Mrchožraví ptáci a toxicita diklofenaku

na úrovni Evropské komise proběhlo na konci roku 2014 hodnocení možného vlivu reziduí diklofenaku na mrchožravé ptáky, kterým mohou být mrchožraví ptáci vystaveni při zkrmování poražených, utracených nebo uhynulých zvířat - nebo částí takových zvířat, která byla ošetřena léčivými přípravky s obsahem uvedené látky.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/12/news_detail_002233.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Z tohoto důvodu bychom vás rádi o věci blíže informovali a upozornili na možná rizika spojená se zajišťování krmiva pro dravé ptáky, především pak **pro supy a další mrchožravé ptáky**. Chtěli bychom vás upozornit, že vedlejších produkty živočišného původu (těla a orgány zvířat, nejčastěji vedlejší produkty živočišného původu kategorie 2 a 3) podle předcházející léčby zvířat mohou obsahovat rezidua nesteroidních protizánětlivých látek (NSAIDs), především pak diklofenaku.

Při krmení vedlejšími produkty živočišného původu (těla zvířat, maso a droby), mohou nastat následující případy:

- **zvířata byla léčena diklofenakem**

- V případě, že tato zvířata byla léčena léčivými přípravky obsahujícími diklofenak je třeba kontrolovat, že ptákům jsou zkrmovány pouze takové produkty (celá těla, maso, droby), které pocházejí od zvířat, která byla poražena, utracena nebo která uhynula až po uplynutí ochranné lhůty **. V jiných případech může být v důsledku přítomnosti reziduí diklofenaku ohroženo zdraví či dokonce život ptáků, kterým jsou tkáně se zbytky diklofenaku zkrmovány. O rizicích naleznete více v dalších kapitolách článku.
- Konkrétně v podmínkách ČR jsou veterinární léčivé přípravky na bázi diklofenaku registrovány pro nepotravinové koně. V případě použití v rámci kaskády *** je proto nutné zkontrolovat dodržení tzv. „standardní ochrané lhůty
**
“, která činí minimálně 28 dní.
- Tuto „standardní ochrannou lhůtu**“ 28 dní je potřeba dodržet i v případě, že je veterinární léčivý přípravek na bázi diklofenaku použit při léčbě ***
jiných druhů zvířat, než u cílového druhu „kůň“ a dále v případě, že by u zvířat byly použity humánní léčivé přípravky s obsahem diklofenaku.
- V některých dalších zemích jsou registrované veterinární léčivé přípravky na bázi diklofenaku i pro další cílové druhy zvířat (skot, prasata) – po použití takového přípravku u registrovaných cílových druhů zvířat musí být dodržena registrovaná ochranná lhůta ** – tedy uvedená v příbalové informaci přípravku.

- **zvířata byla léčena přípravky s obsahem jiných nesteroidními protizánětlivými látkami (NSAIDs)**

- Pro mrchožravé ptáky může závažné riziko znamenat nejen použití přípravků na bázi diklofenaku, ale i přípravku na bázi dalších NSAIDs.
- Opatření ve vztahu k použití živočišných produktů se zbytky těchto látek by měla být obdobná, jako v případě léčivých přípravků s obsahem diklofenaku. Vzhledem k nedostatečnosti údajů o toxicitě ostatních NSAIDs pro mrchožravé ptáky je vhodné se řídit principem předběžné opatrnosti.

Důvody hodnocení a citlivé druhy

V 90. letech došlo v jižní Asii k snížení populace supů v důsledku používání diklofenaku k léčbě dobytka v této oblasti. Supové byli vystaveni vlivu látky díky požírání mršin ošetřených zvířat a uhynuli v důsledku selhání ledvin, které diklofenak způsobuje. Dramatické snížení počtu supů, které bylo odhadováno na více než 95% populace, vedlo v roce 2006 jednotlivé vlády k zákazu prodeje veterinárních léčivých přípravků z obsahem diklofenaku v Indii, Nepálu, Pákistánu a Bangladéši s tím, že je třeba vyvíjet bezpečnější alternativy a používat látky, které jsou méně toxické pro mrchožravé ptáky.

V roce 2013 byly ve Španělsku zaregistrovány dva veterinární léčivé přípravky s obsahem diklofenaku, a tak příslušný španělský úřad, ochranářské organizace, veřejnost i politici zaslali Evropské komisi své výhrady k rizikům, která mohou tyto léčivé přípravky představovat pro populace supů a jiných mrchožravých ptáků. Ve Španělsku je evidováno 28000 jedinců a jsou zde povoleny tzv. krmné stanice, kde se mohou za stanovených podmínek chovatelé zbavovat těl zvířat, která jsou nabízena supům. Navíc mají mrchožraví ptáci snadných přístup k tělům zvířat, která uhynula na pastvinách. Ptáci jsou schopni uhynulý kus nalézt do 30 minut.

Komise požádala Výbor pro veterinární léčivé přípravky o posouzení rizika používání veterinárních léčivých přípravků s diklofenakem registrovaných v Unii pro supy a jiné mrchožravé ptáky na území Unie, při čemž se měla zohlednit i evropská pravidla pro vedlejší produkty živočišného původu. Pokud by bylo při hodnocení riziko v této oblasti identifikováno, měly být navrženy akce a opatření, které bude třeba provést, aby bylo riziko účinně zvládnuto.

Hodnocení se zaměřilo na mrchožrouty, kteří se na území EU vyskytují a jsou především s čeledi jestřábovití (Accipitridae) (krahujcovití):

- Supi:
- sup bělohlavý (*Gyps fulvus*),
- sup hnědý (*Aegypius monachus*),
- sup mrchožravý (*Neophron percnopterus*),
- sup holohlavý (*Sarcogyps calvus*)
- orlosup bradatý (*Gypaetus barbatus*).

- Orli (i když jsou výhradně závislý na mršinách, jsou ohroženi a toxicita diklofenaku by mohla přispět k poklesu jejich populací): druhy, jako je například
- orel iberský (španělský, Aldalbertův) (*Aquila adalberti*)
- orel skalní (*Aquila chrysaetos*),
- orel stepní (*Aquila nipalensis*)

- Luňáci (stejně jako orli se nespoléhají pouze na živení mršinami, ale toxicita diklofenaku by mohla ovlivnit jejich populaci):
- luňák červený (*Milvus milvus*)
- luňák hnědý (*Milvus migrans*)

Kromě druhů ptáků z čeledi jestřábovitých, jsou na krmných stanicích (tyto stanice v ČR neexistují, ptáci jsou chování a krmeni v zajetí) často vidět i další druhy, které by mohly být ovlivněny diklofenakem, ty však nebyly v tomto hodnocení rizik zohledněni, protože se předpokládá, že mršiny savců nejsou jejich hlavním zdrojem potravy: káně lesní (*Buteo buteo*), různé druhy vran (
Corvus
spp.) a racků (
Larus
spp.).

Toxicita diklofenaku a příznaky otravy

Mechanismus toxického působení diklofenaku na ptáky spočívá v hromadění kyseliny močové v plazmě, což vede k selhání ledvin (Naidoo a Swan, 2009). Rozdíly v citlivosti mezi druhy mohou záviset na rozdílných biologických poločasech u různých druhů. Skutečně, hodnoty LD_{50}^{*} jsou v případě supů (pro supa bengálského velmi nízké hodnoty 0,225 mg diklofenaku/kg živé hmotnosti) o 1 až 2 řády nižší než u savců, pro ně jsou hlášeny hodnoty LD

50

*

53 až 1500 mg/kg živé hmotnosti (myši, potkani, psi, králíci a morčata).
Mezi známé příznaky intoxikace diklofenakem patří u supů letargie, usednutí, rozčepýřené peří, zavřené oči a neschopnost zvednout hlavu a krk (pokleslá hlava). Přibližně během 12 hodin upadne pták do katatonického stavu a je vysoce dehydratovaný v důsledku selhání ledvin. V případě, že je pták stimulován, pokouší se zvednout hlavou nahoru, ale jakmile podnět skončí, hlava opět poklesne (viz obrázek). Intoxikace diklofenakem u supů způsobuje nekrózu ledvinové tkáně vedoucí ke snížení vylučování kyseliny močové, selhání ledvin a rozvoji viscerální dny, k úhynu dochází během několika dnů po expozici.

Obrázek supa v katatonickém stavu po intoxikaci diklofenakem (Kerri Wolter, zakladatel/ředitel VulPro, Jižní Afrika) :

Přehled získaných hodnot LD_{50}^{*} s odpovídajícími koncentracemi v krmení je uveden v tabulce:

druhové jméno

vědecké jméno

LD	50	(mg/kg ž.hm.)

LC	50	(mg/kg krmení)

sup bengálský

Gyps bengalensis

0,225

1,0

sup bělohlavý

Gyps fulvus

sup africký

Gyps africanus

sup kapský

Gyps coprotheres

kondor krocanovitý

Cathartes aura

> 25

vrána černobílá

Corvus albus

> 10

kur domácí

Gallus gallus

4,1

32,8

holub domácí

Columba livia domestica

15,6

křepelka japonská

Coturnix japonica

> 20

majna obecná

Acridotheres tristis

> 20

Dodržení ochranné lhůty zajistí, že zbytky látky nedosáhnou toxických hodnot:

Pokud se používá diklofenak u prasat a skotu v doporučené dávce po dobu 3 dnů, nalézají se nejvyšší koncentrace residuí diklofenaku v injekčních místech (místech injekčního podání). Hladiny reziduí v tkáních a v místě vpichu klesnou pod 3 µg/kg (0,003 mg/kg) tkáně u prasat za 9 dní a u skotu za 10 dní. Tato měření byla provedena na prasatech s nižší hmotností 60 kg a na skotu s hmotností do 200 kg, místa injekčního podání se nepřekrývala. U veterinárních léčivých přípravků registrovaných v EU je ochranná lhůta** pro maso (včetně vnitřností a tuků) prasat 12 dní a pro maso skotu 15 dní. Pokud se používají léčiva v rámci kaskády (zejména v případech léčby, kdy je třeba zabránit utrpení ošetřovaných zvířat) je třeba dodržovat ochrannou lhůtu pro maso (včetně vnitřností a tuků) minimálně 28 dní.

Vysvětlivky:

[*]**LD50** = takové množství látky, které po podání do organismu (zvířete, pokusného zvířete) způsobí uhynutí 50 % takto ošetřených zvířat

[**]**ochranná lhůta** = doba, která se stanovuje kvůli bezpečnosti člověka jako konzumenta potravin živočišného původu a odpovídá době od posledního podání léčiva zvířeti do doby, kdy lze od léčených potravinových druhů zvířat získávat živočišné produkty určené k výživě člověka. Uplynutím ochranné lhůty je zajištěno, že potraviny neobsahují rezidua farmakologicky účinných látek v množství přesahujícím maximální limity stanovené legislativou.

[***]**léčba v rámci kaskády** = § 3 vyhlášky 344/2008 Sb., o používání, předepisování a výdeji léčivých přípravků při poskytování veterinární péče. Není-li pro účely poskytování veterinární péče k dispozici veterinární léčivý přípravek registrovaný podle § 25 zákona o léčivech (č. 378/2007 Sb.) pro danou indikaci a pro daný druh a kategorii zvířat, včetně medikovaného premixu podávaného ve formě medikovaného krmiva, lze pro ošetření zvířat, která produkují živočišné produkty určené k výživě člověka předepsat, vydat nebo použít, zejména z důvodu zabránění utrpení ošetřovaných zvířat, a to v hospodářství, ve kterém se vyskytne konkrétní případ, výjimečně:

- veterinární léčivý přípravek registrovaný pro jiný druh nebo kategorii zvířat nebo pro jinou indikaci u stejného druhu zvířat,
- registrovaný humánní léčivý přípravek, nebo veterinární léčivý přípravek registrovaný v jiném členském státě, pro stejný nebo jiný druh zvířat, která produkují živočišné produkty určené k výživě člověka,
- hromadně nebo individuálně v lékárně připravený léčivý přípravek
- (veterinární autogenní vakcínu)