiperwentylacja (przy stężeniu salicylanu w osoczu powyżej 300 µg/ml). Przy wzroście stężenia salicylanu w osoczu, dochodzi do rozprężenia fosforylacji oksydacyjnej w tkankach, co w niezależny sposób pogłębia hiperwentylację (poprzez wzrost zużycia energii i produkcji dwutlenku węgla), może też powodować podwyższenie temperatury ciała i pocenie się (52). Dochodzi do wzmożonego nerkowego wydalania jonów wodorowęglanowych, sodowych i potasowych, a także zaburzenia pracy nerek, najprawdopodobniej na tle upośledzenia przemian energetycznych w kanalikach nerkowych. Pojawia się silna kwasica metaboliczna, zasadowica oddechowa i odwodnienie (52, 53). W miarę pogłębiania się zatrucia może rozwinąć się obrzęk płuc (54, 55), który obserwowano również u owcy po dożylnym podaniu kwasu acetylosalicylowego w dawce 1200 mg/kg m.c./h (56). Śmierć następuje na skutek niewydolności krążeniowo-oddechowej. Można dodać, że w pilotażowych badaniach własnych przeprowadzonych na kurach nie obserwowano kwasicy metabolicznej po zastosowaniu 400 mg/kg m.c. salicylanu sodu lub kwasu acetylosalicylowego przez 2 tygodnie (dane niepublikowane).

Przyjmuje się, że u człowieka niskie dawki kwasu acetylosalicylowego we wczesnej ciąży nie mają niekorzystnego wpływu na rozwój płodu (57). Istnieją jednak dane na temat resorpcji zarodków lub rodzenia martwych płodów przez myszy i szczury otrzymujące wysokie dawki leku (58). U myszy obserwowano zwiększony odsetek płodów z rozszczepem podniebienia po podaniu matkom wysokich dawek tego leku. Ciężarne króliki otrzymujące siedem dawek kwasu acetylosalicylowego (po 150 mg/kg m.c.) w okresie przedimplantacyjnym wykazywały obecność nieprawidłowych blastocyst i zmniejszoną płodność (58). Natomiast u ludzi, większość badań wykazuje

brak związku między przyjmowaniem przez ciężarne matki kwasu acetylosalicylowego a wadami wrodzonymi u ich potomstwa (59). Nie ma jednoznacznych danych wskazujących na możliwość wywołania poronienia przez kwas acetylosalicylowy, natomiast znane jest działanie opóźniające akcję porodową (60).

Choć salicylany stosowane są w weterynarii od bardzo dawna, wiedza na temat ich skuteczności i bezpieczeństwa u różnych gatunków zwierząt jest zwykle empiryczna. Być może fakt, że uchodzą za leki bezpieczne sprawił, iż jest stosunkowo mało danych literaturowych na temat ich działań niepożądanych, zwłaszcza u ptaków. Jak wiadomo, gatunkowa podatność na wystąpienie działań niepożądanych wywołanych przez niesteroidowe leki przeciwzapalne jest bardzo zmienna, dlatego ekstrapolacja informacji na temat bezpieczeństwa stosowania tych leków między gatunkami jest błędem. Dowodem tego może być większa predyspozycja kotów do wystąpienia działań niepożądanych wywołanych przez kwas acetylosalicylowy w porównaniu z innymi gatunkami zwierząt domowych (61). Przegląd literatury dotyczącej wskazań do stosowania salicylanów u ptaków wskazuje, że są to leki przydatne, dobrze tolerowane i skuteczne w leczeniu stanów zapalnych i towarzyszącego im bólu, natomiast ich wpływ na poprawę produktywności drobiu wydaje się być niejednoznaczny.

Piśmiennictwo

- Machin K.L.: Avian analgesia. *J. Exot. Pet. Med.* 2005, **14**, 236-242.
- Baert K.: *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Birds*. Rozprawa doktorska 2003, ISBN 90-5864-033-7, Wydział Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu w Ghent, Belgia.
- Jouglar J.Y., Benard G.: Indications, modalités pratiques et précautions particulières d'emploi des anti-inflammatoires chez les oiseaux. *Rec. Med. Vet.* 1992, **168**, 745-747.
- Hocking P.M.: Assessment of pain during locomotion and the welfare of adult male turkeys with destructive cartilage loss of the hip joint. *Br. Poultry Sci.* 1999, **40**, 30-34.
- Duncan I.J.H., Beatty E.R., Hocking P.M., Duff S.R.I.: Assessment of pain associated with degenerative hip disorders in adult male turkeys. *Res. Vet. Sci.* 1991, **50**, 200-203.
- McGeown D., Danbury T.C., Waterman-Pearson A.E., Kestin S.C.: Effect of carprofen on lameness in broiler chickens. *Vet. Rec.* 1999, **144**, 668-671.
- Danbury T.C., Weeks C.A., Chambers J.P., Waterman-Pearson A.E., Kestin S.C.: Self-selection of the analgesic drug carprofen by lame broilers. *Vet. Rec.* 2000, **146**, 307-311.
- Hocking P.M., Robertson G.W., Gentle M.J.: Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on pain-related behaviour in a model of articular pain in the domestic fowl. *Res. Vet. Sci.* 2005, **78**, 69-75.
- Huff, G. R., Huff, W. E., Balog, J. M., Rath, N. C., Izard R. S.: The effects of water supplementation with vitamin E and sodium salicylate (Uni-Sol) on the resistance of turkeys to *Escherichia coli* respiratory infection. *Avian Dis.* 2004, **48**, 324-331.
- Gross, W.B., Siegel, H.S.: Evaluation of the heterophil/lymphocyte ratio as a measure of stress in chickens. *Avian Dis.* 1983, **27**, 972-979.
- Bayyari, G.R., Huff, W.E., Balog, J.M., Rath, N.C.: Variation in toe-web response of turkey poults to phytohemagglutinin-P and their resistance to *Escherichia coli* challenge. *Poult. Sci.* 1997, **76**, 791-797.
- Gross, W.G., Siegel, P.B., Hall, R.W., Domermuth, C.H., Dubois R.T.: Production and persistence of antibodies in chickens to sheep erythrocytes. 2. Resistance to infectious diseases. *Poult. Sci.* 1980, **59**, 205-210.
- Cristófol C., Valladares J.E., Martí G., Arboix M.: Pharmacokinetics of indomethacin in poultry. *Avian Dis.* 2000, **44**, 210-214.
- Allen, P.C.: Effects of treatments with cyclooxygenase inhibitors on chickens infected with *Eimeria acervulina*. *Poult. Sci.* 2000, **79**, 1251-1258.
- Boulianne M., Hunter D.: Aspirin: a treatment for sudden death in turkeys. Materiały 39. Konferencji Western Poultry Diseases, 4-6 marca 1990, Sacramento, USA, s. 89-90.
- Proudfoot E.G., Hulan H.W.: Effects of dietary aspirin (acetylsalicylic acid) on the incidence of sudden death syndrome and the general performance of broiler chickens. *Can. J. Anim. Sci.* 1983, **63**, 469-471.
- Balog J.M., Huff G.R., Rath N.C., Huff W.E.: Effect of dietary aspirin on ascites in broilers raised in a hypobaric chamber. *Poult. Sci.* 2000, **79**, 1101-1105.
- Oluyemi J. A., Adebajo A.: Measures applied to combat thermal stress in poultry under practical topical environment. *Poult. Sci.* 1979, **58**, 767-773.
- Abd-Allah, A.M., Janssens, G.P.J., De Wilde, R.O.M.: Effect of acetylsalicylic acid supplementation on productive performance of laying hens reared under high environmental temperature. *Flem. Vet. J.* 1997, **66**, 294-297.
- Hassan, S. M., Mady, M. E., Cartwright, A. L., Sabri, H.M., Mobarak, M. S.: Effect of acetyl salicylic acid in drinking water on reproductive performance of Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). *Poult. Sci.* 2003, **82**, 1174-1180.
- El-Soud, S.B.A., Ebeid, T.A., Eid, Y.Z.: Physiological and antioxidative effects of dietary acetyl salicylic acid in laying Japanese quail (*Coturnix japonica*) under high ambient temperature. *J. Poultry Sci.* 2006, **43**, 255-265.
- Naseem, S., Younus, M., Anwar, B., Ghafoor, A., Aslam, A., Akhter, S.: Effect of ascorbic acid and acetylsalicylic acid supplementation on performance of broiler chicks exposed to heat stress. *Int. J. Poultry Sci.* 2005, **4**, 900-904.
- Roussan, D.A., Khwaldeh, G.Y., Haddad, R.R., Shaheen, I.A., Salameh, G., Al Rifai, R.: Effect of ascorbic acid, acetylsalicylic acid, sodium bicarbonate, and potassium chloride supplementation in water on the performance of broiler chickens exposed to heat stress. *J. Appl. Poultry Res.* 2008, **17**, 141-144.
- Gawel, A., Mazurkiewicz, M.: Badania nad przydatnością Aspiryny 20% (Farma Bielawa) w profilaktyce i terapii chorób drobiu. *Zesz. Nauk. AR we Wrocławiu* 2000, **376**, 185-190.
- Stilborn H. L., Harris G. C., Bottje W. G., Waldroup P. W.: Ascorbic-acid and acetylsalicylic-acid (aspirin) in the diet of broilers maintained under heat-stress conditions. *Poult. Sci.* 1988, **67**, 1183-1187.
- Mathur, C.R., Reddy, M.S., Prakash Rao, P.S.: Influence of acetylsalicylic acid in layer diet on the performance of pullets during hot weather. *Indian Vet. J.* 1974, **51**, 412-415.
- Styrt, B., Sugarman, B.: Antipyresis and fever. *Arch. Int. Med.* 1990, **150**, 1589-1597.
- McDaniel, C.D., Balog, J.M., Freed, M., Elkin, R.G., Weltenreiter, R.H., Hester, P.Y.: Response of layer breeders to dietary acetylsalicylic acid. 1. Effects on hen performance and eggshell quality. *Poult. Sci.* 1993, **72**, 1084-1092.
- McDaniel, C.D., Balog, J.M., Freed, M., Elkin, R.G., Weltenreiter, R.H., Kuczek, T., Hester, P.Y.: Response of layer breeders to dietary acetylsalicylic acid. 3. Effects on fertility and hatchability of embryos exposed to control and elevated incubation temperatures. *Poult. Sci.* 1993, **72**, 1100-1108.
- Gilbert A.B., Mitchell G.G., Davidson M.F., Laughlin K.F., Hugues B.O.: Effect of administering two prostaglandin synthetase inhibitors (indomethacin and aspirin) on egg production in the domestic fowl (*Gallus domesticus*). *Res. Vet. Sci.* 1982, **33**, 216-220.
- Koncicki, A., Krasnołębska-Depta, A., Souleymane, G., Olkowski, J.: Badania nad przydatnością terapeutyczną kwasu acetylosalicylowego u indyków. *Medycyna Wet.* 1999, **55**, 826-828.
- Szeleszczuk, P.: Kwas acetylosalicylowy – zastosowanie w terapii chorób drobiu. *Pol. Drob.* 2005, **10**, 2-4.
- Poźniak, B., Yuan, H., Yi, J.E., Guo, C.Z., Deng S.J., Zhu L., Lu Y., Yang Y., Świtłała, M.: Influence of salicylate administration on weight gain and serum biochemical parameters in broiler chickens. *Medycyna Wet.* 2010, **66(10)**, 675-679.
- Mutalib, A.A., Hanson, J.A.: Sudden death in turkeys with perirenal hemorrhage: Field and laboratory findings. *Can. Vet. J.* 1990, **31(9)**, 637-642.
- Coruzzi, G., Venturi, N., Spaggiari, S.: Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal antiinflammatory drugs:

- selective COX-2 inhibitors and beyond. *Acta Biomed.* 2007, **78**, 96-110.
36. Brzozowski, T., Konturek, P.C., Konturek, S.J., Brzozowska, I., Pawlik, T.: Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *J. Physiol. Pharmacol.* 2005, **56**, 33-55.
 37. Konturek, P.C.: Physiological, immunohistochemical and molecular aspects of gastric adaptation to stress, aspirin and to *H. pylori*-derived gastrotoxins. *J. Physiol. Pharmacol.* 1997, **48**(1), 3-42.
 38. Lichtenberger, L.M.: Where is the evidence that cyclooxygenase inhibition is the primary cause of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastrointestinal injury?: Topical injury revisited. *Biochem. Pharmacol.* 2001, **61**, 631-637.
 39. Davenport, H.W.: Salicylate damage to the gastric mucosal barrier. *N. Engl. J. Med.* 1967, **276**, 1307-1312.
 40. Stubbe, L.T.F.L., Pietersen, J.H., Van Heulen, C.: Aspirin preparations and their noxious effect on the gastrointestinal tract. *Br. Med. J.* 1962, **1**, 675-680.
 41. Mielants H., Veys, E. M., Verbruggen, G., Schelstraete, K.: Salicylate-induced occult gastrointestinal blood loss: comparison between different oral and parenteral forms of acetylsalicylates and salicylates. *Clin. Rheumatol.* 1984, **3**, 47-54.
 42. Whittle, B.J.R.: Gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2003, **17**, 301-313.
 43. Hawkey, C.J., Hawthorne, A.B., Hudson, N., Cole, A.T., Mahida, Y.R., Daneshmend, T.K.: Separation of the impairment of haemostasis by aspirin from mucosal injury in the human stomach. *Clin. Sci.* 1991, **81**, 565-573.
 44. Ligumsky, M., Golanska, E.M., Hansen, D.G., Kauffman, G.L.: Aspirin can inhibit gastric mucosal COX without causing lesions in rat. *Gastroenterology* 1983, **84**, 756-761.
 45. Poźniak, B.: *Porównanie właściwości farmakologicznych kwasu acetylosalicylowego i salicylanu sodu u kur i indyków, z uwzględnieniem działań niepożądanych.* Rozprawa doktorska, Wydział Medycyny Weterynaryjnej UP we Wrocławiu, 2012.
 46. Zimmermann, H.J.: Effects of aspirin and acetaminophen on the liver. *Arch. Intern. Med.* 1981, **141**, 333-342.
 47. Kanada, S.A., Kolling, W.M., Hindin, B.I.: Aspirin hepatotoxicity. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1978, **35**, 330-336.
 48. Deschamps, D., Fisch, C., Fromenty, B., Berson, A., Degott, C., Pessayre, D.: Inhibition by salicylic acid of the activation and thus oxidation of long chain fatty acids. Possible role in the development of Reye's syndrome. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991, **259**, 894-904.
 49. Gutknecht, J.: Salicylates and proton transport through lipid bilayer membranes: A model for salicylate-induced uncoupling and swelling in mitochondria. *J. Membr. Biol.* 1990, **115**, 253-260.
 50. Starko, K.M., Mullick, F.G.: Hepatic and cerebral pathology findings in children with fatal salicylate intoxication: further evidence for a causal relation between salicylate and Reye's syndrome. *Lancet* 1983, **321**, 326-329.
 51. Valdivia, A. G., Martinez, A., Damian, E.J., Quezada, T., Ortiz, R., Martinez, C., Llamas, J., Rodriguez, M.L., Yamamoto, L., Jaramillo, F., Loarca-Pina, M.G., Reyes J.L.: Efficacy of n-acetylcysteine to reduce the effects of aflatoxin B1 intoxication in broiler chickens. *Poult. Sci.* 2001, **80**, 727-734.
 52. McGuigan, M.A.: Death due to salicylate poisoning in Ontario. *Can. Med. Assoc. J.* 1986, **135**, 891-894.
 53. Smith, M.J., Dawkins, P.D.: Salicylate and enzymes. *J. Pharmacol. Pharmacol.* 1971, **23**, 729-744.
 54. Pei, Y.P., Thompson, D.A.: Severe salicylate intoxication mimicking septic shock. *Am. J. Med.* 1987, **82**, 381-283.
 55. Heffner, J.E., Sahn, S.A.: Salicylate-induced pulmonary edema. clinical features and prognosis. *Ann. Intern. Med.* 1981, **95**, 405-409.
 56. Bowers, R.E., Brigham, K.L., Owen, P.J.: Salicylate pulmonary edema: the mechanism in sheep and review of the clinical literature. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1977, **115**, 261-268.
 57. Jansen, N.M, Genta, M.S.: The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch. Intern. Med.* 2000, **160**, 610-619.
 58. Schardein, J.L., Blatz, A.T., Woosley, E.T., Kaump, D H.: Reproduction studies on sodium meclofenamate in comparison to aspirin and phenylbutazone. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1969, **15**, 46-55.
 59. Slone, D., Heinonen, O.P, Kaufman, D.W., Siskind, V., Monson, R.R., Shapiro, S.: Aspirin and congenital malformations. *Lancet* 1976, **1**, 1373-1375.
 60. Lewis, R.B., Schulman, J.D.: Influence of acetylsalicylic acid, an inhibitor of prostaglandin synthesis, on the duration of human gestation and labour. *Lancet* 1973, **302**(7839), 1159-1161.
 61. Larson, E.J.: Toxicity of low doses of aspirin in the cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1963, **15**, 837-840.