

## NOI ALTERNATIVE ÎN TERAPIA ANTIHELMINTICĂ VETERINARĂ NEW ALTERNATIVES IN VETERINARY ANTHELMINTHIC THERAPY

**Prof. univ. dr. Romeo T. Cristina**

Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

Acceptat 01.07.07

**Cuvinte cheie:** uz veterinar, antihelmintice, boluri, sisteme de eliberare programată.  
**Key words:** veterinary use, anthelmintics, boluses, releasing systems.

### Rezumat

Lucrarea are ca scop prezentarea bolurilor antiparazitare, condiționări specifice medicinei veterinare cu importanță în controlul populațiilor nematodelor gastrointestinale, ca alternativă modernă la terapia antihelmintică clasică.

Eliberarea substanțelor active se face pe mai multe căi: prin procesul de difuziune; pompă osmotică, prin eroziunea progresivă sau prin sisteme electronice de eliberare programată.

Bolurile antihelmintice se clasifică în funcție de sistemul de eliberare în:

a) sisteme de eliberare continuă: pentru albendazol (Profril bolus), morantel tartrat (Pratect flex și bolus) ivermectine (Enzec și Alzet – Osmotic – pump, Ivomec SR Bolus), levamisol Cronomintic bolus oxfendazol (Synanthic multidosă bolus) fenbendazol (Panacur Bolus).

b) sisteme de eliberare periodică programată: Bolul electronic (Intra Ruminal Pulse Release Electronic Device) (I.R.P.R.E.D) și Repidose (Autoworm, Oxfendazole Pulsed Release Bolus).

### Abstract

Present paper proposes the presentation of antiparasitic boluses, veterinary use specific conditionings with importance in gastro-intestinal helminth population control, as a modern alternative to the classic anthelmintic therapy.

The active substances are released consecutive to: diffusion, osmotic processes, to progressive erosion, or through electronic programmed devices.

Anthelmintic boluses are classified upon the releasing system in:

a) anthelmintic sustained release systems: for albendazole (Profril bolus), morantel tartrate (Pratect flex and bolus) ivermectines (Enzec and Alzet, Ivomec SR Bolus), levamisole (Chronomintic bolus), oxfendazol (Synanthic multidoses bolus) fenbendazole (Panacur Bolus).

b) anthelmintic programmed periodic release systems: Intra Ruminal Pulse Release Electronic Device (I.R.P.R.E.D) and Repidose (Autoworm, Oxfendazole Pulsed Release Bolus).

În terapia antihelmintică, macrolidele și benzimidazolicele s-au dovedit a fi medicamente sigure, eficiente, dar datorită utilizării nejudicioase și extensive tot mai frecvent este semnalat fenomenul de rezistență.

Pe măsură ce fenomenul a luat amploare, producătorii s-au gândit la noi soluții pentru combaterea acestui neajuns. Dintre acestea s-au evidențiat pregnant două direcții.

Una din propunerile lor a fost asocierea substanțelor active de antihelmintice alegându-se combinațiile cele mai potrivite în combaterea fenomenului și în întreruperea ciclului pășune - animal - pășune (acolo unde este cazul).

O altă alternativă, revoluționară în lupta antihelmintică, a fost introducerea dispozitivelor cu eliberare lentă și secvențială (bolurile intraruminale).

Față de tratamentele aplicate în mod regulat, de o manieră strategică, dar cu eficacitate scăzută asupra poluării pășunilor, noile produse din această categorie au permis un control mult mai bun al parazitismului pe pășune.

Totuși este de reținut că durata de activitate a unui bol intraruminal este mai scurtă decât sezonul de pășunat, animalele tratate în acest mod riscând expunerii la infestații parazitare la finele acestuia (situații ce ar putea antrena pierderi economice importante).

Aceste moduri de terapie sunt avansate și reprezintă o alternativă în practică, (având în vedere că vaccinurile antihelmintice nu au apărut încă pe scară largă).

Până acum se cunosc doar produsele *Dictol Bovilis*® și, produse de firma Intervet).

## 1. Combinațiile de antihelmintice

În ideea de a crește spectrul de activitate a unui produs în ultima vreme tendința este de a asocia numeroase combinații de medicamente.

Aceste asocieri sunt de obicei de tip sinergic sau de potențare a efectelor fiind complementare ca activitate și spectru.

Asocierile vor respecta toți factorii vizați în strategia de control a bolii (vârsta animalelor, evoluția, ciclul evolutiv al paraziților, dozaj etc.). de exemplu un tratament antinematoda - anticestoda la un câțel sugăr ar fi fără rost deoarece acesta încă nu „adăpostește” cestode.

Atunci când se face tratamentul de toamnă la rumegătoare pentru nematode și trematode, asocierile vor avea în vedere și

combaterea nematodelor inhibate și a trematodelor imature.

În acest caz se vor asocia cu succes fasciolicide cu nematodicide, la care adesea li se mai adaugă și suplimente de microelemente adesea deficitare în dieta animalelor (cum ar fi cobaltul sau seleniul).

La câine și pisică, parazitismul cu cestode este adesea asociat cu nematodele, de aceea și asocierile împotivă vor avea eficiența dorită în dehelmintizarea animalelor.

Levamisolul poate fi asociat cu toxozii de *Clostridium spp.*, combinând într-o singură administrare o vaccinare și o dehelmintizare.

În tabelul 1 sunt redată cele mai cunoscute asocieri antihelmintice a.u.v.

Tabelul 1  
Table1

### Combinații uzuale de antihelmintice Uzual anthelmintic combinations

Combinația Combination	Activitatea cunoscută Known activity	Specia țintă Target specia
Ivermectină+Clorsulon	Nematode, trematode adulte	Rumegătoare
Tiabendazol+Rafoxanid	Nematode, trematode adulte	Rumegătoare
Tetramisol+Bitionol	Nematode, trematode adulte	Rumegătoare
Tiofanat+Brotianid	Nematode, trematode adulte	Oaie
Levamisol+Oxiclozanid+Co+Se	Nematode, trematode adulte, deficiența în microelemente	Rumegătoare
Oxibendazol+Rafoxanid	Nematode, trematode adulte, deficiența în microelemente	Rumegătoare
Albendazol+Co	Nematode, trematode adulte, deficiența în microelemente	Rumegătoare
Fenbendazol+Co+Se	Nematode, deficiența în microelemente	Rumegătoare
Febantel+Co+Se	Nematode, deficiența în microelemente	Rumegătoare
Febantel+Co+Se+Co	Nematode, deficiența în microelemente	Rumegătoare
Levamisol+Vaccin anticlostridian	Nematode, Clostridia	Oaie
Morantel+Dietilcarbamazina	Nematode, inclusiv formele pulmonare	Rumegătoare
Mebendazol+Triclorfon	Nematode,	Cal
Febantel+Triclorfon	Nematode,	Cal
Febantel+Triclorfon+Piperazina	Nematode, inclusiv Ascaris	Cal
Tiofanat+Piperazina	Nematode,	Porc
Pirantel+Oxantel	Nematode, inclusiv Ancylostoma	Câine
Febantel+Praziquantel	Nematode, Cestode	Câine
Pirantel+Epsiprantel	Nematode, Cestode	Câine
Toluen+Diclorofen	Nematode, Cestode	Câine
Thenium+Piperazina (sinergism)	Nematode	Câine

Există și alte antihelmintice în uz, (unele în terapia umană, altele cu toxicitate mare sau spectru prea îngust, care nu au fost tratate)(tabelul 2.)

Tabel 2  
Table 2

Activitatea consacrată Consecrate activity	Substanța activă Active substance	
Trematode adulte hepatice (rumegătoare)	Bitional	
	Bromophenophos	
	Bromoxanid	
	Brotianid	
	Tetraclorura de carbon	
	Clixoxid	
	Diclorofenol	
	Hexaclorețan	
	Menichlofolan	
	Metrifonat	
	Resorantel	
	Tribromsalocilanilida	
	Nematode (rumegătoare)	Bephenium
		Methitidina
Coumaphos		
Nematode (cabaline și animale de companie)	Fenclorphos	
	Fosfirat	
Nematode (câini și pisici)	Naftalophos	
	Amidatel	
Nematode ( <i>Trichuris</i> )	Butamisol	
	Diphetarsona	
Nematode și cestode (câini și pisici)	Dithiazanina	
	Vincophos	
Nematode ( <i>Ancylostoma</i> )	Nidanthel	
	Ticarbodina	
Cestode (câini și pisici)	Uredophos	
	Tiacetarsamida	
	Arecolina	
	Paromomicina	

## 2. Bolurile intraruminale

Incidența economică mare a afecțiunilor parazitare în creșterea animalelor a incitat specialiștii din industria medicamentului veterinar la a căuta forme medicamentoase adaptate la efective mari care să fie ușor de administrat și care să asigure o acțiune prelungită. În această categorie recent apărute sunt bolurile de medicamente antiparazitare destinate rumegătoarelor (figura 1).



Fig. Prezentarea unor condiționări antihelmintice intraruminale

Sursa: [www.pharmtox.free.fr](http://www.pharmtox.free.fr)

Eliberarea substanțelor active în această situație se face pe mai multe căi:

- prin procesul de difuziune;
- difuziune prin pompă osmotică
- prin eroziunea progresivă;
- prin sisteme electronice de eliberare (eliberarea aceasta fiind: continuă sau periodică-programată).

Administrările de antiparazitare sub alte forme, pot avea rezultate fluctuante la speciile rumegătoare (datorită reflexului de închidere a gutierei esofagiene).

Eficacitatea poate fi restabilită și chiar mărită prin administrarea directă în rumen a bolurilor.

Un inconvenient major al terapiei antiparazitare este perioada scurtă de acțiune. Această situație va permite reinfestarea rapidă a animalelor care se află la pășunat și deci, continuarea reciclajului pășune – animal -pășune.

### 2.1. Sistemele de eliberare continuă

#### a. Sistemul de eliberare continuă pentru albendazol (ABZ)

### Proftril bolus (Smith Kline)

Este construit în ideea procesului de difuziune în mod continuu în rumenul oilor sau a vacilor a unor doze mici, dar continue de ABZ (figura 2).

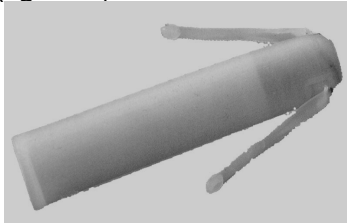


Fig. 2. Bol Proftril (Smith Kline)

Aspectul este cilindric 9/1,6cm pt. ovine; 1,25/3,5cm pt. bovine, greutatea lor fiind de 18g pentru ovine și 86g pt. bovine.

Ele sunt prevăzute la o extremitate cu două aripi ce previn regurgitarea și tranzitul digestiv, la cealaltă extremitate existând un opercul având un orificiu circular prin care după solubilizarea comprimatelor de ABZ conținute în fluidul ruminal vor asigura timp de 90 de zile aproximativ 1mg de ABZ/kgcorp. Studiile au demonstrat o scădere a eliminării ouălor în mediu într-o proporție de 65-85%, comparativ cu matorul tratat tradițional cu soluții de ABZ.

O condiționare tot pe bază de albendazol este Valbazen bolus produs de către Homeovet (figura 3).



Fig. 3. Bolus Valbazen (Homeovet)

Sursa: [www.homeovet.de/image](http://www.homeovet.de/image)

### b. Sistemul de eliberare continuă pentru morantel tartrat (MT)

#### Paratect (Pfizer)

A fost primul bolus cu eliberare continuă și conține morantel tartrat.

Bolusul constă dintr-un difuzor sub forma unui cilindru de oțel inoxidabil (8,7/2,6) cu greutatea de 130 g, (22,7 g substanță activă/bol sau 11,8 /bol flex) care are prevăzut la ambele extremități o membrană semipermeabilă constituită dintr-un ester de polietilenglicol și de metafosfat sodic cu

grosime de 2 mm, inserate la tub prin inele de aluminiu (fig. 4).



Fig. 4. Bolus Paratect Flex. (Pfizer)

Părțile metalice sunt îmbrăcate într-o membrană albă de poliolefină cu scopul de a elimina eventuala iritație a mucoasei ruminale.

Administrarea acestui bolus se face cu ajutorul unui aruncător de boluri special (figura 5).

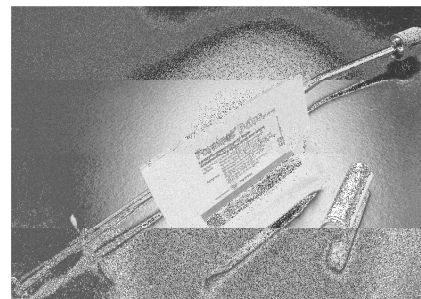


Fig. 5. Aruncător pentru boluri și bol Paratect

Dizolvarea lentă progresivă a morantelului va asigura protecție animalului între 60 și 80 de zile.

### c. Sistemul de eliberare continuă a ivermectinelor

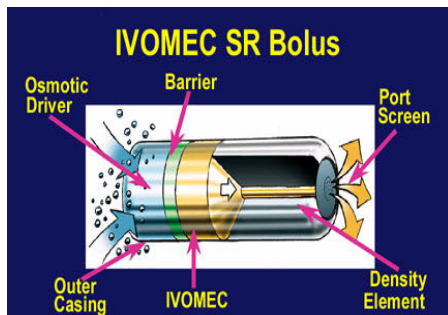
#### Ivomec SR Bolus (Merial)

Este unul din ultimele sisteme de eliberare a antihelminticelor apărut pe piață (figura 6).

Este un difuzor osmotic care conține: ivermectină 1,720g, butilhidroxitoluen (BHT) 2mg, dioxid de titan 0,120g, element de densitate în fier 95g și excipient, care funcționează după schema prezentată în figura 7.



Fig. 6. Ivomec SR Bolus (Merial)



**Fig. 7. Ivmec SR Bolus (Merial)**

<http://cal.vet.upenn.edu/merial/anthelmintics>

(courtesy of Jorge Guerrero, Merial Inc.)

Este un sistem nou de difuzare, constituit dintr-un rezervor care conține soluție micelară de ivomec și o veziculă permeabilă la apă în care se află o soluție foarte concentrată (de osmolaritate mare) sub presiune (pompa).

Bolul asigură o doză de 12 mg ivermectină/zi, timp de 135 de zile, fiind indicat în tratamentul preventiv și curativ al nematodozelor, păduchilor și căpușelor la bovine.

Ambele (rezervorul și vezicula) sunt închise într-un cilindru metalic, comunicarea cilindrului la exterior fiind făcută printr-un por.

Pătrunderea apei în pompă (vezicula) prin permeabilitate va mări volumul acesteia având ca urmare compresia asupra rezervorului de ivomec care va elibera astfel în mediul ruminal (prin por) substanța activă.

Dozele eliberate sunt determinate de concentrația soluției din veziculă.

Studiile au arătat că dozele eliberate pe durata a 40 de zile au fost cuprinse între 3,2-16,6-24,4 și 33,7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{zi}$ , ceea ce corespunde unor concentrații plasmatice de 5, 9, 12, respectiv 17 mg/ml (dispozitivul studiat având o densitate de 2,7g/ml).

Acest studiu a avut în vedere și eliminarea formelor ectoparazite, dând și aici rezultate satisfăcătoare.

Deși acest sistem nu se află pe piața românească sistemele de eliberare continuă pentru ivermectine sunt de viitor, și au în plus avantajul combaterii ectoparaziților.

#### **d. Sistemul de eliberare continuă pentru levamisol (LEV)**

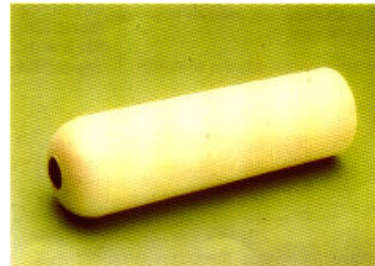
##### **Cronomintic bolus (Virbac)**

Este tot un difuzor, acest bol cilindric (cu peretele constituit din polimeri) asigură

difuziunea continuă a levamisolului încorporat în masa sa (figura 8).

Concentrația antihelminticului este în raport cu cantitatea de antiparazitar eliberată zilnic și cu durata tratamentului dorit.

Acest sistem se recomandă a fi administrat cu cinci săptămâni înaintea apariției perioadei bronșitelor verminoase, animalele purtătoare de boluri ne mai necesitând intervenții terapeutice în cursul sezonului de pășunat.



**Fig. 8. Chronomintic bolus (Virbac)**

Sursa [www.noahcompendium.co.uk](http://www.noahcompendium.co.uk)

#### **e. Sistemul de eliberare continuă pt. oxfendazol (OFZ)**

##### **Synanthic multi-bolus (Pitman Moore)**

Se aseamănă în principiu cu sistemul Proftril (ABZ), el asigurând OFZ 0,25-0,50 mg /kgc. pentru 40 de zile (figura 9).



**Fig. 9. Synanthic multidose bolus (Pitman Moore)**

După administrarea a două boluri la interval de 40 de zile efectul a durat până la 114zile după administrare. Folosirea acestor boluri a fost net favorabilă administrării orale (drench) cu același produs (sporul mediu zilnic fiind cu 50-70% mai mare).

#### f. Sistemul de eliberare continuă pentru fenbendazol (FBZ)

##### Panacur Bolus (Intervet)

Este unul din cele mai cunoscute și utilizate boluri în terapia antihelmintică la rumegătoare. Un bol conține fenbendazol 12g și excipient. (figura 10).



Fig. 10. Panacur Bolus (Intervet)

Sursa: [www.intervet.de](http://www.intervet.de)

Asigură o doză de 0,2-0,4mg/kgc/zi și este activ timp de 140 zile după administrare.

Este eficient în prevenția și terapia infestațiilor cu nematode la bovine.

#### 2.2. Sistemele de eliberare periodică programată

Sunt cele mai noi realizări în acest domeniu de vârf al tehnicii farmaceutice, ele fiind reprezentate până acum de:

- Bolul electronic și
- Sistemul Repidose (Autoworm).

Folosirea sistemelor de eliberare periodică și-a arătat superioritatea prin scăderea drastică a valorilor coproscoپیilor prin creșterile spectaculoase ale sporului în greutate, eliminând eventualele subdozări ce ar putea duce la fenomenul rezistenței la antihelmintice.

##### a. Bolul electronic, Intra Ruminant Pulse Release Electronic Device (IRPRED)

Este un sistem electronic de eliberare a albendazolului.

Este un dispozitiv cilindric (12/2,5cm) cu înveliș exterior nedegradabil din polipropilen de magneziu, un microcircuit electronic și trei compartimente, fiecare prevăzut cu câte un opercul termolabil (un compus organic), câte o microrezistență (amorsă) și 2 microelectrozi situați la baza celor 3 compartimente.

Fiecare compartiment conține câte 2g de ABZ. În contact cu mediul ruminal se va închide circuitul dintre electrozi și grație microcircuitului electronic (care este un oscilator pe bază de cuarț) care se comportă ca un orologiu se vor încălzi treptat la 31, 62 și 93 de zile cele 3 microrezistențe aplicate fiecare pe câte un compartiment al bolului.

Prin degradarea microrezistențelor se vor elibera brusc câte 3ml de amestec gazos (NO<sub>2</sub> sau CO<sub>2</sub>) care vor expulza operculul termolabil punându-se astfel în libertate ABZ.

Astfel se va asigura 5-7,5-10-15 mg /kgcorp în funcție de greutatea animalului (150,200,300 sau 400 kg).

##### b. Sistemul Repidose - Autoworm (Oxfendazole Pulse Release Bolus)

Acest sistem se bazează pe principiul eroziunii progresive și este reprezentat de un cilindru 19/2,5cm de 130g) constituit dintr-o tijă de magneziu parcursă pe toată lungimea sa de un inel de oțel împărțit în cinci compartimente circulare din clorură de polivinil, fiecare compartiment conținând câte 750mg OFZ. (fig. 11).



Fig.11. Bolul Autoworm

Sursa: [www.farmrite.co.uk/images/products](http://www.farmrite.co.uk/images/products)

Principiul de funcționare a bolului, schematizat în figura 12, se bazează pe

efectul pilei de electroeroziune dintre sucumul ruminal și axa de magneziu, care după 3 săptămâni de contact va deschide primul din cele cinci opercule, permițând astfel accesul substanței active în rumen.

Eroziunea va continua până în maximum ziua a 124-a (operculele deschizându-se la un interval mediu de 23,5 zile).

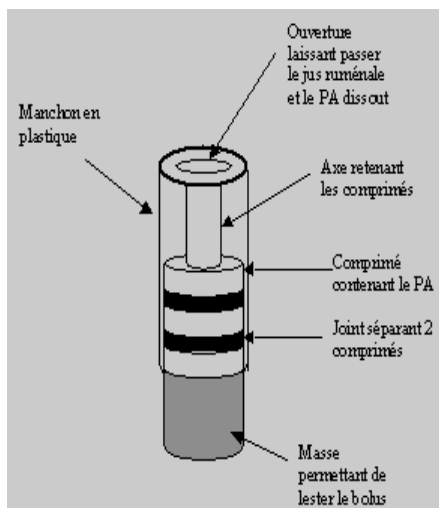


Fig. 12. Schema bolului Autoworm (în original)

Sursa: [www.pharmtox.free.fr](http://www.pharmtox.free.fr)

Eficacitatea acestui tratament a fost netă, produsul determinând scăderea parazitismului gastrointestinal (95% față de *Ostertagia* și *Cooperia*), sporul în greutate fiind remarcabil.

#### BIBLIOGRAFIE

1. **Cristina R.T., I. Oprescu, Eugenia Dumitrescu** Anthelmintic release devices in animals. *Timișoara Medical Journal*. T.M.J. Vol. 55, Supp. 5, p. 273-275.
2. **Cristina R.T. (2006)**. Introducere în farmacologia și terapia veterinară. Ed. Solness, Timișoara,
3. **Cristina R.T. (2007)**. Biotehnologii farmaceutice și industrializarea medicamentului de uz veterinar. Ed. Impact-media, Timișoara.

#### Web sites

4. <http://cal.vet.upenn.edu/merial/anthelmintics> (courtesy of Jorge Guerrero, Merial Inc.)
5. [www.pharmtox.free.fr](http://www.pharmtox.free.fr)
6. [www.homeovet.de/image](http://www.homeovet.de/image)
7. [www.noahcompendium.co.uk](http://www.noahcompendium.co.uk)
8. <http://cal.vet.upenn.edu/merial/anthelmintics>