

# Medicamentul Veterinar

Veterinary Drug

Revista Asociației Naționale a Fabricanților de Produse de Uz Veterinar

2/2007



# Medicamentul Veterinar

Veterinary Drug

VETERINARY DRUG ©2007

Revista Asociației Naționale a Fabricanților de Produse de Uz Veterinar

## Colegiul de redacție

Fondat MMVII  
**Dr. PAUL SORIN STĂNESCU**

### Președinte, Editor șef

Prof. Dr. Romeo – Teodor CRISTINA, F.M.V. Timișoara

### Membri de onoare:

Academician Victor Voicu

*Președinte Societatea Română de Farmacologie, Terapeutică și Toxicologie Clinică*

Prof. Dr. Med. Vet. Alexandru T. Bogdan

*Membu corespondent al Academiei Române; Membru de onoare ASAS*

### Membri:

Dr. ANDREȘESCU Maria -Magdalena

A.N.S.V.S.A. București

Prof. Dr. BĂRȚOIU Alin

F.M.V. București

Ing. chim. CPIII. BURGHELEA Victorița

S.N. I. Pasteur S.A.

Sef lucr. Dr. CERNEA Mihai

F.M.V. Cluj Napoca

Dr. CHIURCIU Viorica

S.C. Romvac Co.S.A. București

Prof. Dr. CRIVINEANU Maria

F.M.V. București

Prof. Dr. DECUN Mihai

F.M.V. Timișoara

Dr. DUICU Cristian

S.N. I. Pasteur S.A.

Dr. ENACHE Traian

A.N.S.V.S.A. București

Dr. MUȘAN Ileana

I.C.P.B.M.U.V. București

Dr. PARASCHIV Gheorghe

S.C. Cridafarm SRL Oltenița

Dr. ROMAN Gheorghe

S.C. Delos Impex SRL București

Dr. Chim. CPII. SERDARU Maria

S.N. I. Pasteur S.A.

Prof. Dr. SOLCAN Gheorghe

F.M.V. Iași

Prof. Dr. TRIF Alexandra

F.M.V. Timișoara

### Secretar redacție:

Prof. Dr. Valer TEUȘDEA

F.M.V. București,

Președinte executiv ANFPUVR

### Secretariat științific regional:

Ardeal – Banat

Moldova – Muntenia

1. Prof. Dr. Romeo T. Cristina

1. Prof. Dr. Alin Bârțoiu

2. Prof. Dr. Mihai Decun

2. Prof. Dr. Maria Crivineanu

3. Prof. Dr. Alexandra Trif

3. Prof. Dr. Valer Teușdea

ISSN .....

*Medicamentul veterinar / Veterinary Drug este Revista Asociației Naționale a Fabricanților de Produse de Uz Veterinar din Romania. Idee, tehnoredactare & layout, Prof. Univ. Dr. Romeo Teodor Cristina, FMV Timișoara*



## Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug, un eveniment editorial de excepție

Academician Victor Voicu

Apărută sub bune auspicii, cea mai nouă publicație de profil din țară, Revista **Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug**, revista Asociației Naționale a Fabricanților de Produse de Uz Veterinar din România, poate fi considerată cu siguranță un eveniment important al lumii științifice medicale din țara noastră.

Apariția unei reviste dedicate analizării medicamentului veterinar, al industriei medicamentului de uz veterinar, cu toate aspectele conexe, farmacologice, toxicologice, terapeutice, legislative, de marketing și nu numai, este rodul unei munci susținute a unui colectiv redacțional format din personalități cunoscute în lumea științifică medicală românească, de la cadre didactice ale facultăților de profil medical veterinar din România, dar și aparținând unor instituții strategice legate strâns de fenomenul medicamentului veterinar autohton.

Amintesc aici pe inimoșii promotori, Dr. Paul Sorin Stănescu, ca membru fondator al publicației, Prof. Univ. Valer Teușdea, Președintele executiv al Asociației Naționale a Fabricanților de Produse de Uz Veterinar și nu în ultimul rând pe mai tânărul meu coleg, Prof. Univ. Dr. Romeo Teodor Cristina, titularul disciplinelor de Farmacologie și Farmacie veterinară de la F.M.V. Timișoara, directorul editorial al revistei.

Bine structurată, valoroasă ca informație, bine redactată, cu o excelentă ergonomie a spațiului, publicația aduce informație necesară, de calitate, adusă la zi, publicația dorindu-se un promotor al valorilor adevărate din domeniului științelor farmaceutice veterinare. Revista este necesară, și binevenită, ea propunându-și să devină un forum al ideilor, să-și aducă aportul la dezvoltarea și promovarea științelor medicale veterinare și implicit la dezvoltarea Medicinii, care este numai una!



## 2007, Anul provocărilor

Prof. Univ. Dr. Romeo T. Cristina

Pentru mine anul 2007 a fost unul complex, bogat în evenimente, anul care mi-a solicitat mintea, ambiția, puterea de luptă, dar și inima, pentru mine 2007 a fost un an bogat!

Și toate acestea și pentru că a apărut Revista Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug, ideea unui om inimos, ambițios, un caracter adevărat, în persoana Domului Prof. Univ. Dr. **Valer Teușdea**, care într-un timp relativ scurt a reușit să coaguleze într-un colectiv redacțional armonios, numeroase nume de prestigiu din aproape toate domeniile profesiei noastre .

Ce ne dorim noi? Dorim să dezvoltăm calitativ și pe mai departe conceptul de Medicament Veterinar Românesc, unde persoane competente să poată aduce la cunoștința publicului interesat informații valoroase din acest minunat domeniu al științelor medicale veterinare.

Odată cu aderarea României la UE, domeniile medicamentului veterinar sunt supuse unor provocări majore, necunoscute până acum, care solicită competență, alinierea la exigențe, multă muncă și nu în ultimul rând patriotism, altfel industria indigenă a medicamentului este într-un mare pericol, acela al dispariției ei! Privind cu optimism consider că puterea noastră stă în noi și în acțiunile noastre și că acest scenariu funest nu se va împlini niciodată.

Fiind la moment de bilanț, doresc să urez, secretariatului științific și colectivului redacțional al Revistei, multă putere de muncă, și la mai multe ediții. Mă înclin cu mulțumiri și respect în fața fondatorului revistei, Dr. Paul Sorin Stănescu, care sprijină fără rezerve toate eforturile noastre.

Mulțumiri tuturor autorilor care au avut bunăvoința de a colabora, prin trimiterea unor materiale interesante, dar și cititorilor acestor, lecturi atractive și instructive, sănătate, un an nou plin de bucurii profesionale și de fericire personală!



## ASOCIAȚIA, ÎNTRE REALIZĂRI ȘI NEÎMPLINIRI<sup>1</sup>

Prof. univ. dr. Valer Teușdea

Acum, la sfârșit de an, privind cu introspecție activitatea Asociației Naționale a Fabricanților de Produse de uz Veterinar, avem satisfacția lucrului început, și, în bună parte terminat.

Deși un an foarte complicat, cu multe provocări și situații dificile, Asociația se poate mândri cu multe realizări notabile, care consolidează poziția noastră ca unica organizație cu caracter național, serioasă, cu obiective și deziderate punctuale în promovarea medicamentului veterinar indigen. Cu siguranță, gustul amar al unor nerealizări ne motivează și ne va da tăria să continuăm și în noul an.

**a.** Dintre realizările deosebite amintim:

- Stabilirea unor relații de parteneriat, relative corecte între Asociația Națională a Fabricanților de Produse de uz Veterinar și Direcția de Control și Coordonare a Activității Farmaceutice Veterinare, ca autoritate competentă în domeniu, pe care cale mulțumim d-nei Director dr. Maria Magdalena Andreșescu, Dr. Traian Enache, Dr. Rodica Morcov și Consilier juridic Daniela Serban.
- Îmbunătățirea relațiilor cu I.C.P.B.M.U.V. Deși mai sunt multe de corectat, pentru progresele înregistrate mulțumim conducerii Institutului, așteptând în continuare acțiuni care să reducă eforturile financiare inutile și nejustificate ale fabricanților.
- Recunoașterea Asociației Naționale a Fabricanților de Produse de uz Veterinar ca partener credibil de dialog în domeniu

de către Direcția de Coordonare și Control a Activității Farmaceutice Veterinare fiind solicitată la elaborarea unor acte normative de bază așa cum sunt Codul produselor medicinale veterinare și tarifele pentru analize și evaluare de dosare etc. sau stabilirea poziției României în relațiile cu organismele U.E.

- Obținerea pe baza unei ample documentații a aprobării timpilor de așteptare pentru toate substanțele active folosite de membrii Asociației Naționale a Fabricanților de Produse de uz Veterinar în fabricarea de produse medicinale de uz veterinar. Timpii de așteptare au fost transmiși membrilor asociației cu adresa nr. 64 din 01.05.2007.

- Afilieră la U.G.I.R.-1903 din data de 28.02.2007 și obținerea statutului de membru în comisiile de dialog social pe lângă M.A.P.D.R. și M.E.C.

- Traducerea a circa 1.000 pagini din actele normative ale U.E. respectiv Ghidul privind aplicarea principiilor de farmacovigilență pentru produsele medicinale de uz veterinar; Ghidul pentru solicitantii autorizațiilor de comercializare a produselor de uz veterinar; Ghidul privind aplicarea principiilor de farmacovigilență pentru industria produselor medicinale de uz veterinar; Ghid de bună practică de fabricație pentru medicamente și produse de uz veterinar. Materialele menționate au fost transmise pe suport electronic, atât autorității centrale competente, cât și membrilor A.N.F.P.V.

- Elaborarea unui support de curs, aprobat de D.C.C.A.F.V. pentru specialiștii din cadrul Asociației.

- Responsabilizarea Comitetului Produselor medicinale de uz veterinar față de problemele ridicate de integrarea în U.E., necorespunzător negociată în 2003, de către Ministerul Industriei și A.N.S.V., producătorilor autohtoni.

- Din păcate, Norma sanitară veterinară privind "Codul produselor medicinale veterinare" aprobată prin Ordinul A.S.V.S.A. nr.187/31.10.2007 nu cuprinde la art.13 al.1, al.5 pct.b, art.47 al.2, art.57 al.2, art.59 al.4, art.62 al.6, art.89 al.4, prevederile în forma negociată și acceptată de Direcția de Control și Coordonare a Activității Farmaceutice Veterinare.

**b.** Dintre acțiunile Asociației, menite să sprijine membrii acesteia, menționăm :

- Informarea Directorului general adjunct al DG Sanco despre discriminarea fabricanților

<sup>1</sup> Activitatea Asociației Naționale a Fabricanților de Produse de uz Veterinar în perioada 01.02. - 31.10.2007 s-a desfășurat în conformitate cu prevederile Programului de activitate pe 2007, aprobat de către Adunarea Generală a Acționarilor în ședința sa din 31.02.2007 și cu necesitățile curente ale acesteia.

români de vaccin antipestos porcîn în Programul de eradicare a PPC în România.

- Notificarea A.N.S.V.S.A. pentru adoptarea unei strategii adecvate pentru controlul bolii de Newcastle.
- Notificarea A.N.S.V.S.A. prin adresa 123/02.11.2007 pentru nerespectarea conținutului convenit a articolelor menționate anterior.
- Solicitarea definitivării Programului acțiunilor de supraveghere, profilaxie și combatere a bolilor la animale, a celor transmisibile de la animale la om, protecția animalelor și protecția mediului pentru anul 2008 până la 30 septembrie 2007, pentru a putea organiza licitații transparente pentru asigurarea bazei materiale pentru realizarea Programului.
- Solicitarea repetată a scoaterii din Programul acțiunilor de supraveghere, profilaxie și combatere a bolilor la animale, a celor transmisibile de la animale la om, protecția animalelor și protecția mediului pentru anul 2008 a secțiunii XI referitoare la supravegherea sanitară veterinară a unităților care produc, depozitează și comercializează produse medicinale a.u.v.
- Solicitarea aprobării unui Plan de acțiuni pentru actualizarea dosarelor produselor medicinale de uz veterinar pe baza cărora au fost eliberate certificate de comercializare / autorizației de comercializare.
- Solicitarea stabilirii listelor de experți și a laboratoarelor recunoscute de A.N.S.V.S.A.
- Solicitarea pentru stabilirea organismului care validează tehnologiile de producție.
- Solicitarea precizării modului de înregistrare și circulație a suplimentelor nutritive și a seturilor de diagnostic.
- Solicitarea de precizare a modului în care se face eliberarea autorizațiilor de fabricație și de comercializare.
- Solicitarea pentru încheierea unui protocol de colaborare între Asociația Națională a Fabricanților de Produse de uz Veterinar și A.N.S.V.S.A.

**c.** Dintre alte acțiuni desfășurate de către membrii asociației demne de remarcat sunt:

- numeroasele adrese oficiale trimise (122) către diversele instituții.
- Intervențiile (scrise și verbale) la I.F.A.H. pentru aderare.

- Elaborarea documentației necesare pentru înființarea Asociației Naționale a Distribuitorilor de Produse de uz Veterinar din România și depunerea acesteia la Judecătoria cu nr. 9130/303 din data de 01.11.2007, termen de judecată 07.11.2007.

- Întreprinderea a numeroase demersuri la A.N.S.V.S.A. pentru a fi parte la înființarea Platformei Naționale de Consens privind Alternativele 3R în domeniul experiențelor pe animale. Acțiunile noastre au rămas, din păcate, fără ecou din cauza obtuzității și necunoașterii domeniului de către așa-zii specialiști din A.N.S.V.S.A.

- Completarea unor chestionare solicitate la nivelul Comitetului Farmaceutic Veterinar, E.M.E.A., U.G.I.R. și A.N.S.V.S.A.

- Editarea primului număr al Revistei Medicamentul Veterinar – foarte bine primită în rețeaua sanitară veterinară.

- Atragerea de noi membri<sup>2</sup>.

În acest context arătăm că Asociația are și un membru de onoare în persoana d-lui Prof. univ. dr. Romeo Teodor Cristina de la F.M.V. Timișoara, un specialist recunoscut în domeniu, Președintele Colegiului de redacție al Revistei Medicamentul veterinar și consilier științific al Asociației.

- Participarea la un număr de 15 runde de negociere cu autoritatea competentă, din care 12 runde au avut loc la sediul I.C.P.B.M.U.V, iar 3 la sediul A.N.S.V.S.A.

**d.** Dintre nerealizări amintim:

- Neparticiparea la nici o reuniune internațională de profil de la Londra, Varșovia etc., din lipsa resurselor;

- Neelaborarea strategiei de dezvoltare a industriei de produse de uz veterinar până în 2010 și apoi 2015,

- Neabordarea Ministerului Industriei Comerțului pentru promovarea intereselor membrilor Asociației.

<sup>2</sup> în acest sens se menționează că la 30 octombrie 2007 numărul membrilor asociației este de 14 din 16 fabricanți autorizați sanitar-veterinar de A.N.S.V.S.A. De la adunarea generală de la 31.01.2007 au mai aderat la Asociație: SC Crida Pharm SRL, SC Vetorex SRL, SC Microbiovet SRL și SC Andor Int.SRL. Nu au răspuns favorabil SC Biotehnos și Institutul de Biologie și Nutriție Animală. În general, cu unele excepții, membri asociației au plătit ritmic cotizația, nefiind necesară nici o intervenție statutară.

Doi membri asociației nu au plătit cotizația: S.C. Microbiovet, care nu a avut activitate în 2006 și S.C. Andor Int.SRL, care nu ne-a transmis valoarea producției pe 2006 pentru a-i putea calcula cuantumul cotizației.

S-a contactat, de asemenea, SC Vim Spectrum SRL, care s-a arătat interesată, dar nu a trimis cererea de adeziune, iar SC meduman Vișeu de Sus, care nu s-a arătat interesată.

## BIODISPONIBILITATEA TERAPEUTICĂ A ANTIBIOTICELOR ȘI IMPLICAȚIILE MEDICO LEGALE VETERINARE ALE ACCIDENTELOR PROVOCATE DE MEDICATIA ANTIINFECȚIOASĂ

### ANTIBIOTICS' THERAPEUTIC BIODISPONIBILITY AND ACCIDENTS' MEDICO-LEGAL IMPLICATIONS DUE TO ANTINFECTIOUS MEDICATION

Dr. Traian Enache

A.N.S.V.S.A. București

#### Rezumat

Lucrarea face o rememorare de ordin practic a principalilor parametri ai biodisponibilității terapeutice la substanțele de uz veterinar prezentând numeroase exemple din practica curentă veterinară spre buna înțelegere a conceptului.

#### Abstract

The paper wants to make a practical rememoration of the main parameters of therapeutic biodisponibility to the veterinary use substances presenting numerous examples from current veterinary practice trough the best concept's understanding

**Biodisponibilitatea terapeutică** a oricărei substanțe medicamentoase, se referă la cantitatea de substanță activă care, din doza administrată, ajunge nemodificată în circulația generală, precum și la viteza cu care are loc acest proces.

Între cantitatea și viteza de absorbție a substanței administrate în scop terapeutic și efectul biologic obținut, există o corelație directă care permite evaluarea biodisponibilității în scopul aplicării unei terapii antiinfecțioase raționale.

Evaluarea biodisponibilității medicației antiinfecțioase, are implicații directe în controlul de calitate al medicamentelor și permite stabilirea atât a bioechivalenței, cât și a neechivalenței biodisponibilității tuturor loturilor unui produs farmaceutic, precum și în stabilirea eventualei bioechivalențe a unor produse farmaceutice diferite care conțin aceeași doză de substanță activă dar care sunt formulate diferit.

Corelarea biodisponibilității cu eficiența clinică a unui antibiotic se poate realiza prin evaluarea răspunsului terapeutic pe baza efectului doză - răspuns.

Aprecierea corectă a biodisponibilității este deosebit de importantă în stabilirea corectă a dozelor de antibiotic în cazul administrării repetate.

La începutul erei antibioticelor când se folosea aproape în exclusivitate Penicilina, se credea că antibioticele sunt lipsite de efecte nocive pentru organism dar,

pe măsura apariției și folosirii unor noi substanțe cu activitate antimicrobiană, acest punct de vedere s-a schimbat radical.

Mărirea dozelor de antibiotice impusă ca o necesitate acută în lupta împotriva tulpinilor microbiene devenite rezistente, pe de o parte, și prelungirea duratei tratamentului, pe de altă parte, au produs efecte adverse dintre cele mai diferite.

Pe lângă avantejele imense pe care antibioticele le-au oferit omenirii, extinderea utilizării lor și în alte domenii decât cele strict medicale, ca și folosirea lor fără discernământ în anumite stări morbide, au dus la reducerea eficacității multor antibiotice după o utilizare mai îndelungată.

Acțiunile adverse ale antibioticelor sunt legate, printre altele, de iritația la locul de administrare și felul cum influențează activitatea diferitelor organe și sisteme.

Acțiunea iritantă locală (exercitată asupra mucoasei gastrointestinale în cazul administrării orale, asupra endovenei, mușchiului striat și asupra seroaselor în cazul administrării parenterale) poate fi atât de intensă încât să limiteze utilizarea unui antibiotic numai la o singură cale de administrare, fapt care constituie deseori un serios inconvenient.

Iritația digestivă, pe care o exercită antibioticele administrate pe cale orală la animale, este datorată structurii chimice

sau lipsei de resorbție digestivă rapidă a substanței care realizează concentrații intestinale mari ce devin iritante pentru mucoasa intestinală.

Toxicitatea generală mare sau foarte mare a unor antibiotice a limitat considerabil utilizarea unora, indicațiile restrângându-se uneori numai la administrarea locală, în ciuda activității antimicrobiene crescute și a spectrului larg de acțiune.

Valoarea unor antibiotice este mult limitată și prin faptul că nu toate sunt active în prezența puroiului sau a produșilor patologici proveniți din degradarea tisulară.

Pe de altă parte, utilizarea locală a antibioticelor în medicina veterinară a sporit numărul accidentelor (fotosensibilizare, dermatită exfoliativă etc.) de tip alergizant - anafilactic.

Din aceste motive, tendința actuală este de a limita administrarea antibioticelor pe cale externă (tegmente, mucoase, aerosoli), în plus această cale, pe lângă imposibilitatea realizării unei concentrații antimicrobiene locale active și pe lângă o resorbție locală minimă, are dezavantajul creării rapide a unei tulpini microbiene rezistente.

În ultimul timp și în medicina veterinară, aceste complicații și unele accidente se datorează și administrării externe de antibiotice, repetate și în cantități mici, în special la animalele de apartament (câine, pisică).

La om, consumul de carne provenită de la animale tratate cu antibiotice, crează tot mai multe fenomene de dismicrobism intestinal, tulburări alergice, sensibilizări anafilactice și multe altele.

Manifestările alergice constatate în urma utilizării antibioticelor, indiferent de calea de administrare, ridică probleme deosebite sub aspectul frecvenței cu care sunt întâlnite unele accidente postterapeutice.

La toate speciile de animale, și în mod special în sistemul intensiv de creștere, manifestările de dismicrobism se numără printre efectele nedorite ale multor antibiotice care se administrează pe cale orală sub formă de premixiuni cu antibiotice.

Distrușterea unor germeni saprofiți din tubul digestiv conduce la dezechilibru microbial intestinal, situație în care se

produce exacerbarea virulenței altor agenți microbieni condiționat patogeni.

Astfel, *Colibacilul* este germele a cărui patogenitate a crescut îngrijorător, declanșând tabloul clinic al unor enteropatii de gravitate extremă.

Accidentul este posibil în toate cazurile în care o perioadă mai lungă de timp se folosesc pe cale orală antibiotice fără o justificată indicație terapeutică și fără antibiogramă prealabilă.

Exacerbarea florei fungice digestive sub influența tratamentului cu antibioticele „per os” este frecvent întâlnită la toate speciile de animale, iar evoluția micozelor cu localizare în tubul digestiv are gravitatea cea mai mare și răspunsul cel mai slab la tratament.

În ultimul timp sunt întâlnite, tot mai des, la câine și pisică, disbacterioze de tip candidozic după tratamente pe cale generală cu derivați ai penicilinei.

Manifestările nefrotoxice sunt determinate de 1/3 din antibioticele folosite curent în terapeutică, în special la păsări și porc, specii la care antibioticele sunt administrate curent în hrană în scop curativ sau ca biostimulatori.

Mecanismul accidentelor renale produse de antibiotice este complex.

Unele antibiotice au acțiune asupra glomerulului renal, determinând creșterea pragului de filtrare a proteinelor care în mod normal trec prin filtrul glomerular, sau prin trecerea directă în urină a proteinelor cu greutate moleculară mare.

Alte antibiotice își exercită acțiunea asupra tubilor renali, ceea ce face ca unele substanțe care în mod normal sunt filtrate glomerular să nu mai poată fi resorbite tubular (proteine, aminoacizi, fosfați, glucoza).

Concentrația mare a antibioticului în urină (de 10-30-50 ori mai mare față de cea sanguină) reprezintă condiția esențială pentru producerea efectelor nefrotoxice.

Cele mai frecvente și grave tulburări renale sunt produse de antibioticele cu structură oligozaharidică și de cele cu structură polipeptidică.

Trebuie reținută particularitatea că efectele toxice renale apar cu o frecvență mai mare în cazul în care s-au folosit anterior și alte antibiotice cu prag înalt de

eliminare renală sau când s-au folosit concomitent mai multe antibiotice cu acest efect.

În terapia cu antibiotice se întâlnesc și o serie de manifestări hematologice, dar care, în medicina veterinară, sunt relativ mai rare decât celelalte efecte secundare, poate și pentru faptul că nu sunt în mod sistematic urmărite.

Dintre acestea, leucopenia este cea mai importantă, în cazul administrării de cloramfenicol la animalele de companie, care poate evolua până la agranulocitoză, accident terapeutic greu de tratat.

O trecere în revistă a cauzelor care contribuie la amplificarea și agravarea efectelor negative ale antibioticelor evidențiază faptul că indicațiile nejustificate (fără a putea realiza o enumerare exhaustivă) pot fi grupate din punct de vedere clinic astfel:

Administrarea de antibiotice în afecțiuni în care acestea sunt contraindicate, cum ar fi sindroamele diareice neinfecțioase la animalele tinere, unele boli maligne în special la animalele de apartament, bolile alergice cu manifestare cutanată etc.

Este bine cunoscut că o serie de sindroame alergice sunt induse sau chiar întreținute de unele antibiotice, iar repetarea tratamentului duce de multe ori la agravarea sau reacutizarea unor boli imune.

Administrarea inutilă de antibiotice în unele boli infecțioase determinate de agenți patogeni insensibili.

Uneori, în mod nejustificat se recurge masiv la antibiotice în virozele respiratorii, mai ales în cazul evoluției unor focare primare de boală, fără a fi precizat diagnosticul etiologic de certitudine și totodată diagnosticul diferențial pentru a se exclude unele confuzii clinice.

La fel de frecvent, cu foarte mare ușurință se recurge la antibiotice în unele enteroviroze, stomatite și faringite nebacteriene, candidoze ale mucoaselor și chiar în unele paraziteze interne, motivația clinică fiind aceea de combatere a florei microbiene de asociație dar fără o prealabilă antibiogramă pentru alegerea selectivă a celui mai potrivit antibiotic, *în astfel de situații, antibioticele nu numai că sunt inutile, dar, în multe cazuri, acestea chiar agravează afecțiunea inițială.*

- Administrarea antibioticelor în unele boli benigne, spontan curabile sau în infecții piogene localizate, vindecabile prin alte măsuri terapeutice.

Având în vedere posibilitatea aplicării unor proceduri terapeutice simple, dar mult mai inofensive, operative și la îndemâna tuturor practicienilor, se poate aprecia că antibioticele sunt folosite incorect în multe situații.

Astfel, diareile banale ale animalelor tinere (viței, porci, miei, mânji) se pot vindeca în intervale scurte de timp numai prin corectarea deficiențelor igienodietetice și de microclimat și aplicarea consecutivă a unei diete adecvate cu medicație simptomatică și reechilibrare hidroelectrolitică, alături de care o mare valoare o are fitoterapia care trebuie reconsiderată și reactualizată, în ciuda scepticismului nejustificat care se menține în legătură cu efectele curative ale medicației pe bază de substanțe naturale.

În colecțiile purulente ale tegumentelor și țesuturilor moi (*abcès, flegmon, panarițiu* etc.), cunoscut fiind rolul fiziopatologic al membranei piogene, antibioticele determină o întârziere a evoluției lor, uneori mascând localizarea și făcând imposibilă intervenția chirurgicală elementară de evacuare a colecțiilor urmată de toaleta mecanică riguroasă a plăgii care conduce la o vindecare rapidă.

Antibioticele sunt contraindicate și în *stafilococii* și *streptococii* cutanate la care cel mai rațional tratament rămâne respectarea măsurilor de igienă și aplicarea medicației locale și/sau intervenția chirurgicală.

În practica medicală curentă, în arsurile infectate și în plăgile superficiale supurative este mai corect să se efectueze toaleta chirurgicală și drenajul exsudatelor inflamatorii cu aplicarea de pansamente sicative, decât să se recurgă la antibioterapie și corticoterapie generală care în astfel de situații este lipsită de eficacitate.

- Încercările de „sterilizare” a purtătorilor de „*Salmonella*”, în special a celor din efectivele de găini destinate reproducției, prin administrare în hrană a unuia sau mai multor antibiotice, a demonstrat că măsura nu are eficiență datorită faptului că se crează tulpini

rezistente la antibiotice care mențin o stare subclinică de boală cu pusee deosebit de grave.

Măsura are în același timp contraindicații majore de ordin igienico-sanitar, întrucât legislația țării noastre și cea internațională a avertizat de mult timp asupra efectelor deosebit de nocive ale consumului cărnii provenite de la animalele și păsările tratate cu antibiotice, mai ales când este vorba de tulpini microbiene implicate în declanșarea unor toxiiintecții alimentare grave la adulți și copii.

Asanarea unor „focare” este posibilă fără utilizarea abuzivă a antinioticelor care nu pot să suplinească grașelile grave de tehnologie în creșterea și exploatarea păsărilor sau a altor specii de animale, măsuri pe care nu este nevoie să le mai amintim în prezenta lucrare.

O serie de efecte negative se pot datora alegerii greșite a antibioticului sau a asocierilor de antibiotice prin necunoașterea sau insuficienta cunoaștere a spectrului și modului de acțiune ale unui antibiotic, proprietăților sale legate de absorbție, metabolizare, eliminare, realizare a pragului de concentrație activă, reacții adverse etc.

*În acest context trebuie luate în considerație* frecvențele greșeli în conducerea tratamentului cu antibiotice, datorate unei insuficiente pregătiri teoretice și practice, precum și lipsei de experiență, necunoașterea sau nerespectarea regulilor de bază ale antibioterapiei raționale, care duc la stabilirea unui supradozaj sau,

dimpotrivă, a unui dozaj insuficient pentru instalarea efectului bactericid, mai ales dacă se administrează antibioticul și la intervale mai mari între două doze.

Totodată, utilizarea abuzivă a antibioticelor în scop „profilactic” sau „stimulativ”, schimbarea nejustificată la intervale foarte mici a mai multor antibiotice sau continuarea tratamentelor după apariția reacțiilor secundare adverse sunt greșeli grave care compromit scopul pentru care este destinat acest valoros arsenal terapeutic.

Indiferent de afecțiunea tratată și de contextul patologic în care se folosesc antibioticele, se impune (pentru asigurarea eficienței maxime a acestora), să se recurgă cu discernământul clinic necesar fiecărei situații în parte și la aplicarea terapiei antiinfecțioase nespecifice cumulate cu tratamentul consecutiv și selectiv al tulburărilor și sindroamelor care nu pot fi redresate numai prin administrarea de antibiotice.

Folosirea antibioticelor în patologia veterinară a demonstrat de multă vreme că, pentru a putea beneficia în continuare de resursele terapeutice ale antibioticelor, este imperios necesar să se recurgă la folosirea lor rațională pentru a se evita riscul devalorizării acestor medicamente deosebit de valoroase, dar care în anumite situații crează în mod indirect în medicina omului, o patologie complexă, foarte greu de controlat.



**S.C. VETOREX S.R.L.**



**VĂ OFERĂ LA CEA MAI BUNĂ  
CORELAȚIE CALITATE - PREȚ**

### **FOSBAC PLUS T** antibiotic și bioenergizant

**Compoziție:**

- Calciu fosfomicin.....20%
- Tylosin tartrat ..... 5%
- Fructoză 1,6 difosfat 18%
- Fosfat de sodiu .....15%
- Sulfat de magneziu.....10%
- Clorură de sodiu q.s. 100%.



Fosbac plus T este activ față de bacterii Gram pozitive, Gram negative și micoplasme, inclusiv față de unele specii bacteriene rezistente la alte antibiotice. Medicamentul se recomandă în prevenirea și combaterea colibacilozei, salmonelozii (tifoza, puloroză), pasteurelozei, sindromului BRC în fermele de pui de carne și tineret înlocuire, stafilocociei, pseudomonoziei etc.

### **BEDGEN 40**

antitoxic, hepatoprotector și promotor de creștere natural

**Bedgen 40 lichid**

- Compoziție 100g conțin:
- Extract de Cynara.....15g
  - Choline chloride 70%...15g
  - Factor antitoxic hepatic ..2g
  - Nipagin..... 5mg
  - Nipasol..... 1mg
  - Apă distilată până la....100g



**Bedgen 40 premix sfa**

- Compoziție
- Extract de Cynara..... 15%
  - Choline chloride 70% .....30%
  - Carbonat de calciu pana la. .100%



Bedgenul se recomandă în tratamentul sindromului ficatului gras la păsări, precum și în intoxicațiile de orice natură inclusiv cele cauzate de micotoxine și aflatoxine. Se recomandă de asemenea ca adjuvant în toate disfuncțiile hepatice.

### **FARMAVIT AMINOCOMPLEX**

soluție orală

**Compoziție/litru**

- |                               |                              |
|-------------------------------|------------------------------|
| VITAMINA A.....15.000.000 UI  |                              |
| VITAMINA D3.....200.000 UI    |                              |
| VITAMINA B1.....1.800 mg      |                              |
| VITAMINA B2.....1.300 mg      |                              |
| VITAMINA B6.....800 mg        |                              |
| VITAMINA B12.....12 mg        |                              |
| VITAMINA C.....22.000. mg     |                              |
| VITAMINA E.....8.000. mg      |                              |
| VITAMINA K3.....1.000. mg     |                              |
| VITAMINA PP.....12.500. mg    |                              |
| ACID FOLIC.....250. mg        |                              |
| ACID pantotenic.....5.000. mg |                              |
| LIZINĂ.....85.170 mg          | TRIPTOFAN.....12.600 mg      |
| ARGININĂ.....4.150 mg         | HISTIDINĂ.....6.200. mg      |
| TREONINĂ.....5.050 mg         | ACID ASPARTIC.....17.500. mg |
| ACID GLUTAMIC...150.000 mg    | SERINĂ.....6.000. mg         |
| GLICINĂ.....5.025 mg          | PROLINĂ.....4.500. mg        |
| ALANINĂ.....43.050 mg         | CISTINĂ.....9.100. mg        |
| METIONINĂ.....12.500 mg       | VALINĂ.....41.080. mg        |
| LEUCINĂ.....4.500 mg          | IZOLEUCINĂ.....5.100. mg     |



Acest premix lichid integrează vitamine și aminoacizi, fiind utilizat profilactic și terapeutic în situații de stres și hipovitaminoze, pentru creșterea producțiilor și a sporului de creștere.

### **FARMAVIT AD<sub>3</sub>E + KC**

soluție orală

**Compoziție / litru :**

- VITAMINA A.....20.000.000 UI
- VITAMINA D<sub>3</sub>..... 400.000 UI
- VITAMINA K.....1.000 mg
- VITAMINA C.....5.000 mg
- VITAMINA E.....8.000 mg



Este un produs sub forma unei microemulsii de vitamine lipo și hidrosolubile într-o concentrație foarte mare. Este indicat în situații speciale de stres, hipovitaminoze, în profilaxie și terapie. Influențează pozitiv fecunditatea, fertilitatea, sporul de creștere, producția de ouă, eclozionabilitatea. Testele efectuate indică un tratament de cel puțin o săptămână, în situații speciale necesitând reluarea tratamentului din 3 în 3 săptămâni. Concentrația ridicată de vitamine permite administrarea unor doze mari de vitamine în cantități mici de apă.

Strada Răsăritului Nr. 64C Buftea, Jud. Ilfov Tel.: 351 42 24, Fax: 021/490 04 90, Mobil: 0744 63 14 28

▼ *Educație continuă / Continuous education*

## FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ METABOLIZAREA MEDICAMENTELOR VETERINARE

### FACTORS THAT INFLUENCING VETERINARY DRUG'S METABOLISATION

Prof. univ. dr. Romeo - Teodor Cristina

Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

Acceptat 01.11.07

**Cuvinte cheie:** *metabolizare, medicamente veterinare, factori*  
**Key words:** *veterinary drug metabolisation, factors*

#### Rezumat

Lucrarea este o rememorare pentru practicienii veterinari, a principalilor factori care influențează rata de metabolizare a medicamentelor a.u.v. Dintre factorii fiziologici (farmacocinetici) esențiali sunt prezentați fluxul sanguin și cei urinari, legarea de proteinele plasmatică, inducția și inhibiția enzimatică.

Dintre factorii legați de animal (farmacodinamici), cei mai importanți sunt: specia, individualitatea, vârsta, sexul, gestația, alimentația, factorii genetici, starea de sănătate, iar dintre factorii exogeni, este amintită influența ritmului circadian, a compușilor chimici exogeni și a factorilor de stres.

#### Abstract

The paper wants to make a recall for the vet practitioners, of the main veterinary drug's metabolism rate influencing factors. Among the most important physiological factors (pharmacokinetics), sanguine flow and urinary ones, plasmatic proteins binding, enzymatic induction and inhibition are essential.

Between the animal's bounded factors more important are: species, individuality, age, sex, pregnancy, alimentation, genetic factors, and health status and from exogenous factors, daily rhythm, influences of chemical compounds and of the stress are presented.

Dintre factorii esențiali care pot influența rata metabolizării medicamentelor cei fiziologici, cei legați de animal și cei exogeni sunt aceia care în mod particular pot modifica acest proces.

### 1. Factorii fiziologici (farmacocinetici)

#### 1.1. Fluxul sangvin renal

Deoarece o hemodinamică eficientă este esențială pentru funcția renală normală, această funcție (hemodinamica) va influența cel mai mult rata de excreție a medicamentelor prin faptul că ultrafiltrarea la nivel glomerular este dependentă de presiunea de filtrare.

La animalul sănătos, rinichiul primește circa 25% din output-ul cardiac, convertește circa 1/5 din acesta în ultrafiltrat glomerular, după care reabsoarbe aproape 99% din volumul filtrat.

Capacitatea de perfuzare, aflată în relație cu greutatea sa, cuplată cu capacitatea de concentrare a tubilor contorți expun rinichiul la risc toxic. Pentru un medicament care este eliminat masiv prin

excreție, rata fluxului sangvin prin rinichi este o determinantă importantă a existenței sale în organism, (ex. digoxina și gentamicina).

#### 1.2. Solubilitatea în ultrafiltrat

Medicamentele cu caracter hidrofil sunt cel mai frecvent excretate prin urină, în stare nemodificată, în timp ce farmaconii liposolubili pot fi supuși unei metabolizări (spre a forma compuși mai hidrosolubili înainte de a fi excretați).

Ocazional (cazul quinolonelor și acetilsulfamidelor vechi) un metabolit este mai puțin solubil decât farmaconul parental în ultrafiltratul acid concentrat din tubul contort proximal.

În acest caz există riscul precipitării medicamentului în tubii contorți cu consecințe de împiedicare a funcției renale.

Această situație poate fi evitată prin alcalinizarea urinei, prin administrarea nerestricționată de apă și prin utilizarea mixturilor sulfamidice.

Acestea permit realizarea aceluiași efect terapeutic la o doză redusă din fiecare sulfamidă din mixtură și favorizează o

reducere a concentrației fiecărei sulfamide în ultrafiltrat. Probabilitatea de precipitare depinde de concentrația fiecărui medicament în parte și nu de concentrația totală de sulfamide (un exemplu al principiului solubilităților independente).

Corespunzător cu multitudinea de compuși chimici care sunt administrați organismului ca farmaconi (sau toxice), există numeroase posibilități de **biotransformare**, ceea ce conduce la formarea de metaboliți inactivi sau activi.

Când se petrece o modificare a unei substanțe toxice în sensul scăderii intensității efectului, se vorbește de **detoxifiere**.

Iar în cazul în care o substanță este modificată în organism în sensul transformării ei într-un toxic, atunci acest proces este numit **intoxicare** (ex: transformarea metanolului în formaldehidă, a insecticidului dietil-p-nitrofenil-tiofosfat în dietil-p-nitrofenil-fosfat etc.).

La fel se întâmplă și în cazul multor medicamente, care sunt primar inactiv, ele devenind active din punct de vedere farmacologic abia după transformarea metabolică sau ciclizare (ex: clordiazepoxidul, un antidepresiv), opiaceele, Levadopa, Enalapril, probenzimidazolicile etc.).

O importanță mare o prezintă cuplarea cu acidul glucuronic activat.

Grupările hidroxil ale alcoolilor și fenolilor, grupările carboxil, amino și amidice sunt conjugate cu acidul glucuronic, ceea ce conduce la creșterea hidrosolubilității.

În figura 1. este redată schema metabolizării clorpromazinei, cu scopul de a demonstra faptul că există o **succesiune de etape** în metabolizarea medicamentelor.

Reacțiile care au loc sunt de hidroxilare, demetilare, oxidare și în final, de glucuronare (conjugare).

Acest ultim pas va crește hidrosolubilitatea și va ușura astfel eliminarea.

Se cunosc câteva căi principale de descompunere:

- **scindarea și arderea până la CO<sub>2</sub> și apă** (ex: etanolul);
- **descompunerea parțială prin decarboxilare sau dezaminare** (ex: catecolaminele, alfa - metil - dopa, histamina, serotonina) sau prin **N-demetilare** (ex: clorpromazina, morfina, petidina).
- **oxidare** (ex: clorpromazina) sau **reducere** (ex: nitrazepamul);
- **hidroliză spontană sau fermentativă** (ex: succinilcolina, anestezicele locale de tip esteric);
- **cuplarea la acizi** (ex: acetilarea sulfamidelor, cuplarea cu acidul glucuronic).

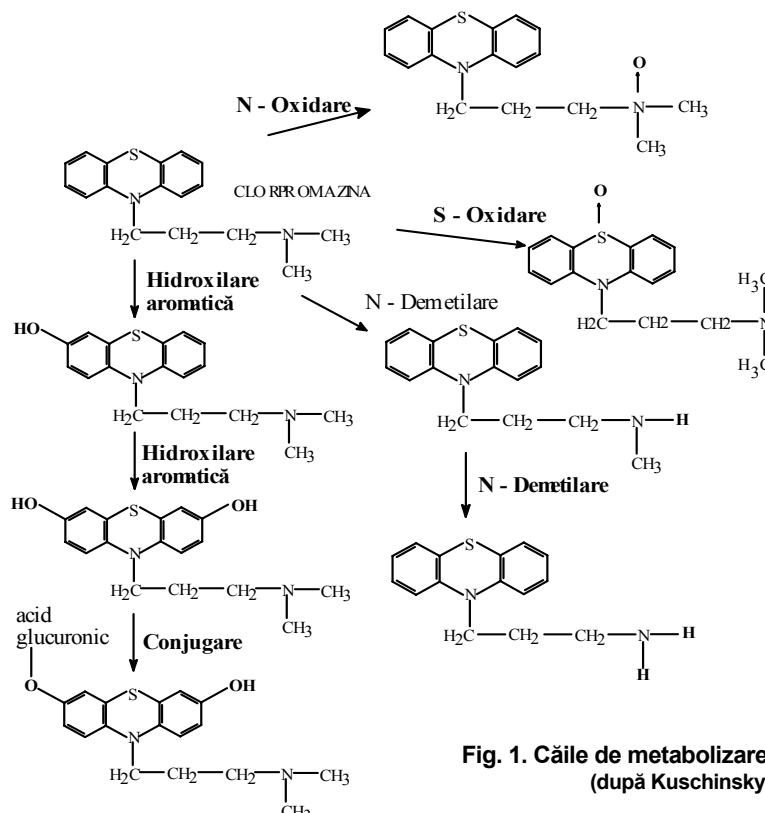


Fig. 1. Căile de metabolizare a clorpromazinei (după Kuschinsky, 1989)

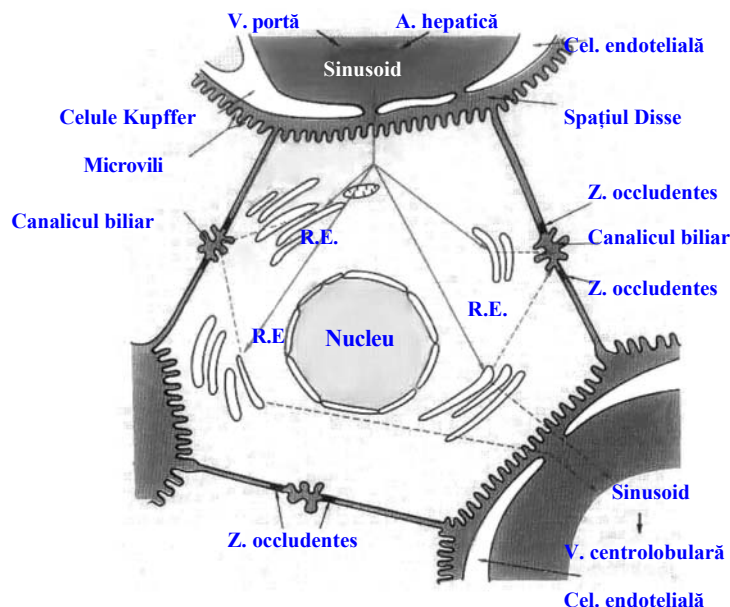


Fig. 2. Reprezentarea cuplării și scindării medicamentelor lipofile în celula hepatică (după Kuschinsky, 1989)

### 1.3. pH-ul urinar

pH-ul urinar poate influența metabolizarea într-o mare măsură. Excreția renală a medicamentelor slab acide sau bazice este strâns legată de pH-ul urinar.

Astfel, *acizii slabi se elimină mai bine când urina este alcalină, iar bazele slabe în urina acidă.*

Atunci când eliminarea este redusă (din cauza unor condiții nefavorabile de pH), vor fi activate procesele de metabolizare (pentru a face mai solubile substanțele), crescând astfel rata compușilor conjugați.

### 1.4. Legarea de proteinele plasmatic

Substanțele medicamentoase cuplate cu proteinele plasmatic nu pot fi metabolizate decât după ce se desfac din legăturile lor și se transformă într-o fracțiune liberă.

Ca urmare, timpul de înjumătățire este cu atât mai lung cu cât medicamentul va avea un procent mai ridicat de cuplare.

### 1.5. Inducția enzimatică

Inducția enzimatică este stimularea activității enzimelor hepatice sub acțiunea substanțelor xenobiotice (nebiologice) inclusiv sub cea a medicamentelor, pesticidelor, etc.

Metabolizarea medicamentelor are și rolul de a facilita eliminarea lor din organism.

Afectarea metabolizării va duce la modificarea duratei de acțiune a medicamentelor.

Fenilbutazona, diazepamul, fenobarbitalul accelerează metabolizarea altor substanțe prin stimularea sistemului enzimatic microzomial hepatic.

Acești inductori *măresc viteza de metabolizare*, prin creșterea ratei de sinteză a enzimelor.

Până în prezent se cunosc peste 200 de substanțe care sunt considerate inductori enzimatici (și numărul lor este în permanentă creștere) având structuri chimice foarte diverse.

Între structura chimică și efectul inductiv nu se poate stabili o corelație.

Aceste substanțe aparțin unor grupe de hipnotice (mai ales barbiturice), anestezice volatile, sedative, tranchilizante, analgezice, excitante ale sistemului nervos central, antiinflamatoare, antihistaminice, insecticide, hormoni steroizi.

Cel mai studiat inductor enzimatic în farmacologie este fenobarbitalul, care este considerat prototipul acțiunii enzimatic.

Aceasta pentru că fenobarbitalul favorizează activitatea metabolică pentru un număr mare de substanțe medicamentoase.

În tabelul 1 sunt redate câteva dintre principalele substanțe medicamentoase cu

activitate recunoscută inductoare enzimatică (unele dintre ele utilizate și în medicina veterinară).

De asemenea s-au descris și fenomene de *autoinducție enzimatică*, prin care unele medicamente, în special după administrări repetate, își stimulează propria lor metabolizare.

**Tabelul 1.**

**Medicamente care acționează prin stimularea metabolismului altor substanțe medicamentoase**

	Barbital	Hexobarbital
	Cloralhidrat	Metilfenobarbital
1.	Cloretonă	Pentobarbital
Hipnotice,	Etanol	Pernocton
narcotice fixe	Eunarcon	Pirimidonă
	Fenobarbital	Uretan
2. Narcotice	Eter etilic	Metoxifluran
volatile și gazoase	Halotan	Protoxid de azot
3. Excitante S.N.C.	Bemegrid	Nicetamidă
4. Tranchilizante	Clordiazepoxid	Meprobamat
minore	(Napoton)	
5. Neuroleptice	Clorpromazină	Promazină
6. Analgezice	Acetanilidă	Aminofenazonă
7. Antiinflamatoare	Fenilbutazona	
8. Antihistaminice	Clorclicizina	Difenhidramina
	Aldrin	Dieldrin
9. Insecticide	Clordan	Heptaclorepoxid
	D.D.T.	H.C.H.
	Clortestosteron	Metilttestosteron
	Cortizon	Nortestosteron
10.	Dezoxicorticosteron	Prednisolon
Hormoni steroizi	Ergosterol oxidat	Progesteron
	Estradiol	Testosteron

Majoritatea enzimelor responsabile de biotransformare se află în ficat, mai precis în reticulul endoplasmic (RE), adică în microzomi. Aceste enzime pot fi înmulțite de către o serie de farmaci din diferite clase chimice chiar și atunci când farmaconul respectiv interacționează doar cu o enzimă a RE.

Urmarea aceste induceri enzimatică este o descompunere mai rapidă și mai facilă a aceluși farmacon.

Modificarea funcției hepatice poate avea consecințe deosebit de importante atunci când activitatea enzimatică intensificată se manifestă și asupra unor substanțe proprii organismului (ex: hormoni sexuali, corticosteroizi) sau asupra unor substanțe necesare din punct de vedere vital (ex: vitamina D). Concentrația acestora poate scădea sub limitele fiziologice.

De asemenea este posibilă accelerarea metabolizării altor farmaci care nu sunt implicați în procesul de inducere enzimatică.

Inductori enzimatici cunoscuți sunt: barbituricele, psihofarmacologii, rifampicina, clorfenotanul, HCH, tolbutamida, unele substanțe carcinogene etc.

În cazul ultimelor se cunosc substanțe care provoacă o inducere enzimatică diferită din punct de vedere calitativ față de inducerea provocată de barbiturice.

Se vorbește astfel, de o inducere "tip *fenobarbital*" și una "tip *metilcolantren*".

Un sistem enzimatic important, care este activat de către mecanismul de inducere tip fenobarbital este o oxidază plurifuncțională care oxidează legăturile organice.

Oxidaza terminală a sistemului este citocromul P-450.

## 1.6. Inhibiția enzimatică

În general medicamentele lipofile și pesticidele reduc aflusul sanguin hepatic, determinând reducerea ratei metabolizării.

Există și unele substanțe care inhibă activitatea enzimelor microzomale hepatice, cum ar fi: cloramfenicolul, ketoconazolul, cimetidina, piperonil-butoxidul, piperonil-sulfoxidul, sesamexul (insecticide) etc. Ele sunt asociate la insecticide pe care le potențializează, scăzându-le capacitatea de metabolizare în organismul insectelor.

Administrarea de durată a unui alt insecticid, clortionul, a avut ca rezultat o inhibiție pronunțată a enzimelor microzomale din ficatul de șobolan.

Pe lângă aceste posibilități de descompunere care sunt generale și nespecifice, mai există o serie de *mecanisme specifice* pentru anumiți farmaci, în cadrul cărora sunt implicate o serie de substanțe proprii organismului. Astfel, de exemplu, acetilcolina este hidrolizată de către acetilcolinesterază, noradrenalina, sub acțiunea O-metiltransferazei va fi metilată, ambele substanțe fiind în astfel inactivate.

Pulmonul deține o anumită capacitate de inactivare a substanțelor proprii organismului (serotonină, noradrenalină) sau de sinteză a lor (ex: angiotensina II, prostaglandine E și F). De asemenea, o serie de farmaci amfifili se acumulează în pulmon (ex: neurolepticele, timolepticele) și astfel dispar trecător sau definitiv din circulație (eliminare presistemică).

## 2. Factorii legați de animal farmacodinamici

### 2.1. Specia

Studiile comparative pe diferite specii de animale au relevat o varietate mare a căilor de metabolizare. Diferențierile sunt legate în

special de evoluția pe scară filogenetică dar sunt evidente și în cadrul acelorași grupe de specii. Astfel, la mamifere se observă diferențe destul de mari în viteza de metabolizare și căile de biotransformare sau conjugare.

*Iepurii* (unele rase) dispun de cantități importante de tropinesterază, ceea ce explică rezistența deosebită a acestei specii la atropină.

*Pisicile* prezintă o activitate redusă a unor glucuronil-transferaze hepatice, având drept consecință o deficiență în formarea glucurono-conjugatilor.

La *câini* și *vulpi* acetilarea sulfamidelor se face la N<sub>1</sub> (azotul amidic) și nu la N<sub>4</sub> (azotul aminic), cum se produce la celelalte specii.

Cea mai importantă trăsătură a deosebirilor de specie în metabolism este reprezentată de aspectele cantitative.

Astfel, la animale se observă variații nu numai în ce privește natura sistemelor enzimatic pe care le posedă, ci mai ales în distribuția cantitativă a activității acestora. În consecință, vor apare variații în căile de metabolizare, atât în procesele de biotransformare cât, mai ales, în cele de conjugare.

Se cunosc deja diferențele specifice ale metabolizării nematodicidelor din grupa benzimidazolicelor la speciile ovină și caprină (aceasta din urmă reclamă, de exemplu, doze dublate de albendazol pentru aceleași genuri parazitare).

Necunoașterea acestor aspecte poate conduce la instalarea rezistențelor.

Tot o consecință de ordin metabolic (lipsă de sistem enzimatic) poate fi considerată sensibilitatea deosebită a *pisicii* la produsele fenolice.

Amfetamina la *iepure*, suferă în cea mai mare parte procese de dezaminare oxidativă, în timp ce, la alte specii, o pondere importantă o au procesele de hidroxilare.

De exemplu, o sulfamidă a.u.v. retard Sulfadimetoxina (Madribon) se metabolizează prin *acetilare* în proporție de 80% la vacă, 20% la capră, 80% la iepure și 10% la om.

## 2.2. Individualitatea

În practica veterinară se va ține seama și de tipul de activitate nervoasă a animalelor, care poate influența rata metabolizării

medicamentelor (ex: uzul stricninei în doze terapeutice la animale poate fi urmat de intoxicații; apomorfina la porci produce la unele rase vomă, iar la altele nu).

## 2.3. Vârsta

Nou-născuții, dar mai ales prematurii, pot fi puși în pericol prin administrarea de medicamente, deoarece enzimele hepatice sunt în cantități foarte mici sau nu sunt încă sintetizate, iar capacitatea de eliminare pe cale renală este limitată.

Acest lucru este valabil și în cazul administrării antepartum de medicamente la mamă, acestea trecând în circulația fetală înainte de naștere.

În cazul vârstei înaintate eliminarea farmaconilor nu este împiedicată doar de funcționarea renală redusă ci și de viteza scăzută de desfășurare a proceselor metabolice în ficat, ceea ce va atrage după sine o evaluare corectă a dozei necesare.

În timp ce procesele de conjugare se desfășoară în continuare fără nici un impediment, procesele de dezalchilare și de hidrolizare vor fi încetinite.

Conjugarea oxazepamului, de exemplu, nu va fi influențată, în timp ce demetilarea și hidroxilarea diazepamului la desmetil-diazepam, respectiv oxazepam sunt puternic încetinite.

La fel se întâmplă și în cazul demetilării și inactivării petidinei.

Trebuie luat în considerare faptul că la animalele în vârstă volumul în care are loc difuzarea medicamentelor este mai mic.

Așadar, viteza de eliminare a medicamentelor este direct dependentă de funcționalitatea secretorie și metabolică a ficatului, rinichiului și pulmonului.

Orice modificare a funcției acestora conduce la un nivel sanguin mai ridicat și cu tendință mai mică de scădere față de cazul funcționării normale a acestor organe.

De aici va rezulta un efect îndelungat, eventuale efecte toxice și tendința de acumulare a medicamentelor.

La animalele foarte tinere și cele nou-născute capacitatea redusă de metabolizare, induce adesea sensibilitatea la medicamente și implicit, apare pericolul de intoxicație.

De exemplu, enzimele oxidative lipsesc din microzomii celulelor hepatice la feteși.

Ele încep să se formeze din prima zi de la naștere și ating limitele de la adult după o lună la șobolan și două luni la copii.

În mod similar și capacitatea de sintetizare a compușilor de conjugare este redusă, putând chiar lipsi în cazul acidului glucuronic, glicinei și glutatationului.

Cloramfenicolul poate produce la nou-născuți cianoză și colaps cardiovascular, datorită acumulării prin deficit de conjugare și întârziere a eliminării.

În tabelul 2. sunt redate diferențele de toxicitate la șobolani nou-născuți, comparativ cu adulții, pentru câteva medicamente.

Se poate observa că animalele tinere au o sensibilitate de două până la zece ori mai mare decât cele adulte. Una dintre cauzele acestei diferențe este deficiența în enzimele de metabolizare.

La nou-născuți medicamentele percutanate se absorb mai repede, iar cele orale au rate de absorbție diferite datorită peristaltismului neregulat și permeabilității ridicate a aparatului digestiv.

Medicamentele sunt mai ușor distribuite în țesuturi și organe datorită conținutului bogat în apă al organismului.

Metabolismul hepatic nu este dezvoltat fapt ce întârzie eliminarea medicamentului, iar filtrarea glomerulară ajunge maximul după 3-4 săptămâni.

Tabelul 2

**Toxicitatea acută la medicamente a șobolanilor nou-născuți și adulți**  
(Yeary, Benish și Finkelstein, cit. Cristina, 2006)

Medicament	DL <sub>50</sub> pe cale orală (mg/kg)	
	Nou născuți (1-3 zile)	Adulți
d-Amfetamina	80	140
Aspirina	560	1500
Paracetamol	420	2400
Meprobamat	350	1500
Fenobarbital	120	320
Dicumarina	70	700

Metabolismul hepatic crește progresiv de la naștere până la vârsta adultă, după care scade progresiv.

La animalele în vârstă absorbția și distribuția medicamentelor orale este mai lentă, pH-ul gastric crește iar tranzitul intestinal, motilitatea GI și suprafața de absorbție scade. etabolizarea și eliminarea medicamentelor este redusă datorită clearance-ului renal și hepatic redus.

Există însă și multe excepții.

De exemplu la câine funcția de oxidare atinge maximul la 8 săptămâni după naștere și dispore după înțârcare.

La rumegătoare apare o modificare a metabolismului când din prerumegătoare devin rumegătoare, datorită schimbării nutrienților.

Astfel, de exemplu, cantitatea de ceftiofur adminstrată va fi metabolizată în *dis-fluorilceftiofur* cantitatea metabolitului fiind mult mai mare la rumegătoare decât la prerumegătoare.

## 2.4. Sexul

La animalele de experiență s-a constatat existența unor *diferențe legate de sex* în metabolizarea substanțelor.

*Femelele* metabolizează mai lent o serie de medicamente și sunt mai susceptibile la intoxicații. Studiile efectuate pe șobolani au arătat că masculii au capacitate mai mare de metabolizare pentru unii alcaloizi, piramidon, morfină, hexobarbital și pentobarbital.

De exemplu, șobolancele sunt mult mai sensibile la sulfatul de stricnină comparativ cu masculii: 82% din femele mor la o doză de 2mg/kgc sulfat de stricnină, comparativ cu 30% masculi. La doza de 1,5 mg/kgc vor muri numai 68% femele și nici un mascul (Suciu, 1990).

Acest fenomen nu s-a constatat la om sau la alte specii de animale de laborator, și se pare că se datorează diferențelor de sex dintre citocromii care catalizează hidroxilarea microzomală.

## 2.5. Gestația

În perioada de gestație, terapia poate avea riscuri asupra embrionului și fetusului.

La gestante pH-ul gastric crește și scade motilitatea gastro-intestinală și legarea medicamentelor de proteinele plasmatic.

Poate fi afectată absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea medicamentului

Fluidele materne sunt ușor mai alcaline decât ale fetusului ceea ce determină ca medicamentele bazice (atropina, propanolol, eritromicina, trimetoprim) se concentrază în fetus.

Medicamentele acide difuzează greu placenta (penicilina, aspirina, furosemidul) de aceea, terapia în perioada de gestație poate afecta nidația, determină avort, efecte mutagene și retardare fetală.

Administrarea majorității medicamentelor în timpul gestației este contraindicată, deoarece acestea vor traversa bariera placentară și vor ajunge în circulația fetală.

Se cunoaște deja faptul că femelele gestante metabolizează mai greu substanțele medicamentoase.

La șobolance și iepuroaice în gestație avansată, glucurono-conjugarea (una dintre căile majore de metabolizare) este redusă la jumătate.

Cauza probabilă este nivelul ridicat de progesteron și pregnandiol (considerați inhibitori ai glucuronil-transferazelor).

Constatări similare s-au făcut și asupra sulfo-conjugării (o reducere considerabilă a biotransformărilor prin oxidare s-a observat în cazul fenacetinei și aminofenazonei, la femelele gestante).

## 2.6. Alimentația

Activitatea enzimatică de metabolizare a medicamentelor este dependentă de starea nutrițională a animalului.

Subalimentația, reducerea aportului proteic, stările carentiale (lipsa în săruri minerale și vitamine) scad capacitatea de metabolizare.

Enzimele microzomale sunt cele mai frecvent afectate de factorii alimentari. În cazul interacțiunilor medicamente – alimente, intervin pe de o parte proprietățile fizico-chimice ale medicamentelor, iar pe de altă parte cantitatea și calitatea alimentelor.

Poate fi afectată absorbția medicamentului la nivelul tubului digestiv, procesul de metabolizare, pasajul hepatic și eliminarea acestuia din organism.

Prin întârzierea golirii stomacului sub acțiunea alimentelor, va fi întârziată absorbția medicamentelor și deci o instalare mai lentă a efectului acestuia.

Reducerea cantității de substanță medicamentoasă după administrarea orală determină o diminuare a eficacității acesteia, fapt care se poate datora modificării pH-ului gastro-intestinal, formării de chelați, etc.

De exemplu, în cazul administrării orale de penicilină, diazepam, codeină, aciditatea gastrică crescută diminuează absorbția acestor medicamente.

O alimentație cu un conținut ridicat în lipide are ca efect stimularea secreției biliare și prin aceasta crește biodisponibilitatea substanțelor active liposolubile (griseofulvina, albendazolul, mebendazolul, etc.).

Consumul de apă după medicație sau dizolvarea medicamentului în cantități mari de apă poate crește gradul de absorbție intestinală a acestuia.

Acest fenomen este des folosit pentru dezagregarea și dizolvarea formelor farmaceutice solide.

Totodată crește viteza de golire a stomacului și se realizează o mai bună distribuție a medicamentului.

Dieta săracă în lipide și acizi grași esențiali poate mări efectele farmacologice, dar și pe cele toxice ale unui produs medicamentos.

Malnutriția proteică și/sau lipidică crește riscurile de apariție a reacțiilor toxice la alimente.

## 2.7. Factorii genetici

Există diferențe individuale importante în capacitatea de metabolizare, condiționate de echipamentul enzimatic propriu fiecărui individ, așa-numiții: factori genetici sensibilizanți.

*Farmacogenetica* a studiat acești factori, mai ales la animalele de laborator.

În prezent se cunoaște că există (datorită polimorfismului enzimatic) indivizi care genetic metabolizează mai ușor o serie de medicamente, iar alții care metabolizează dificil (ultimii fiind susceptibili la intoxicațiile medicamentoase).

Existența factorilor genetici sensibilizanți s-a constatat mai ales în cazul raselor perfecționate (ex: caii pur sânge arab, oile Merinos, porcii Landrace, iepurii Supercuni, câinii Cocker etc.).

## 2.8. Starea de sănătate

Funcționalitatea normală a organelor de metabolizare, în special a ficatului, reprezintă o condiție esențială a desfășurării acestui proces.

În afecțiunile hepatice se remarcă o reducere a enzimelor oxidative microzomale și o capacitate scăzută de sinteză a unor compuși sulfat și glucurono-conjugați.

La animalele cu afecțiuni hepatice, reducerea afluxului de sânge determină metabolizarea lentă a medicamentelor.

În acest caz nu se recomandă administrarea de lincosamidele,  $\beta$ -lactamaze, macrolide și cloramfenicol.

Cloramfenicolul de exemplu se metabolizează cu dificultate în cazul bolilor hepatice, în special în ciroze, producând frecvent accidente hematopoietice, ca urmare a unei capacități reduse de

glucurono-conjugare, fiind doar câteva motive ale interzicerii la animalele de rentă (fig. 3.)

Afecțiunile renale scad clearance-ul renal al creatininei, apar frecvent acumulări ale medicamentelor ce pot determina reacții adverse și în final fenomene de intoxicație.

În caz de uremie, legarea de proteinele plasmatică și metabolismul hepatic scade considerabil.

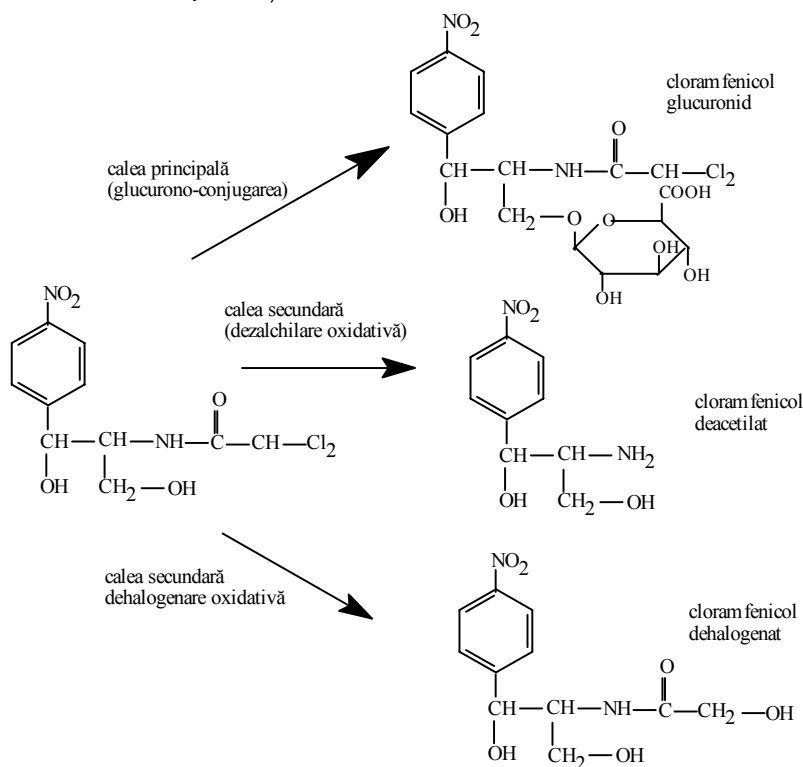


Fig. 3. Metabolizarea cloramfenicolului

### 3. Factorii exogeni

#### 3.1. Ritmul circadian

Deși la începuturi, *cronofarmacologia* a evidențiat deja diferențe în metabolizarea medicamentelor legate de ritmul circadian la subiecții umani.

Astfel, s-a descoperit că metabolizarea cea mai activă se semnalează noaptea în jurul orei 2, iar cea mai scăzută ziua pe la ora 14.

Mai mult ca sigur aceste faze metabolice cunosc valori maxime și minime specifice și în cazul animalelor.

Cercetările pe această temă au demonstrat că reacția la medicamente poate

varia în timpul somnului (când în general este mai puțin intensă) dar este mai de durată.

Se pare că, în cazul somnului, efectul medicamentului va fi strâns legat de tipul de activitate nervoasă a animalului.

Acest lucru a fost demonstrat prin administrarea la animale din aceeași specie, de același sex, greutate și vârstă a unui depresor al SNC (hipnotic sau narcotic) când s-a constatat că intensitatea și durata efectului a fost diferită.

La majoritatea animalelor durata somnului narcotic a fost medie dar s-au identificat și câteva situații limită (somn prea lung sau prea scurt).

#### 3.2. Compușii chimici exogeni

Substanțele chimice din mediul exterior (ex. insecticidele, coloranții, aditivii furajeri, substanțele autooxidante etc.), ingerate de animale prin hrană și apa de băut, sau pătrunzând în organism pe alte căi, exercită o influență certă asupra proceselor de metabolizare.

Multe dintre ele au efecte de inducție enzimatică, mai ales după contacte repetate, când produc creșterea ratei de metabolizare a unor medicamente (de 2 până la 10 ori).

### 3.3. Factorii de stres

O serie de condiții adverse din mediu, ca frigul, umezeala, aglomerația, zgomotul, cresc activitatea enzimelor microzomale prin stimularea arcului hipofizo-suprarenalian.

Stresul crește cantitatea de acid ascorbic din suprarenală, fapt remarcat și în tratamentele cu fenobarbital, cunoscut ca inductor enzimatic.

În hipo- și avitaminoza ascorbică de exemplu, se observă reducerea metabolizării la numeroase medicamente, fapt care se remite după tratamentul cu vitamina C. Cantitățile mici de *radiații* (ionizante, în special) pot acționa ca factori de stres crescând activitatea sistemelor enzimice microzomale.

Radiațiile reduc rata de metabolizare a medicamentelor prin efectul lor asupra formării de NADPH și glucurono-conjugării.

### BIBLIOGRAFIE

1. **Baggot, J.D. (1997)** – Principles of Drug Disposition in Domestic Animals, W.B. Saunders, U.K.

2. **Bogdan, Ingeborg (1984)** – Farmacodinamie pentru medici veterinari, Ed. Ceres București.
3. **Boothe, D.M. (2001)** – Small animal clinical pharmacology and therapeutics. W.B. Saunders Company
4. **Brander, G.C., Pugh, D.M., Bywater, R.J., Jenkins, W.L., (1991)** - Veterinary Applied Pharmacology & Therapeutics 5-th Edition Bailliere Tindall.
5. **Cristina R.T. (2000)** Bazele farmacologiei veterinare. Ed. Brumar, Timișoara.
6. **Cristina, R.T. (2000)** – Introducere în farmacologia și terapeuțica veterinară
7. **Hartsharn, E.A. (1973)** – Handbook of drug interactions, Hamilton Press.
8. **Kory, M. (1984)** - Interacțiuni medicamentoase în Elemente de farmacie clinică, sub redacția I.Simiti, Ed. Dacia Cluj-Napoca.
9. **Kovacs, I. (1990)** – Allatorvosi gyogyszertan, Allatorvosi Egyetem Kiado, Budapest.
10. **Kuschinsky, G., Lullmann, H. (1989)** – Kurzes lehrbuch der pharmakologie und toxikologie, Göerg Thieme Verlag
11. **Leucuța, S.E. (1989)** – Farmacocinetica în terapia medicamentoasă, Ed. Medicală București.
12. **Meyer Jones, N.H. Booth, L.E. McDonald, (1982)** - Veterinary Pharmacolgy and Therapeutics. V-th Edition, Ed. AMES, IOWA State Univ. Press.
13. **Steflea D. (1984)** - Reflectări crono-biologice în medicină, Ed. Medicală București.
14. **Stroescu, V. (1996)** - Bazele farmacologice ale practicii medicale (vol. I și II), Ed. Medicală București.
15. **Suciu, Gh. (1990)** - Forme farmaceutice de uz veterinar, Ed. Dacia Cluj Napoca.
16. **Szekeres, L. (1980)** – Orvosi gyogyszertan, Ed. Medicina, Budapest.
17. **\*\*\*** - Colecția La Semaine veterinaire, 2001-2006.

### web sites

18. [Antiinfective agents vetgate.ac.uk/browse/cabi](http://vetgate.ac.uk/browse/cabi)
19. [Drug Testing Medical Review Officer Manual www.drug-testing.i8.com](http://www.drug-testing.i8.com)
20. [Drug Testing: Federal Programs www.drugfreeworkplace.gov](http://www.drugfreeworkplace.gov)
21. [Pharmacokinetics \(Drug Disposition\) cpharm.vetmed.](http://cpharm.vetmed)

## METODOLOGIA INSTITUIRII ȘI CONDUCERII TRATAMENTELOR CU ANTIBIOTICE ÎN MEDICINA VETERINARĂ

### THE METHODOLOGY OF SETTING UP AND THE MANAGEMENT OF ANTIBIOTIC TREATMENTS IN VETERINARY MEDICINE

Anca Mărculescu

Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară Cluj-Napoca

**Cuvinte cheie:** *antibiotice, terapie, asociere*  
**Key words:** *antibiotics, therapy, association*

#### Abstract

Antibiotic therapy represents one of the most frequently used methods in medical practice, human or veterinary. The efficiency of this therapy is based on an appropriate choose of antibiotics, avoiding also the errors that may occur by their utilization.

Sometimes, the association of antibiotics is recommended, in order to reduce the antibiotic resistance and also to increase the efficacy of antibiotics in veterinary practice.

#### Rezumat

Antibioterapia reprezintă una din metodele de tratament cel mai frecvent folosite în practica medicală, umană sau veterinară. Eficiența terapiei necesită alegerea adecvată a antibioticului, evitându-se erorile referitoare la utilizarea acestora.

În unele cazuri este recomandată și asocierea de antibiotice, în scopul reducerii antibioretistenței și a unei eficiențe sporite în terapeutică medical-veterinară.

Utilizarea prudentă a antibioticelor este parte integrantă dintr-o bună practică medical veterinară. Aceasta are ca scop maximizarea eficienței terapeutice și minimizarea selecției de microorganisme rezistente.

Folosirea optimă a antibioticelor nu trebuie interpretată restrictiv astfel încât să înlocuiască gândirea profesională a medicului practician sau să compromită sănătatea sau bunăstarea animalelor. Indiferent de interpretare, animalele trebuie să primească un tratament prompt și eficient așa cum este considerat necesar, prin prescrierea medicamentelor de către medicul veterinar (Anthony și col., 2001).

#### 1. Oportunitatea terapiei - Alegerea antibioticului

În terapie, alegerea unui antibiotic adecvat trebuie să țină cont, în primul rând, de agentul etiologic și de sensibilitatea acestuia la antibiotic.

Nu este de neglijat nici localizarea infecției și deci, posibilitatea antibioticului de a pătrunde în țesutul respectiv pentru a realiza o concentrație eficientă. De asemenea, este bine să se ia în considerare

statusul imun al pacientului și problemele legate de toleranța medicamentoasă (Cristina, 2000).

Un antibiotic nu poate fi activ împotriva tuturor speciilor bacteriene.

Fiecare antibiotic influențează anumite specii bacteriene, de unde și noțiunea de spectru de acțiune, care reprezintă ansamblul de specii bacteriene asupra cărora are acțiune antibioticul respectiv.

Antibioticele care distrug sau inhibă un număr mare de bacterii gram-pozitive și gram-negative sunt denumite ca fiind cu spectru larg și ultralarg, cele care sunt eficiente în principal asupra bacteriilor gram-pozitive sau gram-negative au spectru îngust, iar antibioticele care acționează asupra unui singur microorganism sau boală sunt recunoscute a avea spectru limitat (Todar 2002).

Eficiența tratamentului se bazează pe:

**a. Diagnosticul corect al bolii** – bazat pe experiența clinică a medicului veterinar.

**b. Cunoașterea germenului implicat în infecție** - antibioticele ar trebui folosite numai atunci când agentul infecțios este cunoscut sau suspionat și când se presupune că acesta răspunde la terapie, lucru evidențiat prin metodele de testare a

sensibilității lui (antibiograma, determinarea concentrației minime inhibitorii, E-testul).

**c. Utilizarea medicamentelor cu caracteristici farmacocinetice și distribuție tisulară cunoscută** – pentru siguranța eficienței terapeutice a agentului selecționat, acesta trebuie să fie în concentrații active suficient de mari la locul infecției.

**d. Statusul imun al pacientului** – atunci când animalul tratat prezintă imunosupresie sau infecții care îi pun în pericol viața, sunt preferate antibioticele bactericide, deoarece succesul terapeutic al antibioticelor bacteriostatice se bazează pe un sistem imun activ care poate controla infecția.

**e. Spectru de activitate potrivit al antibioticului, anticipând și posibilitatea apariției antibioretistenței** – în general, antibioticele cu spectru larg determină dezvoltarea mai rapidă a rezistenței la microorganisme decât antibioticele cu spectru îngust, deoarece exercită o presiune selectivă asupra unui număr mai mare de microorganisme; prin urmare, atunci când este posibil, se preferă antibioticele cu spectru îngust.

**f. Folosirea antibioticului potrivit** – instrucțiunile producătorului, referitoare la specie, indicații, contraindicații, regimul dozelor, timpii de așteptare, condițiile de depozitare dar și termenul de valabilitate trebuie respectate întru totul.

**g. Regimul dozelor** – este esențial a se administra agentul antimicrobian selecționat pentru terapie în conformitate cu regimul dozelor și pe căile de administrare recomandate de producător pentru evitarea dozelor subterapeutice, care pot determina, pe lângă ineficiența tratamentului, și creșterea riscului rezistenței față de antibiotice; administrarea prelungită pe cale orală trebuie evitată deoarece apariția rezistenței este asociată cu selecția și transferul bacteriilor rezistente care colonizează intestinul.

**h. Durata tratamentului** – în general, durata tratamentului este recomandată de către producătorul medicamentelor; o durată insuficientă a administrării antibioticului poate determina recrudescența infecției, de asemenea, poate duce la creșterea probabilității de selectare a unor organisme

cu sensibilitate redusă; pe de altă parte, se impune oprirea antibioticului imediat ce sistemul imun al animalului poate controla infecția.

**i. Medicația în grup** – în unele efective de animale, cum sunt porcii, păsările, peștii, dacă un număr de animale prezintă semne clinice evidente de boală, se vor trata cu doze terapeutice de antibiotice, atât animalele bolnave cât și cele sănătoase; intenția este de a trata animalele cu semne clinice de boală, de a reduce răspândirea bolii și de a preveni apariția semnelor clinice la animalele sănătoase.

Totuși, folosirea antibioticelor nu trebuie realizată izolat de managementul animalelor, bunăstarea animalelor, igiena, nutriție, imunologie și vaccinarea animalelor; utilizarea antibioticelor în absența semnelor clinice ar trebui limitată la situațiile în care experiența trecută a arătat că riscul ca grupul de animale să poată dezvolta boala, este mare (Mărculescu Anca, 2007).

**j. Erori referitoare la utilizarea antibioticelor** pot apărea datorită unui diagnostic incorect, unor concentrații ineficiente ale produselor medicamentoase recomandate în boala diagnosticată, datorită prescrierii unui produs care nu are eficiență specifică, nerespectării instrucțiunilor date de producător, tratării cu antibiotice a unor infecții virale necomplicate, dar și schimbării prea rapide și incorecte a antibioticelor (Levy, 2002).

Terapia cu antibiotice poate eșua și datorită altor cauze, în afară de instituirea rezistenței față de acestea, cum ar fi: proprietarul animalului nu se conformează prescrierii medicului veterinar, doza prescrisă este insuficientă sau administrarea antibioticului este de durată insuficientă, prescrierea unui antibiotic neadecvat, răspuns slab din partea organismului datorat unei boli sistemice sau inactivarea antibioticului de către diverse ingrediente din mâncare, săruri minerale din apă (O'Grady și col., 1997).

## 2. Asocierile de antibiotice

Există nevoia, uneori, de a asocia anumite antibiotice. În cazul asocierii a două sau mai multe medicamente se poate constata un alt efect decât cel realizat prin administrarea unuia singur. Un medicament

poate crește sau descrește cantitatea unui alt medicament care este absorbit în organism. Interacțiunile medicamentelor sunt, de obicei, de patru feluri: sinergism, potențare, antagonism și interacțiunea cu metabolismul.

Termenul de **sinergism** provine de la cuvântul grecesc „*synergos*” care înseamnă a lucra împreună. Se referă la interacțiunea dintre două sau mai multe „lucruri” care atunci când sunt combinate se completează reciproc în ceea ce privește efectul lor farmacodinamic.

Se distinge un sinergism de însumare (adiție) și un sinergism de potențare (Nueleanu și col., 2003).

**a. Sinergismul de adiție** apare atunci când efectul combinat al două sau mai multe substanțe este egal cu suma efectelor fiecărui agent terapeutic administrat singur.

Această acțiune a medicamentelor apare mai ales când sunt administrate două substanțe împreună.

Avantajul acestei asocieri poate fi lărgirea spectrului de acțiune asupra bacteriilor, diminuarea reacțiilor adverse, dar și o reducere a dozei ambelor medicamente asociate, pentru un același efect farmacodinamic (Engs, 1996).

**b. Sinergismul de potențare** apare atunci când două sau mai multe medicamente sunt administrate asociat, producând un efect mai mare decât efectele individuale ale medicamentelor puse împreună.

Potențarea apare cel mai frecvent atunci când sunt asociate două substanțe, una dintre ele intensificând acțiunea celeilalte.

Avantajele acestei asocieri sunt evidente în ceea ce privește efectul farmacodinamic, în plus existând și avantajele reducerii dozelor, a fenomenelor nedorite ale antibioticelor și un spectru antibacterian lărgit. Totuși, terapia combinată nu trebuie folosită în scopul reducerii dozei unui medicament toxic, deoarece în felul acesta crește riscul apariției antibioretistenței (Boothe, 2003).

**c. Antagonismul** este opusul sinergismului.

Este situația în care efectul combinat al două sau mai multor substanțe este redus față de efectele individuale ale acestora.

De fapt, antagonismul este proprietatea a două medicamente, în general, de a-și anihila reciproc efectul datorită unui fenomen fizic, chimic sau farmacodinamic.

Antagonismul poate fi numit și incompatibilitate (Engs, 1996).

Interacțiunea medicamentelor cu metabolismul poate avea loc în timpul absorbției de la nivelul stomacului sau intestinului, la nivelul ficatului, în timpul circulației sanguine, la nivel celular sau în timpul eliminării renale.

Dacă folosirea combinațiilor este justificată, medicul veterinar trebuie să se asigure că nu există antagonism între agenții antimicrobieni și să aleagă antibioticele în așa fel încât să ajungă în concentrații suficiente la locul infecției, pentru obținerea eficienței terapeutice.

Asocierile de antibiotice se utilizează numai în situații clinice speciale; ele sunt contraindicate în infecții benigne, cu germen bine precizat, cu sensibilitate cunoscută la antibiotice, dar chiar și în infecții foarte severe, dacă germele implicat este foarte sensibil la un antibiotic de elecție (Angelescu, 1998).

Indicațiile uzuale ale asocierilor de antibiotice sunt următoarele:

- Realizarea unui tratament inițial de “acoperire” bacteriologică, cu lărgirea spectrului de acțiune, în infecții acute foarte severe (numai până la izolarea germenului patogen)
- Pentru tratamentul infecțiilor severe, cu etiologie mixtă demonstrată (2-3 germeni)
- Obținerea unui efect bactericid înalt, pentru sterilizarea focarelor greu accesibile și împiedicarea selectării de mutante rezistente
- Vindecarea și sterilizarea în boli transmisibile grave sau cronicizate, sau cu potențial de cronicizare
- Tratamentul infecțiilor grave, determinate de germeni cu tulpini cu sensibilitate variabilă
- Prevenirea micozelor postantibiotice
- Profilaxia infecțiilor cu germeni imprevizibili, la pacienți cu factori de risc sau imunodeprimați, supuși intervențiilor chirurgicale sau tratați cu imunosupresive

**Alegerea antibioticelor pentru asocieri** se face după o serie de principii:

**a. Asocierea de antibiotice trebuie să realizeze un efect sinergic bactericid;** astfel, este permisă și recomandabilă asocierea unui antibiotic bactericid cu spectru de tip penicilinic cu un antibiotic bactericid cu spectru de tip streptomycinic – prin excepție, din cauza unei incompatibilități farmacologice, asocierea dintre peniciline și polipeptide ciclice (colistina) va fi evitată.

**b. Germenul patogen trebuie să fie sensibil la ambele antibiotice bactericide,** alese pentru asociere (fie după rezultatele antibiogrammei, fie pe criteriile statistice de probabilitate).

**c. În infecțiile mixte,** în care sunt implicați 2 sau 3 germeni, este necesar ca fiecare agent patogen în parte, să fie sensibil la cel puțin unul din antibioticele alese pentru asociere.

**d. Nu se folosesc asocieri antagoniste:** se va evita, pe cât posibil, asocierea dintre antibiotice bactericide, din grupul penicilinei, cu bacteriostatice cu spectru larg care trec germeii în faze de latență, oprindu-le multiplicarea, anulând astfel acțiunea bactericidă a penicilinelor (de exemplu, penicilina G nu se asociază cu tetraciclină sau cloramfenicol). Dealtfel, Daschner (1976) precizează că asocierea unui antibiotic bactericid cu unul bacteriostatic duce deseori la antagonism.

În schimb, asocierea tetraciclină - aminoglicozide este permisă, deoarece aminoglicozidele își exercită efectul bactericid atât în perioada de multiplicare a germeilor, cât și în faza de latență, acțiunea lor nefiind stânjenită de efectul bacteriostatic al antibioticelor cu spectru larg (Angelescu M., 1998).

**e. Nu se asociază două antibiotice din grupul aminoglicozidelor** (streptomycină, kanamicină, gentamicină) sau polipeptidelor (colistină), deoarece își însumează efectele nefrotoxice și ototoxice.

**f. Nu se asociază două antibiotice cu spectru larg** deoarece, pe lângă faptul că au același domeniu de acțiune (deci asociere inutilă), prezintă și riscul unei disbacterioze grave.

În **concluzie**, deși combinațiile antimicrobiene s-au dovedit a fi o „unealtă”

puternică pentru tratamentul infecțiilor bacteriene, trebuie bine gândit când este cazul asocierii agenților antimicrobieni.

Trebuie precizat că, în anumite cazuri, o combinare nepotrivită a antibioticelor poate determina unele efecte nedorite în lupta antimicrobiană. Dacă se dorește, totuși, o creștere a eficienței terapeutice sau o lărgire a spectrului de activitate, asocierea unor antibiotice trebuie realizată între antibiotice care prezintă sinergism unele față de celelalte.

Pentru a beneficia, în viitor, de resursele terapeutice pe care le au încă antibioticele, singura soluție este folosirea lor rațională. În caz contrar, riscul devalorizării și al pierderii acestor medicamente, atât de necesare, este imprevizibil și, poate, inevitabil.

#### BIBLIOGRAFIE

1. Angelescu M (1998) – Terapia cu antibiotice, Ed. Medicală, București
2. Anthony F., J. Acar, A. Franklin, R. Gupta, T. Nicolls, Y. Tamura, S. Thompson, E.J. Threlfall, D. Vose, M. Van Vuuren, D.G. White (2001) – Antimicrobial resistance: responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine, Rev. Sci. Tech., Off. Int. Epiz., 20 (3): 829-839
3. Boothe Dawn (2003) – Which antimicrobial should I use? Optimizing antibacterial therapy for small animals using the professional flexible label, Auburn University College of Veterinary Medicine
4. Cristina R.T. (2000) – Bazele Farmacologiei Veterinare, Ed. Brumar, Timișoara
5. Daschner D. Franz (1976) – Combination of bacteriostatic and bactericidal drugs: Lack of significant *in vitro* antagonism between penicillin, cephalotin and rolitetracycline, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 802-808
6. Engs R. C. (1996) – Alcohol and other drugs: Self Responsibility, Tichenor Publishing Company, Bloomington IN
7. Stuart L. B. (2002) – The antibiotic paradox: How the misuse of antibiotics destroys their curative powers, 2nd Ed. Perseus Publishing, Cambridge, M.A.
8. Mărculescu Anca (2007) – Teză de doctorat: Studiu privind evoluția fenomenului de antibioretistență și posibilitatea diminuării acestuia prin asocierea de antibiotice, pe baza relațiilor de sinergism, Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară Cluj-Napoca
9. Nuleanu Veturia-Ileana, Anca Mărculescu, M. Cernea (2005) – Farmacologie Veterinară. Farmacodinamie, Ed. Risoprint, Cluj-Napoca
10. O'Grady F., P.H. Lambert, G.R. Finch, D. Greenwood (1997) – Antibiotic and Chemotherapy: Anti-infective Agents and their Use in Therapy. Seventh Edition, Churchill Livingstone Inc., New York
11. Todar Kenneth (2002) – Antimicrobial agents used in treatment of infectious disease, Textbook of Bacteriology, Wisconsin-Madison

## TESTAREA TOXICITĂȚII MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR

### TOXICITY TESTING OF THE VETERINARY USE DRUGS

Gh Solcan, I. S. Beșchea Chiriac

Facultatea de Medicină Veterinară Iași

#### Rezumat

Medicamentele și produsele fitosanitare, înainte de a fi lansate pe piață, trebuie testate din punct de vedere al inocuității și toxicității, evaluându-se riscul de îmbolnăvire pentru persoanele care fabrică, manipulează, comercializează produsul, pentru animalele sau persoanele tratate și pentru consumatorii în hrana cărora ajung reziduurile din produs.

Studiile de toxicitate experimentală, după Milhaud și col., (1994), se clasifică în 7 grupe:

- studiul experimental al toxicității acute;
- studiul efectului iritant local și al sensibilizării alergice;
- studiul efectelor mutagene;
- studiul toxicității subacute;
- studiul toxicității pe termen lung și a efectului carcinogen;
- studiul embriotoxicității și a efectelor asupra reproducției;
- studii de ecotoxicitate.

#### Abstract

Before the authorization for comercialization both medical and phyto-sanitary products must be tested for innocuity and toxicity, the risk assesment for persons working in drug industry, pharmacy, human beings and animals treated with the product and for the consumers of food products with drug residues being studied.

The experimental studies of toxicity, after Milhaud et al., (1994), are classified in 7 groups

- acute toxicity study;
- study of local irritant and allergic potential;
- study of mutagenic effect;
- subacute toxicity study;
- chronic toxicity and carcinogenic potential;
- study of embriotoxicity and adverse effect on reproduction;
- study of ecotoxicity

Medicamentele, atât cele de uz uman cât și cele de uz veterinar, precum și produsele fitosanitare, înainte de a fi introduse în uzul curent (lansate pe piață), trebuie testate din punct de vedere al inocuității și toxicității.

Prin aceste teste se evaluează riscul de îmbolnăvire pentru persoanele care fabrică, manipulează, comercializează produsul, pentru persoanele tratate și pentru consumatorii în hrana cărora ajung reziduurile din produs.

Studiile de toxicitate experimentală se clasifică în 7 grupe (Milhaud și col., 1994):

- tudiu experimental al toxicității acute;
- tudiu efectului iritant local și al sensibilizării alergice;
- tudiu efectelor mutagene;
- tudiu toxicității subacute;
- studiu toxicității pe termen lung și a efectului carcinogen;
- studiul embriotoxicității și a efectelor asupra reproducției;
- studii destinate protecției mediului.

Întrucât protocoalele de testare diferă în funcție de autor, pe plan mondial se pune problema uniformizării acestora, astfel încât testele să fie recunoscute de toate țările care comercializează produsul.

Organizația pentru Cooperare și Dezvoltare Economică, care cuprinde țările puternic industrializate, a elaborat unele protocoale standard.

În studiile de toxicitate se utilizează cel mai frecvent rozătoare de laborator (șobolani, șoareci, iepuri) și carnivore.

Tendința de limitare a experimentelor pe animale a dus la dezvoltarea unor "**metode alternative**", de testare a toxicității pe culturi de celule, țesuturi sau embrioni.

Aceste metode alternative nu pot însă înlocui în totalitate testele tradiționale pe animale vii, având unele dezavantaje legate de: durata de supraviețuire a culturilor, alegerea parametrilor revelatori ai toxicității și faptul că o cultură de celule este un sistem izolat.

**Toxicitatea acută** exprimă efectele nefaste care se manifestă într-o perioadă dată (obișnuit 14 zile) după administrarea unei doze unice de substanță. Indicatorii cei mai utilizați pentru aprecierea toxicității acute sunt:

- doza letală 50 (DL<sub>50</sub>);
- concentrația letală 50 (CL<sub>50</sub>) și
- doza maximă tolerabilă (DMT).

**DL<sub>50</sub>** este doza unică, calculată statistic, la care mor 50% din animalele supuse experienței. Se exprimă în mg/kg.

**CL<sub>50</sub>** reprezintă concentrația unei substanțe, calculată statistic, care provoacă după expunerea pentru o perioadă definită, moartea a 50% din animale într-un interval de timp determinat.

**DMT** este doza maximă care provoacă semne de intoxicație, fără a avea efecte majore asupra supraviețuirii.

Pentru determinarea DL<sub>50</sub> se constituie loturi cât mai omogene de animale: din aceeași sușă, vârstă și greutate apropiată și repartiție egală pe sexe.

Se recomandă să se lucreze cu loturi de 10 animale (5 masculi și 5 femele).

Lotului martor i se administrează excipientul substanței de testat.

Loturilor experimentale li se administrează doze crescătoare de toxic, alese astfel încât doza cea mai mică să provoace moartea unui număr minim de animale (1-2), iar doza cea mai mare să provoace moartea majorității animalelor, dar nu a întregului lot.

Administrarea toxicului se face o singură dată, cu sonda, după o dietă de cel puțin 6 ore.

Animalele sunt cazate la o temperatură situată în zona confortului termic (22 ± 3°C), la o umiditate relativă de 30 – 70% și regim de iluminare de 12 ore/ zi. Sunt ținute în observație 14 zile, timp în care se înregistrează simptomele și mortalitatea.

Se efectuează examenul necropsic și histopatologic la animalele care au murit intoxicate. DL<sub>50</sub> se calculează statistic, prin metoda curbei etalon.

Calculul este facilitat dacă se înregistrează rezultatele pe hârtie milimetrică specială, cu scară logaritmică.

Se poate determina DL<sub>50</sub> și prin administrarea toxicului pe cale parenterală

(i.v., i.m., s.c., i.p. sau transcutanat), menționându-se calea utilizată.

Pentru substanțele gazoase sau cele care se utilizează sub formă de aerosoli, se poate determina DL<sub>50</sub> prin inhalatie, expunerea la toxic durând 4 ore.

În cazul produselor fitosanitare se impune evaluarea toxicității pentru păsări sălbatice (prepelită, potârniche, rață sălbatică), pești și albine.

La păsările sălbatice testarea se face pe tineret, toxicul administrându-se fie în doze unice, fie timp de 5 zile în hrană, în concentrații crescătoare.

Alături de loturile experimentale se utilizează un lot martor negativ, care primește hrană fără toxic și un lot martor pozitiv, care primește în hrană o substanță a cărei toxicitate este cunoscută (de exemplu, dieldrin).

Toxicitatea pentru pești se exprimă prin CL<sub>50</sub> (concentrația substanței în apă, la care mor 50% din pești).

Aceasta variază în funcție de timpul de expunere (24, 48 sau 96 ore), temperatura apei, gradul de oxigenare și specia utilizată.

Cele mai sensibile sunt salmonidele: *Salmo gairdneri* (păstrăvul curcubeu) ș.a.

Toxicitatea pentru albine trebuie determinată la toate insecticidele. DL<sub>50</sub> se exprimă în μg produs/albină.

**Determinarea dozei maxime tolerabile** (DMT) se face prin **metoda secvențială**.

Ținând cont de informațiile disponibile privind produsul, se administrează animalelor o primă doză, care n-ar trebui să determine decât simptome minime.

După supravegherea atentă și așteptarea unui timp suficient, se administrează doze crescătoare, până când se înregistrează simptome evidente de toxicitate (fără să fie afectată supraviețuirea).

**Metodele alternative**, de determinare a toxicității "in vitro", pe culturi celulare, constau în aprecierea concentrației toxicului la care efectul este letal pentru celule și a concentrației la care apar anumite modificări morfologice.

Pentru reducerea numărului de animale de experiență, înainte de determinarea DL<sub>50</sub> se recomandă utilizarea "**testului limită**" ("*limit test*"). Zece animale (5 masculi și 5 femele) primesc pe o cale determinată (oral

sau parental) doza de 2 000 sau 5 000 mg/kg. Dacă nici un animal nu moare, se apreciază că  $DL_{50}$  este superioară celei utilizate.

Dacă nu moare nici un animal, se recurge la una din următoarele metode:

- determinarea intervalului de toxicitate sau
- metoda secvențială, ascendentă sau descendentă.

**Determinarea intervalului de toxicitate** constă în administrarea de doze crescătoare (de exemplu, 40, 200 și 1 000 mg/kg) la câte un mascul și o femelă.

În acest fel se poate aprecia că  $DL_{50}$  este situată în intervalul 40 – 200 sau 200 – 1 000 mg/kg ș.a.m.d., ceea ce permite ca la determinarea  $DL_{50}$  să se utilizeze un număr mai mic de loturi experimentale.

**Metoda secvențială** constă în administrarea unei doze (d) la un animal.

Dacă acesta supraviețuiește 24 ore, la un alt animal se administrează o doză superioară de 1,3 ori (d x 1,3).

Dacă și acesta supraviețuiește, se continuă cu d x 1,3 x 1,3 ș.a.m.d., până când animalul de experiență moare.

Dacă animalul a murit la prima doză (d), se continuă experiența cu o doză de 1,3 ori mai mică (d/1,3), până la doza la care animalul nu moare (Milhaud și col., 1995).

Metoda secvențială este preferabilă precedentei în pregătirea pentru determinarea  $DL_{50}$ , deoarece numărul de animale sacrificate este minim, iar intervalul de toxicitate apreciat este mic (d – d x 1,3).

**Determinarea acțiunii iritante locale și a sensibilizării alergice** are ca scop protejarea persoanelor care manipulează produsul, de la fabricație până la utilizare și cunoașterea reacțiilor locale ale pielii și mucoaselor, care pot surveni după utilizarea produsului.

Astfel de testări se fac îndeosebi pentru produse fitosanitare, medicamente topice, cosmetice și produse pentru igiena corporală, de uz uman.

**Acțiunea iritantă asupra pielii** se testează pe iepure. Se utilizează 3 – 6 animale.

Produsul de testat se aplică pe pielea intactă sau scarificată și se menține în contact 24 ore printr-un plasture, animalele fiind menținute în cuști de contenție speciale sau contenționate cu coliere speciale, care

împiedică îndepărtarea produsului prin lins. Se urmărește efectul local după o oră, 24, 48 și 72 ore.

Reacțiile cutanate (eritem și/sau edem) se notează după o grilă propusă de Draize (1971), de la 0 la 4. Dacă "scorul" este  $\geq 2$  (eritem bine definit, respectiv edem ușor, bine definit), produsul va purta "frază de risc"  $R_{38}$ : "**iritant pentru piele**".

**Acțiunea iritantă asupra globului ocular** se testează pe iepure, prin depunerea a 100 mg produs în sacul conjunctival al unui ochi.

Se închid pleoapele și se masează globul ocular 20 secunde. Ochiul congener servește ca martor.

Se urmărește efectul la o oră și zilnic, până la 7 zile. Se notează reacția corneei, irisului și a conjunctivei, după grila propusă de Draize (1971).

Dacă "scorul" este  $\geq 2$  pentru opacitate corneeană și/sau  $\geq 1$  pentru leziunile irisului și/sau  $\geq 2$  pentru leziunile conjunctivei, produsul poartă "frază de risc"  $R_{36}$ , "**iritant pentru ochi**".

Dacă produsul de testat este foarte iritant pentru ochi, imediat după ce se observă leziunile, globul ocular se spală cu o cantitate mare de apă.

**Acțiunea iritantă pentru mucoase** se testează prin aplicarea a 100 mg produs pe mucoasa peniană la iepure.

Rezultatele se citesc la 24 și 72 ore, interpretarea făcându-se după aceleași criterii ca și pentru piele.

Pentru produsele topice care necesită aplicări repetate, în special pentru cele dermatologice, se poate urmări clinic și histologic acțiunea acestora după 20 și 90 zile de utilizare.

**Testele de sensibilizare alergică locală** se efectuează de preferință pe cobai. Se utilizează protocoale diverse, dar indiferent de metodă, experimentul presupune două etape:

- sensibilizarea animalului, prin contacte unice sau repetate cu produsul (injecții intradermice sau aplicații locale, ca și în cazul testării acțiunii iritante);

- declanșarea reacției alergice, prin recontact cu produsul, după o perioadă de repaus de cca. 15 zile, timp în care se dezvoltă reacția imunitară.

Testarea se efectuează pe cel puțin 10 animale. Dacă cel puțin 30% reacționează pozitiv, produsul se etichetează cu  $X_i$ , purtând "frază de risc"  $R_{43}$ : "**poate determina sensibilizare prin contact cu pielea**" (Milhaud și col., 1995).

**Acțiunea fototoxică**, constând în capacitatea de a mări efectul razelor ultraviolete asupra pielii și **acțiunea fotoalergizantă** se testează prin aplicarea pe piele a produsului în cantitate de 1/4 - 3/4 din doza minimă capabilă de a produce eritem, urmată de iradierea cu UV și înregistrarea efectului.

În cazul substanțelor foarte acide ( $\text{pH} \leq 2$ ) sau foarte alcaline ( $\text{pH} \geq 11,5$ ) efectul iritant este de la sine înțeles, nefiind necesară testarea.

Produsele de acest fel sunt incluse direct în clasa  $X_i$  (iritante).

În scopul reducerii numărului de animale de experiență, se recomandă efectuarea prealabilă a testărilor pe un singur iepure.

Dacă reacțiile sunt foarte importante, nu mai este necesară utilizarea a 3 – 4 animale.

**Metodele alternative** nu sunt încă complet validate. Se utilizează:

- testul pe membrană corioalantoidă de embrion de găină, în vârstă de 10 zile, apreciindu-se: coagularea proteinelor în și în jurul vaselor sanguine.

Se estimează viteza apariției, gradul și dimensiunile leziunilor; testul pe ochi enucleat, constând în depunerea produsului pe cornee și urmărirea efectului clinic și histologic;

- testul pe culturi celulare, pentru materiale biomedicale (catetere, sonde, proteze). Mici bucăți de material se introduc în cultura de fibroblaste și se apreciază modificările celulare prin examen microscopic, după colorație.

**Studiul toxicității subacute** a medicamentelor ca obiective:

- evidențierea efectelor nedorite care pot surveni după administrarea repetată a unui produs, ca urmare a acțiunii cumulative sau a altor mecanisme;

- precizarea naturii efectelor toxice, a organelor țintă și a timpului de reversibilitate a efectelor adverse;

- determinarea "*dozei fără nici un efect advers*".

Durata testării variază în funcție de produs, dar nu trebuie să depășească 1/10 din durata vieții animalelor de experiență.

De exemplu, pentru medicamente care se administrează timp de până la 7 zile, testarea durează 28 zile, pentru medicamente care se administrează 7 – 30 zile, testarea durează 90 zile, iar pentru medicamente care se administrează peste 30 zile, ar fi necesară testarea timp de 6 luni.

Calea de administrare diferă în funcție de calea de contaminare: orală, transcutanată sau aeriană.

Metoda cea mai uzuală este determinarea **DL<sub>50</sub> de 90 zile (DL<sub>50-90</sub>)** la șobolan, pe cale orală. Ca și în cazul DL<sub>50</sub> unice, se constituie loturi omogene, cărora li se administrează doze diferite (crescătoare) de toxic.

În plus, se utilizează un "lot satelit" de minimum 10 animale, căruia i se administrează doza cea mai mare utilizată la loturile experimentale.

Acest lot se ține sub observație încă 28 zile după expirarea perioadei de 90 zile, pentru a urmări reversia manifestărilor de intoxicație. Toxicul se administrează în hrană, timp de 90 zile.

Hrana nu trebuie să conțină substanțe cu acțiune cumulativă (altele decât cea de testat), ca: micotoxine, reziduuri de pesticide etc.

Animalele se examinează clinic zilnic, urmărind *aspectul pielii, mucoaselor, globilor oculari, ritmul respirator, comportamentul, vivacitatea* etc.

Se fac cântăriri săptămânale și se determină cantitatea de furaj consumată. Se efectuează examenul oftalmologic la începutul și la sfârșitul experienței.

Se înregistrează mortalitatea pe durata experienței și **se calculează statistic DL<sub>50-90</sub>**, după **metoda curbei etalon**.

Se efectuează examenul necropsic minuțios și examenul histopatologic, la toate animalele moarte, inclusiv cântărirea organelor interne.

La sfârșitul experienței se sacrifică toate animalele rămase în viață (cu excepția "lotului satelit), efectuându-se examenul hematologic și biochimic sanguin și urinar.

Examenul anatomopatologic complet (inclusiv histopatologic) se efectuează la

lotul martor și la lotul care a primit cea mai mare doză de toxic.

Rezultatele se vor exprima statistic.

Doza cea mai mare la care nu se înregistrează modificări ale nici unuia dintre parametrii menționați este considerată "**doza fără efect advers**".

La examenul anatomopatologic se acordă o atenție deosebită leziunilor care ar putea sugera efectul cancerigen al substanței: necroze hepatice și renale, hiperplazia canalelor biliare, proliferări celulare anormale, noduli de regenerare etc.

Pentru evaluarea riscului de intoxicație a personalului care manipulează produse chimice sau pesticide, se utilizează o variantă a testului constând în aplicarea toxicului pe pielea rasă (pe cel mult 1/10 din suprafața corporală), zilnic, timp de 28 zile la șobolan.

Evaluarea toxicității prin inhalatie presupune expunerea zilnică a animalelor, timp de 6 ore.

Pentru evaluarea **neurotoxicității întârziate** a organofosforicelor Organizația pentru Cooperare și Dezvoltare Economică recomandă **testul de 90 zile, pe găini adulte**. Se constituie loturi de 6 găini adulte (de 9 luni), care n-au fost crescute în baterii și nu prezintă tulburări locomotorii.

Se administrează oral sau injectabil câte o singură doză de toxic, situată în jurul  $DL_{50}$ , astfel încât una din doze să permită supraviețuirea a cel puțin 3 păsări, timp de 21 zile. După 21 zile se repetă administrarea aceleiași doze.

Nu se iau în considerare manifestările de intoxicație acută, care apar până la 48 – 72 ore de la administrare.

Pentru prevenirea mortalității este permis tratamentul cu atropină.

Se notează tulburările locomotorii care apar între a 3-a și a 21-a zi, după fiecare administrare.

La sfârșitul perioadei de 90 zile, păsările se sacrifică și se examinează histologic măduva spinării și nervii sciatici, pentru a exclude tulburările locomotorii datorate bolii lui Marek.

Pentru **evaluarea acțiunii cumulative** a unui toxic se calculează **indicele de cronicitate** (IC), reprezentând raportul dintre  $DL_{50}$  și  $DL_{50-90}$ . Teoretic, IC poate avea valori cuprinse între 1 – 90. În practică însă nu

există substanțe total necumulative (IC = 1), nici substanțe total cumulative (IC = 90).

Convențional se consideră că sunt cumulative substanțele cu  $IC \geq 2$ . Printre cele mai cumulative toxice se numără raticidele cumarinice (Warfarina, IC = 20,8), unele chimiosterilizante (Metepa, IC = 18,1), insecticidele organoclorurate (Dieldrin, IC = 12,8) etc.

#### **Determinarea acțiunii mutagene.**

Mutațiile pot afecta celulele germinative sau somatice.

Primele se transmit la descendenți, putând determina apariția de anomalii (teratogeneză).

Mutațiile somatice pot duce la dezvoltarea tumorilor maligne, existând o **strânsă corelație între acțiunea mutagenă și acțiunea cancerigenă**.

Această observație a permis înlocuirea testelor de carcinogenitate pe animale de laborator, care sunt costisitoare și necesită timp îndelungat, cu testele de mutageneză (Hayes, 1989; Milhaud și col., 1994).

Se cunosc trei tipuri de teste de mutageneză:

- teste de mutații genice;
- teste de mutații cromozomiale;
- teste de explorare a mecanismelor de reparație a AND.

Dintre testele de mutații genice, cel mai cunoscut este testul propus de **Ames și Mc. Cann** (1976), constând în utilizarea unor sușe de *Salmonella typhimurium* ( $T_{98}$ ,  $T_{100}$ ,  $TA_{1535}$ ,  $TA_{1537}$ ), care nu se pot dezvolta pe medii fără histidină.

Într-o placă Petri (martor) cu mediu de cultură solid, lipsit de histidină, se însămânțează  $10^9$  bacterii.

În alte 3 plăci cu același mediu nutritiv se plasează rozete sau godeuri cu concentrații diferite ale substanței de testat și se însămânțează, aceeași tulpină de *S. typhimurium*, în aceeași doză ca și în placa martor.

După incubarea la 37°C, 24 ore, în placa martor se dezvoltă 10 – 30 colonii, datorită apariției de mutante spontane (*revertante*), capabile să se dezvolte fără histidină.

Testul este pozitiv (substanța este mutagenă) dacă în plăcile care conțin substanța de testat se dezvoltă un număr mare de colonii (*revertante*), proporțional cu concentrația substanței.

Pentru aprecierea mai fidelă a efectului mutagen asupra mamiferelor, se utilizează teste pe linii standard de culturi celulare de hamster, șoarece sau om.

Testele pentru evidențierea mutațiilor cromozomiale și testele de explorare a mecanismelor de reparație a AND sunt mai laborioase și necesită experiență în domeniul citogeneticii, dar legislația europeană impune efectuarea lor pentru medicamentele de uz uman.

Mutațiile cromozomiale pot fi depistate prin prelevarea de celule din măduva osoasă a unui hamster tratat și evidențierea anomaliilor cromozomiale sau, mai simplu, prin aprecierea proporției de eritrocite tinere în care persistă resturi nucleare.

**Studiul toxicității pe termen lung și a efectului cancerigen** are aceleași obiective ca și metoda anterioară, iar protocolul utilizat este apropiat celui pentru DL<sub>50-90</sub>.

Administrarea toxicului și înregistrarea efectelor durează mai mult de 1/10 din viața animalelor de experiență: 6 luni, 1 an sau 2 ani.

Examenle oftalmologice, biochimice și hematologice se efectuează din 3 în 3 luni sau din 6 în 6 luni, când studiul durează 2 ani. Reversibilitatea efectelor toxice se urmărește la "lotul satelit", care a primit doza cea mai mare de toxic.

La sfârșitul perioadei experimentale se sacrifică 50% din supraviețuitori, se înregistrează leziunile, iar după cel puțin 28 zile se sacrifică restul efectivului, urmărindu-se capacitatea de regenerare a organelor lezate.

Studiul fiind foarte costisitor, se utilizează doar pentru substanțe cu efecte toxice tardive, puternic cumulative sau care determină anumite efecte particulare, puțin cunoscute.

**Testarea acțiunii cancerigene** necesită un protocol riguros și foarte costisitor, impunând măsuri deosebite privind:

puritatea produsului de testat și calitatea hranei administrate;

cunoașterea susceptibilității sușei de animale de experiență față de tumori spontane;

profilaxia bolilor infecțioase: utilizarea de animale indemne de germeni patogeni, cuști sterilizate, ventilația cu aer filtrat și tratat cu UV etc (Hayes, 1989).

Loturile experimentale sunt constituite din cel puțin 50 animale, separate pe sexe.

Supravegherea animalelor se efectuează **pe toată durata vieții** (convențional, 18 luni la șoareci și 2 ani la șobolani) sau până când mor 75 – 80% din animale, din fiecare lot. Se efectuează examene hematologice și biochimice periodice, iar animalele moarte sau sacrificate se examinează anatomo- și histopatologic.

Astfel de studii se efectuează doar atunci când sunt cu adevărat indispensabile, luând în considerare:

- structura produsului;
- rezultatele testelor de mutagenază;
- rezultatele observațiilor din cadrul determinării DL<sub>50-90</sub>;
- condițiile de utilizare și indicațiile produsului.

Ca **metode alternative** se utilizează testele de carcinogeneză pe pești (plătică, păstrăv), la care se dezvoltă ușor tumori hepatice și teste pe scoici, care pot concentra toxicele.

**Studiul embriotoxicității și al efectelor asupra reproducerii.** În cazul substanțelor susceptibile de a fi toxice pentru embrioni sau feteși se urmăresc: **embrioletalitatea și teratogenitatea.**

Embriotoxicitatea se exercită cel mai bine în perioada multiplicării zigotului (blastulă), scăzând odată cu avansarea gestației.

Teratogeneza, tradusă prin apariția de malformații, se manifestă doar în perioada de organogeneză (în prima treime a gestației).

La femelele domestice, perioada de sensibilitate la produsele teratogene este situată între a 5-a – a 15-a zi de gestație la pisică, între a 8-a – a 24-a zi la cățea, a 9-a – a 35-a zi la la scoafă și până în a 3-a săptămână la oaie. La femeie, perioada de risc maxim este între a 13-a – a 50-a zi.

Embrioletalitatea poate masca uneori teratogenitatea, cele două efecte fiind strâns legate.

**Testarea teratogenității** se face pe loturi de 20 șobolance sau șoricioaice gestante, sau pe 12 – 20 iepuroaice. Toxicul se administrează o singură dată, între zilele 3 – 15 de gestație la șoricioaică și șobolancă și între zilele 6 – 18 de gestație la iepuroaică.

Femelele se sacrifică înainte de data fătării (ziua a 18-a la șoricioaică, a 19-a la șobolancă și a 28-a la iepuroaică, pentru a evita consumul nou-născuților malformați de către femele.

Se înregistrează: numărul de corpi galbeni, numărul de fetuși vii, fetuși morți, resorbții embrionare, greutatea fetoșilor și a placentelor.

Se efectuează examenul extern al fetoșilor, cu lupa, după care aceștia sunt împărțiți în două loturi.

Jumătate din fetuși sunt imersați în lichid Bouin, apoi sunt secționati transversal, pentru evidențierea anomaliilor organelor interne.

Al doilea lot este cufundat în alcool de 70°C, supus unui tratament alcalin, care face țesuturile moi transparente, apoi se efectuează colorația cu alizarină.

Colorantul se fixează pe schelet, evidențiind anomaliile acestuia și tulburările de osificare.

Efectele toxicelor asupra reproducerii mai sunt urmărite prin:

- studierea parametrilor reproducerii pe mai multe generații;
- studierea fecundității la masculi și femele;
- urmărirea toxicității asupra fetoșului în perioada peri- și postnatală.

Dintre **metodele alternative**, cele mai bune rezultate se obțin prin **testele pe culturi de embrioni de mamifere**. Cei mai utilizați sunt embrionii de șobolancă, prelevați în ziua a 9-a de gestație.

Embrionii se cultivă timp de 48 ore "in vitro", în mediu cu substanța de testat. Tulburările de dezvoltare se pot decela prin examinare cu lupa.

Dacă produsul de testat nu este solubil în mediu sau nu penetrează embrionii, rezultatele pot fi fals negative.

S-au mai propus teste de embriotoxicitate efectuate pe ouă sau amfibieni, pești, insecte, moluște, însă nu sunt încă validate.

**Studiul efectelor toxice asupra sistemului imunitar.** Sunt cunoscute efectele imunosupresoare sau imunotoxice ale unor medicamente (tetraciline, aminoazide, cloramfenicol, fenobarbital clorpromazină) și toxice exogene: Pb, Hg,

Cd, hidrocarburi aromatice halogenate etc. Imunotoxicitatea se manifestă prin:

- scăderea rezistenței la infecții experimentale sau la implantul de tumori;
- perturbarea maturării și diferențierii limfocitelor T;
- inversarea raportului  $CD_4^+/CD_8^+$ ;
- efect toxic direct asupra macrofagelor;
- inhibiția funcțiilor polinuclearelor neutrofile;
- scăderea concentrației unor imunoglobuline și
- creșterea incidenței leucemiei acute (Hayes, 1989; Milhaud și col., 1994).

Pentru evidențierea efectului imunosupresor, Descotes (1992) a propus 3 etape:

- etapa de "screening" primar;
- etapa evaluării funcționale a răspunsului imun;
- confirmarea perturbărilor funcționale.

Prima etapă se realizează odată cu testarea toxicității subacute sau cronice ( $DL_{50-90}$ ), pe baza numeroșilor parametri studiați cu această ocazie.

Se poate suspecta efectul imunotoxic al produsului de testat, pe baza următoarelor date:

- modificările ponderale și morfologice ale organelor interne;
- examene imunohistochimice ale țesuturilor limfoide;
- numărul eritrocitelor și formula leucocitară;
- dozarea imunoglobulinelor serice;
- numărul leucocitelor și al subpopulațiilor limfocitare: limfocite B, Th ( $CD_4^+$ ), Ts ( $CD_8^+$ ).

În etapa a II-a se efectuează teste specifice pentru imunitatea umorală și celulară, "in vitro" și "in vivo".

În etapa a III-a se utilizează fie teste complementare celor din etapa a II-a, fie verificarea "in vivo" a rezistenței la infecții sau la tumori implantate.

**Teste de ecotoxicitate.** Aprecierea efectelor nocive ale pesticidelor și ale diversilor poluanți chimici asupra mediului înconjurător se realizează prin trei categorii de teste de ecotoxicitate:

- **teste simple, de ecotoxicitate directă;**
- **teste integrate;**
- **teste în condiții "de teren" (în ecosisteme naturale).**

Studiile de ecotoxicitate urmăresc evidențierea efectelor nocive induse direct, de către produsul de testat, ca și a acțiunii metabolizării acestuia, a capacității de acumulare și în special de "**magnificație biologică**" (creșterea succesivă a concentrației reziduurilor în lungul lanțurilor trofice).

S-a stabilit existența unei corelații între proprietățile fizico-chimice ale substanțelor (solubilitate, tensiune superficială, rezistența la reacții de hidroliză și oxido-reducere) și acțiunea lor asupra mediului.

**Testele de ecotoxicitate directă** constau în urmărirea efectului produsului de testat asupra unei singure specii, întreținută într-un biotop simplificat (artificial).

Cel mai frecvent se utilizează organisme acvatice: alge, purici de baltă (*Daphnia magna*), pești (păstrăv, crap etc.).

Se determină concentrația în apă a produsului, la care este inhibată dezvoltarea a 50% din indivizi (**CI<sub>50</sub>**) sau concentrația letală pentru 50% din indivizi (**CL<sub>50</sub>**).

În funcție de durata expunerii există teste de ecotoxicitate imediată (expunere de 24 – 96 ore) și teste pe termen mediu (expunere de 14 – 28 zile).

**Testele integrate** urmăresc efectul toxicului asupra unor microecosisteme artificiale sau asupra unor lanțuri trofice.

De exemplu, se introduce toxicul în bălți artificiale cu o suprafață determinată (cca. 50m<sup>2</sup>), în anumite concentrații, urmărindu-se acțiunea asupra ecosistemului pe o perioadă de 3 luni – 1 an, comparativ cu o baltă martor, fără toxic.

Se mai pot utiliza cuști din grilaj metalic care separă anumite specii de restul ecosistemului.

**Studiile de ecotoxicitate în condiții de teren** se fac după aplicarea produsului de testat pe anumite culturi agricole, urmărindu-se efectele asupra faunei utile și asupra celei dăunătoare.

În cadrul studiilor de ecotoxicitate se mai urmărește procesul de **biodegradare** și de **bioacumulare** a toxicului.

Produsele care se biodegradează în proporție de peste 70% în 28 zile sunt considerate ușor biodegradabile.

Bioacumularea este corelată direct cu liposolubilitatea.

Comportamentul toxicului în sol depinde de proprietățile fizico-chimice și încărcătura în substanțe organice ale acestuia.

Se efectuează studii privind adsorbția toxicului, spălarea acestuia pe coloane de sol, fotodegradarea, metabolizarea, timpul de înjumătățire, influența asupra biomasei solului etc.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Boiseau J.**-Le controle des residus de medicaments veterinaires dans les denrees alimentaires d'origine animale-18<sup>es</sup> Journees Nationales des GTV, Paris, 6-7 oct 1989, 15-21
2. **Both N.H., Mc Donald L.E.** -*Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 6<sup>th</sup>ed, ISU Press, Ames, Iowa, 1997
3. **Burgat Sacaze V., Benard P., Petit C., Guerre P., Dossin O.**- *Impact subletal des polluants sur l'environnement: exemple du DDT. Revue Med. Vet.* 1993, 144, 6, 515-522
4. **Cristina R.T.** -*Farmaceutică și terapeutică veterinară*, Ed. Agerpress Typo, Timișoara, 1999
5. **Crivineanu V., Râpeanu M., Crivineanu Maria** - *Toxicologie sanitară-veterinară*, Ed.Coral Sanivet, București, 1995
6. **Milhaud G.E.** - *Evoluation de l'innocuite (medicaments veterinaires, anabolisants, pesticides)* E.N.V. Alfort, U.P. de Pharmacie et Toxicologie, 1994-1995
7. **Milhaud G.E.** et col.-*Les toxiques neurotropes*.E.N.V. Alfort, U.P. de Pharmacie et Toxicologie, 1995
8. **Mosha R.D.**- *The toxicology of organophosphorus insecticides: a review.* Veterinary Bulletin, 1993, 63, 11, 1039-1050
9. **Radostis, O. M.; Blood, D. C.; Gay, J.** 2000, *Veterinary Medicine* Bailliere Tindall, New York
10. **Solcan Gh., Beșchea Chiriac I. S.** - *Toxicologie veterinară – manual practic.* Ed. Tehnopress, Iași, 2005;
11. **Șuțeanu E., Danielescu N., Popescu O., Trif Alexandra** - *Toxicologie și toxicoze.* Ed. Did. și Pedagog., București, 1995
12. **xxx** Comitetul Tehnic de Omologare a Metodelor de Diagnostic Paraclinic Veterinar-*Metode Toxicologice* LCSVD București, 1998.

## MIC GHID DE TERAPIE ANTICOCCIDIA ANTICOCCIDIAL THERAPY SMALL GUIDE

Prof. Dr. Romeo - Teodor Cristina



**Cuvinte cheie:** terapie, anticoccidia  
**Key words:** therapy, anticoccidia

### Rezumat

Terapia anticoccidiană este o provocare națională majoră datorită strategiilor ingenioase de supraviețuire a parazitului și a efemerității tratamentelor. Din acest considerent și conduita terapeutică trebuie să fie ajustată cât mai bine, pe cele mai eficiente grupe aflate pe piață.

Lucrarea aduce informație concisă despre grupele care s-au dovedit eficiente în lupta anticoccidia dintre care amintim: benzen-acetonitrilii, benzil-purinele, carbanilidele, guanidinele, dinitro-benzamidele, ionoforii polieterici, antagoniștii de tiamină, piridinele, quinolonele anticoccidia, grupa quinazolinelor, sulfamidele anticoccidia și triazinonele simetrice, spre informarea la zi a practicienilor.

### Abstract

Being a major challenge, because of ingenious parasite's survival strategies and treatment's transience, anticoccidial therapy it is a major priority. In this respect, therapeutic conduct must be adjusted as well is possible on the most efficient drug groups find on the market.

Paper brings concise information for the practitioner's up to date, about the therapeutic groups highly efficient in fight against coccidian offensive, amongst these recalling groups of: benzene-acetonitrils, benzyl-purines, carbanilides, guanidines, dinitro-benzamides, polyetheric ionofors, thiamine antagonists, pyridines, quinolones, quinazolines, anticoccidia sulphonamids and symmetrical triazinones.

Coccidiozele sunt o amenințare economică serioasă la adresa efectivelor de animale, păsări sau alte specii, dar care pot fi controlate relativ ușor prin introducerea în apa de băut sau în hrană, a unor cantități mici de medicamente.

### I. Scurtă descriere

Coccidiile, sunt protozoare parazite, localizate cu precădere în intestinul subțire, unde invadează celulele gazdei și se multiplică într-un ritm alarmant, determinând destrucții tisulare majore.

De exemplu, s-a calculat că, dintr-un oochist de *E. bovis* ingerat de către un vițel, pot să rezulte 24 de milioane de merozoizi din a doua generație.

O infestare cu doar o mie de oochiști având ca urmare distrucția a 24 de miliarde de celule intestinale.

Coccidioza intestinală afectează: vaca, oaia, capra, porcul, câinele, pisica, iepurii și practic toate speciile de păsări.

Cel mai grav sunt afectate leporidele (afectarea conductului biliar) și păsările (afectarea ceccumului).

Coccidiile sunt incluse în două mari genuri: *Isoospora*, care afectează omul, câinele și pisica și *Eimeria*, care este responsabilă de îmbolnăvirile de la restul speciilor.

### Agresivitatea infestațiilor

Este variabilă, depinzând de specie. De exemplu la păsări, *E. maxima*, *E. acervulina* și *E. mitis* sunt puțin patogene comparative cu *E. necatrix*, *E. tenella*, dar mai ales *E. bruneti*, sunt mult mai patogene.

Relativitatea patogenității diferitelor specii de *Eimeria* este determinată de numeroși factori cum ar fi: cantitatea și dimensiunile stadiilor asexuate și sexuate, localizarea intestinală și gradul de pătrundere în celule.

De exemplu, în cazul lui *E. necatrix* și *E. tenella*, specii foarte patogene pentru păsări sau fazani, leziunile letale și hemoragia severă, se datorează schizonților mari

asexuați din celulele intestinale și cecale, în timp ce, în cazul lui *E. truncata*, o specie prezentă cu predilecție în rinichiul găștelor și *E. adenoides*, din intestinal curcanilor, patogenitatea este atribuită gametociților.

### Ciclul evolutiv

Alternează între un ciclu foarte prolific asexuat, denumit *schizogonie* și unul sexuat, *gametogonia*.

Multiplicarea este foarte rapidă, rezultatul fiind invadarea și distrucția unui număr important (mii) ale celulelor intestinale ale gazdei.

### Infestarea

Se face prin ingestia *oochiștilor*, care vor elibera *sporozoizii* în intestinul gazdei.

Aceștia vor penetra peretele celulelor și vor crește, devenind mai mari, *schizontii*.

Schizontii, au formă ovoidă și aproape că umplu celulele intestinale ale gazdei.

Ei conțin mulți *merozoizi* care, odată cu ruptura peretelui schizontului vor invada alte celule, unde va avea loc dezvoltarea unei a doua generații de schizonti, cu și mai mulți merozoizi.

La eliberarea și acestei generații, va apărea generația a treia de schizonti, sau *gametocitele sexuale* intracelulare (gamonții).

*Microgameții* masculi vor fertiliza *macrogameții* femeli, rezultatul fiind apariția zigoților, adică, oochiștii, care vor fi eliminate în mediu odată cu fecalele.

### Simptome principale

Sunt enterita și melena.

Animalele bolnave își pierd rapid condiția, devin emaciate, nu se mai hrănesc și adoptă poziții caracteristice.

Lăsate fără tratament efective întregi de păsări, infestate cu *E. tenella*, de exemplu pot fi pierdute. În cazul supraviețuirii, expunerea inițială le asigură animalelor o imunitate foarte puternică.

De exemplu, în cazul lui *E. tenella*, imunitatea este stimulată de către stadiile schizogonice asexuate, sporozoizii și mai târziu faza gametogonică, având un rol mult mai redus. Principalele modificări morfoclinice identificate în urma infestării coccidiene sunt hemoragia și distrucția

celulară intestinală, cel mai adesea cauza morții animalului.

## II. Strategia terapeutică în coccidioze

Cercetările pentru descoperirea unor produse eficiente au început încă din anii 50 - 60, culminând cu grupele de medicamente moderne folosite astăzi.

Fără dezvoltarea medicamentelor anticoccidiene, creșterea intensivă a păsărilor nu ar fi fost posibilă.

Fără un control eficient al coccidiilor, creșterea pe spații mici a unui număr foarte mare de păsări ar fi dus inevitabil la expuneri ale unui număr mare de exemplare la cantități enorme de oochiști, cu consecințe fatale.

Diagnosticul bolii se poate pune adesea când deja este prea târziu, de aceea coccidiostaticele sunt administrate preventiv, de obicei pe perioade lungi, în apa de băut sau în furaje.

Primele anticoccidiostatice realmente eficiente au fost sulfamidele, care au demonstrat atât calități preventive, dar și curative.

Neajunsul cel mai mare al acestei grupe a fost spectrul restrâns (niciodată satisfăcător în legătură cu *E. tenella*, de exemplu), precum și toxicitatea destul de marcantă sau instalarea rapidă a rezistențelor.

În ultimii ani au apărut numeroase produse, din ce în ce mai eficiente, din clase și cu acțiune diferită.

Din păcate, cu câteva excepții (dintre care amintim: salinomina, narasina, diclazurilul, maduramicina, considerate încă medicamente de elecție) rezistența populațiilor de coccidii este înregistrată aproape peste tot în combinatele de creștere a păsărilor.

Nicarbazina, halofuginona, robenidina, mai sunt încă utilizate cu succes, dar sunt restricționate datorită programelor de rotație a tratamentelor.

În comparație cu pierderile enorme de la păsări, boala coccidiană nu este tot atât de importantă și pentru alte specii de animale de rentă, unde nu se înregistrează nici pe departe evoluții similare cu cele de la păsări.

Fără doar și poate că se pot întâlni totuși, și aici, cazuri fatale, mai ales la tineretul ovin.

Din acest considerent, foarte multe medicamente, folosite inițial pentru păsări, au devenit medicația recomandată la iepuri (de exemplu, sulfaquinoxalina, clomidol, robenidină) sau la rumegătoare, (amprolium, decoquinat, sulfaquinoxalina, monenzin).

De asemenea, cazurile de rezistență la mamifere se dezvoltă mult mai greu.

Abilitatea puilor de găină de a dezvolta imunitate puternică la reinfestare a fost valorificată, prin expuneri deliberate la infestații coccidiene controlate.

Marea dificultate în acest caz, este de a controla cât mai exact inoculumul, și de aici, pericolul real al unei patogenități.

Soluția în acest caz ar fi utilizarea unor paraziți atenuați.

Antigenii coccidieni purificați au fost extrași deja de la stadiile de *Eimeria* și unele au dat rezultate promițătoare.

Cu ajutorul dezvoltării tehnicilor anticorpilor monoclonali sau cea a ADN-ului recombinat, obținerea unor vaccinuri eficiente a devenit o realitate palpabilă (ex. *CocciVac*<sup>®</sup>), dar până atunci fermierii mai trebuie să se bazeze pe grupa medicamentelor anticoccidiene.

### III. Grupe terapeutice eficiente

#### Benzen-acetonitrilii

Cel mai important membru al acestui grup este **diclazurilul** un compus foarte potent împotriva numeroase coccidii de la diverse specii de animale.

**Diclazurilul** este *2,6-dicloro-alfa-(4-clorofenil)-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-yl) benzenacetoneitrilul*. (fig. 1).

Considerat ca fiind foarte eficient contra coccidiilor de la puii de găină, curcă și iepuri, este foarte sigur, bine tolerat de către numeroase specii de păsări, mamifere, (inclusiv calul).

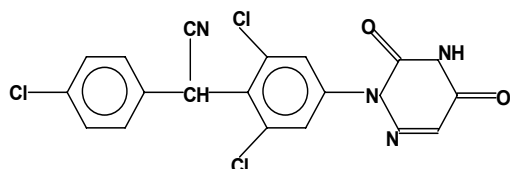


Fig. 1. Diclazurilul

Activitatea diclazurilului este specifică fiecărei specii de animal, dar și stadiului parazitar.

De exemplu la păsări, în cazul lui *E. maxima* activitatea anticoccidiană este îndreptată împotriva zigoților, în cazul lui *E. bruneti*, împotriva gametociților, a lui *E. acervulina*, împotriva schizonților, iar în cazul lui *E. tenella* împotriva schizonților dar și gametociților.

Leziunile identificate post mortem sunt o consecință a invaziei stadiilor timpurii de *E. maxima*.

Diclazurilul este compatibil cu toți aditivii terapeutici și furajeri uzuali în furajarea animalelor, producând concentrații tisulare atât de scăzute, încât nu este necesară perioada de interdicere, ceea ce constituie un mare avantaj.

Dozele recomandate sunt de 1ppm în furaj atât pentru broileri, cât și pentru curcani și iepuri.

**Clazurilul** este *2-cloro-alfa-(4-clorofenil)-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-yl) benzenacetoneitrilul*, o structură foarte asemănătoare cu cea a diclazurilului.

Produsul este folosit în medicina veterinară, exclusiv în terapia coccidiozelor porumbeilor, el neputând fi administrat în asociere cu alte produse la alte animale, pentru că care ar putea provoca voma.

Produsul are o activitate foarte bună asupra schizonților și gametociților de *E. labbeana* și *E. columbarum*, în doze de 2-5 mg, pe porumbel, odată pe lună.

#### Benzil - purinele

În această grupă este recunoscută activitatea **Aprinocidului**, care este *(9-(2-cloro-fluorofenil)-metil)-9H-purin-6-amina* (fig. 2).

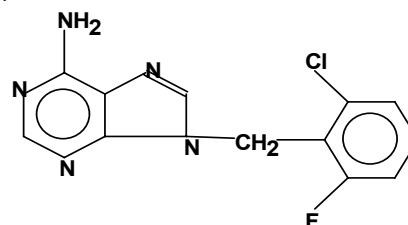


Fig. 2. Aprinocidul

Este un produs foarte eficient terapeutic mai ales asupra stadiilor intacelulare timpurii de *Eimeria* de la puii de găină și curcă.

Medicamentul este metabolizat repede.

Activitatea anticoccidiană se datorează metabolitului său major, *aprinocid-1-N-oxidul*, care este excretat în urină.

Produsul parental, inhibă *in vitro*, transportul *hidroxi-xantin-guanozinei* în cazul lui *E. tenella*, dar *in vivo*, este recunoscută doar activitatea metabolitului major, care afectează cu siguranță metabolismul microzomal și sinteza ADN la coccidii. Medicamentul nu are contraindicații dar există serioasa rezervă a rezistenței, care se instalează extrem de repede la acest produs.

Dozele recomandate sunt de 60 ppm, în hrana puilor, administrat continuu, și de 90 – 120 ppm, continuu, în hrana curcilor.

### Carbanilidele

Au ca reprezentant principal, **Nicarbazina**, un amestec echimolecular de *4,6-dimetil-2-pirimidinol* și *N,N'-bis-(4-nitrofenil)-uree* (fig. 3).

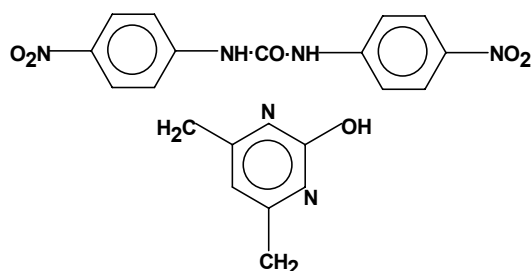


Fig. 3. Nicarbazina

Activitatea coccidică a nicarbazinei este legată de supresarea celei de a doua generații de schizonți.

Un avantaj al produsului îl constituie instalarea lentă a rezistenței, deși este un produs introdus de mult în terapia coccidiilor.

Nu se recomandă amestecarea cu alte produse specifice. În regiunile cu climat cald medicamentul poate induce stres la păsări (mortalități la broilerii din rasele grele, scăderea cantității și calității ouălor, slaba ecloziune). Din aceste considerente nu este recomandată la găinile ouătoare, fiind însă folosită în prevenirea coccidiozelor intestinale și cecale la pui.

Perioada de interzicere pentru nicarbazină este de 7 zile.

Dozele recomandate sunt de 125 ppm, continuu, în hrana broilerilor și puilor de înlocuire.

### Guanidinele

În acest grup, cu efect înalt anticoccidian la puii de găină și iepuri, introdusă încă din anii 80, este **Robenidina** sau *(1,3-bis[(4-clorobenzilidina)amino]guanidin hidroclorică)* (fig. 4).

În cazul acestui produs rezistența se instalează moderat, raportându-se chiar și cazul unei tulpini de *E. maxima*, dependentă de robenidină.

Modul de acțiune al acestei guanidine este de a inhiba fosforilarea oxidativă, și implicit, dezvoltarea schizonților aproape maturi din prima generație, înregistrându-se activitatea și asupra generației a doua de schizonți.

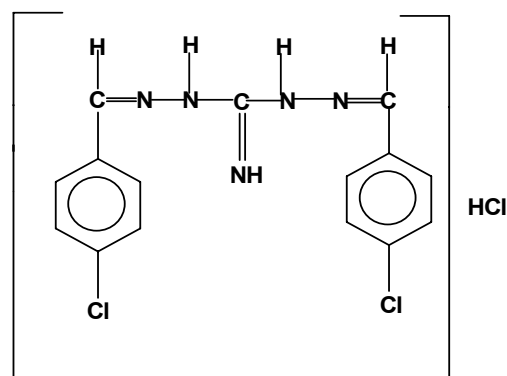


Fig. 4. Robenidina

Recomandarea majoră este în terapia coccidiozilor de la curcan, pui și iepuri în administrări continue în furaje în doze de 33 de ppm la broileri și curci și 55-66 ppm, continuu în furaj, la iepuri.

Doze considerate mari de robenidină (66 ppm) administrate la pui, nu au impus perioade de interzicere ale produsului.

Datorită modificărilor organoleptice ale cărnii (miros dezagreabil), s-a stabilit o perioadă de interzicere de 5 zile.

Robenidina nu se va amesteca cu alte anticoccidiene și nu se vor trata găinile ouătoare.

### Dinitro-benzamidele

Acestea sunt reprezentate de către **Dinitolmida**, care este *(2-metil-3,5-dinitro-benzamina)* cunoscută și sub denumirea de **Zoalen** (fig. 5).

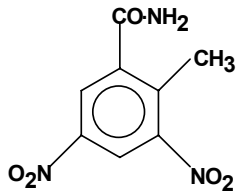


Fig. 5. Dinitolmida (Zoalenul)

Un fapt unic pentru acest produs este că, deși introdus de peste două decenii, rezistența la acest produs nu a fost semnalată încă în nici o țară.

Acest convenient, la care se adaugă prețul scăzut, a asigurat un ciclu de viață lung pentru acest produs.

Activitatea sa este coccidiostatică și este îndreptată asupra merozoizilor timpurii, utilizarea prelungită inducând efectul coccidicid al produsului în cazul instalării bolii la puii.

Dozele recomandate sunt de 125 ppm, continuu în furajul puilor broiler sau de înlocuire, cu o perioadă de interdicere de 3 zile.

### Ionoforii polieterei

Acest grup important de substanțe este cel mai eficient și cel mai utilizat dintre medicamentele anticoccidiene, deși au fost deja semnalate instalări ale rezistenței la monenzin și lasalocid, fără probleme real serioase.

Ionoforii polieterei sunt extrași din actinomicete diverse (cel mai adesea *Streptomyces spp.*), având ca mod de acțiune interferarea transportului ionilor prin membrane, ceea ce va determina un influx masiv al cationilor.

Acest fapt va contrabalansa balanța osmotică celulară și reacțiile celulare specifice.

Activitatea este direcționată asupra sporozoiților și merozoizilor cu condiția prezenței continue în furaje.

În general tratamentele cu ionofori nu sunt recomandate în cazul infestațiilor în evoluție.

Un dezavantaj important al acestei grupe este indexul terapeutic scăzut, care poate determina risc toxicologic crescut pentru unele specii.

De exemplu, cabalinele sunt foarte sensibile la monenzin care este letal pentru

această specie chiar și la doze foarte mici (2 -3 mg/kgc).

Ionoforii polieterei nu se vor amesteca cu alte grupe sau produse anticoccidiene și niciodată la un animal tratat cu tiamulin, într-o perioadă de sub 7 zile, efectele fiind letale.

**Monenzinul** este metabolitul produs de către *Streptomyces cinnamomensis* cu structură complexă (fig. 6) și activitate intensă asupra tuturor speciilor de coccidii.

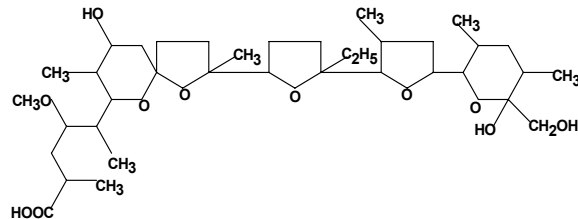


Fig. 6. Monenzinul

Rezistența a fost deja semnalată, adesea împărțită cu narazina, dar nu ridică probleme economice majore.

Dozajul este de 100-120 ppm, la puii broiler și cei de înlocuire, furajați continuu, de 100 ppm, la curcani, 17-33 ppm, în furaj la bovine și 11-33 ppm, în furaj la ovine.

Monenzinul nu se va administra la ouătoare și are o perioadă de interdicere de 3 zile pentru carne.

Cercetările de toxicitate ale monenzinului au arătat următoarele valori DL<sub>50</sub>: 200 mg/kgc, la pui, 22 -80 mg/kgc la bovine, 12 mg/kgc, la ovine și 2 -3 mg/kgc, la cabaline.

**Lasalocidul** este produs de către *Streptomyces lasaliensis* și ca și monenzinul are o structură foarte complicată (fig. 7).

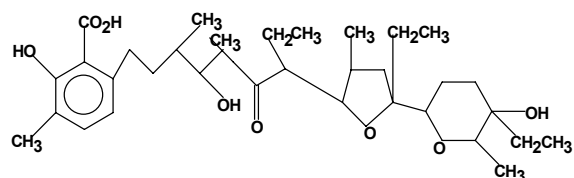


Fig. 7. Lasalocidul

Utilizarea sa asupra genului *Eimeria* este foarte eficientă, doze moderate de lasalocid (90 ppm.) fiind suficiente.

Dozele uzuale sunt de 75-125 ppm, continuu în furaj, pentru broileri și tineretul de înlocuire.

**Salinomicina** este extrasă din *Streptomyces albus* și este utilizată cu predilecție preventiv în coccidiozele puilor de găină, în furaje, în doze de 60 ppm (fig. 8).

Salinomicina nu se va administra la alte specii de animale sau păsări, perioada de interzicere pentru carne fiind de 5 zile.

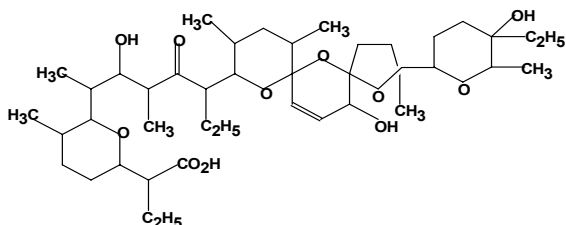


Fig. 8 Salinomicina

### Alte grupări de ionofori polieterici

**Narazina**, este extrasă din tulpini de *Streptomyces aureofaciens*.

**Maduramicina**, este produsă de către tulpinile *Actinomadura yumaensis*.

**Alborixina**, este cea mai recent apărută, fiind izolată din tulpini de *Streptomyces albus*.

Activitatea acestora este recunoscută deja asupra a numeroase genuri de *Eimeria*, localizate intestinal și cecal, la puii broiler, în administrări continue în furaje

La toate aceste produse perioada de interzicere este de 5 zile

### Antagoniștii de tiamină

Este un grup relativ nou de chimioterapice. Cele mai cunoscute structuri sunt **Etopabatul** (fig. 9) și **Amproliumul** (fig. 10).

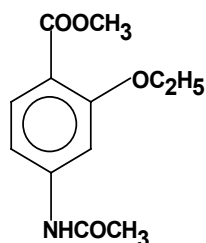


Fig. 9 Etopabatul

**Amprolium** (Amprol, Corid), este clorura 1-(4-amino-2n-propyl-5 pyrimidinyl) - metil-picoliniu.

Se prezintă sub formă de pulberi cristaline, solubil în apă, etanol, metanol, dimetilformamidă.

Este insolubil în butanil, acetonă, izooctan. Se prezintă în soluții apoase 10% cu un pH acid (2,5-3).

Este un compus foarte eficient în coccidiozele aviare și ale rumegătoarelor.

Amproliumul acționează asupra stadiilor tinere de schizonti și merozoiti, de aceea utilizarea lui consacrată este predominant profilactică, chiar și în cazul asocierilor chimioterapice

De obicei se administrează în apa de băut sau sub formă de premixuri, adesea în combinații terapeutice cu etopabatul sau sulfaquinoxalina.

Activitatea însumată fiind legată de interferarea sintezei acidului folic și, astfel, de blocarea APAB.

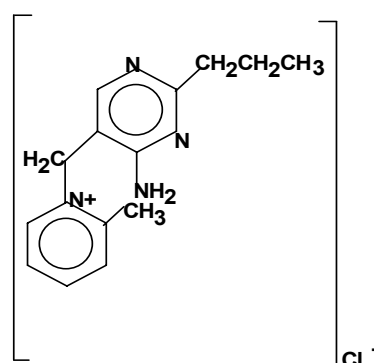


Fig. 10 Amprolium

Amproliumul inhibă preluarea tiaminei de către coccidii.

Produsul este un agonist al tiaminei și în cazul animalelor, dar coccidiile sunt de 50 de ori mai sensibile la acest efect, justificând utilizarea produselor din această grupă.

Dozele recomandate sunt de: 125-50 ppm la pui, 5 mg/kgc., în apă, timp de 21 de zile, preventiv, sau 10 mg/kgc., curativ, timp de 5 zile, curativ, la bovine.

Asocierile recomandate sunt în mixurile de furajare la pui și curcani (peste vârsta de 8 săptămâni) astfel:

125 ppm Amprolium + 8 ppm Etopabat sau

100 ppm Amprolium + 5ppm Etopabat + 60 ppm Sulfaquinoxalină.

Perioada de interzicere este de 3 zile pentru puii broiler, mixturile nefiind recomandabile pentru furajarea găinilor ouătoare.

## Piridinele

**Clopidolul** (Coyden, Clopindol) este *3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-piridinolul*, (metilclorindol) și deocamdată este unicul reprezentant al acestei grupe de produse cu activități anticoccidiene.

Structural are oarecare similarități cu produsele din grupa quinolonelor și identic ca acestea, acțiunea farmacodinamică se referă la activitatea remarcabilă asupra sporozoiților de *Eimeria*.

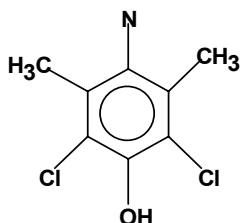


Fig. 11 Clopidolul

Clopidolul este mai mult coccidiostatic decât coccidicid. Activitatea lui se referă la menținerea sporozoiților nedezvoltați în celulele epiteliale sau macrofagele gazdelor pentru 60 de zile sau chiar mai mult.

Activitatea sa coccidiostatică este cu atât mai marcantă cu cât administrarea se face mai repede (ziua maximumului de activitate pentru clopidol este considerată prima zi a ciclului coccidian).

În consecință, administrarea produsului în furaje se va face cu cel puțin 24 de ore înainte de activitatea considerată maximă).

Dozele administrate în furaje, la *pui* sunt de 125 ppm.

Dozele de *iepure* este de 200 ppm, iar la *pui* și *curci*, 100 ppm clopidol + 8,35 ppm metilbenzoat, continuu în furaje.

Un mare avantaj pentru acest produs este faptul că rezistența la acest produs se instalează greu (ani de folosire) și atunci când se instalează nu este încrucișată cu quinolonenele.

Clopidolul *nu se asociază* în terapie cu alte coccidiostatice, perioada de interdicere fiind de 5 zile, pentru toate speciile.

## Quinolonele anticoccidia

Este un grup recunoscut încă din anii 60, și sunt produse insolubile în apă și foarte slab absorbiți, deci în consecință, non toxici și cu niveluri tisulare foarte scăzute.

Acest grup destul de numeros, are și reprezentanți cu activitate antiparazitară, anticoccidiene.

De exemplu, **Buquinolatul** (Bonaid), **Decoquinatul** (Decox), **Nequinatul** (Statyl) etc.

Activitatea lor este mai degrabă coccidiostatică.

Ele inhibă transportul electronilor și astfel, respirația mitocondriilor și este orientată spre sporozoiții invadanti, (astfel că dacă tratamentul este amânat, tratamentele devin caduce).

Fenomenele de rezistență se dezvoltă foarte rapid și sunt încrucișate și cu alți analogi.

**Decoquinatul** este esterul acidului carbonic *6-deciloxi-7-etoxi-4-hidroxi-3-quinolinei* (fig.2.28).

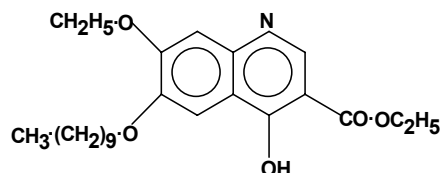


Fig. 12 Decoquinatul

Decoquinatul este o pulbere pură sau un premix cu utilizare în prevenirea și combaterea coccidiozelor la *pui* și *miei*, cu oarecare eficacitate și în coccidioza bovină (în doze de 1500 ppm, în furaj).

Dozajul uzual este de 20-40 ppm, în hrană la *pui*, 100 ppm, pentru 28 de zile, în furaj pentru *oi* și *miei* și de 500 ppm la bovine, în furaje.

Decoquinatul *nu este recomandat* la *curci*, *găini ouătoare*, sau *păsări de crescătorie*, perioada de interdicere fiind de 3 zile pentru carne.

**Metilbenzoatul** este acidul metil ester *7-(benziloxi)-6-n-butil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxic* (fig. 2.29).

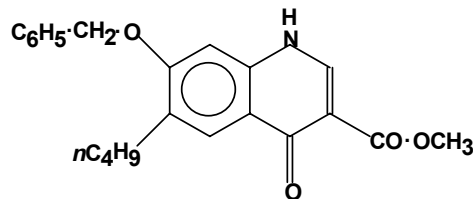


Fig. 13 Metilbenzoatul

Metilbenzoatul este folosit cel mai adesea în premixuri alături de clopidol,

pentru profilaxia coccidiozei la pui și curci, fiind se pare, cel mai potent dintre quinolonele anticoccidiene.

### Grupa quinazolinelor

Din această grupă, cel mai important reprezentant este **Halofuginona** (*7-bromo-6-clorofebrifugina*)(fig. 14).

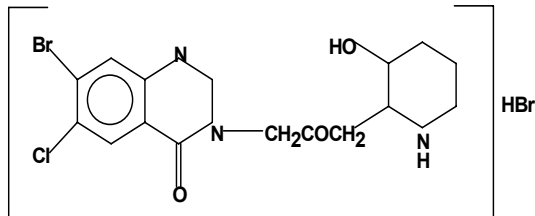


Fig. 14 Halofuginona

Produsul este un derivat al antimalaricului *febrifugina*, extras din plante aparținând familiei *Hydragea*, un compus foarte eficient (doza este foarte mică, de 3 ppm) asupra speciilor aviane ale lui *Eimeria* (la curci și pui), având atât activitate coccidiostatică cât și coccidicidă.

Deși rezistența la produs a fost deja semnalată, deocamdată ea nu pune probleme speciale.

Dozele recomandate sunt de 3 ppm în furaje, atât la pui, cât și la curci (până la 12 luni de viață).

Contraindicațiile sunt legate pericolul neomogenizării în fuaje a medicamentului, datorită dozei foarte mici.

Găinile ouătoare și alte specii *nu se vor trata cu halofuginonă*.

Perioada de interzicere pentru consum este de 5 zile la puii broiler și 7 zile la curci.

### Sulfamidele anticoccidia

Sulfamidele pot avea un aport important și în lupta împotriva coccidiilor omniprezente mai ales în marile combinate avicole.

Utilizarea acestora în avicultura modernă a dat posibilitatea controlării coccidiozelor și a pietruit drumul spre marile producții avicole.

*Modul de acțiune* al acestor sulfamide este în special asupra stadiilor imature, asexuale, dar și asupra schizonților unde interferează calea acid folic/APAB.

Încercările inițiale cu sulfanilamidă împotriva lui *E. tenella* și *E. necatrix* nu a avut rezultatele scontate.

Dealtfel, nici o sulfamidă nu este înalt eficace împotriva stadiilor timpurii, asexuate, dar sunt în schimb înalt eficace împotriva generației a doua de schizonți.

**Sulfachinoxalina** este (*4-amino-2N-quinoxaliny-benzen-sulfonamida*)(fig. 2.31) o sulfamidă activă asupra coccidiilor și este folosită și în terapia curativă a holerei aviare.

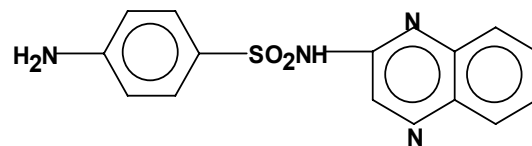


Fig. 15 Sulfaquinoxalina

Se absoarbe bine în intestin, difuzează în concentrații mari în toate țesuturile și organele.

În concentrații mari are efecte negative serioase asupra organismului producând degenerescențe foliculare ovariene la păsări cu compromiterea funcției de reproducere, fenomene degenerative ale suprarenalei.

De asemenea, produce trombocitopenie accentuată, tratamentul fiind asociat cu vitamina K<sub>3</sub>.

Sulfaquinoxalina este o pulbere care se administrează în apa de băut sau ca premix furajer în coccidiozele puilor de găină, curcilor, iepurilor, cel mai adesea în asociații cu Amprolium.

Sulfamida poate avea oarecare activitate împotriva unor specii de *Pasteurella*.

*Dozaj.* La *curcani*, *pui de găină* și alte păsări: 125 ppm/zi în furaje sau apă, timp de 8 zile, preventiv și 500 ppm în apă pentru 7 zile, curativ.

La *iepurii*, preventiv, 250 ppm zilnic, în furaje și 1000 ppm în apă, curativ.

Pentru *viței*, doza preventivă este de 12 mg/kgcorp. Dozele preventive de la *vacă* vor fi de 13 mg/kgc.

Sarea sodică a Sulfochinoxalinei se folosește în soluție 19,2% sub denumirea de **Sulfacoccidin**, care se folosește preventiv și curativ în coccidioza aviară.

Se administrează în apa de băut în concentrație de 1:4000.

*Perioada de interzicere* pentru carnea de pasăre este de 5 zile.

*Efecte secundare.* La găinile ouătoare, medicația trebuie oprită cu o lună înaintea

ouatului existând pericolul afectării foliculilor ovarieni.

Ținându-se cont de efectele secundare ale Sulfacoccidinului s-a preparat produsul:

**Sulfaveridina** care este o asociere formată din 2,5% *Sulfachinoxalină* și 2,2% *Etoxidiaveridină*.

Acesta se folosește în apa de băut în concentrații de 2‰ timp de 3 zile, apoi pauză două zile și tratament 3 zile.

Este mai activ decât Sulfacocciditul și fără efecte secundare.

**Dimerasolul** este condiționat în soluții 33% și este activ asupra germeilor Gram negativi și pozitivi și dar și asupra coccidiilor. Se administrează oral sau parenteral (i.v., i.m. sau s.c.).

### Triazinonele simetrice

Sunt reprezentate doar de **Toltrazuril** 1-metil-3-[4-[p-[(trifluorometil)tio]fenoxi]-m-tolyl]-S-triazin-2,4,6-(1H,3H,5H)-triazinona (fig. 2.32) studiat relativ recent în Olanda.

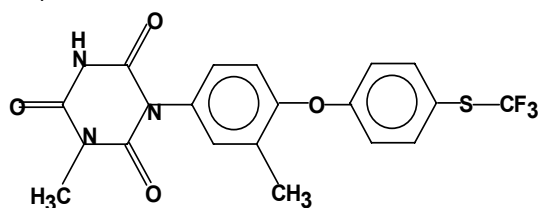


Fig. 16 Toltrazuril

Este un medicament solubil în apa de băut cu puternice calități anticoccidia, mai ales asupra stadiilor schizogonice și gametogonice și predominant coccidiostatic împotriva sporozoiților.

Utilizarea principală a produsului este în apa de băut, în terapia coccidiozei la curci, pui și iepuri.

*In vivo*, toltrazurilul este total metabolizat în sulfona corespondentă.

Toltrazurilul este parțial eficient asupra tulpinilor monenzin rezistente de *E. tenella*.

Dozele recomandate sunt de 25 ppm, în apa de băut la păsări și 10-1 ppm, la iepuri.

Formulările specifice puilor nu se vor administra la iepuri, datorită persistenței medicamentului în carne foarte mult timp.

Altfel toltrazurilul pare a fi compatibil cu toate anticoccidicele și antibioticele.

Multe din produsele anticoccidiene au fost omise din parcimonia de spațiu alocat acestui capitol, de aceea considerăm importantă rememorarea celor mai importante anticoccidiene utilizate în terapia veterinară (tabelele 1 și 2).

Tabelul 1

### Anticoccidienele cele mai utilizate în UE în tratamentul puilor broiler

Medicamentul	Clasa	Doza (ppm.)	Rezistența
<i>Sulfaquinoxalina</i>	Sulfonamide	125	+
<i>Nicarbazina</i>	Carbanilide	125	+
<i>Amprolium</i>	Antagoniști tiaminici	125 -150	+
<i>Dinitolmida</i>	Nitrobenzamine	125	+
<i>Clopidol</i>	Piridonă	125	+
<i>Decoquinat</i>	Quinolone	20 – 40	+
<i>Monenzin</i>	Ionofori	100 -120	-
<i>Robenidină</i>	Guanidină	33	+
<i>Halofuginonă</i>	Quinazolină	3	+/-
<i>Lasalocid</i>	Ionofori	90	-
<i>Salinomycină</i>	Ionofori	60	-
<i>Aprinocid</i>	Benzilpurine	60	+
<i>Narazină</i>	Ionofori	70	-
<i>Maduramicin</i>	Ionofori	5	-
<i>Toltrazuril</i>	Triazinone simetrice	25	-
<i>Diclazuril</i>	Benzen acetoneitriili	1	-
<b>Combinatii terapeutice cunoscute</b>			
<i>Amprolium + etopabat</i>	AT + ABS	125 + 8	+
<i>Amprolium+etopabat+sulfaquinoxalina</i>	AT+ABS+Sulfonamidă	100+5+60	+
<i>Clopidol + metilbenzoquat</i>	Piridonă +quinolonă	100+8,35	+
<i>Narazin +nicarbazină</i>	Ionofor + carbanilidă	50 + 50	-

**Nota:** AT = Antagonist de tiamină, ABS = Acid benzoic substituit

Tabelul. 2

## Denumirile comerciale cele mai întâlnite în UE la produsele anticoccidia

Substanța activă	Denumirea comercială	Producător
<i>Amprolium</i>	Amprol	MSD
<i>Amprolium + etopabat</i>	Amprolmix	MSD
<i>Amproliumv + etopabat + sufaquinoxalina</i>	Pancoxin	MSD
<i>Sulfaquinoxalina</i>	Embazin	Bayern
<i>Nicarbazina</i>	Nicrazin	MSD
<i>Dinitolmida (Zoalen)</i>	Salcostat	Elanco
<i>Clopidol</i>	Coyden	Dow
<i>Clopidol + metilbenzoquat</i>	Lerbek	Dow
<i>Decoquinat</i>	Deccox	MSD
<i>Metilbenzoquat</i>	Statyl	ICI
<i>Monenzin</i>	Elancoban	Elanco
<i>Robenidină</i>	Cycostat	Cyanamid
<i>Halofuginonă</i>	Stenerol	Hoechst
<i>Lasalocid</i>	Avatec	Roche
<i>Salinomycină</i>	Sacox	Hoechst
<i>Aprinocid</i>	Aprocox	MSD
<i>Narazină</i>	Monteban	Elanco
<i>Maduramicin</i>	Cygro	Cyanamid
<i>Toltrazuril</i>	Baycox	Bayer
<i>Diclazuril</i>	Clinacox	Janssen

## BIBLIOGRAFIE

1. **Brander, G.C., Pugh, D.M., Bywater, R.J., Jenkins, W.L., (1991)** - Veterinary Applied Pharmacology & Therapeutics 5-th Edition Bailliere Tindall.
  2. **Cristina R.T. (2000)** Bazele farmacologiei veterinare. Ed. Brumar, Timișoara.
  3. **Cristina, R.T. (2000)** – Introducere în farmacologia și terapeutila veterinară
  4. **Kovacs, I. (1990)** – Allatorvosi gyogyszertan, Allatorvosi Egyetem Kiado, Budapest.
  5. **\*\*\* - Colecția La Semaine Veterinaire, 2001-2006.**
- web sites**
6. [Antiinfective agents](http://vetgate.ac.uk/browse/cabi) vetgate.ac.uk/browse/cabi
  7. Drug Testing Medical Review Officer Manual [www.drug-testing.i8.com](http://www.drug-testing.i8.com)

**METAFLUMIZONE – UN NOU ECTOPARAZITICID PENTRU CĂINE ȘI PISICĂ****METAFLUMIZONE – A NEW ECTOPARASITICIDE FOR DOGS AND CATS**Lidia Chițimia<sup>1</sup>, I. Cosoroabă<sup>2</sup><sup>1</sup> College of Veterinary Medicine, Guangzhu, China<sup>2</sup> Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

**Keywords:** metaflumizone; pyrazoline; ProMeris<sup>®</sup>  
**Cuvinte cheie:** metaflumizonă; pyrazolinice; ProMeris<sup>®</sup>

**Abstract**

Metaflumizone, carbanilohidrazide, was discovered by Nihon Nohyaku in the early 1990's and belongs to the new class of semicarbazone insecticides. Metaflumizone is derived from the pyrazoline chemistry and acts by the voltage-dependent sodium channels in insects binding. Metaflumizone produces a relaxed paralysis in a broad range of important pest insects. It has a potent activity against fleas and formulated in association with amitraz provide high control of fleas, ticks and mites on dogs. It is marketed as *ProMeris*<sup>®</sup> for ectoparasiticide use in cats or *ProMeris/ProMeris Duo*<sup>®</sup> for dogs. Applications of metaflumizone - *spot-on* - provided at least 6-8 weeks control of fleas and metaflumizone plus amitraz combination provided at least 3-6 weeks of ticks. Topical applications reduced the pruritic behaviour and clinical signs associated with *Flea Allergic Dermatitis* in cats and dogs.

**Rezumat**

Metaflumizonul, carbanilohidrazida, a fost descoperit de către Nihon Nohyaku la începuturile anilor 90 și aparține noii clase a insecticidelor semicarbazonice.

Metaflumizonul este un derivat pirazolinic și acționează asupra canalelor sodice voltaj – dependente ale insectelor, producând paralizia flască asupra a numeroase specii de insecte și acarieni. Produsul are o activitate susținută asupra puricilor, iar în formulări asociate cu amitraz, și asupra căpușelor sau altor acarieni frecvent întâlniți la animalele de companie. Este comercializat sub denumirile de *ProMeris*<sup>®</sup> ca ectoparazitoid la câine și *ProMeris/ProMeris Duo*<sup>®</sup> eficient în controlul puricilor și căpușelor de la câine și pisică. Aplicările de metaflumizon – *spot-on* au asigurat o protecție antipurici de cel puțin 6-8 săptămâni, iar combinația metaflumizonă plus amitraz, cel puțin de 3-6 săptămâni asupra căpușelor. Aplicările topice au redus comportamentul de scărpinare și semnele clinice asociate cu dermatita alergică la saliva de purici la câine și pisică.

Metaflumizone este un derivat pirazolic care acționează asupra canalului sodic al insectelor și acarienilor asemănător altui insectoid oxadiazin - indoxacarb. Metaflumizonul produce o paralizie flască la multe insecte (*Lepidoptera*, *Coleoptera*, *Diptera*, *Hymenoptera*, *Siphonaptera*), dintre care unele sunt dăunătoare culturilor agricole și sănătății animalelor.

Cu toate că multe insecticide conțin inelul pirazolic, ele nu s-au bucurat de utilizare pe scară largă, probabil din cauza caracterului lor puternic lipofilic și tendinței de bioacumulare.

De aceea, cercetările au fost îndreptate spre modificarea inelului pirazolic și obținerea de compuși izomerici cu activitate biologică crescută și cu un potențial de bioacumulare scăzut (10). Acești compuși au o activitate insectoidă bună, dar o pierd rapid la lumină și sunt prea labili pentru a putea fi comercializați.

Prin deschiderea structurii inelului central al insecticidelor pirazolice s-au creat compuși

semicarbazonici, cu activitate insectoidă excelentă și cu stabilitate corespunzătoare.

În finalul cercetărilor s-a descoperit metaflumizonul, compus cu activitate remarcabilă împotriva multor insecte și cu biodegradabilitate acceptabilă. În același timp, a fost descoperit indoxacarb, un insectoid oxadiazinic, la care, în inelul pirazolic a fost introdus un atom de oxigen (10).

Pirazolii, prin depolarizarea canalului sodic, blochează activitatea nervoasă și produc o paralizie flască a insectelor. Este un tip de paralizie în care sistemul nervos manifestă o slăbă sau nu manifestă nicio activitate spontană, dar insecta poate fi stimulată să se miște prin activarea receptorilor (9).

Aceste mișcări încetează după câteva secunde, deoarece multe canale sodice sunt blocate, și insecta se reîntoarce la starea de pseudoparalizie. Pirazolii par să blocheze

canalele de sodiu prin legarea la un anesthetic local (8).

Indoxacarb, un membru oxidiazinic al SCBI's (sodium channel blocker insecticides), a fost primul insecticid blocant al canalului sodic, care a fost comercializat (11); metaflumizonul este primul SCBI cu utilizare veterinară (9).

Metaflumizonul, singur sau în combinație cu amitrazul, a fost utilizat cu succes în dermatologia veterinară la animalele de companie. Afecțiunile câinilor și pisicilor provocate de purici, căpușe și acarienii de râie

au fost vindecate sau, cel puțin ameliorate, prin aplicații spot-on.

Formulările comercializate sub denumirea de *ProMeris*<sup>®</sup> (pentru pisici) și *ProMeris Duo*<sup>®</sup> (pentru câini) asigură o protecție antipurici de cel puțin 6 săptămâni și de 3 săptămâni anticăpușe.

Studii preliminare indică un nivel înalt de control al râiei sarcoptice.

Pe lângă controlul infestației cu purici, metaflumizonul spot-on reduce comportamentul pruritic și semnele clinice asociate cu dermatita alergică la câine și pisică.

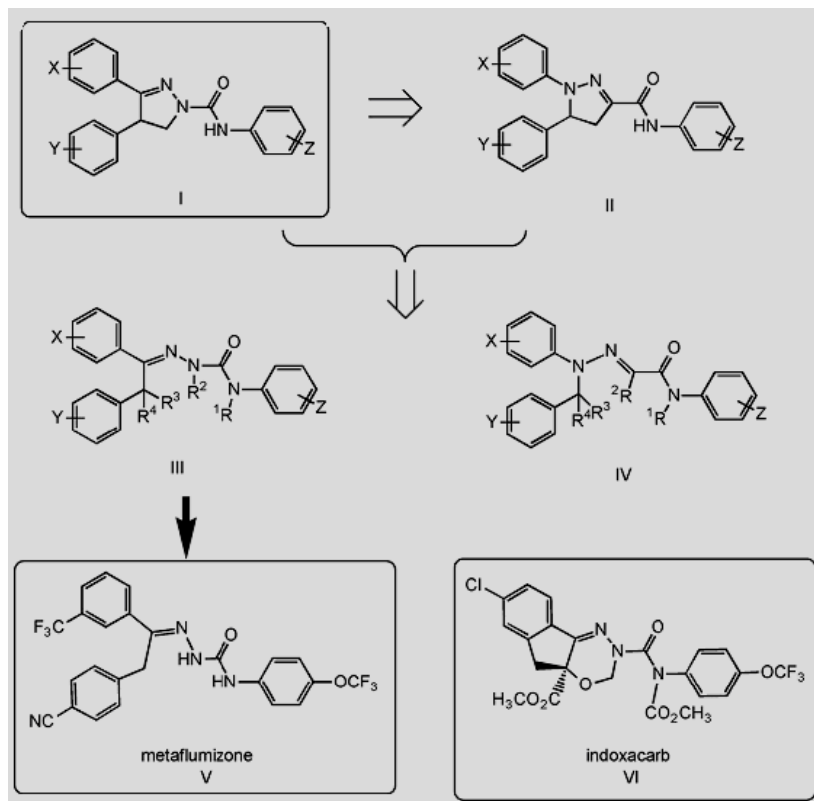


Figura 1. Evoluția chimică de la insecticidul pirazolin la insecticidele semicarbozonice și oxidiazinice (după Takagi și col., 2007)

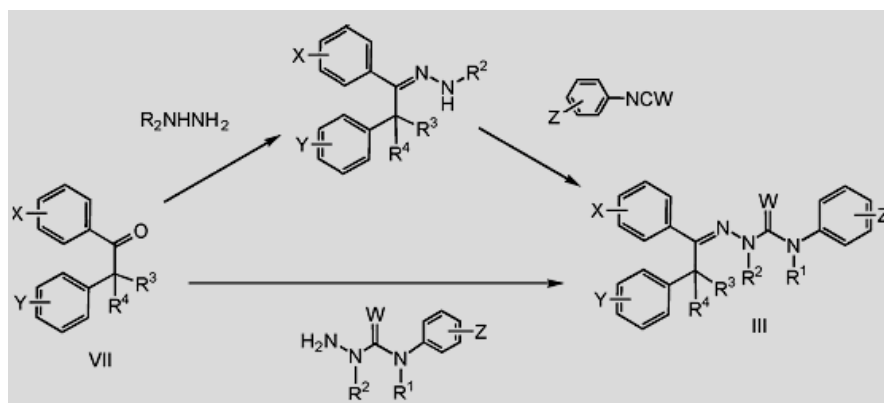


Figura 2. Modul de sintetizare a derivaților semicarbozonici (după Takagi și col., 2007)

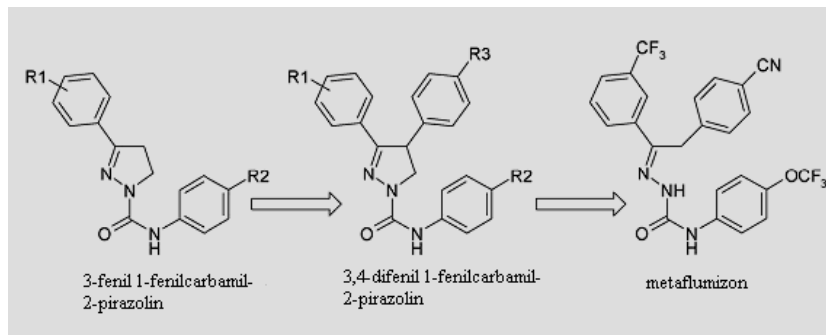


Figura 3. Evoluția chimică a semicarbazonei exemplificată prin metaflumizon pornind de la pirazolin primul insecticid blocant al canalelor ionilor de sodiu (după Salgado si Hayashi, 2007)



Câine infestat natural cu *Demodex canis* înainte de tratament (ziua 1 – stânga) și după șase tratamente cu metaflumizon plus amitraz spot-on la 14 zile interval (ziua 84 - dreapta) (după Fourie si col., 2007)



Câine infestat natural cu *Sarcoptes scabiei* înainte de tratament (ziua 1 – stânga) și după două tratamente cu metaflumizon plus amitraz spot-on la o luna interval (ziua 56 - dreapta) (după Fourie si col., 2007)

Formulările spot-on (*ProMeris*<sup>®</sup>) reprezintă un progres esențial în aplicarea ectoparaziticidelor, prin utilizarea lor evitându-se aplicarea insectoacaricidelor prin îmbăierea animalului și, în mediul ambiant, prin aspersare.

În ultimii ani se insistă asupra așa numitei „green chemistry” sau insecticide care sunt extrem de sigure și care acționează „blând” asupra mediului înconjurător, mai ales în cel urban. Metaflumizonul are o toxicitate dermală foarte scăzută ( $DL_{50} > 5000\text{mg/kgc.}$ , la șobolan) și este foarte bine tolerat la câini și pisici.

Criteriile de care a trebuit să se țină cont în formularea spot-on au fost: bună solubilitate a ingredientelor active, bună aderență pe piele,

bune proprietăți de răspândire, toleranță locală și generală bună, stabilitate și concordanță cu standardele oficiale (6).

Studii foarte recente (1;2) au precizat că activitatea antiectoparazitică este datorată expunerii paraziților la metaflumizon și la amitraz pe suprafața gazdei (păr și / sau piele) și nu prin sângele gazdei. S-a constatat că nivelul metaflumizonului la suprafața corpului pisicii este de trei ori mai mare decât concentrația găsită în plasma sanguină și s-a tras concluzia că nu există nicio absorbție în curentul sanguin în urma aplicării topice ca *spot-on*.

Rugg și Hair (2007) au stabilit doza de 30mg/kgc., ca fiind doza minima eficace care

asigura un control pentru purici și căpușe de cel puțin o luna în urma unui singur tratament.

Aceeași autori au ajuns la concluzia că o singură aplicare asigură controlul reinfestațiilor săptămânale experimentale cu purici timp de 6 săptămâni.

La pisică, metaflumizonul asigură un control de peste 90% al infestației cu *Ctenocephalides felis felis*, de până la 7 săptămâni în urma unui singur tratament.

Supradozările și aplicările locale repetate de 1x, 3x și 5x doza recomandată – 40 mg/kgc., – la pisici adulte și la pisoi de opt săptămâni nu au avut niciun efect asupra mortalității, greutateii corporale, consumului de hrană, stării clinice și neurologice.

Ingerarea accidentală a dozei transcutanate nu duce decât la manifestări trecătoare (salivație, neliniște) (5).

Nu s-a observat până în prezent nicio rezistență încrucișată cu alte substanțe chimice cu uz în dermatologie (9).

Demodicoza, acarioza foarte dificil de tratat, a fost ameliorată prin aplicarea *spot-on* a metaflumizonului cu amitraz de cinci ori la intervale de 14 zile (3).

Rezultate încurajatoare s-au observat la câinii cu râie sarcoptică după aplicarea metaflumizon + amitraz – *spot-on* – de două ori la 28 zile sau de 4 ori la 14 zile (4).

Formularea *spot-on* metaflumizon  $\geq$  20mg/kgc., plus amitraz  $\geq$  20 mg/kgc., (*ProMeris*® și *ProMeris Duo*® pentru câine, Fort Dodge Animal Health) reprezintă un pas important în combaterea unor ectoparaziți la câine și pisică, prin ușurința aplicării, prin distanțarea convenabilă dintre tratamente, prin eficacitatea remarcabilă și prin nepoluarea mediului.

Rezultatele studiilor asupra descoperirii, modului de acțiune, toxicologiei și a activității insecticide a acestui nou semicarbazonic – metaflumizon – au fost prezentate pentru prima dată la "The Fort Dodge Animal Health Global Roundtable" de la Coral Gables, Florida în octombrie 2006 și la simpozionul W.A.A.V. – Gent, Belgia în august 2007, și publicate în *Veterinary Parasitology* Vol.150 /2007.

#### BIBLIOGRAFIE:

1. DeLay, R.L., Lacoste, E., Mezzasalma, T., Blond-Riou, F., 2007, Pharmacokinetics of metaflumizone and amitraz in the plasma and hair of dogs following topical application. *Vet. Parasitol.* 150:251-257
2. DeLay, R.L., Lacoste, E., Delprat, S., Blond-Riou, F., 2007, Pharmacokinetics of metaflumizone and amitraz in the plasma and hair of cats following topical application. *Vet. Parasitol.* 150:258-262
3. Fourie, L.J., Kok, D.J., du Plessis, A., Rugg, D., 2007, Efficacy of a novel formulation of metaflumizone

plus amitraz for the treatment of demodectic mange in dogs. *Vet. Parasitol.* 150:268-274

4. Fourie, L.J., Kok, D.J., du Lessis, A., Rugg, D., 2007, Efficacy of a novel formulation of metaflumizone plus amitraz for the treatment of sarcoptic mange in dogs. *Vet. Parasitol.* 150:275-281

5. Heaney, K., Lindahl, R.G., 2007 Safety of a topically applied metaflumizone spot-on formulation for flea control in cats and kittens. *Vet. Parasitol.* 150:233-238.

6. Krämer, F., Mencke, N. (Eds.), 2001 Flea Biology and Control. Springer, Berlin

7. Rugg, D., Hair, J.A., 2007 Dose determination of a novel formulation of metaflumizone plus amitraz for control of cat fleas (*Ctenocephalides felis felis*) and brown dog ticks (*Rhipicephalus sanguineus*) on dogs. *Vet. Parasitol.* 150 : 203-208.

8. Salgado, V.L., Hayashi, J.H., 2007 Metaflumizone is a novel sodium channel blocker insecticide. *Vet. Parasitol.* 150:182-189

9. Salgado, V.L., 1992 Slow voltage-dependent block of Na<sup>+</sup> channels in crayfish nerve by dihydropyrazole insecticides. *Mol. Pharmacol.* 41, 120-126.

10. Takagi, K., Hamaguchi, H., Nishimatsu, T., Konno, T., 2007. Discovery of metaflumizone, a novel semicarbazone insecticide. *Vet. Parasitol.* 150:177-181.

11. Wing, K. D., Andaloro, J. T., McCann, S.F., Salgado, V.L., 2005 Indoxacarb and the Na<sup>+</sup> channel blockers: chemistry, physiology and biology in insects. In: Gilbert, L.I., Iatrou, K., Gill, S. (Eds.), *Comprehensive Molecular Insect Science, Insect Control*, vol.6. Elsevier B.V., Oxford, U.K., pp 30-53.

## MANAGEMENTUL INTOXICAȚIEI CU AZOTAȚI ȘI AZOTIȚI

Prof. Univ. Dr. Alexandra Trif

Facultatea de Medicină Veterinară Timisoara, România

### Abstract

The study pointed out the major sources for clinical and subclinical intoxications with nitrates/nitrites (drinking water and nitrates containing fertilizers), circumstances that determine fertilizers to become sources of intoxication (excessive fertilization/consecutive high level of nitrates in fodders, free access of animals to the fertilizers, administration into the diet instead of sodium chloride), factors that determine high nitrates accumulation in fodders despite optimal fertilization (factors related to the plants, soil, climate, harvest methods, storage, agrotechnical measures), nitrates /nitrites toxicity (over 45 ppm nitrates in drinking water, over 0.5 g nitrate/100 g D.M fodder/diet), the factors that influence nitrates/nitrites toxicity (species, age, rate of feeding, diet balance especially energetically), pathological effects and symptoms (irritation and congestions on digestive tract, resulting diarrhoea, transformation of hemoglobin into methemoglobin determining severe respiratory insufficiency, vascular collapse, low blood pressure in the acute nitrates intoxication; hypotiroidism, hypovitaminosis A, reproductive disturbances (abortion, low rate of fertility, dead born offspring), diarrhoea and/or respiratory insufficiency in new born-e.g. calves), immunosuppression, decrease of milk production in chronic intoxication. There were presented some suggestions concerning management practices to limit nitrate intoxication (analyze of nitrates/nitrites in water and fodders, good management of the situation of risk, e.g. dilution of the diet with low nitrate content fodders, feeding with balanced diet in energy, protein, minerals and vitamins, accommodation to high nitrate level diet, avoid grazing one week after a frost period, avoid feeding chop green fodders stored a couple of days, monitoring of health status of animals fed with fodders containing nitrates at risk level, a.o.).

Creșterea populației globului a determinat mărirea în ritm rapid a șeptelului pentru satisfacerea necesităților alimentare ale omenirii. Necesitatea de a produce cantități din ce în ce mai mari de furaje pe aceeași suprafață de teren a determinat folosirea a tot mai multe stimulente chimice, dintre care, îngrășămintele azotate sunt cele mai frecvent utilizate. Acest lucru a avut drept consecință efecte negative multiple, ca plafonarea recoltei, uneori scăderea acesteia, acumularea până la niveluri toxice a azotaților în lanțul trofic sol-plantă-animal-om.(5, 32), modificarea compoziției chimice a furajelor (reducerea conținutului în Ca, Na, Mg) (17) și reducerea palatabilității acestora.

*Sursele majore* de intoxicație clinică sau subclinică cu azotați-azotiți sunt: apa de băut și îngrășămintele azotate.

*Poluarea apei* cu azotați-azotiți se poate datora structurii chimice a rocilor pe care le străbate în drumul său, îngrășămintelor chimice azotate, dejecțiilor umane sau animale, reziduurilor industriale cu care vine în contact (2), apei drenate din silozuri (23), spălării terenurilor superfertilizate de către apele din precipitații. Nivelul admis de azotați și azotiți în apa de băut în conformitate cu standardul românesc, dar și normelor internaționale este de 45 mg azotați/l, iar pentru azotiți 0 mg/l și, doar

excepțional, 0,2-0,3 mg/l pentru apele de la peste 60 m adâncime(29).

*Ingrășămintele chimice* pot deveni surse de intoxicație în anumite circumstanțe: neglijență în depozitare, cu accesul liber al animalelor sau depozitare în ambalaje deteriorate; păstrarea în spații deschise în apropierea surselor de apă, fiind posibilă astfel dizolvarea lor și infiltrarea în pământ până la pânza freatică; fertilizarea cu cantități excesive de azotați, ceea ce duce la acumularea masivă în plante; fertilizarea excesivă cu îngrășămintele naturale provenite, în special, de la păsări, confuzia cu clorura de sodiu(2, 20, 7); consum de plante ce au acumulat cantități crescute de azotați.

Conținutul maxim admis de azotați în plantele furajere diferă, în oarecare măsură, după sursa bibliografică, dar nu foarte mult. Astfel, în general, se consideră ca furaje „sigure” cele care au un conținut de nitrat de până la 0,5 g/100 g S.U.( 10), 0-0,3 g/100g S.U.(6).

Conținutul de azotați din plantele furajere este influențat de: factori dependenți de plantă (specia, partea din plantă, stadiul de maturitate), condițiile pedo-climatice, modul de recoltare și conservare, măsurile agrotehnice ( 26, 23, 2). Speciile acumuloare de azotați sunt : sfecla, orzul verde, ovăzul verde, porumbul, secara, sorgul, meiul, lucerna, soia, grâu

(23, 26, 9, 21). Cantitatea cea mai mare de azotați se acumulează în părțile subterane, mai puțin în frunze și foarte puțin în fructe și semințe. Cantități crescute se găsesc în partea inferioară a tulpinii (6,).

Nivelul azotaților este influențat și de stadiul de dezvoltare și anume, este mai crescut în plantele tinere și scade în plantele ajunse la maturitate (24, 26), cu mențiunea că și plantele mature pot acumula cantități crescute de azotați dacă solul și condițiile de mediu sunt favorabile acumulării. Un aspect de menționat este scaderea nivelului azotaților în semințe în faza de maturitate comparativ cu faza de lapte ceară.

Dintre condițiile pedologice se pot menționa: tipul solului, ex. cele argiloase, rețin azotații, iar cele ușoare, ex. solul nisipos, permit levigarea azotaților, pH-ul solului, compoziția solului, ex. solurile acide, cu pH sub 5,5 și carența în fosfați cresc capacitatea plantelor de a acumula azotați.

Factorii climaterici influențează deseori acumularea de azotați în exces, chiar în condițiile respectării normelor agrotehnice. Astfel, frigul, seceta, în special dacă este în perioada când plantele sunt imature, luminozitatea redusă, vremea înnoată și lezionarea plantelor de grindină și vânt pot determina creșterea conținutului de azotați în plante (6, 12, 14,). Furajele recoltate la 3 - 7 zile după ploii abundente conțin, de asemenea, cantități mari de azotați (24).

Tocarea furajelor verzi și păstrarea în grămezi mari, datorită umidității și temperaturii crescute ce permite dezvoltarea bacteriilor reducătoare, determină creșterea nivelului de azotați (6).

Fertilizarea excesivă cu azotați determină acumularea de azotați peste limita admisă. Alexandra Trif și col., 1987a, (33) 1987 b, (34) au constatat în studii pe teren și experimentale că aplicarea pe terenurile destinate producerii furajelor de 120 kg azotat de amoniu/ha a dus la niveluri de azotat, în toate categoriile de plantele furajere, în limitele admise, aplicarea de 450-500 kg azotat/ha a dus la depășirea nivelului admis în silozul de porumb, iar aplicarea de 800 kg azotat de amoniu/ha, în două reprize, a dus la acumulări excesive de azotați în sfeclă (3-4 g/100g S.U.) și masa verde (1,5g/100g

S.U.) și mai moderată în siloz și fân (0,4-0,6g/100g S.U.).

Consumul de sfeclă a produs intoxicații clinice la ovine și bovine. Per total rație, nivelul azotaților nu este permis să depășească 0,5g/100g S.U. (3) sau 0,6/100g S.U. (Radostits și col., 2000, cit.de Likens și col., 14). În cazul în care rația nu este echilibrată energetic, nivelul azotaților din rație trebuie să scadă, altfel pot să apară manifestări de intoxicație.

Aplicarea de erbicide, de exemplu, 2, 4 D, determină creșterea temporară a nivelului azotaților (40, 24).

Însilozarea corectă determină reducerea nivelului azotaților cu 40-60% (21).

*Toxicitatea* depinde de doză (g/kg m.c.), nivelul azotaților în apă și furaje, structura chimică-azotat sau azotit, compoziția rației, în special echilibrarea energetică, tipul de furajare, frecvența furajării, specie, starea de sănătate a animalelor, vârstă.

Doza toxică este: bovine - 0,9-1,1g/kg m.c.(28), ovine:0,9-1g/kg m.c.(28), 1-1,25g/kg m.c.(32), suine:0,7-1g/kg m.c.(29).

Animalele foarte tinere sunt mult mai sensibile decât cele adulte deoarece hemoglobina fetală este sensibilă la acțiunea oxidantă a azotaților și, mai ales a azotiților. Animalele în vârstă, dar mai ales cu o stare de sănătate necorespunzătoare, precum și animalele flămânde sunt mai expuse intoxicației.

Nivelului crescut al azotaților din apa de băut are impact negativ asupra stării de sănătate (8, 21, 20, 25, 42, 19).

Astfel, niveluri cuprinse între 0- 44 ppm nu sunt dăunătoare, între 45 și 132 ppm sunt sigure cu condiția ca aportul de azotați prin hrană să fie scăzut și rația echilibrată, între 133 și 220 ppm pot produce efecte nedorite după o perioadă îndelungată, între 220 și 660 ppm sunt posibile pierderi-niveluri riscante pentru vacile de lapte, între 660 și 800 ppm crește pericolul de producere de pierderi-niveluri nesigure, peste 800 ppm nu se recomandă utilizarea (8). Unele surse (5) precizează că la peste 1320 ppm azotați, apa este toxică pentru bovine, ovine, cabaline și recomandă să nu fie utilizată, iar altele (21), menționează că, datorită toxicității mai mari a azotaților din apă decât din furaje, ar fi recomandabil ca apa cu peste 440 ppm azotați să fie

interzisă pentru adăparea bovinelor. La vacile de lapte, concentrații de până la 180 ppm în apa de băut nu determină creșterea concentrației azotaților în lapte (Kammerer și col, 1992,cit.de \*\*\* 42).

Nivelurile crescute de azotați în furaje constituie factori de risc pentru sănătatea animalelor. Niveluri de 0,5 g -1,5 g/100g S.U.(13), 0,65-2g/100g S.U.(7), 0,3-0,6g/100g S.U.(6) sunt considerate dubioase/moderat sigure în majoritatea situațiilor, fiind necesară diluarea furajelor, limitarea la 50% din totalul rației pentru animalele stresate. În cazul nivelurilor de 0,6-0,9g/100g S.U. a rației (6) potențialul toxic depinde de situație, recomandându-se să nu constituie singura sursă de hrană. Furajele, care conțin azotați peste 0,9g/100g S.U.(6), 1,5 g /100g S.U.(13), sau peste 2g/100g S.U.(26) sunt periculoase, recomandându-se excluderea de la furajare.

Rata de furajare influențează în mare măsură toxicitatea, astfel că vacile care pasc continuu sunt expuse deseori la un risc mai scăzut comparativ cu acelea care sunt hrănite cu fân sau siloz, cantitatea de substanță uscată fiind mai uniform distribuită pe parcursul zilei, permițând microorganismelor ruminale să se adapteze la niveluri crescute de azotați (24).

Modul de hrănire al animalelor poate fi un factor care afectează toxicitatea.

Consumul de furaje mixate prezintă risc mai redus la un nivel dat de azotați comparativ cu consumul de furaje la libera alegere a animalelor (24). Sistemul de furaj mixat asigură aportul mai uniform al nitraților de-a lungul zilei , comparativ cu cele câteva vârfuri ce apar în calălalt tip de hrănire.

Rațiile echilibrate calitativ, în special energetic, reduc toxicitatea azotaților (24). Aportul energetic se poate realiza prin introducerea în rație de concentrate (24). Carența în molibden,cupru, fier, magneziu, mangan, elemente implicate în conversia azotaților în amoniac, duce la acumularea azotaților (24). Numeroase specii sunt susceptibile la intoxicația cu azotați, dar bovinele sunt afectate cel mai frecvent. Ele sunt vulnerabile datorită conversiunii în rumen până la stadiul de amoniac, cu trecerea prin faza de azotit, care este de

zece ori mai toxic decât nitratul. Oile sunt mai puțin susceptibile decât vacile deoarece ele transformă mai eficient azotiții în amoniac decât bovinele. Reducerea azotaților ,asociată cu producerea de azotiți se produce și la cabaline în cecum, dar nu în asemenea măsură ca la rumegătoare.

### **Efectele patogene și simptomatologia**

Efectele patogene ale azotaților și ale metaboliților lor ( azotiții, hidroxilamina, amoniacul) se manifestă încă din tubul digestiv,unde exercită efect iritant, congestiv asupra mucoasei digestive, determinând diaree. Acțiunea iritantă se manifestă și asupra rinichilor și se exprimă prin poliurie și hematurie (28, 30).

Efectul patogen major al azotaților și al azotiților este efectul methemoglobinizant, care are drept rezultat reducerea capacității de fixare a oxigenului și diminuarea respirației tisulare și a forofilării oxidative, cu instalarea hipoxiei și anoxiei (4, 30, 12, 1, 39). Efectul methemoglobinizant este direct corelat cu aportul de azotați prin ingesta (37). Clinic se constată insuficiență respiratorie severă, tahicardie, colorarea cenușiu - brun -gălbuie a mucoaselor aparente și în roșu-ciocolatiu a sângelui (25, 9, 2). Efectul methemoglobinizant al azotiților este mult mai puternic decât al azotaților. La ovine, în intoxicația supraacută cu azotați, Alexandra Trif și col. 1986 ( 32) ,au constatat valori ale methemoglobinei de 12% la apariția semnelor clinice și de 30% în faza agonică, iar în intoxicația cu azotiți valori de 25%, respectiv 40% Alți autori menționează valori ceva mai crescute, 70-80%, în condițiile evoluției letale (28). La bovine, semnele clinice ale insuficienței respiratorii apar la niveluri de 10-12% ale methemoglobinei, iar efectul letal la 70-80% (8).

Azotații și azotiții acționează paralizant asupra centrilor vasomotori, provocând vasodilatația vaselor de calibru mic, asociată cu hipotensiune și colaps. Adameșteanu și Săhleanu, 1969 (1), într-o sinteză bibliografică, au precizat că la ovine scăderea presiunii sanguine are importanță mai mare decât efectul methemoglobinizant în provocarea efectului letal în intoxicația supraacută și acută, fapt sesizat și de către Alexandra Trif și col.1986 (32).

Animalele intoxicate mai prezintă tremor muscular, convulsii, ataxie (9, 2). În formele de evoluție supraacută/acută moartea se produce prin asfixie.

În intoxicația cronică, efectele patogene, respectiv evoluția clinică, diferă de cele din forma acută, datorită efectului methemoglobinizant limitat.

De exemplu, la ovine, în intoxicația cronică cu azotați nivelul methemoglobinei a variat funcție de doză între 4,1-4,7%, iar în intoxicația cronică cu azotiți, între 4,5 și 7%. (32).

Efectele cronice constau din: hipotiroidism (30,18), reducerea depozitelor de vitamina A și a gradului de convertire a carotenului în vitamina A (31), cu întreg cortegiul de consecințe ale hipovitaminozei A, reducerea ritmului de creștere și a producției de lapte (1, 39, 3).

Aportul de azotați, la nivel de determinare a evoluției subclinice a intoxicației, pe parcursul gestației la vaci, reprezintă cauza determinantă, sau cel puțin favorizantă în declanșarea sindromului de diaree perinatală la viței. Stările morbide de la nou-născuți (enterita și insuficiența respiratorie) sunt consecința cumulării fiziopatologice, respectiv a efectelor patologice determinate de aportul cronic de azotați pe parcursul gestației (35, 18). Vițeii nou-născuți (12-36 ore) prezintă apatie, tremurături musculare, mers dificil, decubit sterno-abdominal sau lateral, opistotonus și emprostotonus, tahipnee, tahicardie, diaree, brâu gingival de culoare variind de la roșu-brun până la cianotic (22, 18). Hemograma vițeilor nou-născuți a evidențiat anemie mixtă (hipocromă și oligocitemică), leucograma număr redus de leucocite circulante, examenul biochimic sindrom de insuficiență morfofuncțională hepato-renală (18).

Azotații și azotiții prezenți în furaje și apa de băut sunt răspunzători și de tulburări de reproducere: fecunditate redusă (monte repetate, indici de inseminare cu valoare peste 2, endometrite rebele la tratament, fătări de viței neviabili/morți) (15, 16) avorturi (principala manifestare a stării de intoxicație subclinică a animalelor gestante, datorate hipoxiei prelungite, stării congestive, edematoase a placentelor și/sau scăderii tonusului uterin sau

dezechilibrului hormonal perturbarea transformării pregnenolonului în progesteron consecutiv hipovitaminozei A) (15,16,36,18).

La vaci expuse la niveluri suficient de crescute de azotați /azotiți, > 0,55% în furaj, poate să se declanșeze avortul în perioada de gestație terminală.(10).

În raportul său, Yaremicio (41) menționează avortul în primele 100 de zile de gestație în intoxicația cronică. Infecunditatea produsă de aportul de azotați este de tip metabolic, datorată, în principal, carenței în factori vitaminizanți A .

Prezența azotaților, dar în special a azotiților, a fost evidențiată și în secrețiile uterovaginale , spermatozoizii pierzându-și viabilitatea în prezența acestor secreții.(16).

Azotații sunt dozabili în spermă, dar nu influențează semnificativ parametrii spermogramei: olumul, motilitatea, concentrația (18).

Este menționat și un posibil efect imunosupresor al azotaților și azotiților, fără existența unor date experimentale în acest sens (11), dar într-un document elaborat de Yaremicio, de la Ag-Info Centre în 1991 (41) se menționează susceptibilitatea crescută la infecții în condițiile intoxicației cronice.

Expunerea prelungită la azotați/azotiți poate determina leziuni, inițial congestive, apoi degenerative în țesuturi și organe (ficat, rinichi, creier, pulmon, cord, testicule) (38, 18)

Pe baza studiului bibliografic și a cercetărilor proprii s-au schițat câteva sugestii de practici manageriale pentru limitarea intoxicației cu azotați și azotiți (27, 26, 12; 33, 34):

- folosirea rațională a îngrășămintelor azotate;
- analizarea conținutului în azotați – azotiți din apă cel puțin odată pe an;
- determinarea conținutului de azotați și azotiți în furaje/calcularea aportului per S.U. a rației, de preferat înainte de introducerea în consum; reanalizarea periodică a furajelor suspecte sau cu conținut ridicat de azotați/azotiți;
- furajele cu un conținut 0,5g-1g azotat/100 g S.U să se dea în amestec cu alte furaje, care au conținut redus de azotați pentru diluare și pentru a nu se depăși limita maximă admisă în rație-0,5g azotat /100g

S.U a rației; amestecarea după tocarea prealabilă este recomandabilă; adăugarea de grăunțe (valoare energetică mare) este benefică pentru rumegătoare;

- furajele cu conținut peste 1g azotat/100g S.U să fie lăsate pentru boabe;

- insilozarea furajelor și utilizarea sa după terminarea fermentării 60-90 zile) - atenție, în cazul concentrațiilor foarte mari, chiar după însilozare nivelul poate rămâne crescut, astfel că se impune dozarea azotaților și azotiților din siloz înainte de a se introduce în rație.

- în cazul pășunării pe pășuni cu nivel crescut de azotați-azotiți, se va trimite inițial la pășunat un număr redus de animale și se vor urmări din punct de vedere al stării de sănătate;

- adaptarea în timp a animalelor la hrănirea cu furaje cu conținut crescut de azotați-azotiți: schimbarea graduală a rațiilor/introducerea graduală a furajelor, la interval de 1-3 săptămâni, în special când furajele noi conțin cantități mari de azotați; urajarea continuă, chiar cu nutrețuri cu concentrații mai crescute de azotați este preferabilă furajării în două-trei reprize cu cantități mai mari de furaj; pășunarea pe pășuni cu nivel crescut de azotați, dacă este posibil, doar în timpul zilei și scoaterea lor de pe pășune în timpul nopții, ceasta reducând cantitatea de furaj consumată! *Chiar dacă bovinele sunt adaptate este riscant să se furajeze la liberă alegere cu furaje ce conțin peste 1,5 g azotat/100 g S.U.;*

- hrănirea animalelor cu rații echilibrate din punct de vedere energetic, proteic, a conținutului în minerale și vitamine;

- dacă este posibil să nu se scoată la pășunat animalele timp de o săptămână după o perioadă cu îngheț;

- să se evite hrănirea cu furaje verzi tocate depozitate în grămezi mari, timp de mai multe zile, deoarece este favorizată transformarea azotaților în azotiți;

- evaluarea stării de sănătate a animalelor - animale cu stare precară de sănătate sunt mai sensibile la efectele patogene ale azotaților;

- urmărirea frecventă a stării de sănătate a animalelor care consumă furaje cu conținut crescut în azotați pentru a

sesiza apariția semnelor de intoxicație din timp.

Se cunosc mai puține despre managementul azotaților la ovine și caprine comparativ cu bovinele, dar se pot aplica cele de la bovine. Cabalinele, teoretic, pot tolera cantități mai mari de azotați decât bovinele, dar sunt puține studii referitoare la evaluarea toxicității azotaților la cabaline. Pentru siguranță se recomandă a nu se administra fân ase, cu peste 1 g azotat /100g S.U. și să limiteze aportul alimentar la 0,5 g /100 g S.U. după diluarea cu alte furaje (21).

## BIBLIOGRAFIE

1. Adamesteanu, I., Sahleanu, C. M., (1969) – *Aspecte ale patogenității nitraților pentru animalele de fermă*. Noutăți în medicina veterinară. Supliment la Revista de Zoot. și Med. Vet. Red. rev. agricole, Bucuresti, 25.
2. Arthington, J., (2000) – *Nitrate Poisoning in Grazing Cattle. Questions and Answers*, <http://sfbfp.ifas.ufl.edu/A9-00.html>.
3. Bakanov, V. N., (1981) – *Rost cypljat brojlerov i biohikiceski rostav ih krovi pri uvedeni v kormosmes nitratov i nitritov*, Izv. TSHA, 4, pag.134-138.
4. Bernard, P., (1990) – *Elements d'ecologie-ecologie appliquee*, E. N. V., Toulouse.
5. Bruning – Fann, C. S., Kaneene, J.B. – *The effects of nitrate, nitrite and N-nitroso compounds health, Veterinary and Human toxicology*, 1993, 12, 521.
6. David, L. M., (1996) - *Nitrate and Nitrite Poisoning*, <http://www.alpacabreeders.org/htmls/vetscorner.html>.
7. Garner, G. B., Pfander, W.H., Smith, G.E. (2005) – *Nature and History of the Nitrate Problem* <http://extension.missouri.edu/explore/agguide/agchem/g09800.htm>.
8. Harris, B., Van Horn, H. H., *Water and Its Importance to Animals* [http://edis.ifas.ufl.edu/BODY\\_DS085](http://edis.ifas.ufl.edu/BODY_DS085).
9. Hides, S., Haplin, C., Maffra, (2002) – *Nitrate and Nitrite Poisoning of Livestock*, <http://www.dpi.vic.gov.au/dpi/nreninf.nsf/childdocs>.
10. Hovingh, E., (2002) – *Abortions in Dairy Cattle - Causes of Abortions*, 404-288, [www.ext.vt.edu/pubs/dairy/404-288/404-288.html](http://www.ext.vt.edu/pubs/dairy/404-288/404-288.html).
11. Keck, L. (1984) – *Risques toxiques des nitrates pour les animaux domestiques*. Buletin de 3GVT.
12. Kvasnicka, B., Krysl, J. L., - *Nitrate poisoning*, Cattle Producer's Library CL 620. <http://forages.oregonstate.edu/topics/description>.
13. Liebenow, H., (1972) – *Nitrate und Nitrite in ihrer Beziehung zu Mensch und Tier*. Arch. Tierernahrung Bd.21, nr. 4, pag. 281-293.
14. Likens, J., Wilson, C., Everson, R., Hooser, S., - *Nitrate Toxicity* <http://www.addl.purdue.edu/newsletters/2002/fall/nitrate.shtml>.
15. Medrea, N., Dumitrescu, I., Toader, O., Crainiceanu, E., (1984) – *Observatii privind incidenta*

avorturilor la taurine în relație cu azotatii-azotitii din apa de adapare. *Simp. "Reprod.Pat.Reprod. și bolile neonat.la anim.de ferma"*, Cluj-Napoca, 127-133.

16. Medrea, N., Dumitrescu, Irina, Toader, Odiseea, Tachescu, A., (1984), - *Avortul toxic cu substanțe azotoase* Rev. de Cresterea Animalelor, 18.
17. Mihai, D., Stefanescu, A., (1971) – *Influența îngrășămintelor chimice asupra compoziției minerale și a nutrienților*, Lucr.Șt.,seria C, Med. Vet., Bucuresti, vol.XIV, 301-308.
18. Mot, T., (1997) – *Impactul dintre poluarea cu nitrați, nitriți și sănătatea animala*, teza de doctorat, U.S.A.M.V.B. Timisoara.
19. Pfost, D., Fulhage, C. D., Casteel, S., (2000) *Water Quality for Livestock Drinking*, <http://extension.missouri.edu/explore/envqual/eq0381.htm>.
20. Phillips, R., (2001) – *Nitrate Toxicity*, [http://cekern.ucdavis.edu/Custom\\_Program813/Nitrate\\_Toxicity.htm](http://cekern.ucdavis.edu/Custom_Program813/Nitrate_Toxicity.htm).
21. Poore, M., et al, (2001) - *Nitrate management in beef cattle production systems*, <http://www.wvu.edu/~agexten/forglvst/Nitrdrot.htm>.
22. Pop, P., Trif, Alexandra, Biriescu, I., Parvu, D., (1987) – *Implementarea azotatilor și azotitilor în sindromul de diaree perinatala la vitei*, Lucr. St., Cluj-Napoca, vol XII, 195-199.
23. Robson, S., (2003) - *Nitrate and Nitrite Poisoning in Livestock*, [http://www.dpi.nsw.gov.au/data/assets/pdf\\_file/11100/3/nitrate-and-nitrite-poisoning-in-livestock.pdf](http://www.dpi.nsw.gov.au/data/assets/pdf_file/11100/3/nitrate-and-nitrite-poisoning-in-livestock.pdf).
24. Smith, J. W., Gurthrie, L. D., (1997) – *Nitrate Toxicity and Prussic Acid Poisoning in Dairy Cattle* , <http://interests.caes.uga.edu/drought/content/prussic.htm#nitrate%20Accumulation>.
25. Stanton, L. T., (2005) – *Managing High Nitrate Forages*, <http://www.csbeef.com/content/view/15/23/>.
26. Stoltenow, C., Lardy, G., (1998) – *Nitrate Poisoning of Livestock*, <http://www.ag.ndsu.edu/pubs/ansci/livestoc/v839w.htm>.
27. Strickland, G., Glenn Selk Hailin Zhang, Step D. L. (1996) *Nitrate toxicity in Livestock*; <http://pods.dasnr.okstate.edu/docushare/dsweb/Get/Document-1996/F-2903web.pdf>.
28. Teodorescu, N., Nemteanu, St., Toma, Maria, Mihut, ELENA, Dogaru, VioricA, Popescu, Valeria, (1982) – *Implicatii patologice ale intoxicației cu azotiți la ovine și taurine*. Lucr. Simpoz. National de toxicologie veterinara, pag.159-164
29. Trif, Alexandra, (1993) – *Toxicologie și toxicoze*, Curs universitar USAB, Timisoara.
30. Trif, Alexandra, Gherdan, A., Pop, P., Chișu, Iuliana, Șincal, Mariana (1982) – *Efectele patogene*

ale azotaților și azotiților la ovine. *Comunicare la Seminarul Științific „Probleme de tehnologie și patologia animalelor de fermă”* 9-10 decembrie, Timișoara.

31. Trif, Alexandra, Gherdan, A., Chisu, I., Radoiu, I., (1985) - *Influența nitraților și nitriților asupra conversiunii “in vitro” a carotenului în vitamina A la ovine*, Lucr. șt. IAT, vol. XX, seria Zoot. și MV, p. 17-21.
32. Trif, Alexandra, Gherdan, A., Gavrila, Gh. (1986), *Toxicitatea azotaților și azotiților pentru ovine*, Lucr. șt. IAT, vol. XXI, seria Zoot. și MV, p. 123-128.
33. Trif, Alexandra, Gherdan, A., Parvu, D., Pacurar, M., Goian, S. D., (1987 a) - *Cercetări privind potențialul toxic al îngrășămintelor chimice azotate*, “Actualități în patologia animalelor domestice, Cluj-Napoca, vol. XII, p. 200-205.
34. Trif, Alexandra, Pârveu, D., Arvat, N., Gherdan, A., Goian Sorina (1987 b), - *Cercetări experimentale privitoare la conținutul în azotați al unor plante furajere în relație cu nivelul de fertilizare*, Lucr. șt. IAT, vol. XXII, seria Agro., p. 39-44 .
35. Trif, Alexandra, Pop, P., C., Igna, C., Parvu, D., Gherdan, A., Sambotean, D., (1988), - *Implicarea azotaților în patologia perinatală*, Lucr. șt. IAT, vol. XXIII, seria Zoot. și MV, p. 97-101.
36. Trif, Alexandra, Parvu, D., Coman, M., Panait, S., (1993), *Sfera genitală, sEDIU și țINTĂ a efectelor patogene ale azotaților și azotiților*, Clujul Medical Veterinar nr. 3.
37. Trif, Alexandra, Pârveu, D., Curtui, V., (1993) - *The dynamic of methaemoglobin in ewes in correlation with the nitrate-nitrite level of ingesta*. Lucr. șt. USAB, vol. XXVII, seria MV, 100-104.
38. Trif, Alexandra, Coman, M., Curtui, V. Gh., Botarel, S., (1998) - *Cortexul, țINTĂ a acțiunii unor substanțe xenobiotice cu potențial toxic*, Bul. Soc. Naț. Biologie Celulară, nr. 26, iunie 1998, p. 106.
39. Trif, R., (1980) – *Identificarea și determinarea unor substanțe chimice ( Fe<sup>3+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, NO<sub>2</sub><sup>-</sup> ) în sursele de aprovizionare cu apa a fermelor zootehnice și influența lor asupra animalelor (Teza de doctorat)*
40. Whitead, E., Moxon, A. L., (1968) – *Nitrate Poisoning*. Nitrit. Abstr. 24, pag. 482
41. Yaremicio, B., (1991) – *Nitrate Poisoning and Feeding Nitrate Feeds to Livestock*, [http://www1.agric.gov.ab.ca/\\$department/deptdocs.nsf/all/agdex851](http://www1.agric.gov.ab.ca/$department/deptdocs.nsf/all/agdex851).
42. \*\*\* *Appendix 1 Specific contaminants and the potential impact on livestock*, [www.maf.govt.nz/mafnet/rural-nz/sustainable-resource-use/water-efficiency/gains-from-improved-drinking-water/improved-drinking-water-09.htm](http://www.maf.govt.nz/mafnet/rural-nz/sustainable-resource-use/water-efficiency/gains-from-improved-drinking-water/improved-drinking-water-09.htm).

## SISTEMUL DE MANAGEMENT AL CALITĂȚII ÎN ANALIZA MEDICAMENTULUI VETERINAR – PRIMUL PAS ÎN RECUNOAȘTEREA EUROPEANĂ A COMPETENȚEI LABORATOARELOR DE TESTARE

## QUALITY MANAGEMENT SYSTEM IN VETERINARY DRUG ANALYSIS – THE FIRST STEP IN EUROPEAN RECOGNITION OF TESTING LABORATORY COMPETENCE



S.L. dr. ing. Camelia Tulcan

Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

**Cuvinte cheie:** asigurarea calității, acreditare, testare, medicament  
**Key words:** quality assurance, accreditation, testing, drug

### Abstract

The concept of quality is defined by the International Organization for Standardization (ISO) as the totality of features and characteristics of a product or service that bear on its ability to satisfy stated or implied needs. demonstrable quality of veterinary drug testing laboratory services contains two directions: **documentation and implementation of quality management system** (including a quality policy statement, measurements procedures, reference measurements systems used for providing traceability, control materials, proficiency testing with materials having reference certified materials, etc.) and **obtaining the recognition of competence by accreditation** according to European Standard SR EN ISO/CEI 17025:2005 (2, 5).

### Rezumat

Conceptul de calitate este definit de Organizația Internațională de Standardizare (ISO) ca fiind totalitatea trăsăturilor și caracteristicilor unui produs sau serviciu care conduc la satisfacerea nevoilor solicitate. alitatea demonstrată a unui laborator de testare a medicamentelor de uz veterinar implică două direcții: **documentarea și implementarea sistemului de management al calității** (incluzând declarația privind politica în domeniul calității, procedurile de analiză, sistemul de mărimi de referință utilizat pentru a asigura trasabilitatea, materiale de control, teste de comparare cu materiale de referință certificate, etc.) și **obținerea recunoașterii competenței prin acreditare**, în conformitate cu Standardul European SR EN ISO/CEI 17025:2005 (2, 5).

Sistemul de management al calității este sistemul de management prin care se orientează și se controlează o organizație în ceea ce privește calitatea sau poate reprezenta ansamblul mijloacelor aplicate sau utilizate de un organism pentru furnizarea de servicii conforme cerințelor specificate și pentru obținerea satisfacției clienților săi. Principiile managementului calității au fost enunțate în diferite standarde, dar sistemele cele mai utilizate, recunoscute universal și aplicabile laboratoarelor de încercări, sunt împărțite în grupe, aplicându-se în funcție de particularitatea laboratorului.

Familia de standarde **ISO 9000** (9000, 9001, 9004) se referă în primul rând la managementul calității pentru entități care desfășoară activități de dezvoltare/ producție sau furnizează servicii, inclusiv cele de încercare.

Standardul **ISO EN CEI 17025:2005** (17) tratează problema competenței tehnice a laboratoarelor de a efectua încercări specifice și este utilizat de laboratoare pentru implementarea unui sistem de management al calității și de organisme de acreditare a laboratoarelor ca referențial în acreditare. Acest standard cuprinde toate cerințele pe care laboratoarele de încercări (încercare = analiza, test) și etalonări care trebuie să le îndeplinească dacă doresc să demonstreze că funcționează conform unui sistem al calității, sunt competente tehnic și sunt capabile să genereze rezultate valide din punct de vedere tehnic.

Acreditarea reprezintă validarea competenței profesionale și a imparțialității, confidențialității, independenței și a neutralității unei organizații, corespunzător standardelor internaționale.

Obținerea acreditării confirmă competența tehnică a laboratorului,

dovedește deținerea infrastructurii adecvate, dovedește efectuarea analizelor de personal competent, asigură că rezultatele sunt corecte, complete, valide și adecvate, având ca rezultat final creșterea încrederii în rezultatele emise de laborator.

Documentele de referință utilizate pentru implementarea sistemului de management al calității în cadrul laboratoarelor de testare sunt reprezentate atât de standarde și norme reglementate cât și de ghiduri pentru unele din cerințele standardelor aplicabile în laboratoarele de încercări (8, 9, 10, 11, 12, 13, 4, 15, 16).

Documentele utilizate în sistemul de management al calității trebuie structurate pe trei niveluri:

**Nivelul 1: Manualul Calității laboratorului** care acoperă întreaga activitate a laboratorului și cuprinde:

- Politica cu privire la calitate;
- Imaginea generală asupra Sistemului de management al calității implementat;
- Cerințele privind managementul sistemului de control al conformității analizelor care fac ca activitatea laboratorului să satisfacă cerințele standardului SR EN ISO / CEI 17025-2005, ale clienților, ale organismului de acreditare;
- Cerințe tehnice privind efectuarea încercărilor de laborator care demonstrează că laboratorul este competent tehnic pentru analizele pe care le efectuează.

**Nivelul 2: Proceduri generale, procedurile operationale, procedurile specifice**

Procedurile generale și operationale sunt reguli scrise de organizare și desfășurare a activității din cadrul laboratorului. Procedurile specifice descriu în detaliu metodele de încercare ce se execută în laborator, începând cu modul de prelevare al probelor de încercat, până la exprimarea rezultatelor, inclusiv responsabilitatea personalului de execuție, verificare și validare a rezultatelor.

**Nivelul 3: Documente asociate**

- Standarde de metodă;
- Prospecte care însoțesc chiturile de reactivi
- Prospecte și documente care însoțesc echipamentele
- Instrucțiuni de lucru pe aparate;

- Cărți tehnice ale aparatului de laborator, etc.

Managementul de la cel mai înalt nivel trebuie să furnizeze dovezi ale angajamentului său pentru dezvoltarea și implementarea sistemului de management și pentru îmbunătățirea continuă a eficacității acestuia, prin semnarea declarației angajament în care își asumă răspunderea pentru implementarea și menținerea sistemului de management al calității din laboratorul de testare și pentru asigurarea resurselor umane, materiale și condițiile necesare realizării activității specifice în condițiile impuse de sistemul de management al calității din laborator.

Sistemul de management trebuie să transpună cerințele standardului la specificul organizației și activităților sale specifice, să fie cunoscut, înțeles și aplicat efectiv, să asigure realizarea activităților la nivelul declarat de către management și așteptat de beneficiar, să asigure prevenirea unor probleme referitoare la calitate și să fie actualizat pentru a-și menține adecvarea.

Standardul **SR EN ISO/CEI 17025-2005** este structurat pe 5 puncte principale având două anexe informative.

Cerințele standardului referitoare la management se suprapun cu cerințele standardului ISO 9001: 2001 (18) iar cele tehnice reprezintă particularizarea pentru laboratoarele de încercări. Documentarea sistemului trebuie să acopere ambele secțiuni ale standardului.

## A. Cerințe de management

### 1. Controlul documentelor

Laboratorul stabilește și menține o procedură generală care permite controlul tuturor documentelor (generate intern sau din surse externe) ce fac parte din documentația sistemului de management al calității, astfel încât toate documentele difuzate personalului în laborator, ca parte a sistemului de management al calității sunt analizate și aprobate pentru folosire, de către funcțiile responsabile, înainte de difuzare. În cadrul acestei proceduri se detaliază aspectele privind codificarea, gestionarea, difuzarea, modificarea, păstrarea, arhivarea documentelor, precum și controlul stadiului reviziilor edițiilor în vigoare și al utilizării acestora.

## **2. Analiza comenzilor, ofertelor și contractelor**

Laboratorul stabilește și menține o procedură generală conform căreia politicile și procedurile pentru aceste analize conduc la o comandă sau contract pentru încercare care asigură că cerințele sunt adecvat definite, documentate și înțelese, că laboratorul are capacitatea și resursele să satisfacă cerințele și este selectată metoda potrivită de încercare, capabilă să satisfacă cerințele clienților.

## **3. Subcontractarea încercărilor**

Dacă laboratorul subcontractează analize, datorită unor circumstanțe deosebite, subcontractarea se poate efectua cu un subcontractant competent.

Un subcontractant competent este acela care, spre exemplu satisface cerințele SR EN ISO/CEI 17025:2005 pentru lucrarea respectivă. Laboratorul este responsabil față de clienții săi, pentru realizarea încercărilor subcontractate, cu excepția cazurilor în care, clientul sau autoritatea de reglementare specifică ce subcontractant să utilizeze. Laboratorul trebuie să mențină o listă a tuturor subcontractanților acceptați în activitățile de încercare și înregistrări a dovezilor conformității acestora cu cerințele SR EN ISO/CEI 17025:2005 pentru lucrarea respectivă sau în cazul că nu sunt laboratoare de încercări acreditate, lista se face după renumele laboratorului, etc.

## **4. Aprovizionarea cu echipamente de analiză și/sau măsurare, reactivi, servicii și materiale**

Această procedură documentează etapele pe care laboratorul le parcurge la aprovizionarea cu servicii și materiale, respectiv: solicitarea, selecția ofertelor, achiziționarea, recepția și depozitarea în cazul materialelor consumabile, pentru fiecare etapă fiind definite responsabilități în acest sens. Specificațiile standardelor și cerințelor definite în metodele de încercare stau la baza întocmirii solicitărilor de aprovizionare. Laboratorul evaluează furnizorii de materiale consumabile, furnituri și servicii care afectează calitatea încercărilor și păstrează înregistrările acestor evaluări și lista furnizorilor acceptați.

## **5. Servicii către clienți**

Laboratorul trebuie să asigure clientului sau reprezentantului său o cooperare, care să-i permită acestuia să clarifice cerințele clientului și să înregistreze performanța laboratorului, referitor la lucrarea efectuată, cu condiția ca laboratorul să asigure confidențialitatea pentru alți clienți. Această cooperare include atât asigurarea accesului clientului sau reprezentantului său, în zonele relevante ale laboratorului, pentru a asista la încercările efectuate pentru client cât și pregătirea, ambalarea și expedierea probelor de încercare necesare clientului în scop de verificare.

## **6. Reclamații**

Laboratorul trebuie să procedeze modul în care înregistrează și rezolvă reclamațiile primite de la clienți. Indiferent dacă reclamația este întemeiată sau nu, în cel mult 30 zile de la primirea reclamației, șeful de laborator informează, în scris clientul despre rezultatul analizei, despre modul de tratare și soluționare a acesteia și dacă este necesar, analizează cu clientul situația până la lămurirea eventualelor neclarități. Sunt menținute înregistrări ale tuturor reclamațiilor, ale investigațiilor și ale acțiunilor corective întreprinse de laborator.

## **7. Controlul analizelor neconforme**

Politica și procedura asigură că au fost desemnate responsabilitățile și autoritățile pentru managementul analizelor neconforme și au fost definite acțiunile care trebuie întreprinse atunci când se identifică o încercare neconformă (incluzând oprirea lucrului și retragerea buletinelor de analiza, dacă este necesar). Acțiunile corective sunt întreprinse imediat, împreună cu orice decizie despre acceptabilitatea activității neconforme. Dacă este necesar, clientul este informat iar lucrarea este oprită, fiind definită responsabilitatea autorizării reluării activității.

## **8. Îmbunătățire**

Există două abordări fundamentale ale activității de îmbunătățire prima este reprezentată de elaborarea de proiecte strategice pentru perfecționarea unor servicii existente ce urmează a fi revizuite sau asimilarea/implementarea unor noi servicii, iar cea de a doua de îmbunătățirea continuă în pași mici făcută în mod firesc de echipe

care activează în cadrul proceselor existente.

### **9. Acțiuni corective**

Laboratorul are o politică și o procedură generală, care desemnează autoritățile corespunzătoare pentru implementarea acțiunii corective, atunci când se identifică lucrări neconforme sau abateri de la politici, proceduri sau de la activitățile tehnice în sistemul de management al calității. Prin procedură se stabilește modul cum se realizează analiza cauzelor, selectarea și implementarea acțiunilor corective, monitorizarea acțiunilor corective precum și analiza eficienței acțiunilor corective întreprinse.

### **10. Acțiuni preventive**

Sursele potențiale ale neconformităților și orice oportunități de îmbunătățire, fie tehnice, fie în sistemul calității sunt identificate și tratate într-o procedură de sistem. Planurile de acțiuni preventive sunt întocmite, implementate și urmărite, pentru reducerea probabilității de apariție a unor astfel de neconformități cât și pentru utilizarea lor ca oportunități de îmbunătățire.

### **11. Controlul înregistrărilor**

Laboratorul stabilește și implementează procedura pentru identificare, colectare, îndosariere, indexare, acces, depozitare, păstrare și eliminare a înregistrărilor tehnice și ale calității efectuate. Înregistrările pentru fiecare încercare trebuie să conțină suficiente informații care să faciliteze, dacă este posibil, identificarea factorilor care afectează incertitudinea și care permit ca încercarea să se repete în condiții cât mai apropiate posibil de cele inițiale. Înregistrările trebuie să includă identitatea personalului pentru prelevarea probelor, efectuarea fiecărei încercări și verificarea rezultatelor.

### **12. Audituri interne**

Laboratorul trebuie să efectueze periodic audit intern pentru a verifica dacă funcționarea sa continuă să satisfacă cerințele sistemului de management al calității și ale referențialului. Programul anual de audituri interne cuprinde toate elementele sistemului de management al calității, inclusiv activitățile de încercare.

### **13. Analiza efectuată de management**

Managementul executiv al laboratorului efectuează anual, în conformitate cu un program și cu proceduri prestabilite, o analiză a sistemului propriu al calității și a activităților de încercare, pentru a se asigura continua adecvare și eficacitate și pentru a introduce orice modificări sau îmbunătățiri care sunt necesare în sistemul calității și în funcționarea laboratorului.

## **B. Cerințe tehnice**

### **1. Personal**

În cadrul tuturor organizațiilor resursa umană reprezintă esența acesteia, implicarea totală a fiecărui membru permițând utilizarea abilităților și cunoștințelor sale în folosul organizației.

Personalul trebuie să aibă studiile, instruirea, cunoștințele tehnice, aptitudinea și experiența necesară desfășurării corecte a activităților.

Personalul laboratorului este obligat să păstreze secretul profesional cu privire la toate informațiile obținute în timpul realizării atribuțiilor sale. De asemenea nu este supus nici unei presiuni comerciale, financiare sau de altă natură internă sau externă care ar influența raționamentul său tehnic.

### **2. Condiții de mediu**

Trebuie demonstrat faptul că laboratorul are la dispoziție pentru activitatea de încercare spațiu corespunzător de execuție corectă a încercărilor pe care le execută, cu dotările necesare, conform cerințelor din procedurile specifice, precum și, condiții de mediu ambiant care să nu invalideze rezultatele încercărilor. Este necesară menținerea unui program de curățenie și decontaminare riguros: interfazic, zilnic, săptămânal pentru a garanta integritatea probelor, calibratorilor, și pentru a evita contaminarea încrucișată și supraaglomerarea materialelor în spațiul de lucru.

### **3. Metode de încercare și etalonare și validare a metodei.**

Validarea este întotdeauna un echilibru între costuri, riscuri și posibilități tehnice. Sunt mai multe cazuri în care domeniul și incertitudinea valorilor pot fi prezentate numai într-o formă simplificată datorită lipsei de informații. Programul de validare cuprinde performanțele metodei, care sunt

exprimate prin următorii parametri: limita de detecție, exactitatea exprimată prin repetabilitate, exactitatea exprimată prin reproductibilitate, domeniul de lucru, deviația și liniaritatea.

Natura metodelor de încercare poate să nu permită un calcul riguros, valid metrologic și statistic al incertitudinii de măsurare. În aceste cazuri laboratorul trebuie să identifice toate componentele de incertitudine și să facă o estimare rezonabilă, asigurându-se că forma de raportare a rezultatelor nu va furniza o impresie greșită cu privire la incertitudine (9, 13, 16, 21, 23).

Estimarea rezonabilă se bazează pe cunoașterea performanțelor metodei și a domeniului de măsurare.

Când se estimează incertitudinea de măsurare sunt luate în calcul toate componentele de incertitudine care au importanță în situația dată, folosind metode de încercare adecvate.

#### 4. Echipamente

Laboratorul trebuie să se asigure că are toate echipamentele necesare la nivelul de performanță solicitat de metode pentru a putea genera rezultate valide în cadrul limitelor contractuale sau legale,

**Pentru echipamentele care influențează calitatea rezultatelor măsurărilor trebuie realizat un program de etalonare.**

Intervalul de timp dintre două etalonări succesive depinde de caracteristicile de fiabilitate metrologică ale mijlocului respectiv de măsurare, de intensitatea și condițiile specifice ale utilizării, acesta fiind reglementat de Lista oficială a mijloacelor de măsurare supuse controlului metrologic legal LO – 2004, aprobată prin Ordinul nr. 27 din 26 februarie 2004.

Laboratorul trebuie să facă **verificări intermediare la intervale adecvate** între două etalonări succesive pentru a controla menținerea capacității de măsurare stabilită la etalonare.

Aceste verificări trebuie efectuate după o procedură documentată și menținute înregistrări ale rezultatelor.

Toate înregistrările privind echipamentele trebuie menținute în fișele de evidență (log-book-uri) ale acestora.

#### 5. Trasabilitatea

Este o operație prin care se determină dacă mijlocul de măsurare de lucru se încadrează în limitele de precizie admise prin standarde de stat, instrucțiuni și norme tehnice de metrologie sau alte reglementări și se eliberează buletinul de verificare, în care se consemnează dacă mijlocul de măsurare de lucru este admis sau respins pentru utilizare.

Pentru echipamentele de măsurare / încercare cu funcție de măsură SI, trasabilitatea se realizează la unitățile SI prin etalonare la un etalon primar adecvat sau o constantă a cărei valoare este cunoscută în termenii unităților SI.

Echipamentele care necesită etalonare, sunt etalonate de către laboratoarele de etalonare acreditate de BRML care emit certificate de etalonare cu declararea incertitudinii de măsurare. Trasabilitatea măsurării se realizează la caracteristica certificată prin specificația tehnică de produs sau certificat de calitate (3, 11, 12, 15). Pentru verificarea materialelor de referință laboratorul participă la controale externe.

#### 6. Modul în care este asigurată calitatea rezultatelor încercărilor și etalonărilor

Procesului de controlul calității determinărilor este structurat pe **trei** nivele:

**Primul nivel** de control este gestionat de responsabilul de încercare și are ca scop verificarea exactității și validității datelor prin: încercări în dublu sau multiplu, repetarea încercării pe contraprobe, corelarea rezultatelor diferiților parametri pentru o probă dată, utilizarea etaloanelor și a materialelor de referință, efectuare de diagrame de control (grafice Levey-Jennings, reguli Westgard) (1, 7, 25).

**Nivelul secundar** de control este gestionat de responsabilul calității și are ca scop verificarea eficienței sistemului de management prin: încercări interlaboratoare, încercarea probelor cu valori apropiate, la nivelul de discriminare al metodei, dar nu identice, încercări pe echipamente diferite.

**Nivelul terțiar** de control este responsabilitatea managementului laboratorului și are ca scop stabilirea performanței laboratorului de încercare prin: organizarea/participarea la comparații

interlaboratoare și prin participarea la programe de teste de performanță (6, 8).

Prin participarea la intercomparări laboratorul poate evalua calitatea rezultatelor generate, poate identifica erorile sistematice, poate evalua comparativ rezultatele sale cu cele obținute de alte laboratoare care folosesc aceeași metodă, putând evalua comparativ diferite metode de încercare.

## 7. Raportarea rezultatelor

Activitatea desfășurată în laborator trebuie să fie acoperită de un raport de încercare/buletin de analiză. Aceste documente pot fi prezentate atât în original cât și în format PDF, în acest caz fiind obligatoriu să fie protejate electronic.

Laboratorul trebuie să documenteze modul de emitere și aprobare a amendamentelor la rapoartele de încercare după ce acestea au fost emise astfel încât să nu se genereze confuzii sau utilizări greșite.

Când în raport sunt incluse opinii și interpretări, laboratorul trebuie să documenteze baza în care acestea au fost făcute.

Opiniile și interpretările trebuie să fie clar marcate și în raportul de încercare, iar laboratorul trebuie să documenteze competența persoanelor nominalizate să le facă. După ce sistemul de management al calității este documentat și implementat astfel încât să poată face dovada funcționării conform referențialului, se face inițierea acreditării prin depunerea cererii de acreditare la organismul național de acreditare RENAR (24).

După inițierea procesului de acreditare, echipa de evaluatori desfășoară auditul de acreditare, iar în situația în care nu sunt identificate neconformități majore laboratorul obține recunoașterea competenței în efectuarea determinărilor pentru care a solicitat acreditarea

Obținerea acreditării confirmă competența tehnică a laboratorului, dovedește deținerea infrastructurii adecvate, dovedește efectuarea analizelor de personal competent, asigură că rezultatele sunt corecte, complete, valide și adecvate, având ca rezultat final creșterea încrederii în rezultatele emise de laborator.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Burnett, L., Hegedus, G., Chesher, D., Burnett, Costaganna, G. (1996)** – Application of process capability indices to Quality Control in Clinical Chemistry, *Clin. Chem*, **42/12**, 2035-2037.
2. **Dybkaer, R. (1994)** – Quality assurance, accreditation and certification: needs and possibilities, *Clin. Chem.*, **40/7**, 1416-1420.
3. **Dybkaer, R. (1991)** Reference material – a main element in a coherent reference measurement system, *Eur. J. Clin. Chem.*, **29**, 241-246.
4. **Lippi, G., Guidi, G.C. (2006)** – Preanalytic indicators of laboratory performances and quality improvement of laboratory testing, *Clin. Lab.*, **52** (9-10), 457-462.
5. **Mehta, A.C. (1997)** -Quality Management in Drug Analysis, *Analyst*, **122**, 83R-88R.
6. **Parvin, C.A. (1997)** – Quality – control (QC) performance measures and the QC planning process, *Clin. Chem.*, **43/4**, 602-607.
7. **Westgard, J.O., Quam, E.F., Barry, P.L. (1990)** – Selection grids for planning quality control procedures, *Clin. Lab. Sci.*, **3**, 273-280.
8. **\*\*\*EA 03/04** – Utilizarea testelor de intercomparare pentru acreditarea laboratoarelor
9. **\*\*\* EA-4/02: 1999-** Exprimarea incertitudinii de masurare în etalonări
10. **\*\*\*EA 4/10** – Acreditarea laboratoarelor de microbiologie
11. **\*\*\* EA-4/14: 2003** – Selectia si utilizarea materialelor de referinta.
12. **\*\*\* EAL-G12: 1995** – Trasabilitatea rezultatelor măsurărilor și a mijloacelor de încercare la etaloanele naționale
13. **\*\*\* EA – 4-16: 2003** – Linii directoare EA privind exprimarea incertitudinii în încercarea cantitativa
14. **\*\*\* ILAC – G8: 1996** – Linii directoare pentru evaluarea și raportarea conformității cu specificația
15. **\*\*\* ILAC-G9: 2005** – Linii directoare privind selecția și utilizarea materialelor de referință
16. **\*\*\*ILAC G 17/2002** – Introducerea în conceptul incertitudinii de măsurare ca aplicație a standardului ISO/EN CEI 17025
17. **\*\*\* SR EN ISO/CEI 17025:2005** - Cerințe generale pentru competența laboratoarelor de încercări și etalonări.
18. **\*\*\*SR EN ISO 9000:2001** Sisteme de management al calității. Principii fundamentale și vocabular
19. **\*\*\*SR 13434 : 1999** – Ghid pentru evaluarea și exprimarea incertitudinii și abrevieri de măsurare
20. **\*\*\*SR ISO 5725 – 1: 1997** – Exactitatea (justețea și fidelitatea) metodelor de măsurare și a rezultatelor măsurătorilor
21. **\*\*\*SR ENV 13005** – Ghid pentru exprimarea incertitudinii de măsurare.
22. [www.ilac.org](http://www.ilac.org) – ILAC , International Laboratory Accreditation Co-operation
23. [www.measurementuncertainty.org/mu/quam2000-1.pdf](http://www.measurementuncertainty.org/mu/quam2000-1.pdf) Eurachem/CITAC, Quantifying uncertainty in analytical measurement
24. [www.renar.ro](http://www.renar.ro) – Renar, Asociația de acreditare din România.

# PREZENȚA CADMIULUI ÎN ECOSISTEME

## CADMIUM'S PRESENCE IN ECOSYSTEMS

Ioan Măcinic

FMV Timișoara

### Rezumat

Lucrarea aduce informații valoroase despre cinetica cadmiului în natură. Sunt prezentate principalele surse, naturale și antropice, modul de contaminare al aerului, apei și solului, precum și influența asupra stării de sănătate a omului și animalelor.

### Abstract

Paper brings valuable information about cadmium's kinetics in nature. There are presented the main natural and antropic cadmium sources, the way of air, soil and water's contaminating, and also the influence on health status of humans and animal subjects.

Cadmiul este un metal care face parte din elementele naturale, componente ale scoarței terestre, astfel el fiind prezent în mod obișnuit în mediul de viață, atât al animalelor, cât și al omului.



Foto 1. Stele de cadmiu  
(Sursa: [www.lefko.uk](http://www.lefko.uk))

### 1. Principalele sursele de cadmiu

#### a. sursele naturale:

- vulcanii;
- minereurile de Zn (200-14000 ppm);
- minereurile de Pb, Cu (500 ppm);

#### b. sursele antropice principale:

- arderea pădurilor,
- industria ceramicii – unii compuși sunt colorați (de la galben-portocaliu până la roșu), fiind utilizați în industria emailurilor, a maselor plastice;
- arderea combustibililor fosili;

- fertilizantii fosfați;
- industria metalelor neferoase;

### 2. Cinetica cadmiului în mediu

În schema 1 este redat modul de contaminare cu cadmiu al celor trei elemente principale (aer, apă, sol).

În cazul cadmiului care se găsește în apele de suprafață, apar fenomenele de bioacumulare și bioconcentrare.

Prin bioacumulare se înțelege fenomenul de preluare și acumulare de substanțe chimice în țesuturi de către un organism din apă și hrană.

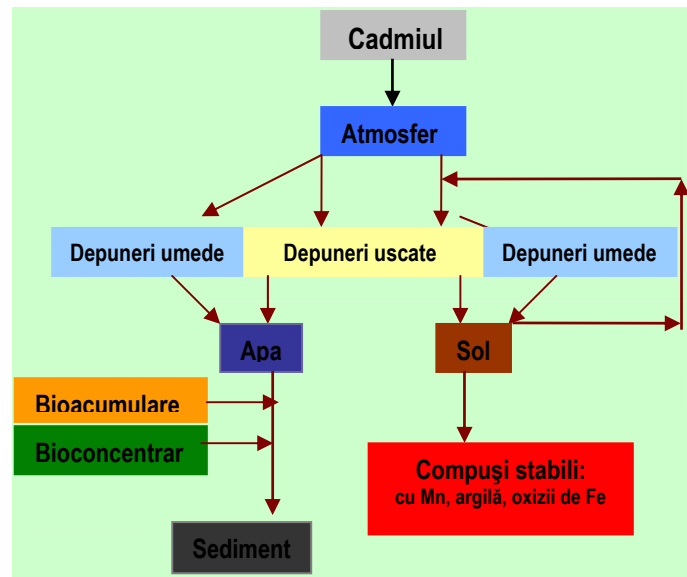
Bioconcentrarea reprezintă acumularea de substanțe din apă de către organismele acvatice ce rezultă din preluarea și depurarea simultană.

Gradul în care o substanță este concentrată în țesuturi peste nivelul din apă reprezintă „factorul de bioconcentrare”.

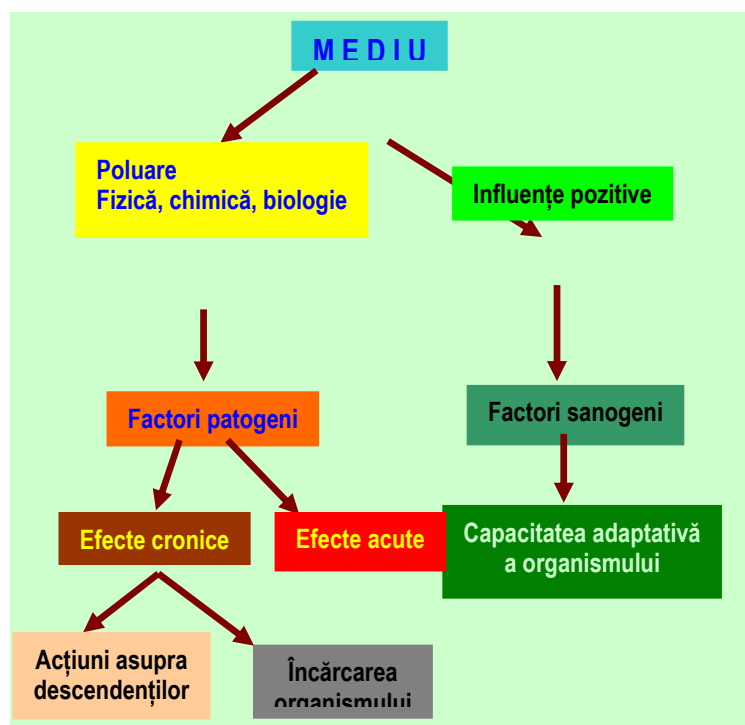
Ecosistemul forestier este un ecosistem complex, compus dintr-un sistem de biocenoză și biotopuri.

Poluarea, în cadrul acestui ecosistem, are influențe directe asupra speciilor de plante și animale și, indirecte, asupra omului.

Putem afirma că „starea de sănătate” a mediului influențează starea de sănătate a omului și a animalelor.



Schema I. Modul de contaminare cu cadmiu al celor trei elemente principale (aer, apă, sol)



Schema II. sănătății omului

Influența asupra și animalelor

Poluarea nu afectează doar atmosfera, apa, solul, arboretul, subarboretul și diversele culturi de plante furajere pe care le întâlnim într-un ecosistem forestier, ci și vânatul, iar prin aceasta implicit **Omul** (deoarece acesta este principalul consumator, el aflându-se în vârful piramidei trofice).

În urma cercetărilor efectuate pe unele specii de vânat: **cerb comun** (*Cervus elaphus L.*), **cerb lopătar** (*Dama dama L.*) și

**căprior** (*Capreolus capreolus L.*); au fost găsite următoarele valori ale cadmiului în carne și carne (Tabelul 1).

Tabelul 1  
Table 1Prezența cadmiului în țesuturile cervideelor  
Cadmium's presence in cervides tissues

Organul	Specia de vânat / concentrația Cadmiului (mg/kg)		
	Cerb comun	Cerb lopătar	Căprior
Rinichi	2,2	0,796	0,223-27,686

<b>Ficat</b>	0,26	0,033	0,015-2,306
<b>Mușchi</b>	0,10	0,012	0,003-0,065

Ținând cont de faptul ca limita maximă admisă, pentru prezența cadmiului în carne este de 0,02 ppm, ar trebui luată în considerare creșterea poluării.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a stabilit nivelul maxim săptămânal admis la 7 µg/kgmc, nivel ce corespunde cu 70 µg cadmiu pentru un bărbat de 70 kg, respectiv 60 µg cadmiu pentru o femeie de 60 kg .

Determinarea gradului de poluare și evaluarea riscului poluării cu cadmiu și nu numai (aici putând aminti și poluarea cu alte metale grele ca plumbul, aluminiul, cromul; poluarea cu HPA-uri; poluarea cu PCB-uri etc), ar trebui să se regăsească printre prioritățile de cercetare, ținând cont de efectele cadmiului și ale celorlalți poluanți asupra ecosistemului forestier (putând duce la dezechilibre ale ecosistemului sau chiar la dispariția unor verigi ale lanțului trofic).

În final toate având consecințe directe sau indirecte asupra omului.

#### BIBLIOGRAFIE:

- Falandysz, J., Szymczyk-Kobrzyska, K., Brzostowski, A., Zalewski, K., Zasadowski, A. (2005)** - *Concentrations of heavy metals in the tissues of red deer (Cervus elaphus) from the region of Warmia and Mazury, Poland*, <http://www.informaworld.com/smpp/content~content=a713736576~db=all> (accesat în 28.05.2007);
- Lazarus, Maja, Vicković, I., Šoštarić, B., Blanuša, Maja (2005)** – *Heavy metal levels in tissues of red deer (Cervus elaphus) from eastern Croatia*, [www.hrca.hr/index.php?show=clanak\\_download&id\\_clanak\\_jezik=226](http://www.hrca.hr/index.php?show=clanak_download&id_clanak_jezik=226) (accesat în 20.04.2007);
- Merian E., Anke M., Ihnat M., Stoepler M. (2004)** – *Elements and their Compounds in the Environment*, WILEY-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, Weinheim;
- Srebočan, E., Pompe-Gotal, Jelena, Konjević, D., Prevendar-Crnić, A., Popović, Nina Kolić, E. (2006)** – *Cadmium in Fallow deer tissue*, [www.vet.hr/vetarhiv/papers/2006-76-7-17.pdf](http://www.vet.hr/vetarhiv/papers/2006-76-7-17.pdf) 28.05.2007 (accesat în 20.02.2007);

#### Web sites

- \*\*\* <http://dhfs.wisconsin.gov/eh/ChemFS/fs/cadmium.htm> (accesat în 27.04.2007);
- \*\*\* <http://www.lenntech.com/Periodic-chart-elements/Cd-en.htm> (accesat în 30.05.2007);
- \*\*\* [http://www.oikos.ekol.lu.se/pub/we/Web\\_Ecol.1.54-62.pdf](http://www.oikos.ekol.lu.se/pub/we/Web_Ecol.1.54-62.pdf) (accesat în 11.04.2007);
- \*\*\* <http://www.cru.slu.se/CRUre15.pdf> (accesat în 29.05.2007);

- \*\*\* <http://www.periodic.lanl.gov/elements/48.html> *Cadmium, Los Alamos National Laboratory (1999)* (accesat în 03.03.2007);

## CRIPTOSPORIDIOZA ȘI IMPLICAȚIILE EI ÎN SĂNĂTATEA PUBLICĂ

### CRYPTOSPORIDIOSYS AND IT'S IMPLICATIONS IN PUBLIC HEALTH

Dr. Med. Vet. Imre Kálmán, FMV Timișoara  
[kalman\\_imre27@yahoo.com](mailto:kalman_imre27@yahoo.com)

Acceptat 01.11.07

**Cuvinte cheie:** *cryptosporidium spp.*, boală, transmitere, profilaxie;  
**Keywords:** *cryptosporidium spp.*, disease, transmission, profylaxis

#### Rezumat

Criptosporidioza este considerată de unii autori printre primii trei-patru enteropatogeni de la om. Oamenii se pot infecta odată cu hrana și cu apa contaminate, prin nerespectarea condițiilor de igienă, mai ales, dacă vin în contact cu animalele infectate.

Prevenirea bolii poate fi realizată printr-o serie de măsuri cunoscute de majoritatea populației, datorită faptului că multe din ele țin de nivelul culturii generale și sanitare.

#### Abstract

Cryptosporidiosis is considered by some authors as among the first three-four most important enteropathogens in humans.

Humans can be contaminated true infected food or water, by inobservance of minimal hygiene conditions and by contact with infected animals.

The prevention of the disease can be made through general ways, known by the majority of the population as minimal hygiene and sanitary conditions.

Criptosporidiile sunt coccidii cu o largă specificitate de gazdă, cu localizare digestivă sau respiratorie, fiind puse în evidență la numeroase specii de vertebrate (mamifere, păsări, reptile și pești), inclusiv la om (1,10).

Chiar dacă au loc variații sezoniere, speciile *Cryptosporidium hominis* și *C. parvum* tind să fie răspunzătoare de majoritatea puseurilor de criptosporidioză umană în multe regiuni ale lumii (3,5,9,10).

Infecția umană cu criptosporidii a fost descrisă pe cele șase continente, atât în țări dezvoltate cât și în cele în curs de dezvoltare, la adulți și la copii din mediul urban și rural.

Incidența mai mare din țările în curs de dezvoltare poate fi dată de lipsa apei potabile și a facilităților sanitare, condiții de locuit și a numărului mare de gazde cu potențial de rezervor existente lângă oameni.

Cele mai mari probleme sunt de ordin pediatric, mai ales în țările în care condițiile igienice sunt precare. Impactul negativ al criptosporidiilor exercitat asupra copiilor în primele luni de viață se manifestă prin sindromul diareic având ca rezultat deshidratarea și stagnarea creșterii. O estimare făcută în S.U.A. ne dezvăluie că,

din aproximativ 15 milioane de controale medicale anuale la persoanele cu diaree, ne putem aștepta la o pozitivitate pentru criptosporidii de aproximativ 300.000 de indivizi (2,6,7,9).

#### Transmiterea bolii

Persoanele cu risc major de infectare sunt reprezentate de copii, indivizii malnutriți și cei imuno-compromiși, pacienți bolnavi de SIDA, cei care au suferit transplant de organe, cei supuși chimioterapiei, precum și aceia cu boli imunosupresive (2,7).

Sursele principale de infecție pentru om sunt: animalele bolnave, în special vițeii, proprii congneri bolnavi sau purtători, călătoria în zonele cunoscute ca endemice, boala fiind cunoscută și ca „diareea călătorilor”.

Principala modalitate de transmitere a infecției se realizează pe cale orală; hrana și apa fiind mijloacele cele mai importante de vehiculare a oochisturilor.

Transmiterea poate avea loc fie în mod direct prin contact cu indivizi infectați, fie indirect prin intermediul mediului extern contaminat cu oochisturi infectante (1,2,5).

Criptosporidioza cu transmitere hidrică este, se pare, cea mai mare amenințare la

adresa sănătății publice. Boala a fost diagnosticată prima dată la om în 1976, iar în 1984 s-a consemnat prima epidemie hidrică. În ultimul deceniu frecvența și amploarea acestora a devenit dramatică.

De exemplu în 1993, în Milwaukee, statul Wisconsin, SUA, *Cryptosporidium spp.* a produs cea mai mare epidemie hidrică cunoscută: fiind raportate peste 400.000 de cazuri (2).

În mod curent, în urma tratamentelor convenționale a apelor de suprafață care includ coagularea, flokularea, sedimentarea, filtrarea și clorinarea, oochisturile criptosporidiilor sunt înlăturate în mare măsură.

Siguranța consumatorului crește când în stațiile de tratare a apei se utilizează ozonul și razele ultraviolete.

Transmiterea criptosporidiilor prin apa folosită în scopuri recreaționale este favorizată de contaminarea frecventă a apelor cu fecale, asociată cu o rezistență crescută a oochisturilor la clorinare, precum și densitatea mare de oameni în bazine.

Folosirea uzuală a apei din bazine de către persoane iresponsabile, sau contaminări accidentale ale apei cu fecale de către copii sau scutece, sunt factorii de risc esențiali care cresc posibilitatea transmiterii criptosporidiozei prin apă (4,8). În prezent există suficiente date pe care se bazează teoria că, *Cryptosporidium* poate pătrunde și persista în lanțul alimentar la fel ca bine cunoscutele bacterii ce contaminatează alimentele, cum ar fi: *Salmonella*, *Campylobacter*, și *Escherichia coli*. S-a dovedit că acest parazit contaminatează în mod natural alimentele, cum ar fi: fructele și legumele, laptele, scoicile și produsele de abator.

Modalitățile de contaminare sunt foarte variate și includ: folosirea apei contaminate la irigații, manipularea produselor de persoane cu mâinile nespălate, contactul cu suprafețele contaminate în locurile unde vegetalele sunt ambalate, depozitate, vândute sau preparate (2).

### **Profilaxie și modalitățile de apărare**

Determinarea periodică a oochisturilor de criptosporidii din orice fântână sau sursă de apă de către cercetători, împreună cu dezvoltarea măsurilor preventive și

evaluarea precisă a riscurilor în asociere cu un bun management al bazinelor de alimentare cu apă, vor reduce semnificativ incidența izbucnirii unor epidemii.

Recunoașterea și conștientizarea existenței unui pericol permanent de infectare cu criptosporidii în timpul scăldatului, de către oficialitățile de la sănătatea publică și operatorii de la piscine, este un factor esențial în prevenirea acestei parazitozoonoze

Planurile de profilaxie ar trebui să includă: îmbunătățirea filtrării apei, instalarea unor filtre la bazinele cu risc crescut pentru copii, testarea eficacității barierei costumului de baie, evitarea contactelor cu apele recreaționale în timpul sau după un episod de diaree, evitarea înghițirii apei din bazine, spălarea pe mâini după contactul cu scutecele bebelușilor și promovarea obiceiului de a utiliza dușul înainte de a se intra în bazin (8,11).

Oricum, contaminarea surselor de apă se va produce inevitabil din timp în timp, chiar și în țările dezvoltate, putând constitui originea unor cazuri sporadice și chiar a unor epidemii. Furnizorii de apă sunt legal obligați să prevină pătrunderea oochisturilor de *Cryptosporidium* în rezervorul final de apă potabilă, deși nu există un consens cu privire la criteriile de prelevare a probelor sau la limitele de detecție (4).

Izbucnirile criptosporidiozei, bolile virale și bacteriene asociate cu ingestia animalelor marine ar putea servi ca o avertizare asupra faptului că, animalele marine trebuie bine găsite termic, pentru a reduce riscul îmbolnăvirilor datorită acestor agenți patogeni. Regulilor generale de igienă alimentară se poate asocia luarea unor măsuri împotriva rezervorilor biologici naturali și chimioprofilaxia (2,5).

Mijloacele profilactice care stau la îndemâna medicului veterinar în criptosporidioză sunt destul de reduse pentru că boala este obscur cunoscută în practica curentă, rezistența parazitului în mediul extern este ridicată, parazitul este infectant imediat după eliminare, și are o largă specificitate de gazdă, puține dezinfectante sunt active asupra oochisturilor și, nu în ultimul rând, pentru că un puține medicamente sunt eficiente și adesea rezultatele sunt inconstante.

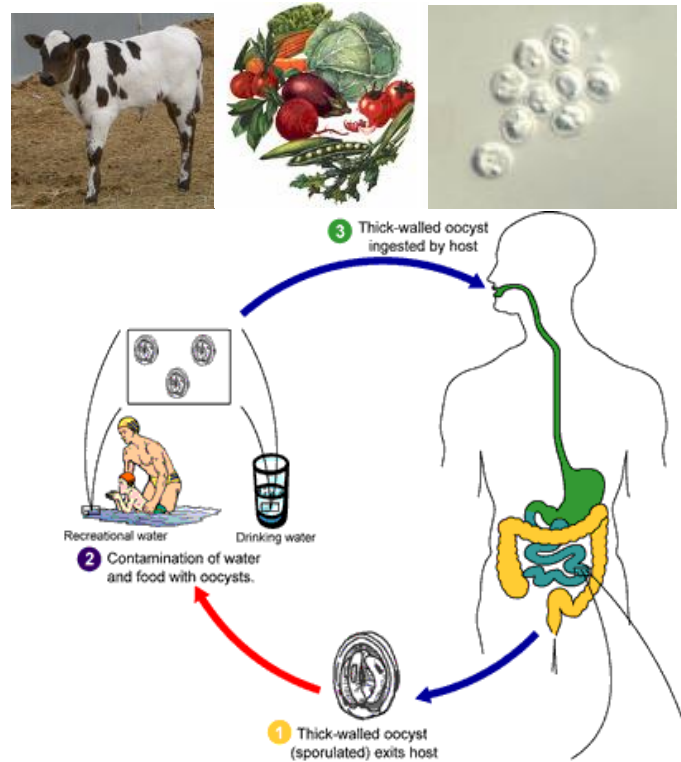


Figura 1. Modalități de infestare în criptosporidioză

1. Eliminare de oochisturi infectante în mediu; 2. Contaminarea apei și alimentelor; 3. Ingestia de oochisturi prin apă și hrană

## BIBLIOGRAFIE

1. **Dărăbuș, Gh., 1996.** Criptosporidioza: cercetări privind etiologia, epidemiologia, patogenia, diagnosticul și tratamentul în infecțiile naturale și experimentale., Teză de doctorat, facultatea de Medicină Veterinară -Timișoara.
2. **Fayer, R., Morgan, U., Upton, S.J., 2000.** Epidemiology of *Cryptosporidium*: transmission, detection and identification. *Int. J. Parasitology.*, **30**:1305-1322.
3. **Gatei, W., Greensill, J., Ashford, R.W., Cuevas, L.E., Parry, C.M., Cunliffe, N.A., Beeching, N.J., Hart, C.A. 2003.** Molecular Analysis of the 18S rRNA gene of *Cryptosporidium* parasites from patients with or without human immunodeficiency virus infections living in Kenya, Malawi, Brazil, the United Kingdom, and Vietnam. *J. Clin. Microbiol.*, **41**:1458-1462.
4. **Glaberman, S., Moore, J.E., Lowery, C.J., Chalmers, R.M., Sulaiman, I., Elwin, K., Rooney, P.J., Millar, B.C., Dooley, J.S., Lal, A.A., Xiao, L., 2002.** Three drinking – water – associated cryptosporidiosis outbreaks, Northern Ireland. *Emerg. Infect. Dis.*, **8**:631-633
5. **Imre, K., 2007.** Aspecte epidemiologice în criptosporidioză. Referat în cadrul activității de pregătire a doctorandului în specialitatea parazitologie. Susținut în Catedra III la data de 23 aprilie 2007.
6. **McLauchlin, J., Amar, C., Pedraza-Diaz, S., Nichols, G.L., 2000.** Molecular epidemiological analysis of *Cryptosporidium* spp. in the United Kingdom: results of genotyping *Cryptosporidium* spp. in 1,705 fecal samples from humans and 105 fecal samples from livestock animals. *J. Clin. Microbiol.*, **38**:3984-3990.
7. **Morgan, U.M., Weber, R., Xiao, L., Sulaiman, I., Thompson, R. C., Ndiritu, W., Lal, A.A., Moore, A., Deplazes, P., 2000.** Molecular characterization of *Cryptosporidium* isolates obtained from human immunodeficiency virus-infected individuals living in Switzerland, Kenya, and the United States. *J. Clin. Microbiol.*, **38**:1180-1183.
8. **Ward, P.I., Deplazes, P., Regli, W., Rinder, H., Mathis, A., 2002.** Detection of eight *Cryptosporidium* genotypes in surface and waste waters in Europe. *Parasitol. Res.*, **124**:359-368.
9. **Xiao, L., Bern, C., Sulaiman, I.M., Lal, A.A., 2004.** Molecular epidemiology of human cryptosporidiosis, p. 227-262. In R. C. A. Thompson (ed.), *Cryptosporidium: from molecules to disease*. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands.
10. **XIAO, L., FAYER R., RYAN, U., 2004.** *Cryptosporidium* taxonomy: recent advances and implications for public health, *Clin. Microbiol. Rev.*, **17**:72-97.
11. **Xiao, L., Singh, A., Limor, J., Graczyk, T.K., Gradus, S., Lal, A.A., 2001.** Molecular characterization of cryptosporidium oocysts in samples of raw surface water and wastewater. *Appl Environ. Microbiol.*, **67**:1097-1101.

# Cabinet Veterinar

## DACRIVET



str. Grivitei nr. 78, Arad

[www.dacrivet.lx.ro](http://www.dacrivet.lx.ro)

mobil: 0724.247.570

tel/fax: 0257.210.882

interventii chirurgicale

vaccinari

tratamente

vanzari furaje

mancare caini si pisici

## Punct Farmaceutic Veterinar

Dezinfectie-Dezinsectie-Deratizare

▼ *Lucrări originale / Original works*

## TESTAREA EFICACITĂȚII UNOR EXTRACTE VEGETALE COMPARATIV CU ANTIHELMINTICE CLASICE

### EFFECTIVENESS TESTING OF SOME VEGETAL EXTRACTS COMPARING WITH CLASSICAL ANTHELMINTICS

Ilie M.S.<sup>1</sup>, Dărăbus Gh.<sup>1</sup>, Oprescu I<sup>1</sup>, Morariu S<sup>1</sup>, Narcisa Mederle<sup>1</sup>,  
Alina Iie<sup>1</sup>, Imre K<sup>1</sup>, Florica Morariu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara, <sup>2</sup> Facultatea de Zootehnie și Biotehnologii Timișoara

**Cuvinte cheie:** antihelmintice, extracte vegetale, eficacitate, păsări.  
**Key words:** anthelmintics, vegetal extract, efficacy, poultry.

#### Rezumat

A fost testată eficacitatea unor extracte vegetale (Parazitol – Laboratoarele Medica, produs naturist cu efect antihelmintic și un extract de ulei *Cucurbita sp.*) comparativ cu antihelminticele clasice (Rombendazol – Romvac și Dehelman - KRKA Slovenia) la păsări domestice, al căror status parazitar a fost în prealabil stabilit în urma sacrificărilor și necropsiilor.

Parazitolul și a uleiul de dovleac au avut eficacitate mai slabă decât levamisolul și albendazolul asupra speciei *Ascaridia galli*. *Heterakis gallinarum* nu a fost afectat de uleiul de dovleac. Parazitolul a avut o eficacitate moderată (36 %) pe când levamisolul și albendazolul au fost foarte eficiente (100 %). Tratamentul cu albendazol asupra cestodelor din genul *Raillietina* are o eficacitate de 100%. Asupra cestodelor, parazitolul a avut o eficacitate mai bună (57 %) decât uleiul de dovleac (14 %).

#### Abstract

We have tested the efficacy of some vegetal extracts (Parazitol – Medica Laboratories, a natural product with an anthelmintic effect and a *Cucurbita sp.* oil extract) compared to the classic anthelmintics (Rombendazol – Romvac and Dehelman – KRKA Slovenia) at domestic poultry, whose parasitical status had been previously established through animal killing and necropsies.

Parazitol and the pumpkin oil have had a lower efficacy than the levamisole and albendazole upon the species *Ascaridia galli*. *Heterakis gallinarum* was not affected by the pumpkin oil. Parazitol have a moderate efficacy (36%), while levamisole and albendazole were very efficient (100%). The treatments with albendazole upon the cestods belonging to the genus *Raillietina* have had a 100% efficacy. In cestods, Parazitol had a better efficacy (57%) than the pumpkin oil (14%).

Helminții gastrointestinali au fost desemnați ca având cea mai mare importanță economică la animale domestice pe tot globul datorită efectelor adverse asupra productivității (4).

Dezvoltarea rezistenței la antihelmintice raportată în numeroase țări (5,8,9) a dus la indicații clare că programele de control bazate exclusiv pe acestea nu sunt de susținut pe viitor.

Plantele medicinale au constituit pe parcursul timpului surse constante de medicamente folosite într-o gamă foarte largă de entități patologice (2,3).

Dezvoltarea programelor integrate, de control parazitologic, împotriva helminților este vitală, dar astfel de program de control necesită alternative viabile pentru folosirea antihelminticelor (10).

Plantele sunt cunoscute că furnizează o sursă foarte bogată de antihelmintice, antibacteriene și insecticide botanice.

Númeroase plante medicinale au fost folosite ca antiparazitare la animale și om (1,3,6,7).

În medicina tradițională, în America de Nord și Mexic, semințele de dovleac au fost folosite ca agenți antihelmintici dar și pentru susținerea tratamentului unor boli funcționale. Este pusă în discuție activitatea antiinflamatorie și cardioprotectivă a semințelor de dovleac (11). Istoria medicinei naturiste (bazate pe plante) este la fel de veche ca și civilizația umană.

#### 1. MATERIALE ȘI METODE

##### 1.1. Loturile experimentale

Pentru realizarea experimentului au fost achiziționate păsări domestice, dintr-o gospodărie particulară din comuna Adea județul Arad, al cărui status parazitar a fost în prealabil stabilit în urma sacrificărilor și necropsiilor.

Păsările supuse experimentului, tineret aviar, au fost întreținute înainte de experiment în sistem liber – tradițional cu acces nelimitat la resursele de hrana din mediu, primind și alimentație din partea proprietarilor constituită din semințe de diverse cereale.

Păsările au fost aduse în ferma didactică a USAMVB (SDE) și introduse în cuști individuale pe baterii. Au fost individualizate, prin numerotare. Au fost extrase randomic numerele corespunzătoare păsărilor care au constituit loturile experimentale (10 păsări în fiecare lot).

Astfel au fost realizate lotul martor – **M** și loturile ce au urmat a fi supuse tratamentului cu albendazol (Rombendazol - Romvac) - **R**, levamisol (Deheman - KRKA Slovenia) - **L**, Parazitol – Laboratoarele Medica - **P**, produs naturist cu efect antihelmintic și un extract de ulei de dovleac (*Cucurbita sp.*) - **D**.

Protocolul a fost stabilit în conformitate cu ghidul de evaluare al antihelminticilor la găină și curcă elaborat de WAAVP (12).

## 1.2. Antihelminticele folosite

Antihelminticele clasice levamisol și albendazol au fost administrate în dozele recomandate de producător iar dozele extractelor vegetale au fost stabilite pe baza dozei de la om extrapolată la animale pe baza suprafeței corporale.

### Parazitol

**Compoziție:** *Thymi herba* (cimbru) 0,050g/cps, tinctura de propolis 0,0005 g/cps, *Alii sativi bulbus* (usturoi) 0,110g/cps, *Aloe vera* (aloe) 0,030g/cps.

**Acțiune farmacologică:** Antimicrobian, antifungic, antiviral, antiparazitar (antihelmintic, antiprotozoaric), laxativ.

Cimbrul conține cantități mari de ulei volatil cu efecte antispasmodice, expectorante, antimicrobiene.

Timolul, constituentul major al uleiului volatil este considerat ca având puternic efect fungicid, antihelmintic, antiprotozoaric.

Tinctura de propolis are acțiuni: antihelmintică, antiprotozoară, antiseptică, antibiotică, antifungică, antivirală. De asemenea este un stimulator al sistemului imunitar, fiind considerat un modulator de răspuns biologic (Biological Response Modifier).



Fig. 1. Parazitol (original)

Usturoiul, prin principiile active pe care le conține, are acțiune antimicrobiană față de bacteriile gram pozitive și gram negative, antifungică.

Datorită prezenței alicinei, tratamentul cu usturoi poate limita anumite infecții virale (herpetice, gripale), mecanismul de acțiune constând în interferarea alicinei cu acizii nucleici virali, limitându-le proliferarea.

Studiile recente au evidențiat acțiunea benefică a usturoiului în cazul helmintozelor.

Aloea conține ca principalii compusi biologic activi responsabili de acțiunea farmacologică derivați antraceni, care acționează la nivelul intestinului gros, determinând creșterea peristaltismului segmentului terminal.

**Posologie:** 1 cps de 3 ori/zi timp de 10 zile, 2 săptămâni pauză, după care se repetă tratamentul încă 10 zile (15).

În urma calculului de extrapolare a dozei de la om la animale și în special la păsări am decis că doza administrată va fi de 0,5 comprimate/kgc/zi, timp de zece zile.

### Extractul de dovleac

Extractul de dovleac a fost reprezentat de „ulei virgin” extras prin presare la rece a semințelor (fig. 2, 3) de *Cucurbita sp.* Specia cea mai frecvent cultivată este *Cucurbita pepo*.

*Cucurbita pepo* este mult cultivat în țara noastră, fructele servind ca nutreț pentru animale în sistemul tradițional. Are aceeași valoare ca și sfecla furajeră. Unele soiuri se cultivă pentru alimentația omului, consumându-se fructele tinere (*var. oblonga*).

Dovleacul este o plantă anuală cu tulpina culcată, putând atinge 10 m.

Frunzele sunt mari pentalobate, cu sinusuri adânci. Pețiolii, ca și frunzele, sunt acoperiți cu peri aspri.

Florile sunt mari, depășind în diametru 10 cm. Ele sunt infundibuliforme, de culoare galbenă-portocalie.

Staminele sunt triadelfe. Fructele sunt mari și variate ca formă. Semințele sunt turtite, ovate, atingând lungimea de 2 cm. Ele conțin ulei comestibil (14,18).

**Indicații:** Parazitoze intestinale. *Cucurbita* (C) *pepo* (variantele *convar. Citrullinina GREB var. Styriaca GREB*) dovleacul folosit în aplicațiile medicale are fructele cu un conținut de până la 50% uleiuri grase, carotenoizi, proteine, tocoferoli, fitosteroli și fitoestrogeni (1-4)(11).

În aceeași ordine de idei *Cucurbita pepo* conține 35 % ulei gras, fitosterină, cucurbitol, globulină, lecitină. Semințele de dovleac „*cucurbita semen*” au acțiune vermifugă recunoscută de multă vreme.

Este cunoscută acțiunea compușilor din semințele de dovleac asupra cestodelor (1).

În urma calculului de extrapolare a dozei de la om (20 ml/zi) la animale și în special la păsări am decis că doza administrată va fi de 2,5 ml / kg g.c./zi, timp de zece zile.



Fig. 3. Semințe și extract de *Cucurbita sp.* (original)

#### Rombendazol comprimate

**Compoziție:** Albendazol 10 mg, Excipient până la 120 mg (100 mg)

**Acțiune farmacologică:** Albendazolul, este un endoparaziticid cu spectru foarte larg. Administrat pe cale orală se absoarbe

rapid și difuzează în toate organele și țesuturile producând liza viermilor, indiferent de specia și categoria animalelor tratate, precum și de localizarea paraziților, fie la nivelul aparatului respirator sau a tubului digestiv, a ficatului și a diverselor țesuturi.

Este activ față de trematode, cestode, nematode (inclusiv de *Trichinella spiralis*), în toate formele lor de evoluție (ouă, larve, adulți).

Toxicitatea este redusă, fiind tolerate doze de 2-3 ori mai mari decât cele terapeutice.

**Indicații:** Rombendazolul este indicat în dehelmintizarea păsărilor, porcinelor, ovinelor, bovinelor, cabalinelor și carnișierelor, pentru toți helminții, respectiv trematode, cestode, nematode, indiferent de localizare.

Rombendazolul tablete se pretează foarte bine pentru administrări individuale, corelându-se greutatea animalelor cu doza pe care o calculăm fiecărui animal; în cazul când se administrează în furaj comprimatele se pisează transformându-se în pulbere.



Fig. 4. Rombendazol (original)

**Posologie:** la păsări, în tratamentul trematodozelor (prostogonimoză), cestodozelor, nematodozelor (ascaridiaza, heterakidoza, capilarioza, singamoza), se administrează zilnic 10 mg s.a./Kg greutate vie, două zile consecutiv, pe care am aplicat-o și noi în experiment.

#### Contraindicații și precauții:

Se suspenda tratamentele în perioada de monta și în prima lună de gestație.

**Timp de așteptare:** Pentru animalele de rentă 10 zile de la ultimul tratament (16).

#### Dehelman® pulbere

**Compoziție:** 100g de pulbere conțin 11,8 g de levamisol hidrocloric.



Fig. 5. Dehelman (original)

**Acțiune farmacoterapeutică:** Levamisol este un antihelmintic cu acțiune eficientă împotriva tuturor nematodelor gastrointestinale și pulmonare la bovine, ovine, suine și păsări.

Pentru un tratament eficient este suficientă o singură administrare a preparatului, toate formele de nematode, imature sau dezvoltate, la speciile de animale mai sus menționate sunt distruse.

**Indicații:** Prevenirea și tratamentul infestațiilor cu nematode gastrointestinale și pulmonare.

Păsări (nu în perioada de ouat, dacă ouăle sunt destinate consumului uman): *Ascaridia spp.*, *Capillaria spp.*, *Heterakis spp.*, *Amidostomum spp.*, *Syngamus spp.*

**Mod de administrare și doze:** La păsări, 20 g de pulbere /100 kg greutate vie, se administrează în apa de băut.

Medicamentul se administrează în doză unică.

**Contraindicații:** Nu se administrează la găini ouătoare, dacă ouăle sunt destinate consumului uman, la animale în perioada de lactație, dacă laptele este destinat consumului uman și la cele cu afecțiuni hepatice și renale.

**Reacții adverse:** Dozele terapeutice de levamisol nu au efect toxic și nu determină efecte adverse.

Supradozarea poate determina o stare de excitație, tremurături musculare, colici la bovine și hipersalivație la 30 de minute de la administrare.

Aceste manifestări se remit de la sine, de regulă, după 2-3 ore, fără intervenție medicală.

În cazul unor animale cu afecțiuni pulmonare determinate de infestații masive, cu forme mature de nematode pulmonare, tusea poate persista câteva zile după tratament.

**Precauții:** Nu se vor folosi produse organofosforice cu două săptămâni anterior și după administrarea de levamisol.

**Temp de așteptare:**

Păsări: carne – 3 zile.

**Prezentare:** Ambalaje conținând 20 g de pulbere, (cutii cu 10 ambalaje).

### 1.3. Modul de lucru

Păsările au fost hrănite conform cu cerințele fiziologice ale vârstei și categoriei productive din care fac parte (concentrat creștere puicute 1, 25% - viva bio).

În ceea ce privește apa, păsările au avut acces la aceasta în permanență.

A fost urmărit statusul eliminărilor de helminți zilnic pe perioada experimentului.

Păsările au fost cântărite la începutul experimentului și la sfârșitul acestuia, iar pe parcursul experimentului au fost efectuate teste hematologice.

Înainte de începerea experimentului, 10 din păsările ce urmau a fi supuse studiului au fost sacrificate și s-au stabilit speciile de paraziți prezente și numărul de indivizi din fiecare specie.

După constituirea loturilor experimentale păsările au fost trecute printr-o perioadă de acomodare de șapte zile.

Pentru testul **control**, după cele 7 zile, care au constituit perioada de aclimatizare, păsările infestate natural au fost tratate cu antihelminticele precizate mai sus.

După tratament păsările au fost sacrificate, au fost recoltați toți paraziții, identificați și numărați la nivelul tubului digestiv al fiecărui individ supus studiului.

Eficacitatea compușilor folosiți a fost determinată prin compararea numărului de paraziți proveniți de la lotul control cu cei de la loturile tratate.

Procentual, eficacitatea a fost calculată după următoarea formulă:

$$\text{Eficacitatea procentuală} = \frac{\text{media numărului de viermi recoltați de la lotul M} - \text{media numărului de viermi recoltați de la lotul tratat}}{\text{media numărului de viermi recoltați de la lotul M}} \times 100$$

Testul **critic** nu este recomandat în mod curent pentru că există eliminări spontane de viermi în mod natural, fără acțiunea medicamentelor.

Pentru acest test se folosesc minim 10 păsări pentru fiecare specie de parazit. Fecalele sunt recoltate zilnic de la fiecare pasăre (păsările sunt întreținute în cuști individuale) timp de 7 zile de la tratament, după care păsările sunt necropsiate și

recoltați, identificați și cuantificați paraziții gastrointestinali. Toată colecția de paraziți (din fecale și intestin) este considerată încărcătura helmintică care exista la momentul tratamentului.

Eficacitatea împotriva helminților țintă în fiecare pasăre, individual este calculată după următoarea formulă:

$$\text{Eficacitatea procentuală} = \frac{\text{numărul de viermi eliminați în fecale}}{\text{numărul de viermi eliminați în fecale} + \text{numărul de viermi identificați la necropsie}} \times 100$$

Antihelminticele și substanțele testate au fost administrate individual ținând cont de greutatea fiecărei păsări.

## 2. REZULTATE ȘI DISCUȚII

Păsările sacrificate la începutul experimentului și necropsiate au fost parazitare cu mai multe specii de paraziți și anume: *Ascaridia galli*, *Heterakis gallinarum*, *Cheilospirura hamulosa*, *Raillietina sp.*, *Capillaria sp.* și *Syngamus trachea*.

La **lotul M – martor** în urma sacrificărilor au fost recoltați 58 de viermi din care *Ascaridia galli* – 26, *Heterakis gallinarum* – 25 și cestode din genul *Raillietina* – 7. La acest lot nu au fost identificate capilarii la necropsia subiecților care l-au constituit. Pe parcursul studiului în fecale au fost eliminați doar patru ascarizi.

**Lotul L – tratat cu Deheman** (Levamisol) la sacrificare nu a prezentat decât un singur individ de *Ascaridia galli* la o singură pasăre.

În schimb, s-a constatat că pe parcursul perioadei de urmărire au fost eliminați masiv helminți în fecale, în principal două zile după tratament.

Au fost identificați în fecalele eliminate 42 de ascarizi, 16 *Heterakis gallinarum*, 2 *Raillietina* și nicio *Capillaria*.

Calculată, după cele două formule, a testului control și critic, eficacitatea Dehemanului a fost următoarea:

Împotriva speciei *Ascaridia galli*:

La testul control = 96,15 %;

La testul critic = 92,85 %;

Împotriva lui *Heterakis gallinarum*:

La testul control = 100 %;

La testul critic = 100 %;

Împotriva capilariilor eficacitatea nu a putut fi calculată, la acest lot datorită rezultatelor obținute.

În cazul **lotului R – tratat cu Rombendazol** (Albendazol) la sacrificare au fost recuperați din masa gastro intestinală 15 *Capillaria sp.*, 12 din intestin și trei din gușe. În primele trei zile post terapeutic a fost observată eliminarea de helminți în fecale.

Au fost eliminați patru *Ascaridia galli*, patru *Heterakis gallinarum* și nicio *Capillaria* și *Raillietina*. Calculată, după cele două formule, a testului control și critic, eficacitatea Rombendazolului a fost următoarea:

Împotriva speciei *Ascaridia galli*:

La testul control = 100 %;

La testul critic = 100 %;

Împotriva lui *Heterakis gallinarum*:

La testul control = 100 %;

La testul critic = 100 %;

Împotriva capilarilor eficacitatea nu a putut fi calculată, la acest lot datorită rezultatelor obținute.

Împotriva speciilor de *Raillietina*:

La testul control = 100 %;

La testul critic = nu a putut fi calculată cu datele obținute;

În cazul lotului P – tratat cu Parazitol (produs naturist cu efect antihelmintic) la sacrificare au fost recuperați din masa gastro intestinală 31 helminți și anume opt *Ascaridia galli*, 16 *Heterakis gallinarum*, patru *Capillaria*, și trei *Raillietina*. Pe parcursul tratamentului a fost observată eliminarea a doi ascarizi în fecale.

Calculată, după cele două formule, a testului control și critic, eficacitatea Parazitolului a fost următoarea:

Împotriva speciei *Ascaridia galli*:

La testul control = 69,23 %;

La testul critic = 50%;

Împotriva lui *Heterakis gallinarum*:

La testul control = 36 %;

La testul critic = nu a putut fi calculată cu datele obținute;

Împotriva capilarilor eficacitatea nu a putut fi calculată, la acest lot datorită rezultatelor obținute.

Împotriva speciilor de *Raillietina*:

La testul control = 57,14 %;

La testul critic = nu a putut fi calculată cu datele obținute;

În cazul lotului D – tratat cu extract uleios de *Cucurbita sp.* la sacrificare au fost recuperați din masa gastro intestinală 44 helminți din care trei au fost *Ascaridia galli*, 34 *Heterakis gallinarum*, o *Capillaria* și șase cestode din genul *Raillietina*.

Pe parcursul tratamentului a fost observată eliminarea a 9 helminți în fecale (șase *Raillietina sp.* și trei *Ascaridia galli*).

Calculată, după cele două formule, a testului control și critic, eficacitatea extractului de dovleac a fost următoarea:

Împotriva speciei *Ascaridia galli*:

La testul control = 88,46 %;

La testul critic = 50 %;

Împotriva lui *Heterakis gallinarum* la testul control rezultatul a fost negativ, iar la

testul critic nu a putut fi calculată cu datele obținute;

Împotriva capilarilor eficacitatea nu a putut fi calculată, la acest lot datorită rezultatelor obținute.

Împotriva speciilor de *Raillietina*:

La testul control = 14,48 %;

La testul critic = 75 %; Eficacitatea compuşilor utilizați în studiul nostru, calculată prin testul control a variat de la 0 la 100 %.

Specia *Ascaridia galli* a fost afectată diferit, în funcție de compusul folosit, astfel că eficacitatea cea mai scăzută a avut-o parazitul (69,23%), urmat în ordine crescătoare de uleiul de dovleac (88,46%), levamisol (96,15%) și albendazol (100%).

Asupra speciei *Heterakis gallinarum* nu a avut eficacitate uleiul de dovleac.

Parazitul a avut o eficacitate de 36 %, pe când levamisolul și albendazolul 100 %.

Curios este că în studiul nostru, asupra speciilor de capilarii rezultatele obținute au făcut imposibil calculul eficacității, aceasta fiind notată 0 %.

Cestodele din genul *Raillietina* au eliminate definitiv în urma tratamentului cu albendazol, a cărui eficacitate a fost de 100%. Parazitul a avut o eficacitate de 57 % asupra cestodelor, iar cel mai puțin eficace a fost uleiul de dovleac (14,48 %).

Eficacitatea celor patru antihelmintice la loturile supuse experimentului este redată în figurile 6 și 7.

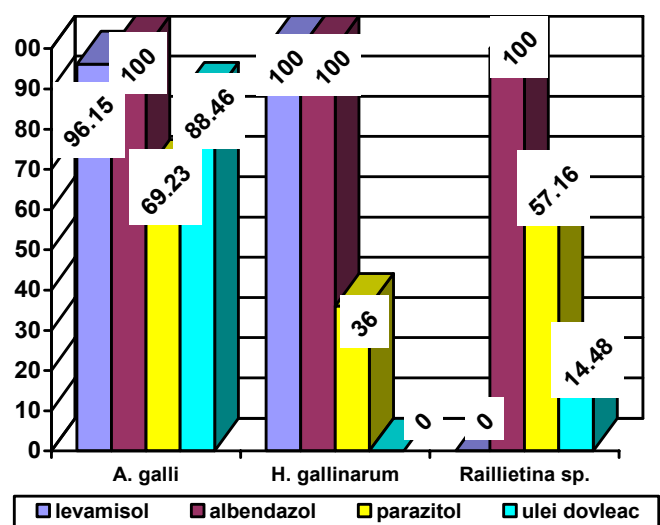


Fig. 6. Eficacitatea antihelminticelor în infestația naturală la păsări – testul control

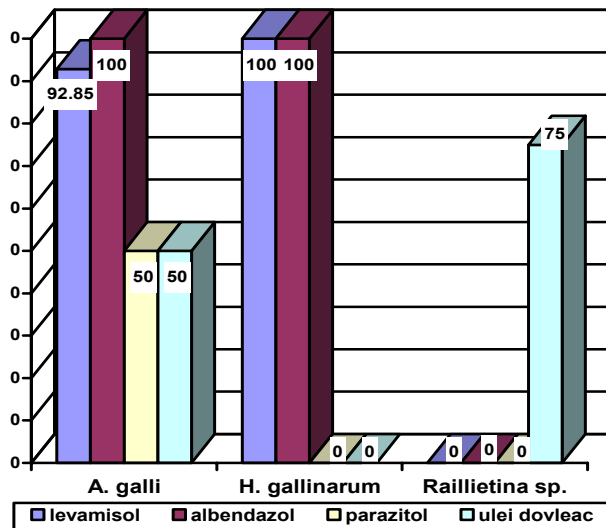


Fig. 7. Eficacitatea antihelminticelor în infestația naturală la păsări – testul critic

Testul critic, trebuie menționat, este restricționat pentru calcularea eficacității unor compuși, mai ales când speciile țintă sunt ascarizii și cestodele, datorită eliminării spontane a acestor specii în fecale în absența tratamentului și a formelor imature care pot scăpa cuantificării necesare efectuării calculului.

La finalul studiului s-a constatat că nu au fost identificate speciile *Cheilosporira hamulosa* și *Syngamus trachea* cum era de așteptat din necropsiiile efectuate în ziua anterioară începerii experimentului.

Acest aspect poate fi pus pe eficacitatea unora dintre compușii folosiți la tratamentul păsărilor care au constituit loturile experimentale.

Eficacitatea extractelor vegetale a fost slabă comparativ cu cea a antihelminticelor clasice în studiul nostru, ceea ce face a fi rezervați în a recomanda utilizarea acestor extracte ținând cont și de faptul că trebuie administrate timp îndelungat.

Atât la începutul experimentului cât și la sfârșitul acestuia a fost înregistrată greutatea păsărilor supuse studiului după cum urmează:

La **lotul martor** greutatea inițială a lotului (exprimată ca medie) a fost de 1225g, iar la finalul experimentului media lotului a fost 1565,4g.

Lotul tratat cu **Dehelman** a intrat în experiment cu o medie de 1248g, iar la sfârșitul perioadei media a fost 1578,5g.

Lotul tratat cu **Abendazol** au avut o medie inițială de 1109,5g și una finală de 1437g.

Lotul tratat cu **Parazitol** a avut media greutății inițiale de 1549g iar media finală de 1854.

Lotul tratat cu **ulei de dovleac** a avut media greutății inițiale de 948,5g iar media finală de 1260.

Se poate constata că diferențele între mediile inițiale și cele finale sunt de 340,4g pentru lotul martor, 330g pentru lotul L, 327,5g pentru lotul R, 305g pentru lotul P și 312,4 pentru lotul D.

### 3. CONCLUZII

- Eficacitatea parazitolului (69%, 50%) și a uleiului de dovleac (88%, 50%) asupra speciei *Ascaridia galli* a fost mai slabă decât cea a levamisolului (96%, 93%) și albendazolului (100%), atât la testul control cât și la testul critic.

- *Heterakis gallinarum* nu a fost afectat de uleiul de dovleac. Parazitolul a avut o eficacitate moderată (36%) pe când levamisolul și albendazolul au fost foarte eficiente (100 %).

- Tratamentul albendazol asupra cestodelor din genul *Raillietina* are o eficacitate de 100%

- Asupra cestodelor, parazitolul a avut o eficacitate mai bună (57 %) decât uleiul de dovleac (14 %).

- În tratamentul infestațiilor naturale cu *Ascaridia galli*, *Heterakis gallinarum*, *Raillietina sp*, *Capillaria sp*. eficacitatea extractelor vegetale a fost slabă comparativ cu cea a antihelminticelor clasice.

- Inconvenientul principal al administrării diverselor preparate naturiste este administrarea îndelungată.

- Produsele naturiste deși sunt mai scumpe sunt ecologice și nu poluează mediul înconjurător. Dacă se dorește un produs ecologic, dar mai scump, se poate recomanda tratamentul antiparazitar cu extracte vegetale.

- În condițiile parazitismului natural cu *Ascaridia galli*, *Heterakis gallinarum*, *Raillietina sp*, *Capillaria sp*. diferențele între mediile greutăților corporale, ale puilor de găină, tratați și netratați nu au fost semnificative.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Akhtar, M.S., Iqbal, Z., Khan, M.N., Lateef, M., (2000).** Anthelmintic activity of medicinal plants with particular reference to their use in animals in Indo-Pakistan subcontinent. *Small Rumin. Res.* **38**, 2, 99–107.
2. **Iqbal, Z., Akhtar, M.S., Sindhu, Z.D., Khan, M.N., Jabbar, A., 2003.** Herbal Dewormers in Livestock – A Traditional Therapy. *Int. J. Agri. Biol.* **5** (2): 199–206.
3. **Iqbal, Z., Nadeem, Q. K., Khan, M.N., Akhtar, M.S., Waraich F. N., (2001).** In Vitro Anthelmintic Activity of *Allium sativum*, *Zingiber officinale*, *Curcubita mexicana* and *Ficus religiosa* *International Journal Of Agriculture & Biology*, **3**, 4, 454–457.
4. **Itagaki, S., 1930.** The nature of the parasitic nodules in the caecal wall of fowls and the development of *Heterakis vesicularis*. *Report of the Proceedings of the World's Poultry Congress (London, England)*, 517–520.
5. **Jackson, F., (1993).** Anthelmintic resistance — the state of play. *British Vet. J.*, **149**, 123–138.
6. **Kar, P.K., Tandon, V., (2004).** Antihelmintic efficacy of genistein, the active principle of *Flemingia vestita* (Fabaceae): Alterations in the activity of the enzymes associated with the tegumental and gastrodemal interfaces of the trematode, *Fasciolopsis buski*. *Journal of Parasitic Diseases*, **28**, 1, 45–46.
7. **Nadkarni, A.K., (1954).** *Indian Materia Medica*, 3rd Ed. Popular Prakashan, Bombay, India.
8. **Rolfe, P.F., (1997).** Anthelmintic resistance in Australia, its development and management. *Proc. 4th Intl. Cong. Sheep Vet.*, Armidale, Australia, February 1997, pp: 51–80.
9. **Sanyal, P.K., (1996).** Gastrointestinal parasites and small ruminant production in India. *In: LeJambre, L.F. and M.R. Knox (Eds), Sustainable Parasite Control in Small Ruminants.* Proc. Workshop Bogor, Indonesia, 22–25 April 1996, ACIAR Proceedings No. 74, 109–112.
10. **Waller, P.J., (1999).** International approaches to the concept of integrated control of nematode parasites of livestock. *Int. J. Parasitol.*, **29**: 155–164.
11. **Winkler Christiana, Wirleitner Barbara, Schroecksnadel Katharina Schennach H., Fuchs, D., (2005).** Extracts of Pumpkin (*Cucurbita pepo* L.) Seeds Suppress Stimulated Peripheral Blood Mononuclear Cells *in vitro* *American Journal of Immunology*, **1** (1): 6–11.
12. **Yazwinski, T.A., Chapman, H.D., Davis, R.B., Letonja, T., Pote, L., Maes, L., Vercruyse, J., Jacobs, D.E., (2003).** World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) guidelines for evaluating the effectiveness of anthelmintics in chickens and turkeys. *Veterinary Parasitology* **116**, 159–173.

## Web sites

13. \*\*\*<http://botany.cs.tamu.edu/FLORA/Veg&Repro/V&R095>
14. \*\*\*[http://www.hlasek.com/foto/cucurbita\\_pepo](http://www.hlasek.com/foto/cucurbita_pepo)
15. \*\*\*<http://www.medica-group.ro/Files/parazitol>
16. \*\*\*<http://www.romvac.ro/>
17. \*\*\*[http://www.uni-graz.at/~katzer/pictures/cucu\\_06.jpg](http://www.uni-graz.at/~katzer/pictures/cucu_06.jpg)
18. \*\*\*[http://www.ville-ge.ch/cjb/BotSyst/APG2/Rosid\\_1/100\\_CUC](http://www.ville-ge.ch/cjb/BotSyst/APG2/Rosid_1/100_CUC)

## IMPLICATIILE ECONOMICE ALE COMPLEXULUI BOLILOR ENTERICE LA PORC ȘI CONTROLUL ACESTORA PRIN UTILIZAREA PLEUROMUTILINELOR

### THE ECONOMIC IMPLICATIONS OF THE ENTERIC DISEASE COMPLEX AND ITS CONTROL BY THE UTILIZATION OF PLEUROMUTILLINS IN SWINE

Veturia-Ileana Nueleanu, M.Boc, Anca Mărculescu, M.Cerneea

Facultatea de Medicină Veterinară Cluj-Napoca

**Cuvinte cheie:** *dizenteria porcină, colita, enteropatia proliferativă porcină, enterita hemoragică, tiamuline*  
**Key words:** *swine, dysentery; colitis, proliferative enteropathy, haemorrhagic enteritis, tiamullins*

#### Rezumat

Complexul bolilor enterice la suine pot avea un mare impact economic determinând reducerea sporului în greutate, a ratei de conversie a furajului și implicit calitatea carcasei. Toate acestea determină indici productivi reduși, corelați cu costuri de producție ridicată și profitabilitate scăzută.

S-a instituit un protocol terapeutic cu tiamulin în perioadele de maximă incidență a bolii cu 5 zile înainte și după înțarcare pentru categoria tineret și în același interval de timp pentru porcii trecuți la îngrășare.

Comparativ cu perioada anteterapeutică, producția medie de carne la tineret a crescut cu 37,04% iar la porcii grași cu 29,23%.

Profitul realizat la categoria tineret a fost de 95% comparativ cu investiția (medicația) care a fost 5% iar la porcii grași valoarea investiției a fost de 27% comparativ cu profitul realizat de 73%.

Raporturile dintre valoarea totală a investiției (medicația cu tiamulin) în complexul bolilor enterice la beneficiul obținut în perioada postterapeutică a fost de 1:3,76.

#### Abstract

The enteric disease complex may have a great economic impact by decreasing the growth of the animals, the conversion-rate of the fodder and, implicitly, the quality of carcass. That results in low production values, in correlation with low costs of production and decreased profitability.

A therapeutic protocol was established, being administered tiamullin in the period of maximum incidence of the disease – 5 days before and after weaning in pig youth, and the same period of time for the fatten pigs.

The average meat production increased with 37.04% in youth pigs and 29.23% in fat pigs, in comparison with the period before the therapy.

The profit that was achieved in youth pigs was 95 %, in comparison with the investment (the medication) that was 5 %. The value of the investment was 27% in fat pigs, in comparison with the materialized profit of 73 %.

The ratio between the total investment values (tiamullin medication) and the benefit obtained in post-therapeutic period was 1:3.76, for the enteric disease complex in swine.

#### Scurtă introducere

Complexul bolilor enterice determină indici productivi reduși, corelați cu costuri de producție ridicată și profitabilitate scăzută, recuperarea în urma infecțiilor mixte digestive fiind mai îndelungată decât în alte infecții.

Principalii agenți patogeni implicați în complexul bolilor enterice (CBE) sunt reprezentați de:

- *Brachyspira hyodysenteriae*,
- *Brachyspira pilosicoli*,
- *Lawsonia intracellularis*

În majoritatea cazurilor acești agenți patogeni evoluează concomitent, determinând apariția complexului bolilor enterice suine (Jensen și col. 2000).

#### a. Dizenteria porcină (DP)

Boală infecțioasă enzootică, care a fost cunoscută în decursul timpului sub diverse denumiri: *dizenteria treponemică*, *boala lui Doyle*, *diareea neagră* etc.

Prima semnalare în România s-a făcut în 1955, descriindu-se agentul etiologic al bolii, *Brachyspira hyodysenteriae*, o spirochetă necapsulată, nesporulată, mobilă, Gram negativă (Volintir și col. citați de VasIU 2004).

Sunt receptivi porcii de toate vârstele, dar mai frecvent se întâlnește la vârsta de 6-12 săptămâni.

Sursele de infecție sunt porcii trecuți prin boală care rămân purtători și eliminatori de germeni timp de 50-90 zile, contaminând furajele și apa.

Un rol important în diseminarea bolii îl au rozătoarele.

Boala evoluează sub formă de enzootii cu morbiditate mare 5-25%.

Perioada de incubație este de 10-15 zile și prezintă două forme evolutive:

– *forma acută* la debutul enzotiei cu diminuarea apetitului și diaree, la început cu fecale apoase de culoare cenușie și proiectate în jet, la scurt timp devenind maronii negricioase amestecate cu mucus și sânge. Moartea se produce în 4-5 zile.

– *forma subacută și cronică* spre sfârșitul enzotiei semnul care predomină este diareea cu fragmente de mucoasă necrozată.

Leziunile morfopatologice sunt la nivelul colonului și cecumului și constau în hiperemia pereților și inflamația catarală a mucoasei, care pe măsura evoluției bolii devine hemoragico-necrotică.

Conținutul colonului este apos, de culoare maronie.

Boala se suspectează pe baza datelor epizootologice, semnelor clinice, morfopatologice și se confirmă prin examene de laborator (bacteriologic, histologic).

Diagnosticul diferențial se realizează față de infecția cu *Cl. perfringens*, care determină evoluției dizenteriei anaerobe.

De asemenea dizenteria porcină se poate confunda cu gastroenterita transmisibilă, intoxicații alimentare și salmoneloza cronică.

Tratamentul uzual al dizenteriei porcine se poate realiza prin administrarea tilozinei (Tylan), lincomicinei (Lincomix), a lincomicinei asociate cu spectinomycină (Linco-Spectin), tiamulina (Tiamutin), sau cu asocierea tiamulină și clortetraciclina (Tetrametin).

Profilaxia și combaterea bolii vizează popularea cu porci din efective indemne, respectarea carantinei profilactice, asigurarea condițiilor de igienă, respectarea programelor de dezinfecție.

În cazul apariției bolii, animalele bolnave se izolează și se tratează iar la restul efectivului se aplică tratament preventiv cu antibiotice în furaj sau apa de băut, dar măsura cea mai eficientă de eradicare a bolii este depopularea efectivului.

## b. Ileita

EPP - (*Enteropatia Proliferativă Porcină*) sau EHP - (*Enterita Hemoragică Porcină*).

A fost descrisă la noi în țară în 1988 de Caraivan (Vasiu 2004), boală infecțioasă care apare mai ales la porci după înțarcare.

Agentul cauzal este *Lawsonia intracellularis* gram negativ, necapsulat și nesporulat, care acționează obligatoriu intracelular, multiplicându-se numai în citoplasma celulelor infectate (McOrist și col. 2002).

Boala afectează porcii indiferent de vârstă, manifestările clinice fiind mai frecvente la 6-12 săptămâni de viață.

Sursele de infecție sunt reprezentate de animalele bolnave care pot să nu manifeste clinic boala eliminând germenii prin fecale.

Transmiterea infecției se realizează în special prin intermediul furajelor și apă contaminate, dar se poate realiza și prin încălțăminte și/sau echipamentul de grajd contaminat.

Perioada de incubație este de 3-6 săptămâni, după ultimele cercetări de 7-21 zile (McOrist și col. 2000; Gebhart și col. 2006) animalele elimină germenii prin fecale și după 10 săptămâni de la infecție.

Boala poate evolua sub două forme:

- *forma cronică și subclinică* cunoscută ca enteropatia proliferativă porcină (EPP) sau adenomatoza intestinală porcină. Această formă apare între 6 și 20 săptămâni, fiind caracterizată prin diaree intermitentă, lipsa de uniformitate a efectivului, spor mediu zilnic diminuat.

- *forma acută* cunoscută ca enterita hemoragică porcină (EHP) afectează porcii în perioada de finisare și cei în creștere. Boala se manifestă printr-o enterită hemoragică fără prezența mucusului, fecalele fiind negre, lipicioase, fetide.

Leziunile morfopatologice sunt caracteristice: îngroșarea mucoasei intestinale din ultima parte a ileonului; mucoasa luând aspectul circumvoluțiunilor cerebrale (Moreno 2000).

Examenul histologic relevă hiperplazia epiteliului mucoasei intestinale cu pierderea celulelor caliciforme, proliferarea criptelor celulelor epiteliale.

Diagnosticul se stabilește evaluând datele epidemiologice, clinice, morfopatologice și de laborator.

Diagnosticul diferențiat în forma acută (EPH) se realizează față de: dizenteria porcină – ulcer gastric și sindromul hemoragic porcine iar pentru forma cronică (EHP) față de colita, salmoneloză, probleme nutriționale (Gebhart 2006).

Tratamentul în efectivele în care evoluează boala se face cu tiamulin, clortetraciclină sau asocierea acestora (Tetramutin) tilozină și lincomicină.

Profilaxia în această boală se realizează prin achiziționarea animalelor din efective indemne, respectarea condițiilor de igienă și dezinfectie, recomandabilă fiind utilizarea dezinfectantelor care nu conțin fenoli (ineficace împotriva acestui agent patogen) precum și o atenție sporită la dezinfectarea echipamentelor din adăposturi și a încălțămintei.

### **Spirochetoza colonică porcină (SCP)**

Boala infecțioasă având ca agent etiologic *Brachyspira pilosicoli*, germe anaerob, slab  $\beta$ -hemolitic.

Sunt receptivi porcii din toate categoriile, dar mai frecvent apare la cei între 20-40 kg.

Sursele de infecție sunt porcii trecuți prin boală care rămân purtători și eliminatori de germeni (Duhamel și col. 2004) contaminând furajele și apa. Morbiditatea este de 5-15% dar poate fi mai ridicată, persistând până la 6 săptămâni.

Semnele clinice debutează cu diaree ușoară de la consistența păstoasă, la apoasă sau mucoasă.

În general apetitul nu este afectat dar se observă o creștere lentă a animalelor și scăderea lor în greutate.

Morfopatologic se observă inflamația mucoasei colonului (colită), îngroșarea mucoasei colonului cu exces de mucus, fără leziuni necrotice.

Histologic se evidențiază hiperplazia celulelor calciforme și infecția criptelor cu atașarea marginală a *B. pilosicoli* la enterocite.

Diagnosticul se stabilește după datele clinice, epizootologice, morfopatologice, confirmarea realizându-se prin examen de laborator.

Pentru terapia bolii se folosesc frecvent lincomicina, clortetraciclină, tilozina și tiamulina.

Profilaxia vizează aceleași obiective ca și în cazul dizenteriei porcine și a spirochetozei colonice porcine.

Grupa de medicamente antimicrobiene care până în prezent s-a dovedit a fi utilă în lupta cu complexul bolilor enterice sunt pleuromutilinele cunoscute și sub denumirea de fumarati, grupă medicamentoasă din care se utilizează preponderent tiamulinul (Adams 2001).

Tiamulin hidrogen fumarat și valnemulin, sunt antibiotice produse de către *Basidiomycete clitopilus scyphoides* (fost *Pleurotus mutilis*) mecanismul de acțiune constând în blocarea selectivă a sintezei proteinei bacteriene prin legarea de ARN-ul bacterian. În general efectul este bacteriostatic, dar în concentrații ridicate devine bactericid.

Pleuromutilinele sunt recomandate la porc în dizenterie, ileită, colită și în boli ale aparatului respirator.

Dozele diferă în funcție de boală, forma de prezentare și modul de administrare.

## **1. MATERIAL ȘI METODĂ**

Incidența infecțiilor enterice mixte la suine este mult mai mare decât a infecțiilor datorate unui singur agent patogen.

În complexul bolilor enterice (CBE) principalii agenți patogeni implicați sunt:

- *Brachyspira hyodysenteriae*, Dizenteria porcină – DP (Swine Dysentery – SD)
- *Brachyspira pilosicoli*, Spirochetoza Cronică porcină – SCP (Colitis)
- *Lawsonia intracellularis*, Ileita – Enteropatia Proliferativă Porcină (EPP) sau Enterita Hemoragică Porcină (EHP) – Ileitis.

Deoarece recuperarea în urma infecțiilor mixte este mai îndelungată decât în alte infecții, impactul economic este de asemenea prelungit.

Complexul bolilor enterice la porc, a fost studiat în perioada decembrie 2005 – decembrie 2006, într-o fermă de creștere a suinelor din județul Mureș.

Principalele pierderi din unitate s-au datorat morbidității și mortalității cauzate de boli cu simptomatologie digestivă.

Studiul a vizat aspectele clinice și morfopatologice în perioada decembrie 2005 – mai 2006 (anteterapeutic) ceea ce a necesitat stabilirea unui diagnostic de certitudine care să impună o conduită terapeutică corespunzătoare (în perioada iunie-decembrie 2006).

Diagnosticul clinic a inclus 18.925 suine categoria tineret (7-35kg) și 40.494 suine categoria grași (35-110kg).

Simptomatologic s-a remarcat prezența în efectiv a animalelor tarate, slab dezvoltate, care confereau un aspect neuniform loturilor de animale de aceeași categorie de vârstă.

Aceste diferențe necesitau lotizări frecvente, sacrificări de necesitate ceea ce constituia un factor stresant suplimentar și totodată factor favorizant în declanșarea bolilor digestive.

La animalele infectate, boala a debutat prin stare de abatere, inapetență urmată la scurt timp de apariția diareei cu fecale apoase, la început de culoare cenușie, proiectate în jet devenind apoi hemoragice și în final având o culoare maroniu-negricioasă uneori cu prezență de mucus și striuri de sânge.

Examenle necroscopice realizate lunar au evidențiat predominanța leziunilor patologice la nivelul colonului și ileonului.

Leziunile au constat în hiperemia pereților și inflamația catarală a mucoasei, observându-se îngroșarea acesteia în special în porțiunea terminală a ileonului, mucoasa luând aspectul circumvoluțiilor cerebrale.

La exemplarele care prezentau clinic diaree hemoragică, anatomopatologic s-a constatat prezența conținutului apos, hemoragic uneori de culoare maronie.

La unele exemplare necropsiate s-a evidențiat inflamația mucoasei colonului (leziuni de colită) mucoasa colonului fiind îngroșată cu prezența unei cantități în exces de mucus dar fără leziuni necrotice.

Probele de laborator au fost trimise în Ungaria, la un institut de diagnostic specializat în patologia suină care a confirmat existența în efectiv a: *Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*, *Lawsonia*.

Ca urmare s-a instituit un protocol terapeutic care să corespundă cu: situația

epidemiologică a fermei, spectrul de acțiune împotriva agenților patogeni implicați, posibilități de administrare a medicației.

Protocolul terapeutic recomandat a constat în aplicarea unei medicații țintă utilizând principala moleculă din grupa pleuromutilinelor, respectiv tiamulinul.

Acesta a fost administrat în furaj, utilizându-se un produs comercial sub formă de premix medicamentat, cu o concentrație de 80% substanță activă.

Schema terapeutică a vizat aplicarea tratamentului în perioadele de risc maxim și anume:

- la categoria tineret, animale cu greutate medie de 7 kg (28-30 zile) tratamentul a fost aplicat cu 5 zile înainte și 5 zile după înțarcare, doza terapeutică fiind de 150 ppm tiamulin (180 ppm produs comercial);

- la categoria grași, animale cu greutate medie de 35 kg (90 zile) cu 5 zile înainte și 5 zile după transferul la îngrășare, doza terapeutică fiind de 200 ppm (250 ppm produs comercial).

## 2. REZULTATE ȘI DISCUȚII

După aplicarea programului terapeutic se constată o creștere a numărului mediu de animale la categoria tineret de la 1335 anteterapeutic la 1558, postterapeutic, ceea ce reflectă o scădere evidentă a mortalității la această categorie de animale.

La aceste animale sporul mediu zilnic a crescut de la 499 g la 636 g deci a înregistrat o creștere cu 21%.

La categoria de animale grași, aceeași parametri luați în studiu au relevat evoluții similare.

Astfel mortalitatea a scăzut de la 50,5 animale anteterapeutic (perioada decembrie 2005 – mai 2006) la 31,14 animale moarte cu simptome digestive.

Media numărului de animale în perioada decembrie 2005 – mai 2006 a fost de 2987,66 iar după aplicarea protocolului terapeutic (perioada mai 2006 – decembrie 2006) a fost de 3224 creștere cu 7,33%.

În aceleași perioade la această categorie de animale sporul mediu zilnic a crescut de la 584,83 g la 751,85 g, deci s-a observat o creștere cu 22,21%.

Chiar dacă tiamulinul nu este înregistrat ca promotor de creștere, aceștia fiind prohibiți, creșterea semnificativă a sporului mediu zilnic se datorează efectului medicației asupra complexului bolilor enterice care au repercusiuni majore asupra apetitului, gradului de asimilare și absorbție intestinală a nutrienților din furaj și ca urmare apariția de exemplare tarate.

Este de remarcat faptul că, aceste rezultate se obțin doar prin aplicarea medicației în două perioade de risc maxim, pe parcursul vieții economice a animalului, ceea ce evidențiază rolul major al medicației în modificarea parametrilor economici.

Practic, în tehnologia de creștere a suinelor, doagnosticul și medicația aplicată corect sunt singurele modalități fiabile și rapide de a modifica, în sens pozitiv indicii economici.

Cuantificarea mortalității, corelată implicit cu creșterea numărului de animale și îmbunătățirea sporului mediu zilnic conferă doar o imagine parțială a implicațiilor economice majore dintr-o fermă de creștere a suinelor.

Pe lângă acești indici mai trebuie luați în calcul: producția de carne și prețul acesteia, precum și costurile investiției (prețul medicației).

Spre exemplu, aplicarea protocolului terapeutic cu tiamulin în perioadele de risc pentru complexul bolilor enterice a avut drept consecință obținerea unui surplus de carne în viu comparativ cu perioada ante-terapeutică.

La categoria tineret, de la o producție medie de 17465,51 kg carne în viu în luna decembrie 2005 s-a obținut în luna decembrie 2006 o producție totală de 43327,69 kg, această creștere fiind corelată cu o reducere a pierderilor prin mortalitate de la 2796,33 kg (decembrie 2005) la 847,90 kg (decembrie 2006).

Valori similare s-au obținut și la categoria grași, unde de la o producție medie în luna decembrie 2005 de 47092 kg s-a ajuns la 79664,48 kg în luna decembrie 2006, iar pierderile de carne prin mortalități s-au redus de la 610 kg la 377 kg, în aceeași perioadă.

Practic, producția medie de carne la categoria tineret a crescut de la 18314,21

kg în perioada ante-terapeutică la 29088,98 kg în perioada postterapeutică, deci o creștere de 37,04%.

În mod similar, la categoria grași s-a constatat o creștere de la 52102,80 kg în perioada ante-terapeutică la o valoare medie de 73626,65 kg, ceea ce reprezintă un procent de 29,23%.

Tinând cont de valoarea investiției, respectiv costurile medicației la categoria tineret, se remarcă faptul că aceasta a avut valoarea 2652 lei comparativ cu valoarea totală a prețului de cost al cărnii în viu obținută în perioada post-terapeutică de 130900 lei.

În mod similar, la categoria grași, valoarea totală a medicației pe perioada iunie-decembrie 2006 s-a ridicat la suma de 35387 lei, iar valoarea cărnii obținută în aceeași perioadă a fost de 331320 lei.

Valoarea comparativă între profitul realizat la categoria tineret obținută în perioada post-terapeutică (iunie-decembrie 2006) a fost de 95% comparativ cu investiția (medicație) care a fost de 5%.

La categoria grași, cuantificând acești parametri, valoarea investiției a fost de 27% comparativ cu profitul realizat de 73%.

Luând în calcul valoarea totală a investiției, respectiv a medicației cu tiamulin împotriva complexului bolilor enterice, raportat la beneficiul obținut în perioada post-terapeutică acesta a fost de 1:3,76.

### 3. CONCLUZII

Studiul efectuat în perioada decembrie 2005 – decembrie 2006, într-o unitate de creștere a suinelor au relevat următoarele:

1. Simptomatologia și leziunile caracteristice prezentate de categoriile de vârstă tineret și grași, au evidențiat prezența complexului bolilor enterice, fapt confirmat și prin examene de laborator.
2. După aplicarea protocolului terapeutic cu tiamulin s-a înregistrat creșterea numărului total de animale cu 9,61%, diminuarea mortalității cu 50,97% și o creștere a sporului mediu zilnic de 21,94%.
3. Producția medie de carne la categoria tineret a crescut de la 18314,21 kg în perioada ante-terapeutică la 29088,98 kg în perioada postterapeutică (37,04%). La categoria grași s-a constatat o creștere de la 52102,80 kg în perioada ante-

terapeutică la o valoare medie de 73626,65 kg (29,23%).

4. Valoarea comparativă între profitul realizat la categoria tineret obținut în perioada post-terapeutică (iunie-decembrie 2006) a fost de 95% comparativ cu investiția (medicație) care a fost de 5%. La categoria grași, cuantificând aceiași parametri, valoarea investiției a fost de 27% comparativ cu profitul realizat de 73%.
5. Calcularea valorii totale a investiției, respectiv a medicației cu tiamulin împotriva complexului bolilor enterice, raportat la beneficiul obținut în perioada postterapeutică a fost de 1:3,76.

drinking water for treatment and control of porcine proliferative enteropathy (ileitis) due to *Lawsonia intracellularis* infection, IPVS.

14. **Winkelman Nathan, J. Tyler Holck, Lyle Kesl, and Louis Luempert, 2002**, The impact of tiamulin administered in the water on the performance of growing swine with clinical porcine proliferative enteritis, IPVS.

#### 4. BIBLIOGRAFIE

1. **Adams R., 2001**, Veterinary pharmacology and therapeutics. 8<sup>th</sup> Edition, Iowa State University Press.
2. **Cizek A., Sperling, D., J. Smola , 2004**, Incidence of *B. hyodysenteriae* with decreased susceptibility to pleuromutilins on pig farms in the Czech republic between 1999 and 2003. IPVS.
3. **Duhamel G., A.B. Vidal, A. Carvajal, and P.Rubio, 2004**, Porcine colonic spirochetosis in spanish pig herds. IPVS, Hamburg.
4. **Gebhart T., Sw, Asawakarn, Cj, Deen, 2006**, Efficacy and cost benefit study on the use of tiamulin for the treatment of porcine, IPVS, Copenhagen.
5. **Grove S., H, Flo, B, Bergsjø, 2000**, The prevalence of *Lawsonia intracellularis* in Norwegian swine herds, IPVS.
6. **Jensen T.K., R.H. Lindecrona, A.R. Pedersen, K. Moller, 2000**, Observation on intestinal epithelial cell kinetics in pigs infected by *Lawsonia intracellularis*, *Brachyspira pilosicoli* and *Brachyspira hyodysenteriae*, IPVS.
7. **Klein U.W., Jensen-Atwood, 2006**, A cost benefit study on the control of porcine proliferative enteropathy in a commercial grower unit in Germany, IPVS.
8. **McOrist S.M., Wendt, A. Bonitz, 2000**, Prevalence of *Lawsonia intracellularis* infection in German breeding herds, IPVS
9. **McOrist Steven, Connie J. Gebhart, 2002**, Pathogenesis of proliferative enteropathy – ileitis, IPVS.
10. **Moreno A.M., M.R. Baccaro, L.L. Coutinho, 2000**, Porcine proliferative enteritis: anatomopathological and epidemiological aspects, IPVS.
11. **Oniga O., Brândușa Tiperciuc, 2003**, Antibiotice, antibacteriene, Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca
12. **Vasiu C., 2004**, Boli infecțioase la animale. Bacterioze. Ed. Mega, Cluj-Napoca.
13. **Walter D., J.Knittel, K. Schwartz, J. Kroll, M.B. Roof. 2000**, Effectiveness of tiamulin in

## EVENIMENTUM

**Prof. Univ. Dr. Romeo Teodor Cristina**

În ziua de 22 noiembrie a.c., la Facultatea de Medicină Veterinară București, în prezența unei numeroase asistențe, întruna dintre cele mai frumoase săli de conferințe din România, Aula Aurel E. Popoviciu, a avut loc o frumoasă festivitate; decernarea titlului de *Doctor Honoris Causa* unui ilustru reprezentant al școlii de medicină veterinară din Timișoara, în persoana Doamnei Profesor Univ. Dr. **Alexandra Trif**, titularul disciplinelor de Toxicologie și toxicoze și Botanică medicală, din cadrul Facultății de Medicină Veterinară din Timișoara.

Fiind prima distincție care s-a acordat unui om de știință din România, de către Facultatea de Medicină Veterinară din București, evenimentul a fost, pentru noi timișorenii, și mai strălucitor.

Comisia de acordare a titlului a fost alcătuită din domnii: Prof. Dr. **Victor Crivineanu**, decanul FMV București, Prof. Dr. **Emil Șuteanu**, decanul de vârstă al toxicologilor din România, fost decan al FMV București, Prof. Dr. **Iulian Țogoe** și Prof. Dr. **Alin Bârțoiu**, prodecani, și Prof. Dr. **Nicolae Dojană** secretar științific al facultății. Din *laudatio* prezentat de către prof. Dr. Victor Crivineanu a reieșit valoarea de incotestat a realizărilor doamnei Profesor Trif, preocuparea continuă a domniei sale spre performanță și calitate, unanim recunoscută.

Din palmaresul profesional al Doamnei profesor reiese polivalența, constanța și valoarea realizărilor, atât în plan științific cât și didactic, fiind de amintit aici participarea la circuitul științific cu peste 200 de lucrări originale, majoritatea ca prim autor, editarea a 11 materiale didactice și căți de specialitate, suporturi de curs virtuale, precum și a 17 filme didactice, participarea efectivă la numeroase manifestări științifice din țară și străinătate, activitatea ca persoană de contact în cadrul Programului Tempus, și EAEVE pentru FMV Timișoara, activitatea fructuoasă ca îndrumător de doctorate și director de granturi.

Nu trebuie omise aici, activitatea în funcția de secretar științific, timp de două legislaturi, cea de șef comisie calitate la FMV Timișoara, membru în colegiile de redacție a publicațiilor *Lucrări Științifice Medicină Veterinară F.M.V. Timișoara* și *Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug*.

Doamna profesor este membru a numeroase societăți profesionale și științifice dintre care: Academia Oamenilor de Știință din România, European Society of Veterinary Clinic Pathology, Societatea Română de Farmacologie și Toxicologie Clinică, Societatea Națională de Biologie Celulară și este posesoarea distincției *Pentru Progresul Medicinii Veterinare*, acordată de către AMVR.



## JUVENAES ALUMNI

Romeo Teodor Cristina

Viitorul unei profesii este obligația morală primordială a celor care o compun, deci Viitorul nu se lasă la voia întâmplării, el se cultivă.

O profesie respectată de societate trebuie să aibe un trecut glorios, dar mai trebuie și să-și asigure perenitatea, cu exponenții valoroși pe care-i formează.

Așa cum sămânța rodește în solul bun, așa și tinerii ajung să atingă performanța adevărată doar dacă primesc din partea seniorilor căldură, înțelegere și prietenie.

Astfel, ei vor ajunge să confirme așteptările, spre mândria noastră.

Tinerii specialiști nu sunt defapt altceva decât oglindirea capacității noastre de a transmite, de a forma, de a modela, adică valoarea noastră pură.

Consider că ... așa cum fiecare soldat are în ranița sa bastonul de mareșal..., așa și fiecare tânăr doctorand are în mapa sa colanul de academician!

Începând cu acest număr, propunem prezentarea unor CV-uri ale unor tineri colegi, oameni deosebiți, doctoranzi valoroși și de care sigur se va mai auzi ca profesioniști ai viitorului.



## CURRICULUM VITAE

Nume	<b>IMRE KÁLMÁN</b>
Adresă	<b>Calea Aradului, 119, 300645, Timișoara, România</b>
Telefon	<b>0742-502626</b>
Fax	<b>0256-277251</b>
E-mail	<b>kalman_imre27@yahoo.com</b>
Naționalitate	Română
Data nașterii	27 SEPTEMBRIE 1980
<b>EXPERIENȚA PROFESIONALĂ</b>	
• Perioada (de la – până la)	2005 - prezent
• Numele și adresa angajatorului	<b>Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară a Banatului Timișoara, Facultatea de Medicină Veterinară, Disciplina de parazitologie și boli parazitare</b>
• Tipul activității sau sectorului de activitate	Învățământ - cercetare
• Funcția sau postul ocupat	Cercetător
• Principalele activități și responsabilități	Predare Cercetare
<b>STUDII ȘI CURSURI DE SPECIALITATE</b>	
• Perioada (de la – până la)	1. 2005 – prezent 2. 1999-2005 3. 1995 – 1999
• Numele și tipul instituției de învățământ	1.2. <b>USAMVB Timișoara, Facultatea de medicină veterinară, disciplina de parazitologie și boli parazitare</b> 3. Colegiul Național „Samuil Vulcan” – Beiuș, profilul: chimie-biologie
• Principalele subiecte și calificări însușite	1. Doctorand cu frecvență la disciplina de Parazitologie și Boli parazitare 2. Student la facultatea de Medicină Veterinară 3. Elev al liceului mai sus amintit
• Numele calificării primite	1. Susținerea publică, programată în octombrie 2009 – Doctor în Științe Medicale specializarea Medicină Veterinară

2. Doctor medic veterinar
3. Contabil, Planificator, Statistician

**LIMBA MATERNĂ****LIMBI STRĂINE CUNOSCUTE**

- Abilitatea de a citi
- Abilitatea de a scrie
- Abilitatea de a vorbi

**APTITUDINI ȘI COMPETENȚE ORGANIZATORICE**

*De exemplu coordonați sau conduceți activitatea altor persoane, proiecte și gestionați bugete; la locul de muncă, în acțiuni voluntare (de exemplu în domenii culturale sau sportive) sau la domiciliu.*

**APTITUDINI ȘI COMPETENȚE TEHNICE**

*Utilizare calculator, anumite tipuri de echipamente, mașini, etc.*

**APTITUDINI ȘI COMPETENȚE ARTISTICE****ALTE APTITUDINI ȘI COMPETENȚE**

*Competențe care nu au mai fost menționate anterior.*

**MAGHIARĂ****1. ROMÂNĂ****2. FRANCEZĂ**

1. foarte bine
2. bine
1. foarte bine
2. bine
1. foarte bine
2. satisfăcător

**1. DIRECTOR GRANT CNC SIS:**

**Contribuții la cunoașterea biologiei, epidemiologiei, diagnosticului și controlului criptosporidiozei în vestul României.** În cadrul acestui grant am responsabilitatea gestionării fondurilor primite pentru doi ani de studii, cât și efectuarea cercetărilor prevăzute în obiectivele contractului prin punerea în aplicare a unor experimente.

**2. Membru sau colaborator a colectivelor de cercetare,** în alte contracte derulate și finalizate sau în curs de derulare, încheiate cu CNC SIS:

- 2.1. **Optimizarea supravegherii infecției cu toxoplasma gondii la unele specii de animale și la om, ca problema de sănătate publică în centrul și vestul României** – program CEEX în colaborare cu USAMV Cluj – Napoca, 2007-2010 (membru)
- 2.2. **Lanturi epidemiologice posibile și modalități de control în criptosporidioza la animale și om** - program CEEX, 2007-2010 (colaborator)

Operare Microsoft office: word, powerpoint, excel, publisher. Prelucrare imagini.

**Lucrări științifice:**

**Imre, K.,** Dărăbuș, Gh., Ilie, M., Palca Mirela, 2007 - studiu epidemiologic prin Elisa asupra parazitismului cu criptosporidii și alți enteropatogeni, la viței – publicat la Cluj – Napoca în *Bulletin USAMV- CN, 64/2007 (1-2)* pag. 454-458;

**Imre, K.,** Dărăbuș, Gh., Ilie, M., Palca Mirela, 2007 - Prevalența criptosporidiozei în asociere cu alți enteropatogeni la viței în județul Arad - publicat la București în *Scientific Works- Veterinary Medicine C Series LII* 2007 pag. 420-428;

**Imre, K.,** Dărăbuș, Gh., Ilie, M., Palca Mirela, 2007 - Studii morfometrice asupra oocisturilor de criptosporidii, în preparatul nativ, izolate de la viței - publicat la București în *Scientific Works- Veterinary Medicine C Series LII* 2007 pag. 428-433;

**Imre, K.,** 2007 - Criterii de bază legate de taxonomia și nomenclatura speciilor de criptosporidii - revizuire bibliografică – publicat la Constanța în *Revista Română de Parazitologie Vol. XVII* Supliment 2007

**Imre, K.,** 2007- Criptosporidioza: un pericol real pentru sănătatea publică. Publicat în revista *Agricultura Banatului anul XVI, nr. 2 (109)* iunie 2007 pag. 15-16;

**Lucrearea de diplomă** – Considerații asupra microflorei asociate cu afecțiunile parodontale la câine- publicat în *Lucrări Științifice, C series, XLVIII*, Facultatea de Medicina Veterinara, București, p. 603-610.

- de trei ori laureat al premiului „**Student eminent**” anii 2003, 2004, 2005;

- Membru al Asociației Parazitologilor din România

- Membru al Colegiului Medicilor Veterinari din România

- Membru al Asociației Generale a Medicilor Veterinari din România

- **Aptitudini:** - abilități de comunicare interpersonală și pentru lucrul în echipă;

- dorință și capacitate de a lucra în echipe tinere și dinamice;

- adaptabilitate facilă la condiții de stres;

- seriozitate;

- **Obiective:** - punerea bazelor carierei

- perfecționarea cunoștințelor de medicină veterinară;

- independență financiară;

- **Pasiuni extraprofesionale:** sport, jocuri intelectuale și de îndemânare, excursii



<b>NUME ȘI PRENUME</b>	<b>MĂCINIC IOAN</b>
Adresă	<b>Calea Aradului, 119, 300645, Timișoara, România</b>
Telefon	<b>0740256291</b>
Fax	<b>0256-277118</b>
E-mail	<a href="mailto:ioan_macinic@yahoo.com">ioan_macinic@yahoo.com</a>
Naționalitate	Română
Data și locul nașterii	09.10.1980 Chișineu-Criș, Arad;
<b>EXPERIENȚA PROFESIONALĂ</b>	
• <i>Perioada (de la – până la)</i>	2005 - prezent
• <i>Numele și adresa angajatorului</i>	<b>Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară a Banatului Timișoara, Facultatea de Medicină Veterinară, Disciplina toxicologie și toxicoze, botanică medicală</b>
• <i>Tipul activității sau sectorului de activitate</i>	Învățământ - cercetare
• <i>Funcția sau postul ocupat</i>	Doctorand cu frecvență
• <i>Principalele activități și responsabilități</i>	Didactic, Cercetare
<b>STUDII ȘI CURSURI DE SPECIALITATE</b>	
• <i>Perioada (de la – până la)</i>	1. 2005 – prezent 2. 1999-2005 3. 1995 – 1999
• <i>Numele și tipul instituției de învățământ</i>	1. 2. <b>Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară a Banatului Timișoara, Facultatea de Medicină Veterinară</b> 3. Liceul teoretic Chișineu Cris, Profil matematică - fizică
• <i>Principalele subiecte și calificări însușite</i>	1. Doctorand cu frecvență la disciplina de Toxicologie și toxicoze, Îndrumător științific: Prof. Dr. Dr.H.C. Alexandra Trif. 2. Student la facultatea de Medicină Veterinară 3. Elev al liceului mai sus amintit
• <i>Numele calificării primite</i>	1. Susținerea publică, programată în octombrie 2009 , Doctor în medicină veterinară 2. Doctor medic veterinar
<b>LIMBA MATERNĂ</b>	<b>ROMÂNĂ</b>
<b>LIMBI STRĂINE CUNOSCUTE</b>	<b>1. ENGLEZĂ</b> <b>2. GERMANĂ</b>
• <i>Abilitatea de a citi</i>	1. foarte bine 2. bine
• <i>Abilitatea de a scrie</i>	1. bine 2. bine
• <i>Abilitatea de a vorbi</i>	1. bine 2. satisfăcător
<b>APTITUDINI ȘI COMPETENȚE ORGANIZATORICE</b>	<b>1 - Granturi câștigate ca director</b> <b>a). Tip MC</b> , Leed levels in some organs and muscles in wild boar (CNCSIS 138/2007).

De exemplu coordonați sau conduceți activitatea altor persoane, proiecte și gestionați bugete; la locul de muncă, în acțiuni voluntare (de exemplu în domeniul cultural sau sportive) sau la domiciliu.

#### APTITUDINI ȘI COMPETENȚE TEHNICE

Utilizare calculator, anumite tipuri de echipamente, mașini, etc.

#### APTITUDINI ȘI COMPETENȚE ARTISTICE

#### ALTE APTITUDINI ȘI COMPETENȚE

Competențe care nu au mai fost menționate anterior.

**b). Proiect cercetare cu Direcția Silvică Timiș.** Impactul contaminării cu metale grele asupra relațiilor trofice din ecosistemele forestiere expuse riscului de contaminare industrială.

**2 - Membru sau colaborator a colectivelor de cercetare,** în alte contracte derulate și finalizate sau în curs de derulare, încheiate cu CNCIS:

**a).** Cosecinențele expunerii la aluminiu, crom și plumb asupra unor markeri ai integrității și performanțelor sistemului reproducător mascul și femel (GR 44/2007)

Cunoștințe de operare în programele Microsoft office: Word, Office Powerpoint, Excel, Publisher.

#### Lucrări științifice:

**1. Măcinic I,** Alexandra Trif, F. Muselin Lead levels in some organs and muscles in wild boar. 6<sup>th</sup> International Conference of PhD Students, University of Miskolc, Hungary, 12-18 August 2007

**2. Alexandra Trif, F. Muselin, Diana Argherie, Eugenia Dumitrescu, I. Măcinic** The consequences of chronic exposure to aluminium to some morphological biomarkers of reproductive function (body, genital organs, sexual accessory glands weight, seminiferous tubules diameter) in male rats. *Lucr. Șt. Med. Vet. Timișoara*, vol. XL, 2007, p. 652 -658.

**4. Dumitrescu Eugenia, Alexandra Trif, F. Muselin, I. Măcinic.** Evaluation of lead acetate exposure consequences on exposure markers (lead level in genital organs), morphological and integrity markers (weight). 6<sup>th</sup> International Conference of PhD Students, University of Miskolc, Hungary, 12-18 August 2007, p. 57 – 60

**5. Alexandra Trif, Snejana Elena Petrovici, Eugenia Dumitrescu, F. Muselin, I. Măcinic.** The impact of nitrates and nitrites on animals health status and the management of intoxication prevention. Simpoziujum „Ishrana, reprodukija i zastita zdravlja goveda” (Feeding, reproduction and health protection of cattle), 4-7 Julie Banja Kanjiza, Yugoslavia p. 149-155.

**6. F. Muselin, Alexandra Trif, I. Măcinic, Eugenia Dumitrescu.** The consequences of exposure to lead along three generations on morphological biomarkers of male reproductive function: genital organs and accessory sexual glands weight. *Lucr. Șt. Med. Vet. Timișoara*, vol. XL, 2007, p. 492 – 500.

**Lucrarea de diplomă** – influența hranei asupra calității trofeelor de cervidee, provenite de la Ocolul Silvic Chișineu Criș.

- Membru al Asociației Generale a Medicilor Veterinari din România

- Asociația pentru Cercetare Multidisciplinară din zona de Vest a României (ACM-V) (afiliată la Interdisciplinary Regional Research (Hu-Ro-Se);

**Aptitudini:** - abilități de comunicare interpersonală și pentru lucrul în echipă;  
- adaptabilitate la condiții de stres;  
- seriozitate și punctualitate;

**Obiective:** - carieră de succes  
- perfecționare profesională;  
- stare materială bună;

**Pasiuni:** vânătoarea, sportul, călătoriile, cititul.



## CURRICULUM VITAE

### INFORMAȚII PERSONALE

**Nume:** NICORESCU  
**Prenume:** VALENTIN - RĂZVAN  
**E-mail:** valinicorescu@yahoo.com  
**Naționalitate:** română;  
**Data și locul nașterii:** 02.01.1978, București, România;  
**Stare civilă:** căsătorit, un copil – Maria.

### EDUCAȚIE ȘI FORMARE

**2002-2007 – Studii de doctorat** în Domeniul fundamental „Științe Medicale”, Domeniul „Medicină Veterinară”, titlul tezei de doctorat: „Optimizarea diagnosticului și a conduitei terapeutice în unele afecțiuni cutanate de natură alergică la câine”, conducător științific Prof. Dr. Victor Crivineanu;  
**1996-2002 – Facultatea de Medicină Veterinară București**, obținând titlul de „Doctor-medic veterinar”;  
**1992-1996 – Liceul P.T.T.R. București**, secția Informatică, obținând Diplomă de bacalaureat și atestat de “Programator calculatoare”;  
**1984-1992 – Școala generală nr. 59, București.**

### EXPERIENȚĂ PROFESIONALĂ

**2002-2006 – Doctorat cu frecvență**, FMV București;  
**2007 (martie) – prezent – Asistent universitar**, Facultatea de Medicină Veterinară București, catedra „Științe preclinice”, disciplinele „Farmacologie” și „Biologie vegetală”.

### TITLURI ȘI GRADE PROFESIONALE

2002 - Doctor-medic veterinar,  
 2002 - Membru al Colegiului Medicilor Veterinari din România,  
 2002 - Membru al Asociației Generale a Medicilor Veterinari din România,

### PREMII

**Diploma de Merit „Mihai Șerban”**, acordată de Facultatea de Medicină Veterinară București, *pentru rezultate remarcabile obținute în activitatea de cercetare științifică*, în anii universitari 2005-2006 și 2006-2007.

### ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ

Lucrări științifice comunicate și/sau publicate: 25;  
 Contracte de cercetare: membru în echipa a 4 Granturi CNCSIS.

### LIMBI STRĂINE CUNOSCUȚE

Limba engleză – scris, citit, vorbit – nivel avansat;  
 Limba franceză – scris, citit, vorbit – nivel mediu.

### ALTE DATE PERSONALE

Cunoștințe operare calculator;  
 Permis de conducere auto, categoria B;  
 Hobby-uri: muzică, sport, călătorii.

## Dr. Vițălaru Bogdan - Alexandru

**Născut** la 26 aprilie 1980, în București, dr. Alexandru Vițălaru a urmat cursurile Liceului Teoretic "Dante Alighieri" până în 1998, când a susținut examenul de admitere la **Facultatea de Medicină Veterinară București**, pe care a absolvit-o cu media de licență 9,92, în anul 2004.

În același an s-a înscris la **doctorat**, la specializarea Obstetrică-Ginecologie, sub îndrumarea de excepție a Prof. Dr. D.h.c. Florian Seiciu.

A absolvit cursurile de **Master** la Facultatea de Medicină Veterinară București, Specializarea „Clinică și Farmacie Veterinară” cu media 10, ca **șef de promoție**.

În decursul anilor a participat la numeroase seminarii științifice și congrese ale profesiei, unde a susținut **14 lucrări științifice** pe teme legate de patologia reproducției și biotehnologii de reproducție.

Din anul 2004 a început o **colaborare cu Poliția Capitalei**, unde este și în prezent colaborator al revistei cu același nume, iar din 2006 ocupă funcția de **Consilier** pentru relații internaționale la Sindicatul Național al Polițiștilor și Vameșilor „Pro Lex”.

Printre **pasiunile** sale se numără chirurgia, squash-ul, muzica, plimbările montane, dar și dreptul, facultate ale cărei cursuri le urmează, fiind în prezent proaspăt student.

În decursul anilor a obținut mai multe diplome și medalii, printre care „**Diploma de Merit „Carol Davila”**” a Facultății de Medicină Veterinară din București, pentru cel mai bun doctorand, „**Diploma de Onoare**” acordată de Ministerul Administrației și Internelor, „Diploma de Onoare” acordată de Poliția Capitalei, „**Diploma**” și „**Medalia de Excelență**”, din partea Ministerului Învățământului și altele.



Foto, Alex alături de actorul și producătorul Steven Seagal, la București, în vara 2007

**Revista Medicamentul veterinar/Veterinary Drug (Med. Vet./Vet. Drug) este publicația oficială a Asociației Naționale a Fabricanților de Produse de Uz Veterinar din România (ANFPUVR) cu apariție trimestrială.**

**Sunt așteptate spre publicare lucrări din domenii conexe topicului acestei reviste, care să fie asimilabile următoarelor:**

**a. Articole științifice originale** care să prezinte rezultate originale ale cercetării fundamentale ale medicamentului sau conexe; extindere 4-6 pagini; rezumat, în engleză, 200-300 cuvinte; 3-5 cuvinte cheie; 10-12 referințe bibliografice,

**b. Sinteze**, extindere maximum 8 pagini, rezumat, în engleză, 200-300 cuvinte; 5-7 cuvinte cheie; referințe bibliografice conexe.

**c. Rapoarte de caz**, care să prezinte rezultate originale ale practicii terapeutice; extindere 1-3 pagini; rezumat, în engleză, 100-200 cuvinte; 3-5 cuvinte cheie; 6-8 referințe bibliografice,

**d. Comunicări scurte**, în care se poate face prezentarea unor rezultate parțiale sau scurte observații punctuale din cadrul fazelor cercetării științifice sau a practicii curente veterinare, opinii științifice etc, extindere 1-3 pagini; rezumat, în engleză, 100-200 cuvinte; 3-5 cuvinte cheie; fără referințe bibliografice sau, excepțional, doar una - două titluri strict legate de tematică.

**e. Traduceri din literatura de specialitate**, extindere 1-2 pagini; 3-5 cuvinte cheie; referințe bibliografice.

**f. Anunțuri și reclame**, din domeniile conexe (aparitii editoriale, evenimente, prezentări produse noi, agenda manifestărilor asociației etc).

**Structura editorială și acoperirea tematică a publicației**

1. Legislația medicamentului veterinar,
2. Marketingul medicamentului veterinar,
3. Biotehnologia medicamentului,
4. Varia

În vederea publicării prezentarea lucrărilor către secretariatul științific se poate face personal, prin poștă, sau e-mail pe adresa responsabilului editorial: **Prof. Dr. Romeo Teodor Cristina (Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara, Calea Aradului 119, 300645, tel. 0256277140, fax. 0256277118, cu mențiunea: În atenția Prof. R.T. Cristina)** sau ca fișier atașat, la adresa de e-mail: [rtcristina@yahoo.com](mailto:rtcristina@yahoo.com) (adresă provizorie până la implementarea paginii proprii de web), care va supune lucrările spre analiza Comitetului Științific.

Lucrările se vor prezenta în două formate:

- pe hârtie (în două exemplare),
- electronic, editat în format Word (CD, stick sau e-mail).

Lucrările vor fi supuse analizei *peer-review* de către Comitetul Științific al revistei, cu notificarea autorilor (în cazul lucrărilor acceptate în forma finală pentru publicare sau pentru scurte corecturi care se impun). Refuzarea unei lucrări de la publicare nu este obligatoriu notificată autorului.

**Întreaga responsabilitate privind autenticitatea, exactitatea și onestitatea datelor prezentate în materialele prezentate spre publicare revine exclusiv autorilor !**

### Copyright®

Legea **Copyright**-ului impune ca toți autorii să semneze un formular tipizat *Copyright*, prin care aceștia transferă către revistă, reprezentată de Editorul șef, dreptul de publicare al materialului trimis.

Autorii lucrărilor acceptate la publicare pot găsi atașat la prezentele instrucțiuni, un formular foarte simplu, care va trebui completat, semnat și retrimis editorului șef .

După publicare, autorii vor putea folosi întotdeauna și oriunde, fără nici un fel de notificare sau permisiune prealabilă articolul propriu (mai puțin publicarea în aceeași formă), în conformitate cu deontologia redactării lucrărilor științifice, cu citarea ca sursă primară de publicare a revistei: **Medicamentul veterinar / Veterinary drug**

### Instrucțiuni de redactare a lucrărilor științifice originale:

Număr pagini:	în conformitate cu tipul de articol,
Lucrările:	redactate în limba română sau engleză,
Rezumatul:	obligatoriu în limba engleză și în limba română,
Format pagină:	tip pagina: <b>A4</b> (29,7 x 21cm),
Oglinda paginii:	în cm (top-2,7; left-2,5; right-2,5; bottom-2,5; gutter-0),
Header/Footer:	1,25 cm.,
Paginare:	centru – jos,
Fonturi:	<b>Arial</b> , obligatoriu cu diacritice (ă, â, î, ș, Ș, Ă, Â, Î, Ț, Ț),
Tabs-uri:	0,5 cm.

**1. Titlul lucrării:** majuscule, **bold, centrat, 12 pt.**, bilingv, mai întâi în limba română, apoi în engleză.

**2. Autorii:** **centrat 10 pt., bolduit**, întâi prenumele, apoi numele de familie.  
- prenumele bărbaților - numai inițiala, prenumele femeilor – în întregime.

**Instituția** (sub autori imediat) de care aparține fiecare autor (fără prescurtari), centrat, 9 p.

- când autorii aparțin mai multor instituții se marchează fiecare autor la sfârșitul numelui, cu un număr corespunzător (ca exponent),

- fiecare număr va fi asociat unei instituții.

**Exemplu:**

### STUDIUL EFICIENȚEI UNOR PRODUSE QUINOLONICE

#### STUDIES ON SOME QUINOLONES EFFICACY

R.T. Cristina<sup>1</sup>, Eugenia Dumitrescu<sup>1</sup>, Valer Teușdea<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara, <sup>2</sup>Facultatea de Medicină Veterinară București

**3. Cuvinte cheie:** aliniat stânga la un tab, **9 pt., nebolduit, italic**, bilingv, în limba română, apoi în limba engleză.

- cuvintele cheie vor fi cât mai concise și într-o ordine cât mai logică.

**Exemplu:**

**Cuvinte cheie:** *quinolone, eficacitate, farmacodinamie*  
**Key words:** *quinolones, efficacy, pharmacodinamy*

**4. Rezumatul** obligatoriu atât în limba engleza, (cu titlul: **Abstract**), cât și în limba română – **bold, 10 p.**, va fi **centrat**.

- conținutul rezumatului, conform tip de articol, **9 pt.**, aliniat stânga – dreapta (justify)

**5. Introducere** – dacă se impune, fără titlu, aliniat stânga – dreapta (justify), **9 p.**

**6. Subtitlurile lucrării:**

**Material și metodă**

**Rezultate și discuții**

**Concluzii**

Toate aceste trei subtitluri: cu **majuscule, bold, centrat, 12 p., numerotate**.

Corpus textului lucrării: **11 p.**, aliniat stânga – dreapta (justify).

**7. Mulțumirile (Acknowledgements)**, dacă este cazul, **normal, centrat, italic, 9p.**

- pot fi înscrise mulțumiri la adresa unei anumite persoane, sponsor, sau se poate folosi formularea de tipul „Lucrarea a fost realizată pe baza grantului nr..... obținut de către.... din partea ... etc.”

**8. Bibliografia:** cu majuscule, bold., centrat, **10 p.:**

Conținutul bibliografiei: aliniat stânga – dreapta (justify), **bold, 9 p.**,

Redactarea bibliografiei se face în ordinea strict alfabetică a primului autor. Se vor scrie:

- numărul curent;

- autorii (cu *italice*): primul autor - întâi numele, apoi prenumele, apoi ceilalți autori.

- la bărbați, doar inițiala prenumelui,

- la femei, prenumele întreg;

- denumirea publicației citate, în întregime sau folosind prescurtările consacrate în literatură:

- pentru reviste: autor(i), anul apariției denumirea articolului (normal), urmat de denumirea revistei (*italic*), volumul (cu **bold**), numărul (în paranteza), paginile (normal);

- pentru cărți: autor(i), anul apariției, denumirea cărții, capitolului, ediție, editură, oraș, (toate normal);

- pentru teze: autor, anul apariției, denumirea tezei, universitatea unde a fost susținută, localitatea, (toate normal).

- citarea autorilor, în ordinea din lucrare.

- în cazul lucrărilor scrise cu litere slave, arabe, asiatice etc. va fi efectuată transcrierea în alfabetul arab.

**Exemple:**

**a. Cărți:**

**Cristina R.T. (2006).** Introducere în farmacologia și terapia veterinară. Ed. Solness, Timișoara.

**b. Lucrări științifice:**

**Cernea, M., Cozma, V., Cristina Cernea, Sas, C., Anca Mărculescu, (2004)** – Testarea *in vitro* a rezistenței cyathostomelor la albendazol. *Lucr. Șt., Med. Vet. Timișoara*, 37, 357-360.

**c. Lucrările unor congrese sau organizații:**

\*\*\* **FEDESA (2000)** – Antibiotics for animals. A FEDESA perspective on antibiotics, Animal Health and the Resistance Debate, vol. February: 6;

\*\*\* **EMA Committee for Veterinary Medicinal Products** – Doxycycline hyclate, Summary report (1), EMA/MRL/270/97-Final June 1997.

**d. site-uri web**

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

**J. Antimicrob. Chemother.**(2003)

[www.jac.oupjournals.org/cgi/content/abstract/dkh007v1](http://www.jac.oupjournals.org/cgi/content/abstract/dkh007v1)

**Citarea autorilor sau a lucrărilor în text:**

- autorii vor fi citați în text între paranteze simple, numele autorului fiind urmat de anul apariției lucrării.

- ex.: (Paștea, 1990).

- dacă sunt doi autori, vor fi citați ambii: ex. (Teușdea și Mitrănescu, 1999).

- dacă sunt mai mulți de doi: ex. (Taylor și col., 2004).

- dacă se face referire la un autor, care la rândul lui este citat de către alt autor: (Trif și col. cit. de Oros, 2006).

- verificați ca toți autorii din bibliografie să fie citați în text și viceversa, toți autorii din text să apară la bibliografie.

- citarea lucrărilor se face înscrind numărul de ordine al lucrării (lucrărilor) în paranteze drepte, de regula, la sfârșitul frazei.

ex.: „Aceste aspecte au fost relevate de numeroși autori din literatura de specialitate [1, 3, 15, 33]”.

**Italicele:**

se scriu obligatoriu cu *italice*:

- cuvintele în limba latină: *ad libitum, in vitro, in vivo, et al., per se, ad hoc, inter alia, inter se* etc.

- denumirile științifice ale speciilor: *Haemonchus contortus, Brachyspira spp., Datura stramonium, Candida albicans* etc.

- constante și necunoscute matematice,

- prima folosire în text a unui termen special,

- denumirile anatomice în limba latină: mușchiul *latissimus dorsi*, osul *humerus*, vena *cava caudalis*.

nu se scriu obligatoriu cu *italice*:

corpus luteum, via, N.B., i.m., i.v., s.c., post mortem, post partum etc.;

**Liniuța de unire:**

- nu se recomandă despărțirea în silabe la capătul rândului, ci scrierea cuvântului întreg.

- poate fi utilizată după prefixe: anti-estrogenic, pre-tratament, non-activ, post-partum,

**Nerecomandabil**

- nu se admite limbajul echivoc, neștiințific și imprecis.

- nu sunt recomandate expresii ca: „Un bine cunoscut cercetător ...” „de la 10 la 12 ore” etc.

**Parantezele:**

- se pot utiliza toate cele trei tipuri, fără să existe o regulă generală.

**Se scriu cu majusculă:**

- toate denumirile științifice ale speciilor, numele claselor, ordinilor și familiilor (bacteriene, virale, parazitare etc).

- numele proprii ale persoanelor, instituțiilor, abrevierile.

- numele bolilor nu vor fi capitalizate.

**Numeralele:**

- se folosesc litere pentru numeralele de la unu la nouă (ex.: doi, cinci, șapte) și cifre peste nouă (ex.: 10, 11, 231 etc.);

- separarea zecimalelor: prin virgula în cazul redactării în limba română și prin punct, în cazul limbii engleze;

- pentru numerele mari din text se vor adopta formulări cât mai scurte, ex.: 10.000.000 / 10<sup>7</sup>;

- pentru înmulțire se folosește semnul **x**; ex. 129 x 236,

- pentru împărțire, semnul **/**. Exemplu: 129/236.

**Unitățile de măsură:**

- se vor exprima conform standardelor internaționale agreeate și utilizate în literatura de specialitate.

- exprimarea concentrației și a compoziției: se preferă exprimarea în moli (M sau mM) sau echivalenți (Eq sau mEq) (cu excepțiile legate de procentul de mortalitate, exprimarea procentuală (%)) a soluțiilor sau alte valori simple care se pretează la această formă de prezentare fiind folosită recomandabil în aceste situații).

**Simbolurile:**

- conform standardelor matematice: ex.  $>$ ,  $<$ ,  $=$ ,  $\pm$ ,  $\equiv$ ,  $\geq$ ,  $\leq$ ,  $\neq$ ,  $\approx$ ,  $\infty$ ,  $\sigma$ ,  $\phi$  etc.

- semnele statistice: ex. \*  $P < 0,05$ , \*\*  $P > 0,01$ , \*\*\*  $P < 0,001$  etc.

**Abrevierile:**

- vor fi cele standard ex: FSH, LH, ACTH, DNA, RNA, approx., I.U.- internațional units; vs – versus etc.

**Redactarea tabelelor:**

- tabelele vor fi concepute astfel încât să ocupe toată lățimea oglinzii paginii, fără să o depășească.

- dacă un tabel trece pe pagina următoare, el va fi precedat de o linie care să cuprindă repetarea capătului de tabel.

- numerotarea tabelelor se face aliniat dreapta, italic, astfel: Tabelul 1, iar sub el, în engleză: Table 1

- titlul tabelului va fi redactat în limba română și în limba engleză, bold, centrat.

- numerotarea și titlul tabelelor vor fi redactate cu corpul de literă 9 pt.

- textul tabelului, în interiorul acestuia, va fi redactat de asemenea bilingv.

- titlurile tabelelor să fie suficient de detaliate și fără prescurtări.

- tabelele (ca și figurile) vor fi obligatoriu citate în text și comentate.

- dacă există tabele care conțin note, acestea, ca și legenda, se vor scrie imediat sub tabel.

**Materialul ilustrativ:**

- este reprezentat de figuri (noțiunea incluzând fotografiile, desene, scheme, grafice etc.).

- toate figurile vor fi prezentate în alb-negru sau color, cu un contrast cât mai bun.

- dimensiunea acestora să nu depășească  $\frac{1}{4}$  din lățimea oglinzii paginii.

- numerotarea figurilor se face sub figură, cu bold: **Fig. 1**.

- titlul acestora urmează după numerotare, scris simplu, centrat, la **9 pt**.

- notările din cadrul figurilor se vor face cu corpul de literă **8**.

- numerotarea și textul figurilor vor fi redactate în limba română, apoi în limba engleză.

- adnotările din figuri vor fi de asemenea redactate bilingv, întâi în limba română apoi, dedesubt, în limba engleză.

- toate figurile vor fi citate în text (și comentate).

**Notele de subsol (footnotes)**

- acestea se vor marca cu cifre, mărimea fontului **8**.

- notele de pe o pagina trebuie să se regăsească în subsolul paginii respective.

**Editor șef,**

Prof. univ. dr. Romeo T. Cristina

Către,

Editorul șef al Revistei „MEDICAMENTUL VETERINAR / VETERINARY DRUG”, România,  
Prof. Dr. Romeo Teodor Cristina<sup>1</sup>

### Formular de transfer a Drepturilor de Autor

Acest formular se refera la articolul care are titlul și autorii următori după cum urmează:

Titlul

Articolului

(Lucrării):.....

Autorul(ii):.....

Filiația.....

Subsemnatul(ții) autor(i) ai Articolului (Lucrării) cu titlul și conținutul mai sus menționat, prin prezenta transfer(ă) orice formă de drept de autor asupra Articolului, Editorului.

Autorul(ii) garantează că Articolul (Lucrarea) este original(ă) și că sunt autorizați să facă acest transfer. Este responsabilitatea autorului sa obțină acceptul/autorizația scrisă pentru a cita din alte lucrări deja publicate sub orice formă.

Editorul recunoaște drepturile și acordă autorilor de mai sus dreptul de a reutiliza manuscrisul de mai sus. Autorul(ii) pot reutiliza tot sau părți din Articolul (Lucrarea) de mai sus în alte lucrări, mai puțin publicarea articolului în aceeași formă.

Autorul(ii) pot reproduce sau să autorizeze alte persoane să reproducă Articolul (Lucrarea) mai sus menționat(ă) pentru uz personal sau pentru folosire, dacă se menționează dreptul de autor al Editorului șef, că materialul nu este folosit astfel încât să implice aprobarea Editorului a unui produs sau serviciu pentru un angajat și că articolul nu este vândut ca atare.

Autorului(lor) i(li) se permite să acorde terților dreptul de retipărire, republicare sau orice tip de refolosire a articolului.

Autorii pot distribui într-un număr limitat părți din lucrare sau tot materialul înainte de publicare dacă informează Editorul șef de natura și gradul acestei distribuții limitate. Autorii rămân cu toate drepturile de proprietate asupra oricărui proces, procedură sau mod de realizare practică descris în acest Articol (Lucrare).

Această înțelegere devine nulă și fără validitate, dacă această lucrare **nu este acceptată** pentru publicare sau **dacă este retrasă** de către Autori, înainte să fie acceptată de către Editorul șef spre publicare.

Nume, Prenume, Semnătura autorizată (sau specimen, pentru TOȚI AUTORII):

1. ....

2. ....

3. ....

4. ....

Semnătura și ștampila părților terțe (instituții)(doar dacă este necesar):.....

Localitatea, Data:.....

<sup>1</sup> Prof. Dr. Romeo – Teodor Cristina

Disciplina de Farmacologie și Farmacie veterinară

Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara, Calea Aradului 119, 300645, RO.

Tel: 0256277140

Fax: 0256277118

e-mail: [rcristina@yahoo.com](mailto:rcristina@yahoo.com)







UNIUNEA EUROPEANĂ

Proiect finanțat prin Phare

### Obiectivul nostru

Îmbunătățirea nivelului de calificare profesională în domeniul medicinei veterinare, în așa fel încât să corespundă standardelor și exigențelor valabile în Uniunea Europeană.



centru de consiliere

unitate de extensie

**consiliere vocațională  
consultanță în agribusiness  
plasare a forței de muncă**

## life long learning ■ educație continuă

un proiect finanțat de Uniunea Europeană, prin Phare - [www.infoeuropa.ro](http://www.infoeuropa.ro)



Informații suplimentare privind derularea proiectului pot fi obținute la adresa:

Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară a Banatului

- Unitatea de Extensie -

Calea Aradului nr. 119, Timișoara, cod 300645

Tel./fax: 0256 / 277127

[www.unitate-extensie.ro](http://www.unitate-extensie.ro) ■ [office@unitate-extensie.ro](mailto:office@unitate-extensie.ro)



UNIVERSITATEA DE ȘTIINȚE AGRICOLE  
ȘI MEDICINA VETERINARĂ A BANATULUI  
TIMIȘOARA



### USAMVBT vă propune

#### perfectionarea competențelor în domeniile

- |                                 |                                   |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| 1. Anesteziole                  | 14. Medicină de urgență           |
| 2. Animale sălbatice            | 15. Medicină internă              |
| 3. Bovine                       | 16. Microbiologie                 |
| 4. Canine                       | 17. Neurologie                    |
| 5. Cardiologie                  | 18. Nutriție                      |
| 6. Chirurgie                    | 19. Oftalmologie                  |
| 7. Comportamentul animal        | 20. Parazitologie                 |
| 8. Dermatologie                 | 21. Patologie                     |
| 9. Diagnostic de laborator      | 22. Păsări                        |
| 10. Diagnostic imagistic        | 23. Păsări de apartament/agrement |
| 11. Ecvine                      | 24. Radiologie                    |
| 12. Farmacologie și toxicologie | 25. Reproducție                   |
| 13. Feline                      | 26. Sănătate publică              |
|                                 | 27. Stomatologie                  |

## Cuprins / Summary

1	<b>Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug, un eveniment editorial de excepție</b> Victor Voicu
1	<b>2007, Anul provocărilor</b> Romeo Teodor Cristina
2	<b>Asociația, între realizări și neîmpliniri</b> Valer Teușdea
4	<b>Biodisponibilitatea terapeutică a antibioticelor și implicațiile medico legale veterinare ale accidentelor provocate de medicatia antiinfecțioasă</b> <i>Antibiotics' therapeutic biodisponibility and accidents' medico-legal implications due to antinfectious medication</i> Traian Enache
9	<b>Factori care influențează metabolizarea medicamentelor</b> <i>Veterinare factors that influencing veterinary drug's metabolisation</i> Romeo - Teodor Cristina
18	<b>Metodologia instituirii și conducerii tratamentelor cu antibiotice în medicina veterinară</b> <i>The methodology of setting up and the management of antibiotic treatments in veterinary medicine</i> Anca Mărculescu
22	<b>Testarea toxicității medicamentelor de uz veterinar</b> <i>Toxicity testing of the veterinary use drugs</i> Gh. Solcan, I. S. Beșchea Chiriac
30	<b>Mic ghid de terapie anticoccidia</b> <i>Anticoccidial therapy small guide</i> Prof. Dr. Romeo - Teodor Cristina
40	<b>Metaflumizone – un nou ectoparaziticid pentru câine și pisică</b> <i>Metaflumizone – a new ectoparasiticide for dogs and cats</i> Lidia Chițimia, I. Cosoroabă
44	<b>Managementul intoxicației cu azotați și azotiți</b> <i>Nitrates and nitrits intoxications' management</i> Prof. Univ. Dr. Alexandra Trif
50	<b>Sistemul de management al calității în analiza medicamentului veterinar – primul pas în recunoașterea europeană a competenței laboratoarelor de testare</b> <i>Quality management system in veterinary drug analysis – the first step in european recongnition of testing laboratory competence</i> Camelia Tulcan
56	<b>Prezența cadmiului în ecosisteme</b> <i>Cadmium's presence in ecosystems</i> Ioan Măcinic
59	<b>Criptosporidioza și implicațiile ei în sănătatea publică</b> <i>Cryptosporidiosys and it's implications in public health</i> Imre Kálmán
63	<b>Testarea eficacității unor extracte vegetale comparativ cu antihelmintice clasice</b> <i>Effectiveness testing of some vegetal extracts comparing with clasical anthelmintics</i> Ilie M.S. <sup>1</sup> , Dărăbus Gh. <sup>1</sup> , Oprescu I <sup>1</sup> , Morariu S <sup>1</sup> , Narcisa Mederle <sup>1</sup> , Alina Iie <sup>1</sup> , Imre K <sup>1</sup> , Florica Morariu <sup>2</sup>
71	<b>Implicațiile economice ale complexului bolilor enterice la porc și controlul acestora prin utilizarea pleuromutilinelor</b> <i>The economic implications of the enteric disease complex and its control by the utilization of pleuromutillins in swine</i> Veturia-Ileana Nueleanu, M.Boc, Anca Mărculescu, M.Cerneea
77	<b>Evenimentum</b> Prof. Univ. Dr. Romeo Teodor Cristina
78	<b>Juvenaes Alumni</b> Romeo Teodor Cristina