



► Cap. 4

► **Elemente practice de
farmaco - terapie**

4.1. Elementele instituirii terapiei veterinare

Practicianul veterinar prin natura ocupațiilor sale trebuie să fie și un profesionist al medicamentului.

El va trebui să utilizeze terminologia corectă legată de descrierea diferitelor forme galenice, dar în egală măsură va fi obligat să cunoască caracteristicile fiecărei formulări pe care o utilizează, având în vedere faptul că acesta spre deosebire farmacistul uman, el este și practician de medicină veterinară care va împlini elementele de farmacie practică cu cele ale tehnicii terapeutice.

Grație cunoștințelor acumulate el trebuie să fie capabil că din mai multe formulări diferite ale aceleași substanțe active să o aleagă pe aceea care să răspundă cel mai bine obiectivului terapeutic.

Este cunoscut faptul că formulări diferite pot să influențeze semnificativ comportamentul unei substanței active în organismul animal de aceea noțiuni ca biodisponibilitatea, bioechivalența, biofarmacia trebuie să devină noțiuni cel puțin cunoscute pentru medicul veterinar.

În acest context mai amintim că numeroasele denumiri noi atribuite diferitelor condiționări farmaceutice apărute relativ recent în terminologia terapeutică (ex. *line on, spot on, pour on, multidose, repidose, bolus, long acting, oblet* etc), majoritatea importate din literatura anglo-saxonă trebuie să fie cunoscute medicului veterinar competent, european.

Date complete despre biotehnologia medicamentului veterinar, studiul substanțelor active și al excipienților, pot fi găsite în lucrarea

Biotehnologii farmaceutice și utilizarea medicamentului de uz veterinar de același autor, prezentul capitol propunându-și o scurtă rememorare a notiunilor de bază ale normelor de terapie.

*Sub denumirea de **tehnică terapeutică**, în medicina veterinară, înțelegem modul de administrare a medicamentelor la animale, tehnicile la care se recurge pentru a realiza tratamentul medicamentos.*

Tehnica terapeutică propriu-zisă are o sferă de cuprindere mult mai mare, deoarece mijloacele de tratament ale animalelor bolnave, în afară de administrarea medicamentelor, mai cunoaște și alte tehnici.

4.1.1. Aspecte practice

Etapile instituirii actului terapeutic de calitate vor include aspectele:

- *animal și stăpânul său,*
- *selectarea medicamentului și calea sa de administrare,*
- *urmărirea cazurilor până la vindecarea definitivă*

4.1.1.1. Abordarea și contenția animalelor pentru tratamente

Întrucât animalele se opun încercărilor de tratament, administrarea medicamentelor se va executa de obicei forțat, medicul veterinar pentru a nu fi lovit, mușcat sau zgâriat de către animale este nevoit să-și ia măsuri de evitare a acestor neajunsuri.

Abordarea se va face întotdeauna vorbind cu animalul pentru a-l obișnui cu prezența noastră.

Astfel:

- la **cabaline**, apropierea se face din lateral, evitând spatele animalului, mângâindu-l și convingându-l de buna noastră intenție.

- **bovinele** vor fi abordate tot din lateral, ajungând cu mâna la cornul din partea noastră (acesta va fi fixat cu mâna pentru a evita accidentele).

- **ovinele, caprinele și suinele** vor fi abordate din orice direcție, fiind atenți la orice reacție a animalului.

- **carnivorele** se recomandă a fi abordate de către proprietari și numai în cazul animalelor foarte blânde ne putem apropia mângâind ușor capul animalelor.

Contenția presupune imobilizarea animalului.

Ea poate fi **parțială**, când se referă la o anumită zonă a corpului, sau **totală**, când animalul trebuie să fie trântit și legat.

Pentru administrările de medicamente, se apelează cel mai adesea la contenția parțială:

- **cabalinele** se contenționează prin: fixarea căpăstrului cu mâna sub mandibulă; aplicarea unor iavașale pe buza superioară a animalului (mai rar acestea se pot aplica pe buza inferioară sau pe ureche).

Alte contenții pot fi: ridicarea unuia din membrele anterioare, de preferință cel de pe partea de pe care lucrăm (în acest scop, un ajutor strânge sau lovește ușor cu mâna tendonul flexor, până când animalul flexează membrul) și fixarea membrelor cu platlonje.

- **bovinele** vor fi contenționate prin: trecerea peste bot a lanțului sau a frânghiei și strângerea sa sub formă de laț; imobilizarea prin prinderea coarnelor și răsucirea capului, executată de un ajutor care stă lipit de una din laturile gâtului; introducerea degetelor în nări și strângerea septului nazal, fixarea septului nazal utilizând mucarnița, fixarea cu mâna și strângerea pliului iei pentru a imobiliza mișcările de lateralitate și fixarea unui membru posterior cu ajutorul cozii sau a ambelor membre posterioare prin legarea în "8" deasupra jaretelor.

- **ovinele și caprinele** se contenționează prin: fixarea animalului de coarne, cap sau gât, în funcție de felul administrărilor.

Animalul poate fi ridicat de trenul anterior și fixat în poziție șezând sau ridicat de trenul posterior; imobilizarea animalului în decubit lateral, fixând cu mâna dreaptă membrele posterioare și cu mâna stângă cele anterioare, iar capul și gâtul sunt apăsate sub brațul și subsoara stângă; fixarea în decubit dorsal.

- **suinele** sunt imobilizate prin prinderea urechilor și a cozii și fixarea cu ajutorul unei frânghii a maxilarului superior în spatele caninilor; ridicarea trenului posterior; imobilizarea în decubit lateral sau dorsal în funcție și de mărimea animalului.

- **câinele** se contenționează prin fixarea puternică a capului animalului cu ambele mâini în spatele urechilor, botul legându-se cu o bandă de tifon înnodată deasupra botului și încrucișată sub maxilarul inferior, iar apoi legată la ceafă; aplicarea botniței.

- **pisica** se contenționează prin înfășurare într-un prosop sau pătură pentru a nu putea zgâria sau introducând animalul cu partea anterioară într-un carâmb de cizmă sau un tub îngust.

Câinii și pisicile foarte retive se vor contenționa cu ajutorul unor dispozitive speciale.

- **păsările** vor fi contenționate de către un ajutor ținând cu o mână picioarele și cu cealaltă aripile; cuprinderea regiunii pieptului în palmă și fixarea membrelor între degete; în cazul palmipedelor, contenția se execută prin fixarea membrelor și cuprinderea regiunii pieptului cu mâna, capul fiind introdus sub brațul examinerului.

- **iepurele** se conționează prin suspendarea animalului, prinzând pielea din regiunea dorsală a spinării; prin fixarea unei mâini pe ceafă și cealaltă pe membrele pelvine.

- **nutria** este conționată cel mai adesea cu ajutorul unor clești speciali, prin introducerea într-un dispozitiv prismatic, confecționat din lemn sau prin fixarea cefei și a cozii.

- **nurca** și **vulpea** se conționează prin imobilizarea lor în cuști cu pereți mobili; fixarea în decubit lateral sau imobilizarea cu mâna protejată a membrilor pelvine, cozii și gâtului.

- **animalele de laborator** se vor conționa prin fixarea animalelor cu ajutorul cleștilor sau a penselor sau prin fixarea bimanuală a pielii în regiunea cefei sau cozii.

Conținția **animalelor semisălbatic** sau **sălbatic** se face în funcție de specie, cea mai sigură metodă fiind tranchilizarea.

4.1.1.2. Relația medic veterinar - client

Acest aspect, adesea neglijat este considerat banal, deși este unul din factorii cheie a reușitei a tratamentelor la animale datorită legăturii, adesea extrem de puternică din punct de vedere emoțional, dintre om și animalul său de companie.

Așa cum am mai arătat legătura emoțională om – animal poate duce adesea la rezultate favorabile în cazul tratamentelor la animale, lucru deja demonstrat, chiar și în ciuda absenței efectului *placebo* în cazul necuvântoarelor.

De asemenea, este de reținut că un client mulțumit va reveni întotdeauna cu plăcere la cabinetul care i-a vindecat animalul.

De aceea, într-o ordine aleatorie, poate ar fi de folos de rememorat pe scurt câteva măsuri de conduită ale medicului veterinar legat de comunicarea cu stăpânii de animale, care au menirea de a aduce încrederea acestora:

- Clienții sunt în marea lor majoritate foarte atașați de animalele lor colaborând bine cu medicul veterinar, totuși identificați vârsta și caracterul stăpânului animalelor, dacă acesta are boli sau dizabilități sau orice alt aspect care ar putea scădea șansele unei supravegheri corecte în refacerea animalului după tratamente și întrebați dacă aceștia sunt capabili de a îngriji după tratamente animalul până la refacerea totală a acestuia.

- Poziția la consultații va fi întotdeauna alături de stăpânul animalului și nu în fața sa. Acest lucru va evita *efectul în oglindă* generând senzația de apropiere și vor putea permite clientului de a vedea manoperele de consultare și de terapeutică din același unghi.

- Decizia terapeutică va fi subiectivă în ceea ce privește analiza stării animalului și obiectivă în ceea ce privește datele preluate despre marile funcții, temperatură etc. Se va ține cont în evaluarea oportunității instituirii terapiei și de sursele secundare de informare de la posesorul animalului sau rețete, diagnostice, tratamente efectuate anterior.

- Aplicațiile terapeutice se vor face după o temeinică documentare fiind excluse astfel tehnicile defectuoase de consultație și administrarea medicamentelor.

- Demonstrați cunoașterea unei tehnici și apoi o explicați, doar dacă este necesar. Clienții în general aplică cu conștiințiozitate administrări animalelor lor preferate.

- Prin administrarea corectă a medicamentelor, în cel mai potrivit moment, la timp și pe calea cea mai potrivită se va atinge eficacitatea maximă în timpul cel mai scurt (de exemplu s-a demonstrat că administrările de steroizi la câine se vor face dimineața, în timp ce la pisică același medicament se vor administra noaptea, deoarece pisicile sunt animale nocturne și producția lor de steroizi este la cote maxime în acest moment al zilei).

- Polifarmacia poate fi utilizată în ideea reducerii dozei unui anumit medicament (de exemplu, în terapia durerii pentru reducerea dozelor de opioide poate fi folosită medicația adjuvantă cu amitriptilină (antidepresiv), dexametazonă (antiinflamator), diazepam (sedativ) metoclopramidă (antivomitiv), care vor reduce semnificativ efectele secundare).

- Nu este nici o rușine de a consulta instrucțiunile medicamentelor mai noi, sau mai vechi folosite asociat pentru a afla compatibilitatea lor (cel mai clasic exemplu este utilizarea din necunoaștere a medicației bacteriostatice (care oprește replicarea bacteriană) în același timp cu una bactericidă (care ucide bacteriile în faza de replicare) și care va duce la descreșterea reciprocă a eficacității, până la anularea efectului).

- Rememorați cu clientul pe etape conduita post tratamente din ambulator. Principalele puncte care trebuie atinse sunt în legătură cu: *regimul medicamentelor care vor fi administrate¹, exercițiile de administrare la domiciliu* (ex. încărcarea seringilor, administrarea pe cale orală etc și verificarea acurateții acestora), *regimul hidric și dieta animalului²*.

- Se va ține cont de eventualele restricții de administrare a unor medicamente legate de posesorul de animale. De exemplu, dacă clientul este alergic la peniciline, tratamentele vor trebui să evite administrarea acestora la animale pentru a preveni orice consecințe nedorite.

- Identificați temperamentul animalului și regimul său de viață. Animalele agresive și cele care stau tot timpul în curte se vor opune în general tratamentelor, de aceea se va colabora cu stăpânul la tehnicile de contenție.

- În condițiile tratamentelor de urgență concentrarea asupra detaliilor scade. În această situație mulți stăpâni de animale nu ascultă cu atenție instrucțiunile date de doctor reținând doar o parte din informații.

De aceea înțelegerea de către client a acestora este esențială în legătură cu îngrijirea după tratament a animalelor.

Pentru aceasta se vor respecta aspectele:

- *asigurați-va că stăpânul de animale aude bine și își notează instrucțiunile eliminând astfel ambiguitățile,*
- *relevați aspectele importante legate de îngrijirea animalului pe care trebuie să le știe și să le aplice posesorul de animale,*
- *ajutați clientul prin ambalaje personalizate în care se vor pune medicamentele și pe care să fie notată frecvența administrărilor și calea pe care se vor administra,*
- *țineți legătura cu clientul pentru a verifica buna desfășurare a refacerii animalului tratat și dacă medicația aplicată a avut efectul scontat,*
- *verificați detaliile de pe etichetele produselor care se vor administra și citiți cu voce tare clientului instrucțiunile pentru ca acesta să le înțeleagă perfect.*

- Educați clienții în legătură cu metodele de reducere a durerii animalelor în tratament și refacere (ex. bușumarea și masajul corect, asigurarea căldurii, liniștii și confortului, nutriția dietetică și hidratarea corespunzătoare, asistarea la urinare și defecare etc.).

¹ Clientul va fi familiarizat cu denumirea medicamentelor, doza, calea de administrare, când se vor administra, când acestea își vor manifesta efectul și când să se solicite ajutorul în cazul absenței acestuia, ce măsuri să se ia în cazul ratării administrărilor sau a vomitării medicamentelor, care sunt posibilele efecte secundare care pot avea loc și dacă se pot administra și alte medicamente în cursul refacerii post tratament din clinică. Clientul va fi conștientizat de toate măsurile pe care trebuie să le ia prin încurajarea sa de a nota aceste aspecte.

² Explicația corelației dintre hrană și medicație, care poate da multe indicații relevante (de exemplu în cazul diabetului la câine unde momentul optim trebuie să coincidă cu vârful acțiunii insulinei). Administrarea medicamentelor în hrană trebuie să fie adecvată la rezistența acestora la acidul gastric.

4.2. Selectarea și căile de administrare a medicamentelor la animale

Intensitatea acțiunii unui medicament depinde în mare măsură de calea de administrare. Marea majoritate a medicamentelor pot acționa numai dacă sunt introduse în organism, eficacitatea fiind influențată în mare măsură de absorbția în umorile sale.

Se cunosc mai multe căi de administrare a medicamentelor la animale:

Căile naturale

Sunt reprezentate de suprafețele care în mod natural înlesnesc absorbția substanțelor în interiorul organismului;

- **căi naturale interne:** calea orală și calea rectală (căile enterale);
- **căi naturale externe:** pielea intactă; mucoasele: conjunctivală, nazală, bucală, anală, rectală, vaginală, cervicală și uterină; sinusul galactorfor și calea respiratorie;
- **căile artificiale** sunt destinate administrărilor de medicamente direct în țesuturi prin intermediul unor soluții de continuitate determinate de administrare.

Rolul acestor căi este de a mări viteza de absorbție și de a asigura organele unde, în urma administrării pe alte căi, nu ar ajunge în concentrații terapeutice suficiente. Introducerea medicamentelor pe căi artificiale mai poartă și denumirea de administrare parenterală (întrucât sunt externe).

Cele mai cunoscute dintre acestea sunt reprezentate de:

- *țesutul hipodermic,*
- *mușchi,*
- *vene,*
- *artere,*
- *cord,*
- *cavități seroase,*
- *organe,*
- *oase etc.*

Absorbția medicamentelor nedisociabile care se administrează pe căile enterale și parenterale este dependentă de coeficientul de repartiție a substanței între apă și lichidele organismului.

Substanțele care disociază electrolitic se absorb de asemenea greu, viteza de absorbție fiind direct proporțională cu concentrația substanței și mărimea suprafeței de contact (absorbție) și este invers proporțională cu mărimea moleculelor (ex. cristaloizii cu moleculă mică se adsorb ușor, iar coloizii mai greu).

Difuziunea medicamentelor în organism este supusă capacității de difuziune, osmozei, capilarității și tensiunii superficiale a moleculelor incriminate.

În concluzie, absorbția depinde de proprietățile fizico-chimice ale substanței medicamentoase și de cele biologice ale suprafeței pe care sunt depuse (natura membranei, vascularizație, inervație).

Termenul de formă de administrare (de dozare) desemnează preparatul farmaceutic în care se găsește principiul activ și care se administrează în organism sub această formă.

Pentru a exercita efecte terapeutice, medicamentele trebuie puse în contact nemijlocit cu organismul, mai precis cu celulele sensibile ale organismului. Intensitatea acțiunii unui medicament depinde în mare măsură de calea de administrare.

Marea majoritate a medicamentelor pot acționa numai dacă sunt introduse în organism, eficacitatea fiind influențată în mare măsură de absorbția în umorile sale. Acest contact se poate realiza pe căi de acces foarte variate. Ele poartă denumirea de **căi de administrare**.

Așadar, farmaconul trebuie, să pătrundă în organism și trebuie să se absoarbă. Acest principiu este valabil și pentru terapia locală, pentru că de cele mai multe ori substanța trebuie să pătrundă de la nivelul pielii sau mucoaselor într-un spațiu de acțiune situat mai profund.

Totuși, destul de puține substanțe sunt administrate pentru a realiza efecte, strict la nivelul tegumentului sau mucoaselor.

De exemplu, în cazul anestezicelor locale, simpaticomimeticelor care se absorb la nivelul mucoaselor, bronhioliticelor administrate sub formă inhalatorie etc. farmaconii trebuie să ajungă în profunzime, la receptorii sensibili, la musculatura vaselor sanguine sau la musculatura netedă bronhială.

Alegerea căii de administrare a medicamentelor se face în funcție de proprietățile fizico-chimice ale substanței medicamentoase, de locul acțiunii, de starea animalului și de viteza și intensitatea cu care dorim să acționeze medicamentul.

Perioada care se scurge din momentul administrării substanței medicamentoase și până când începe acțiunea sa este mai scurtă sau mai lungă și poartă denumirea de **perioadă de latență**.

Mărimea perioadei de latență este în funcție de calea de administrare și depinde de:

- viteza absorbției,
- durata transportului în mediile lichide ale organismului,
- durata difuziunii în țesuturi,
- timpul necesar producerii modificărilor biologice care declanșează efectul terapeutic (fig.4.1).

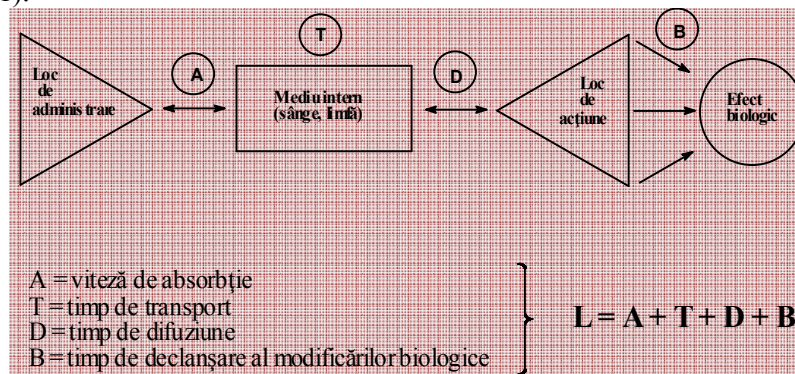


Fig. 4.1. Corelația dintre difuziunea în țesuturi și instalarea efectului
(după Cristina)

Pentru ca un medicament să fie activ și să producă un efect sistemic trebuie să fie absorbit și apoi să atingă o concentrație eficientă la locul procesului patologic.

Absorbția reprezintă transferul medicamentului de la locul de administrare spre sistemul circulator, deci absorbția este procesul prin care medicamentul care a ieșit din formularea sa farmaceutică, trece de la locul de administrare în fluxul sanguin.

Un medicament a.u.v. conține una sau mai multe substanțe active, precum și substanțe inactive farmacologic. Toate acestea vor influența viteza de absorbție.

Doza și calea de administrare vor influența selectivitatea și indicațiile unui medicament.

Absorbția este influențată în special de calea de administrare și proprietățile fizico-chimice ale substanței active.

Calea de administrare

Calea de administrare unui medicament are importanță deosebită pentru reușita tratamentului și trebuie aleasă cu mult discernământ.

Astfel, dacă este nevoie de o acțiune *farmacodinamică urgentă* se va alege calea *intravenoasă*, dar în același timp trebuie ținut cont că pe această cale medicamentele ajung foarte rapid în contact cu țesuturile, deci acțiunea poate deveni brutală și ca atare, periculoasă.

Unele preparate medicamentoase nu pot fi administrate decât pe o singură cale (ex: Suzotrilul se administrează strict intravenos, Acaprinul, strict subcutanat).

Uneori efectul medicamentos variază în funcție de calea de administrare. Sulfatul de magneziu, de exemplu, administrat pe cale *enterală* are efect purgativ, pe când administrat *parenteral* are efect deprimant al sistemului nervos central.

Atunci când este pus în situația de a decide modul de administrare cel mai potrivit, clinicianul trebuie să țină seama de o serie de condiții. Natura și localizarea procesului patologic determină de cele mai multe ori alegerea administrării directe sau indirecte, a remediei.

Tratamentul local sau topic

Este reprezentat de aplicarea de pulberi sau de unguente pe suprafețele cutanate, instilarea de picături în ochi sau în urechi, injectarea de soluții sau forme moi prin orificiul mamelonar sau introducerea de pesarii în lumenul uterin.

Aplicațiile locale pun remediul în contact direct cu locul de acțiune în concentrația cea mai ridicată posibilă și reduc riscul afectării altor organe.

În multe din aceste cazuri nu se dorește dispersarea medicamentului prin absorbție la locul de aplicare. În mod contrar, atunci când se urmărește un răspuns generalizat sau sistemic, sau atunci când organul țintă se află la distanță față de locul de aplicare, absorbția medicamentului este esențială.

Efectul sistemic

Se poate obține prin administrarea preparatelor medicamentoase pe cale orală sau parenterală (*parenterală* = altă cale decât calea enterală).

Ca atare, modul de preparare a remediei va determina calea de administrare.

De exemplu, absorbția percutanată este suficientă pentru a asigura efectul sistemic al produselor ectoparaziticide de tip *pour-on* sau *spot-on* (ex: produsul Ivomec *pour-on*).

Formulările medicamentoase sunt preparate ținându-se cont de considerațiile biofarmaceutice și farmacocinetice, iar selectarea remediei de elecție de către clinician se face în funcție de intensitatea și durata efectului dorit.

Alegerea mai poate fi influențată și de considerente legate cel mai adesea, de temperamentul animalului și de cât de convenabil este medicamentul pentru proprietar și pentru clinician.

Fiecare cale de administrare are propriile avantaje și dezavantaje, iar natura și numărul diferitelor bariere membranare pe care medicamentul trebuie să le traverseze influențează în mare parte rata absorbției.

Dozele variază în general în funcție de calea de administrare.

Uneori aceste variații sunt foarte mari. Astfel, de exemplu doza de strofantină la iepure per kg corp este de 0,0003g, administrată i.v., de 0,001g, pe cale s.c. și de 0,040g pe cale orală, raportul de **1 : 3 : 133** între aceste căi de administrare fiind sugestiv.

Căile de administrare a medicamentelor se pot împărți în două mari grupe:

- căi naturale și
- căi artificiale.

Căile naturale,

Cuprind administrările de medicamente la nivelul suprafețelor cu care, în mod fiziologic, organismul vine în contact cu mediul exterior (pielea și mucoasele).

Acestea sunt reprezentate de suprafețele care au menirea de a lua în mod normal contact cu mediul exterior.

Acestea sunt: pielea, mucoasele aparente (conjunctivă, nazală, bucală, vaginală) și inaparente (bronhică, traheală, esofagiană, gastrică, intestinală, etc.).

Căile naturale mucoase le întâlnim la aparatul digestiv, respirator, genito-urinar, sinusul galactofor și conjunctivă.

Toate căile naturale prezintă bariere pentru substanțele străine organismului și exercită un control calitativ și, într-o oarecare măsură, cantitativ asupra absorbției.

Căile artificiale

Sunt căi create artificial pentru introducerea medicamentelor în organism. Căile artificiale mai poartă și denumirea de parenterale (*para* = dincolo de; *enteron* = intestin).

Ele presupun formarea unei soluții de continuitate prin care substanța activă se va introduce în derm, subcutanat, în mușchi, vene, artere, cavități seroase și diferite organe (injecții intradermice, subcutanate, intramusculare., intravenoase, intraarteriale., intraosoase, intraarticulare, intrasinoviale, etc.). Căile artificiale pentru introducerea medicamentelor au început să fie folosite odată cu inventarea seringii de către cehul Pravaz³ și au menirea de a pune medicamentul în contact direct cu țesuturile din interiorul organismului, evitând astfel barierele externe. În acest fel viteza de absorbție va crește și se va putea cunoaște cu exactitate cantitatea de medicament absorbit.

Absorbția are un rol mai important atunci când farmaconul nu este injectat direct în fluxul sanguin și atunci se bazează pe procesele fizice de difuzie și distribuție, care sunt influențate de procese biologice active (transportul contra gradientului de concentrație al potasiului, transportul selectiv al glucidelor etc.).

Viteza de absorbție depinde de: calea de administrare, forma de preparare și proprietățile fizico-chimice ale farmaconului.

Absorbția moleculelor de farmacon se consideră încheiată atunci când acestea ating locul de acțiune sau patul vascular.

Factorii care favorizează în principal absorbția sunt: mărimea moleculei, polaritatea scăzută, liposolubilitatea ridicată, irigarea sanguină bogată și permeabilitatea bună a locului de administrare.

4.2.1. Căile interne

4.2.1.1. Calea orală

Calea orală deși este mai folosită în medicina umană este adesea folosită și în medicina veterinară⁴ unde, trebuie făcute frecvent administrări forțate.

Mecanismul de absorbție al preparatelor orale este favorizat dacă medicamentul se află în soluție în conținutul apos al tractului digestiv (tabelul 4.1.).

³ Aplicarea medicamentelor pe cale injectabilă s-a putut realiza odată cu inventarea seringii de către Pravaz, în 1831, dar realizarea tehnică a avut un traiect sinuos până la descoperirea sterilizării soluțiilor. Prima aplicare subcutanată îi aparține lui Lafargue, care a administrat clorhidrat de morfină subcutan. După ce Pasteur pune bazele sterilizării, calea medicației parenterale este deschisă. Primii care au produs ambalaje destinate medicamentelor pentru uz injectabil au fost rusul Pel și francezul Limonsin, în 1885-1886. În România medicamentele injectabile au fost oficializate în 1925, în ediția a 2-a a farmacopeei, figurând peste 20 de monografii.

⁴ În uzul veterinar din Europa se cunosc în jur de 3000 de specialități a.u.v., ponderea specialităților folosite fiind în favoarea formelor de administrare orale (51,5%) și parenterale (31,5%), urmate în ordine de cele cutanate (9,5%), auriculare și oculare (2,5%), intramamare (2%), rectale și altele (3%).

Tabelul 4.1.

Mecanismul de absorbție pe cale orală

Mecanismul	Sediul
Difuziune pasivă	Gură (G), stomac (S), intestin subțire (Is), intestin gros (Ig), rect (R)
Absorbție prin conexiune	G,S,Is, Ig, R
Transport activ	S, Is, Ig
Transport pasiv	Is
Tonic	Is
Pinocitoză	Is, Ig, R

Acțiunea terapeutică a preparatelor de uz intern este influențată de procesele digestive. În pasajul tubului digestiv acestea întâlnesc sucuri secretate fie de mucoasa tubului digestiv, fie de organele anexe acestuia.

La unele specii de animale administrarea pe cale orală este chiar periculoasă pentru pacient (ex: suine, pisică), la altele, foarte anevoioasă (ex: cal). Adesea în aceste cazuri se produc pierderi importante de medicament și nu se poate controla cantitatea administrată.

Calea este utilă pentru medicamentele fără gust sau cu un gust care poate fi mascat, în special pentru administrările în masă (în furaje sau în apa de băut).

Astfel se administrează o serie de biostimulatori, antihelmintice, coccidiostatice, antiinfecțioase, vitamine, săruri minerale, etc.

De obicei, *administrările în hrană* se adresează animalelor care-și păstrează apetitul (tratamente preventive și mai puțin curative).

La animalele bolnave se fac administrări mai ales în *apa de băut*, datorită prezenței setei (în special în bolile febrile).

Nu toate medicamentele administrate pe cale orală se absorb. În multe cazuri este chiar de dorit ca substanțele să nu se absoarbă (ex: antihelminticele locale, antiinfecțioasele cu caracter local, purgativele, adsorbantele, pansamentele digestive etc.).

Calea orală are și **dezavantaje**:

În tubul digestiv o serie de medicamente suferă numeroase modificări: penicilina G, adrenalina, majoritatea hormonilor suferă înactivări determinate de acidul clorhidric gastric.

Nu orice medicament este ”apt” pentru a fi administrat oral. Unele pulberi extrafine, greu solubile, pot fi reținute un timp mai îndelungat la nivelul mucoasei intestinale.

Modificările mucoaselor digestive (ex: gastroenteritele) duc la modificarea ratei absorbției, instalându-se fenomenul de **malabsorbție**.

Rumenul rumegătoarelor presupune apariția anumitor bariere referitoare la administrarea medicamentelor, datorită capacității sale mari de absorbție dar și de capcană ionică precum și a activităților fermentative masive care au loc la acest nivel.

Remediile formulate pentru administrările orale includ:

- *soluțiile,*
- *suspensii,*
- *mixturi,*
- *pilule,*
- *capsule,*
- *comprimate,*
- *pulberi,*
- *granule,*
- *boluri și*
- *premixuri medicamentate.*

Toate aceste formulări se înghit și, majoritatea sunt absorbite la nivelul mucoasei gastrointestinale.

Calea orală este de asemenea utilizată pentru obținerea unui efect local (ex.: cazul acțiunii calmante a siropurilor de tuse, a electuariilor etc.).

Mucoasa bucală deși nu este o mucoasă profilată pe absorbție, permite absorbția unor substanțe, în special cele *hidrosolubile*.

Dintre porțiunile mucoasei bucale, **mucoasa sublinguală**, care este subțire și bogat vascularizată, absoarbe cel mai bine medicamentele.

4.2.1.2. Calea perilinguală (sublinguală)

Calea sublinguală are avantajul unei absorbții rapide, iar medicamentele intră direct în circulația generală, *ocolind* bariera hepatică fiind o cale favorabilă pentru medicamentele care trebuie să acționeze rapid asupra cordului (prin sistemul venos al extremităților cefalice ajung în vena cavă superioară, de unde trec în inimă și apoi în mica și marea circulație).

Ea se folosește aproape exclusiv în medicina umană și pentru un număr relativ mic de substanțe (ex: nitroglicerina, trinitrina, izoprenalină, hormoni sexuali, etc.).

Medicamentele absorbite în cavitatea bucală scapă de acțiunea sucului gastric și intestinal. În medicina umană administrarea perilinguală se face prin comprimate sau mult mai rar prin soluții.

În medicina veterinară absorbția bucală are o importanță redusă, având mai degrabă un caracter accidental sau de administrări limitate.

La rumegătoare timpul de contact al substanțelor cu mucoasa bucală este mai lung decât la celelalte specii.

Calea orală este utilizată și cu scopul obținerii unui efect local, în cazul unor afecțiuni ale cavității orale sau faringiene.

Medicamentele administrate sub formă de electuarii, colutorii, unguente sau irigații bucale pot fi parțial absorbite.

Lingerea unor zone cutanate unde s-au aplicat substanțe medicamentoase duce uneori la apariția unor fenomene toxice (ex: unguentele pe bază de biiodură de mercur folosite la bovine).

Faptul că există o bună absorbție bucală la animale s-a dovedit experimental la câine, unde 1-2 picături de nicotină aplicate pe mucoasa gingivală au produs intoxicație letală.

Substanțele amare, administrate pe cale orală, excită papilele gustative și declanșează pe cale reflexă hipersecreția gastrică și intestinală.

4.2.1.3. Stomacul policompartimentat

Presupune apariția anumitor aspecte referitoare la administrările de medicamente. Capacitatea rumenului este considerabilă (zeci de litri), iar pH-ul (de 5,5-6,5) îi conferă capacitatea de a funcționa ca o capcană ionică pentru medicamentele cu caracter alcalin.

În acest timp activitățile fermentative și populațiile microbiene specifice influențează la rândul lor stabilitatea chimică a medicamentelor (cloramfenicolul, tetraciclina, sulfamidele și trimetoprimul etc.) Gradul în care medicamentele administrate pe cale orală pot scăpa de reflexul de regurgitare va determina pH-ul mediului în care acestea sunt introduse, (atâta timp cât pH-ul abomasal este 3).

Atunci când un medicament este administrat pe cale orală, în condiționări solide, rata scăzută a dezintegrării comprimatului și solubilizării substanței active, va împiedica o rată crescută a absorbției, prin limitarea fracțiunii de doză disponibilă în oricare moment al absorbției. Acești doi factori pot varia în funcție de pH și, astfel, să influențeze absorbția, (ex: aspirina este o substanță acidă, slab solubilă, care ionizează foarte puțin la pH-ul gastric). pH-

ul secreției gastrice va determina în continuare scăderea hidrosolubilității aspirinei, iar o parte din medicament poate precipita din soluție.

În rumen se pot absorbi numeroase medicamente: *grupul vitaminelor B* (tiamina, riboflavina, acidul pantotenic, acidul nicotinic, ciancobalamina), alcaloizii (cofeina, stricnina), sulfamidele, antipirina, albastrul de metilen, alcoolul și amoniacul, sărurile minerale (de Na, K, Cl, Ca, Mg), etc.

Absorbția ruminală a medicamentelor este încă insuficient studiată și probabil că multe alte substanțe mai sunt absorbite prin această mucoasă.

Medicamentele administrate pe cale orală pot evita reflexul de regurgitare prin închiderea gutierei esofagiene, astfel încât ele vor ajunge direct în omas sau abomas (acest fenomen poate fi determinat de pH-ul substanței sau formulării administrate). În procesul de absorbție componenta nedisociată este cea care pătrunde liber conform gradientului de concentrație, în timp ce componenta disociată va fi supusă restricțiilor prin sarcini electrice și ca atare, nu se absoarbe⁵.

4.2.1.4. Stomacul monocompartimentat

La monogastrice, starea stomacului, poate determina întârzierea absorbției, datorită hrănirii, (ex: pilorul poate fi închis pentru o perioadă de timp după hrănire, astfel încât absorbția medicamentelor absorbite în mod selectiv de către intestinul subțire va fi întârziată). Alte riscuri ale administrării orale sunt legate de faptul că, medicamentele iritante pot provoca voma. pH-ul redus al conținutului stomacal, sau acțiunea bacteriilor pot antrena distrugerea unor medicamente (ex: benzilpenicilina).

Întârzierile în absorbție apar frecvent la animalele cu afecțiuni gastro-intestinale sau febrile. Un alt aspect este că, medicamentele pot cupla sau se pot dizolva în conținutul gastric sau intestinal. Astfel, absorbția va fi încetinită sau chiar împiedicată (ex: vitaminele liposolubile) sau pot apare compuși insolubili (ex: sărurile de calciu). Factorii de acest gen intervin în realizarea diferită a absorbției intestinale a medicamentului, comparativ cu alte căi de administrare. Pentru a fi absorbit, un medicament trebuie să fie solubil atât în picăturile de grăsime cât și în faza apoasă a conținutului intestinal.

Compușii insolubili nu se absorb, (ex: sulfatul de bariu). Pe de altă parte, absorbția limitată poate fi exploatată pentru a menține anumite medicamente în concentrații ridicate în intestin (ex. aminoglicozidele ionizează puternic deși nu sunt liposolubile).

Mucoasa gastrică este o mucoasă secretorie și nu absorbtivă.

Din această cauză, absorbția la acest nivel este în general redusă și lentă. Totuși, sunt câteva substanțe active utile pentru terapeutila veterinară care se absorb aici: aspirina, alcoolul, cofeina, stricnina, vitamina PP.

De asemenea se absorb bine la omnivore și carnivore: bioxidul de carbon, iodurile, substanțele dulci, unele soluții saline, unele peptone și, parțial, apa.

Atunci când un medicament este administrat pe cale orală într-o formă de administrare solidă (ex: comprimate, drajeuri, boluri), rata prea scăzută a dezintegrării comprimatului și de solubilizare a substanței active pot împiedica absorbția rapidă prin limitarea fracțiunii de doză disponibilă în oricare moment al absorbției. Acești doi factori pot varia în funcție de pH și, astfel, să influențeze absorbția. De exemplu aspirina este o substanță acidă, slab solubilă, care

⁵Cunoscând constanta de disociere a medicamentelor (pK_a) și pH-ul compartimentului din tubul digestiv, putem calcula procentul de absorbție utilizând ecuația Henderson-Hasselbach la care vom mai reveni:

$$\begin{array}{ll} \text{acizi slabi:} & pK_a = \text{pH} + \log (C_n/C_i) \\ \text{baze slabe:} & pK_b = \text{pH} + \log (C_i/C_n) \end{array}$$

unde: C_n = concentrația neionizată
 C_i = concentrația ionizată

De exemplu, sulfadimerazina, (sulfamidă) având $pK_a=7,4$ se va regăsi în rumen (pH=5,4) aproape în totalitate, nedisociată, ce-i va permite o bună absorbție.

ionizează foarte puțin la pH-ul acid gastric. Din nefericire, pH-ul secreției gastrice determină în continuare scăderea hidrosolubilității aspirinei, iar o parte din medicament poate precipita din soluție. După cum s-a văzut pH-ul are un rol esențial în soarta medicamentelor din acest considerent o scurtă rememorare asupra acestui punct este de bun augur. Scala pH-ului variază de la valoarea de **0** la **14**, pH-ul neutru fiind considerat cel având valoarea **7**.

De exemplu apa pură are acest pH. Valorile înregistrate sub 7 sunt considerate aparținând gamei acide, iar peste, celei bazice. Caracterul de pH al soluțiilor este dat de către concentrația în ionii de H^+ , pH-ul fiind defapt logaritmul cu semn schimbat al ionilor de hidrogen (ex. dacă concentrația ionilor de H^+ în soluție este de 10^{-14} atunci pH-ul va avea valoarea 14).

Pentru orientare în schema de mai jos este prezentată evoluția scalei pH.

Scala pH-ului														
ACID				NEUTRU						BAZIC				
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
HCl	Acid stomac		Suc lămâie		Oțet		Lapte	Apă Sânge				Amoniu		NaOH

Starea de plenitudine a stomacului influențează mult absorbția.

În stomacul plin medicamentul intră în combinație cu unele substanțe organice. Absorbția este mult mai bună când stomacul este gol.

Substanțele iritante pot cauza voma, iar pH-ul acid al stomacului sau acțiunea unor bacterii pot distruge anumite substanțe (ex: benzil-penicilina).

În concluzie, nu se vor administra substanțe iritante (ex: derivații acidului salicilic, iod, creozot, guaiacol) decât după hrănirea animalului.

Substanțele acoperite cu straturi de cheratină, gluten, salol, gelatină formolată, nu se dizolvă în stomac, din aceste substanțe preparându-se comprimatele și pilulele enterosolubile.

Durata absorbției gastrice este dependentă de o serie de factori: tipul substanței medicamentoase (liposolubilă, hidrosolubilă), mărimea particulelor, constanta de ionizare, pH-ul conținutului gastric, starea fiziologică (vascularizație, secreție, tonus, motilitate) și starea de plenitudine.

Substanțele liposolubile se absorb cu ușurință, în timp ce substanțele hidrosolubile se absorb mai greu (sub formă ionizată acestea nu se absorb deloc).

O experiență făcută pe un stomac de iepure cu pilorul ligaturat a arătat că clorura de magneziu (substanță liposolubilă) se absoarbe și produce stare de hipnoză, în timp ce sulfatul de magneziu, care nu este liposolubil, nu se absoarbe.

Coefficientul de disociere a medicamentelor (pK_a) și pH-ul conținutului gastric sunt factori importanți în absorbție.

La **pH puternic acid** al sucului gastric se absorb mai ales acizii slabi și nu se absorb bazele. Astfel, în mod normal în stomac se vor absorbi bine acidul salicilic, aspirina, barbituricele, care la acest pH nu disociază decât într-un procent foarte redus.

Dacă se ia distribuția teoretică a unui medicament acid slab având $pK_a = 4$, se constată că în stomac ($pH = 1$), 99,9% va fi nedisociat și se absoarbe, numai 0,1% va fi ionizat, în timp ce în plasmă lucrurile se prezintă exact invers. Modificarea pH-ului gastric prin substanțe hiposecretoare sau antiacide va crește gradul de ionizare a acizilor slabi, reducând absorbția lor. În mod invers, bazele slabe (ex. alcaloizii) asociate cu substanțe care cresc pH-ul gastric se vor absorbi mai bine (fiind mai puțin disociate).

Absorbția medicamentelor poate fi *grăbită* sau *întârziată* și prin alte mijloace. Astfel, administrarea concomitentă de soluții izotonice la temperatura corpului grăbesc absorbția prin "*solvent drag*" (antrenare prin solvent).

De exemplu, alcoolul, saponinele, sărurile biliare, produc hiperemia mucoasei gastrice crescând astfel absorbția. Administrarea concomitentă de lapte prelungește absorbția (fie prin

legarea de componenta proteică, fie prin întârzierea deschiderii pilorului). Deoarece pH-ul gastric este de obicei situat între 1 și 3, iar cel intestinal depășește valoarea de 5, este de așteptat ca rata absorbției aceluiași medicament, din cele două localizări, să varieze foarte mult. Diferența va depinde de pK_a -ul medicamentului. Cunoscând această valoare a unui compus și dimensiunea moleculei se poate emite ipoteza cu privire la modul în care se va desfășura absorbția la nivelul diferitelor segmente intestinale.

Când pH-ul este mult mai mare decât valoarea pK_a , un medicament acid va fi mai puternic ionizat, în timp ce un medicament alcalin va ioniza în mai mică măsură (ex: alcaloizii au caracter alcalin și au pK_a între 6-9; acesta face ca ei să ionizeze puternic în stomac fiind astfel slab absorbiți la acest nivel).

4.2.1.5. Mucoasa esofagiană

Este o mucoasa care nu contează pentru absorbția fiziologică, ci doar în cazuri patologice (în diverticolul esofagian la păsări sau în obstrucțiile esofagiene la mamifere) poate apare absorbția datorită stărnării îndelungate a medicamentelor.

4.2.1.6. Mucoasa intestinală

Mucoasa intestinală este locul de elecție al absorbției, fiind profilată pe această funcție. Suprafața mare (prin prezența numărului mare de vilozități și microvili), vascularizația bogată (vase sanguine și limfatice) asigură o mare capacitate de absorbție. Studiile efectuate asupra absorbției intestinale au arătat că, dacă uneori intestinul absoarbe și chiar concentrează substanțele medicamentoase, alteori se arată impermeabil la numeroase alte produse.

În general, particulele nedizolvate, compușii hidrosolubili cu greutate moleculară mare și particulele puternic ionizate nu trec decât dificil prin ceea ce se numește bariera intestinală. Această barieră este formată din celulele epiteliale, strâns legate între ele prin desmozomi.

Este admis faptul că, în mod obligatoriu, calea de transport trece prin interiorul celulelor epiteliale, ceea ce implică pasajul prin membrana celulară, care este sediul mecanismelor de transport. Odată traversat, acest strat epitelial, substanțele absorbite nu mai întâlnesc nici un obstacol în calea lor până la vasele sanguine și limfatice. Referitor la capacitatea de absorbție a medicamentelor, intestinul se comportă ca o membrană lipidică cu pori și sisteme de transport.

Absorbția se poate petrece pe toată lungimea intestinului, indiferent de diferențele de ordin histologic sau de pH între diferitele segmente ale organului. În cazul medicamentelor administrate pe cale orală, vascularizația bogată și suprafața mare de absorbție a stomacului și a intestinului subțire le conferă proprietatea de a fi cele mai importante locuri de absorbție.

Anumite situații clinice, impun administrarea medicamentelor pe cale rectală (vomă incoercibilă, starea de inconștiență sau tratamentele locale). În intestinul subțire, cu pH alcalin, ionizarea bazelor slabe este împiedicată (astfel alcaloizii vor fi rapid absorbiți). Cercetările au demonstrat că presupunerile cu privire la ratele de absorbție bazate pe teoria partiției influențată de pH, trebuie modificate prin evaluarea gradului în care fracțiunea neionizată este liposolubilă, (ex: barbituricele au valori similare de pK_a și de greutate moleculară, însă au rate de absorbție diferite)(Tabelul 4.2.). Cu cât un medicament este mai liposolubil, cu atât se va absorbi mai rapid. Aceasta înseamnă că absorbția este posibilă și pentru un medicament al cărui pK_a indică un grad semnificativ de ionizare în intestin, mai ales la nivelul intestinului subțire, cu capacitate mare de absorbție.

Ocazional, rata de absorbție observată la un medicament este mai mică decât cea evaluată. O explicație ar fi că rata de perfuzare sanguină este inadecvată pentru a putea să îndepărteze medicamentul de la locul în care a traversat membrana, astfel încât difuziunea

este suspendată, dacă nivelurile concentrației fracțiunii neionizate pe cele două fețe ale membranei sunt egale.

Tabelul 4.2.

Influența pH-ului asupra ionizării electroliților slabi

pK _a - pH	% Nedisociat	
	Acid slab	Bază slabă
-3	0,10	99,90
-2	0,99	99,01
-1	9,09	90,91
-0,7	16,60	83,40
-0,5	24,00	76,00
-0,2	38,70	61,3
0	50,00	50,00
+0,2	61,30	38,70
+0,5	76,00	24,00
+0,7	83,40	16,60
+1	90,91	9,09
+2	99,01	0,99
+3	99,90	0,10

Mecanismele de absorbție prin mucoasa intestinală se grupează în două categorii:

- **pasaj nesaturabil (transport pasiv);**
- **pasaj saturabil (transport activ).**

Majoritatea medicamentelor se **absorb prin difuziune pasivă în sensul gradientului de concentrație** (pe baza legii lui Fick).

Corelația dintre pH-ul mediului intestinal și pK_a-ul substanțelor medicamentoase este de mare importanță în absorbție, pe baza ecuației *Henderson - Hasselbach*.

În intestin se absorb în special bazele slabe cu pK_a-ul sub 8 și, în oarecare măsură, acizii organici cu pK_a peste 3. Dacă vom urmări absorbția a două substanțe analgezice antipiretice, acidul salicilic și piramidonul, vom observa că prima se absoarbe bine în stomac iar a doua în intestin.

Acidul salicilic cu un pK_a = 3 va avea în stomac (pH = 1), conform tabelului 2.1. (pK_a - pH = 3-1 = +2) 99,01% parte nedisociată care se absoarbe și 0,99% parte disociată care nu se absoarbe, iar în intestin (pH = 7) este aproape în totalitate disociat.

Piramidonul (bază slabă cu pK = 5) va avea în stomac o absorbție foarte redusă (5-1 = +4), fiind ionizat în proporție de 99,99% și se va absorbi bine în intestin (5-7=-2), unde se găsește 99,01% sub formă nedisociată.

Absorbția prin mucoasa intestinală este selectivă. Astfel, dintre substanțele anorganice se absorb cel mai ușor ionii monovalenți, în timp ce ionii bivalenți se absorb mai greu.

Substanțele organice se absorb bine sub formă nedisociabilă liposolubilă, în timp ce substanțele care disociază puternic se absorb mai greu.

Substanțele puternic bazice, cu un pK_a mai mare de 10 se absorb slab în intestin. Astfel, derivații de amoniu cuaternar, sulfamidele puternic bazice, derivații de guanidină (ex: sulfaguanidina) se absorb în proporție foarte redusă. Neomicina (bază hidrofilă) este greu absorbită.

În cazul administrării unei substanțe care se absoarbe preponderent în intestin, starea de plenitudine a stomacului poate determina întârzierea manifestării efectului acesteia. Datorită faptului că pilorul poate fi închis pentru o perioadă mai îndelungată, medicamentele în cauză nu ajung cu întârziere la locul de absorbție, adică în intestin.

Mucoasa intestinală lezionată absoarbe neselectiv. În cazul unor gastroenterite hemoragice, substanțe care în mod normal nu se absorb, decât în proporție foarte redusă

(acționând local), pot trece în circulația generală producând intoxicații (ex: nitrofurantul, furazolidona, antihelminticele etc.).

De asemenea utilizarea îndelungată a laxativelor minerale –uleioase vor duce la limitarea sau anularea absorbției pentru vitaminele liposolubile, nutrienții liposolubili, a altor agenți terapeuți.

Factorii care influențează circulația sanguină și motilitatea intestinală pot grăbi sau întârzia absorbția. Substanțele care produc vasoconstricție intestinală scad absorbția, în timp ce vasodilatația se corelează cu o absorbție mai rapidă.

Absorbția intestinală influențează și modul de acțiune al medicamentelor. Astfel, streptomicina administrată pe cale orală va acționa local în tubul digestiv, absorbindu-se doar în proporție de 5% (la câine până la 10%) și nu poate fi folosită pe această cale pentru infecțiile generalizate.

Medicamentele intră în interacțiune cu conținutul alimentar al intestinului sau cu alte substanțe medicamentoase.

Tetraciclinele formează complecși chelatați insolubili cu sărurile de fier sau cu alte metale, ceea ce va împiedica absorbția antibioticului.

Mucoasa bucală absoarbe bine substanțele hidrosolubile, totuși valoarea ei absorbantă deține un rol minor, având în vedere durata mică a tranzitului în această porțiune. La rumegătoare însă, furajele pot întârzia mai mult timp în cavitatea bucală, aceasta favorizând absorbția unor principii active.

Mucoasa gastrică absoarbe diferit, în funcție de specie, de exemplu:

- La **carnivore** și **diversivore** absorbția apei, alcoolilor, glucidelor, sărurilor iodului este rapidă.

- La **ierbivore**, în special la rumegătoare, este încetă. Această încetinire nu este rezultanta lipsei de permeabilitate a mucoasei, ci a diluării mai crescute și fenomenului de adsorbție medicamentelor în, și, la, suprafața masei alimentare care se petrece în special în primele compartimente gastrice. Când acestea au fost golite experimental, nivelurile absorbției au fost egale cu cele ale absorbției intestinale.

Mucoasa intestinală este suprafața de elecție pentru absorbție, fiind una dintre cele mai mari suprafețe de contact cu medicamentele.

Acest țesut dispune de vascularizație bogată și de un complex enzimatic responsabil de transformările compușilor greu absorbabili (modificarea tensiunii superficiale, fosforilare etc.).

Activitatea mucoasei intestinului depinde în mare măsură de plenitudinea lui și de viteza tranzitului intestinal. În acest loc, se absorb greu sau deloc substanțele disociabile (ex. streptomicina, sulfatul de magneziu). Medicamentele care trebuie să se absoarbă în intestin pot fi ajutate în acest proces și de o dietă prealabilă.

De regulă, medicamentele puternic active și cele cu potențial iritant se administrează după consumarea tainului. Substanțele puternic iritante uneori nu ajung în intestin, datorită închiderii reflexe a pilorului.

Substanța va fi diluată de către mucus și apoi descompusă sub acțiunea sucului gastric. la speciile unde este posibil aceste substanțe sunt eliminate prin vomă.

Mucoasa intestinală inflamată absoarbe mult mai puțin decât în stare normală, cea lezionată însă are această funcție modificată, procesul are loc fără control și este mult mai rapid. Modificarea cineticii intestinale atrage după sine modificări importante în absorbție: de exemplu, atonia intestinală, datorată stagnării conținutului, este urmată de acumularea de substanțe toxice (care în mod normal nu sunt absorbite) și care vor trece în sânge intoxicând animalul (exemplu: gazele de fermentație la caii cu colici).

În urma absorbției, medicamentele înainte de a pătrunde în torentul circulator vor întâlni *bariera hepatică*, unde acestea vor fi reținute un timp variabil (țesutul hepatic poate reține medicamentele mai multe luni) sau pot fi descompuse.

Substanțele toxice suferă în ficat numeroase detoxifieri, fază în care ficatul poate înregistra modificări funcționale și, în final, chiar morfologice.

Bariera hepatică are un rol esențial, influențând efectele medicamentelor care sunt administrate per os. Acesta constituie un avantaj în cazul intoxicațiilor și un dezavantaj în cazul administrărilor medicamentoase (prin diminuarea clară a efectului terapeutic).

4.2.1.7. Mucoasa rectală

Mucoasa colonului în special la ierbivore are rol important în absorbția apei din chimul alimentar și a unor substanțe medicamentoase solubilizate.

La alte specii, posibilitatea de absorbție este mult mai redusă.

Mucoasa rectală - este propice absorbției, dar nu are valoare absorbtivă similară cu cea a intestinului subțire. Medicamentele absorbite în acest segment trec direct în circulația generală, bariera hepatică fiind în acest caz evitată (cu excepția medicamentelor care iau calea venelor hemoroidale superioare care confluează cu vena portă).

Resorbția principiilor activi prin rect

Rectul este segmentul terminal al intestinului gros, cu dimensiuni variabile, în funcție de specie, care se împarte într-un segment anterior (*pars ampullaris*), 75% din lungimea totală și un segment posterior (*pars analis*), 25%.

Porțiunea ampulară prezintă, de obicei, pliuri transversale, iar porțiunea anală, 6-8 pliuri longitudinale. Datorită acestor cute este posibilă extinderea rectului.

Rectul este acoperit de o mucoasă ale cărei celule secretă mucus, la unele specii de animale, în regiunea anală, fiind prezente glandele dispuse perianal (numărul lor fiind variabil).

Vascularizația rectală este foarte bogată, formând o rețea fină de vase, cu multiple anastomoze arteriale și venoase: venele hemoroidale superioare, medii și inferioare:

- *Venele hemoroidale superioare* conduc sângele prin intermediul venei mezenterice inferioare în vena portă și, de aici, în ficat.

- *Venele hemoroidale medii și inferioare* conduc curentul sanguin prin venele iliace interne la vena cavă și, ocolind ficatul, ajung direct în marea circulație.

Supozitoarele cedează substanțele active la nivelul venelor hemoroidale medii sau inferioare de unde, prin preluarea substanțelor active de către sistemul venos, vor pătrunde în circulația generală.

Substanțele active liposolubile sunt resorbite de vasele limfatice, ajung în vena cavă și apoi în marea circulație, evitând ficatul.

Studiile au arătat că, după introducerea în rect, supozitorul ajunge, în timp scurt, în zona în care va fi absorbit (zonă la 6-10 cm de anus), zonă tributară venelor hemoroidale superioare; din această cauză, majoritatea cercetătorilor fiind de acord că supozitoarele sunt resorbite, atât de ficat (circa 20-25%), cât și prin ocolirea acestei bariere (circa 75-80%). Această teză este susținută și de faptul că între grupele de vene hemoroidale există numeroase anastomoze, astfel că nu se poate vorbi de o resorbție unilaterală. După eliberare, substanțele active din supozitoare pot ajunge:

a) în celulele epiteliale ale peretelui intestinal (*resorbție intracelulară*). Trebuie reamintit că peretele intestinal posedă, în comparație cu majoritatea țesuturilor, o permeabilitate ireversibilă, dirijată dinspre vase către țesuturi;

b) prin *difuziune*, în spațiile intercelulare ale peretelui intestinal și ajung direct în capilarele sanguine (*resorbție intercelulară*). Resorbția substanțelor active este determinată și de particularitățile de specie sau individuale.

În concluzie, absorbția la nivel intestinal este dependentă în principal de următorii factori :

- *proprietățile fizico-chimice ale moleculei de farmakon*, cum ar fi: mărimea, solubilitatea, gradul de disociere al acizilor sau bazelor, preabilitatea pentru un anumit mecanism fiziologic de transport etc;
- *forma și disponibilitatea galenică a preparatului farmaceutic* (soluție, pulbere, tabletă, drajeu) și caracteristicile acestuia cum ar fi: mărimea particulelor, viteza de descompunere a preparatului, consistența formei medicamentoase (masa de încorporare la drajeuri, excipientul) etc.
- *starea funcțională a tractului gastro-intestinal*: starea de plenitudine, pH-ul gastric și intestinal, gradul de irigare cu sânge a tractului intestinal, viteza tranzitului intestinal, toate acestea stabilind timpul de contact al medicamentului cu mucoasa intestinală.

După absorbție, farmaconul pasează ficatul (circulația portală), unde poate fi eventual modificat sau captat ("*first pass efect*"). Doar în cazul absorbției medicamentului la nivelul mucoasei bucale sau esofagiene (administrările bucală sau sublinguală) precum și la nivelul mucoasei rectale, transportul nu are loc prin circulația portală.

Practica arată că, după administrarea rectală concentrația sanguină nu este previzibilă și de cele mai multe ori ea este mult mai mică decât cea necesară. În cazul în care o substanță este descompusă rapid în ficat, poate apare o diferență semnificativă între efectele determinate de această substanță administrată sublingual sau enteral.

De la administrarea per os trebuie excluse toate medicamentele care nu sunt stabile în tractul digestiv. Cota de absorbție a unui astfel de medicament este extrem de nesigură, deoarece o cantitate necunoscută din această substanță va fi denaturată. Absorbția enterală poate fi influențată și de denaturarea parțială produsă de bacteriile ubicuitare.

4.2.2. Tehnica administrărilor pe căile interne

4.2.2.1. Calea orală și gastro-intestinală

Calea orală (per os, calea bucală, p.o.) este cea mai facilă și uzuală cale de administrare pentru practica medicinei veterinare, fiind totuși greoaie, uneori periculoasă în cazul administrărilor forțate (pentru porc și cal).

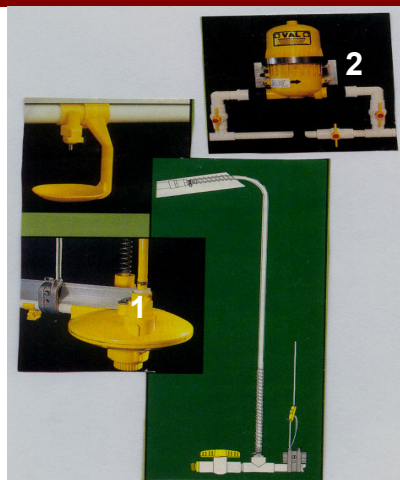
Medicamentele se pot administra per os sub formă de alimente și băuturi, breuvaje, pilule, boluri, electuarii etc., pentru **efect general** sau gargarisme, unșiiuni, pensulații pentru a se obține un **efect local**.

Mucoasele căilor digestive sunt prin excelență suprafețe de absorbție.

1. Administrările buvabile

Băutura medicamentoasă, vitaminele, vaccinurile, suplimentele minerale etc., trebuie să fie consumate de către animal, fără ca acesta să fie forțat și fără să i se simtă prezența în apă. În general, administrarea de băuturi medicamentoase se face profilactic, preventiv sau curativ la efective mari de animale, de obicei păsări și suine, folosindu-se sisteme de adăpare cu dozator fixe (fig. 4.2.) și mobile (fig. 4.3.).

De reținut că medicaentele puternic iritante nu se vor administra per os. Iritantele moderate, cu efect imediat vomitiv, constituie o excepție.



Sistem de adăpare VAL-Watering Systems® (1)
adaptabil la instalația de administrare a medicamentelor tip Medicator (2)



Sistemul fix de administrare a medicamentelor Dosatron® (2) pentru administrări la păsări

Fig.4.2. Sisteme de adăpare și medicație fixe



Fig. 4.3. Sistem mobil de administrare a medicamentelor model Dosatron®
pentru administrări la porci

Avantaje

- este o cale mult mai flexibilă de administrare a medicamentelor,
- animalele bolnave deși adesea în cursul bolilor își pierd apetitul ele vor continua să consume apă pentru a compensa deshidratarea și hipertermia,
- stress-ul contribuie major la scăderea consumului furajelor,
- administrările în apă fac intervenția este mult mai rapidă, înaintea instalării leziunilor ireversibile, pentru că în cazul medicației este o chestiune de minute sau ore.
- absorbția intestinală a medicamentelor este mai bună în cazul administrărilor în apa de băut,
- omogenizarea medicamentelor solubile este mult mai bună față de cea din furaje medicamentate,
- riscul de contaminare este mult mai mic,

Substanțele active trebuie să fie dizolvate cât mai bine, deoarece dispersiile sedimentează repede, fapt care va face ca medicamentul să rămână neconsumat sau să fie inactivat.

Gustul substanțelor medicamentoase este de obicei neplăcut, de aceea se poate apela la substanțe corectoare, de obicei, edulcorante. În apă se mai pot adăuga și substanțe colorante, dacă mirosul și gustul lor este slab sau insesizabil. e această cale se administrează medicamentele fără acțiune iritantă, de obicei pe stomacul gol,⁶ înainte de consumarea hranei de către animale.

Administrarea medicamentelor în apa de băut prezintă avantaje deloc de neglijat în medicina veterinară fiind în general calea administrărilor la loturile mari de animale din industria creșterii porcului și avicultură.

Înainte de tratamente se recomandă instituirea unei diete hidrice de una - două ore, în funcție și de temperatura mediului care va înlesni consumarea băuturii medicamentoase în totalitate.

Principalele grupe de substanțe hidrosolubile care sunt administrabile prin apa de băut sunt:

- *Antibioticele,*
- *Coccidiostaticele,*
- *Antihelminticele,*
- *Aspirina,*
- *Vitaminele hidrosolubile,*
- *Mineralele și microelementele,*
- *Agenții de hidratare,*
- *Electroliti,*
- *Vaccinurile cu tulpini vii,*
- *Clorul,*
- *Amoniul,*
- *Peroxizii,*
- *Acizii organici*
- *Iodul etc.*

În afară de medicația în apa de băut prin sistemele de administrare se mai poate efectua:

- *Curățenia și dezinfecția sistemelor de adăpare,*

⁶ Expresia "stomac gol" poate fi folosită doar în cazul monogastricelor, în special carnivore, deoarece practic erbivorele și, mai ales, rumegătoarele nu pot avea stomacul gol (decât în cazuri speciale, dietă foarte severă și prelungită).

- Dezinfectia echipamentelor, boxelor, vehiculelor,
- Dezodorizarea și dezinfectia prin fum și vapori,
- Tratamentul și dezinfectia apelor potabile,
- Reglarea pH-ului apei, cel mai adesea cu acizii organici (acetic, peracetic, citric, formic, propionic, lactic)

Factorii care pot influența calitatea tratamentelor în apă

Calitatea apei de băut are o influență esențială în calitatea creșterii animalelor, datorită faptului că aceasta poate deveni sursă de răspândirea agenților patogeni sau poluanți, cu consecințe dramatice.

De asemenea eficacitatea tratamentelor și vaccinurilor administrate în apa de băut poate fi serios afectată, calitatea apei influențând direct corectitudinea operațiilor și întreținerea corespunzătoare, de durată a echipamentelor.

Cele mai importante caracteristici ale unei ape corespunzătoare adăpatului animalelor, conform normelor UE actuale sunt:

a. Duritatea

O apă poate fi considerată **dură** când valoarea acesteia măsurată în grade de duritate ($^{\circ}\text{TH}$), depășește valoarea de **20** ($1^{\circ}\text{TH} = 4 \text{ mg de calciu/l de apă}$). În mod similar o apă este considerată **moale** când valoarea acesteia măsurată în grade de duritate este sub valoarea de **10** $^{\circ}\text{TH}$ (**similar cu apa de ploaie**) și când ea devine acidă și va coroda adăpătorile. În concluzie duritatea acceptată este cea cuprinsă între **10 și 30** $^{\circ}\text{TH}$.

b. pH-ul apei

Un pH-ul acceptabil al apei de băut este cuprins între **6 și 8,5**, în funcție de acești parametri limitanți, medicamentele vor putea sau nu administrate prin apa de băut. Alături de condițiile tehnice legate de calitatea apei se impune să amintim că unele aspecte legate de solubilitatea medicamentelor care pot determina eșecul terapeutic.

La rândul lor, medicamentele au și ele caracter acid sau bazic acest fapt asigurându-le solubilitatea în apa de băut.

Astfel, medicamentele acide vor fi mult mai solubile în apa alcalină, iar medicamentele bazice vor fi mult mai solubile în apa acidă.

De aceea este bine să se țină cont și de aceste aspecte considerate esențiale (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.3.

Solubilitatea și clasificarea principalelor medicamente după pH

Acizi slabi	Alcali slabi
Ampicilină	Colistină (bază tare)
Amoxicilină	Eritromicină
Quinolone	Neomicină
Flumequină	Spiramicină
Sulfadimerazină	Trimetoprim
Sulfadimethoxină	Macrolide (în general)
Sulfadiazină	Oxitetracilină
Vitamină C	Bromhexin
Aspirină	Tiamulină

a. Fierul

Cantitatea acceptabilă de fier în apa de băut nu trebuie să depășească cantitatea de **0,1 – 0,2mg / litrul de apă**. În cazul apei de băut destinate animalelor această limită poate fi de **1 mg/litru**.

d. Materii în suspensie și organice

Acestea trebuie să fie oprite prin filtrele de 60 și 80 micrometri (200 mesh). Materiile organice admise nu trebuie să depășească valori mai mari de **5 mg/l O₂**.

e. Nitrații (NO₃)

Valoarea admisă a nitraților în apa potabilă nu trebuie să depășească valori mai mari de **50 mg/litru**.

f. Nitriții (NO₂)

Nitriții sunt admiși în apa de băut în cantități care să nu depășească valori mai mari de **0,1 mg / litru**

g. Amoniu (NH₄)

Cantitatea maximă de amoniu admisă în apa de băut nu trebuie să depășească **0.5 mg/litru**

h. Clorurile (Cl)

Cantitatea de cloruri admisă în apa potabilă nu trebuie să aibă valori mai mari de **200 mg/litru**. Administrarea medicamentelor înainte de furajare asigură absorbția mai bună și mai rapidă, principiul de operare a aparatului de dozat medicamente în fiind redat în figura 4.4.

Dacă fermele dispun de sisteme centralizate de adăpare corectă, fără pierderi, se poate asigura dozarea unor oligoelemente, vitamine, chimioterapice, antibiotice, antiparazitare etc.

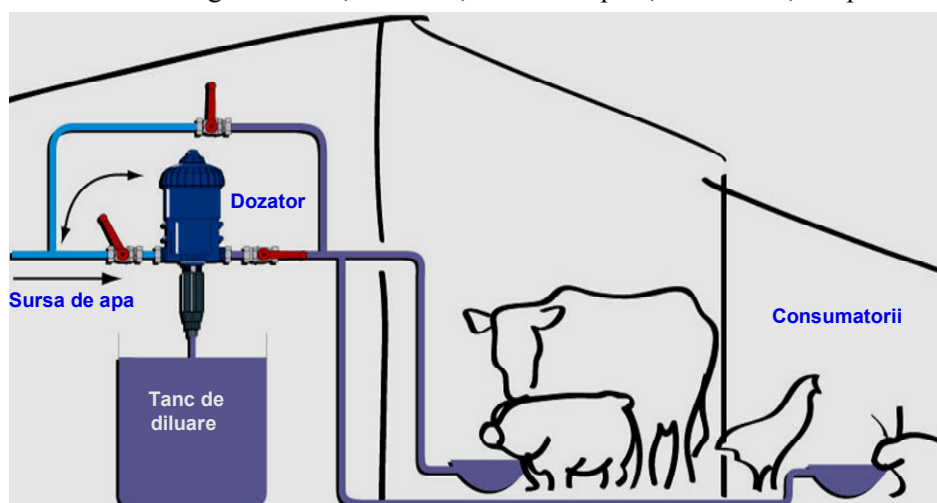


Figura 4.4. Schematizarea principiului administrărilor în apa de băut

(Sursa: Dosatron®)

Ajustajul concentrațiilor este într-o gamă foarte largă de la 1% la 10% putând asigura practic toată gama de dozări, volumele diluate putând fi de la 10 litri / 24 ore până la 10.000 litri/24 de ore, în funcție de tipul dozatorului și presiunea apei (de la 0,1 la 10 bari)(Fig.. 4.5.) și etapele operațiunii.



Fig. 4.5. Tipuri de dozatoare de medicamente din gama Dosatron®

1. Prepararea soluției mamă în apă la 20-30°C). Ordinea este: pulberea medicamentoasă se introduce în apă water și nu invers!
2. Atunci când este necesară creșterea solubilității se vor folosi solvenți care să îmbunătățească diluarea medicamentelor (în funcție de tipul medicamentului și pH-ul apei se va folosi un agent cu caracter acid fie unul alcalin) sau se poate mări rata de dozare pentru o cantitate mai mare de soluție mamă.
3. Duritatea apei are de asemenea un efect asupra solubilității și/sau precipitării medicamentelor. În aceste situații se va folosi un agent de fixare a cationilor de calciu și magneziu.
4. Tancul de amestecare va fi obligatoriu din material plastic și mixerul de amestecare a soluției medicamentoase va avea paletele din plastic;
5. După amestecare înaintea începerii medicației se va aștepta 30 – 45 de minute.
6. Pentru pornirea medicației se va deschide linia dozatorului și se va închide alimentarea cu apă.
7. Se va deschide valva de încărcare a dozatorului pentru a umple teava dozatorului. După umplerea completă se închide această valvă și se pornește medicația.
8. După terminarea medicației, se spală sub presiune tancul de amestecare și și liniile de adăpare prin injectarea apei curate prin dozator timp de 24 de ore.
9. După această perioadă se va închide circuitul direct al dozatorului și se va deschide linia principală de apă potabilă.

Dezavantaje

Dezavantajul major al acestei metode este dozarea imperfectă, mai ales în cazul loturilor mari de animale în cazul nerespectării etapelor.

Dacă medicamentele sunt iritante doar pentru mucoasa digestivă și nu sunt iritante pentru cea intestinală, ele pot fi administrate în forme acoperite cu pelicule gastro - rezistente, care vor dezagrega doar în intestin (evitând astfel incompatibilitățile fiziologice de inactivare). Medicamentele cu gust neplăcut se vor prepara sub formă de capsule gelatinoase sau se vor administra cu sonda destinată acestui scop.

Vaccinarea în apa de băut

Cel mai adesea administrarea vaccinurilor în apa de băut se face în cazul păsărilor. Bolile care pot fi combătute cu această metodă sunt: Gumboro, Newcastle, bronșita infecțioasă, rinotraheita infecțioasă, encefalomielite aviară și anemia infecțioasă aviară.

Principiul vaccinării în apa de băut este foarte asemănător cu cel al administrării medicamentelor (Fig. 4.6.).

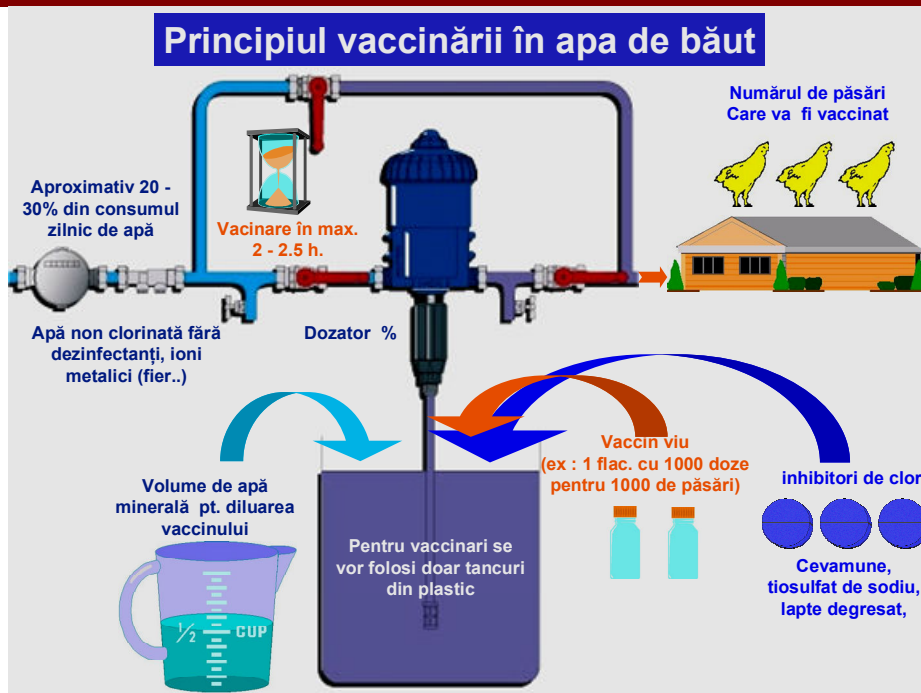


Figura 4.6. Principiul vaccinării în apa de băut
(Sursa: Dosatron®)

Constantele de care trebuie să se țină cont la vaccinarea păsărilor sunt legate câteva considerente tehnice:

- administrarea vaccinului diluat trebuie făcută în 2 – 2,5 ore pentru a se evita inactivarea sa.
- estimarea cât mai corectă a consumului zilnic de apă, sau preluarea datelor de consum din tabele (Tabelul 4.4).

Tabelul 4.4.

Estimarea consumurilor de apă la păsări

(Sursa: Ceva Sante Animale, 2005)

Pui de carne: 1000 capete		
Vârsta	Cantitate minimă 24°C	Cantitate maximă 35°C
14 zile	15 l	25 l
21 zile	21 l	35 l
28 zile	28 l	40 l
Găini ouătoare: 1000 capete		
Vârsta	Cantitate minimă 24°C	Cantitate maximă 35°C
21 zile	10 l	20 l
28 zile	12 l	25 l
8 – 18 săpt.	25 l	35 l
> 30	40 l	60 l

Etaple vaccinării în apa de băut:

I. Pre-operațiuni vaccinale

- apa de băut nu se va clorina și/sau acidifia cu 24-48 de ore înainte de vaccinare, în cazul rețelei de apă proprii,
- în cazul folosirii apei din rețeaua orașului se vor monta filtre de carbon pentru eliminarea clorului din apă,

- dezinfectia liniilor de adăpare se va face cu două – trei zile înaintea vaccinării. Pentru dezinfectii se recomandă folosirea acizilor organici (ex. acidul citric) care pot fi consumați de către păsări.

- după dezinfectia liniilor, acestea se vor spăla din abundență cu apă pentru a elimina în totalitate toți compușii ce ar putea duce la inactivarea vaccinurilor (clor, dezinfectante, antibiotice, anticoccidieni) folosindu-se doar ustensile și tanc de diluare din plastic,

- pH-ul recomandat al apei este 5,5 – 7,5,

- înainte de vaccinare cu una – două ore (în funcție de temperatură) se va efectua dieta hidrică a păsărilor, pentru a le înseta.

II. Prepararea soluției mamă

- vaccinul se va dilua în apă demineralizată în care se va adăuga un inhibitor de clor pentru a proteja vaccinul, ca de exemplu: Cevamune (1 tabletă la 100 litri apă de băut), tiosulfat de sodiu (16 mg la 1 litru apă de băut), lapte degresat (2 litri la 100 apă de băut) sau lapte praf degresat.

- se vor deschide flacoanele de vaccin și cu ajutorul unei seringi vaccinul va fi reconstituit după care tranferat în tancul de mixaj din material plastic,

- se va amorsa pompa de dozare prin deschiderea robinetului de admisie

III. Vaccinarea propriu-zisă

- vaccinarea se efectua în cel mai răcoros moment al zilei, recomandabil dimineața, durata manoperei fiind între 1,5-2,5 ore.

- verificați dacă soluția vaccinală ajunge la păsări (apa cu vaccin va fi ușor colorată datorită inhibitorilor de clor),

- după efectuarea vaccinării se va face adăparea cu apă non – clorinată pentru a fi consumate și ultimele urme de vaccin, pentru a evita orice risc de interferare,

- spălați sub presiune aparatul de dozaj,

- clorinarea apei poate fi începută la 12-24 de ore după dozaj.

Cauzele tehnice care pot duce la eșecul vaccinărilor la animale

Acestea sunt multiple eficacitatea vaccinărilor fiind foarte dependentă de factorii legați de vaccin (care nu fac obiectul prezentei lucrări) și de cunoașterea unor factori elementari de tehnică, cum ar fi:

- *dezinfectarea seringilor duce la denaturarea vaccinului,*
- *alegerea căii greșite de administrare,*
- *alegerea proastă a momentului (ex. amânarea intervalului între doze),*
- *expunerea animalelor la infecții în timpul vaccinărilor,*
- *lipsa sau slaba omogenizare a vaccinurilor în apă,*
- *proasta conservare (la temperaturi prea mici sau mari, ex. menținerea sub 4°C a vaccinurilor vii va duce la inactivarea lor),*
- *preexistența infecțiilor în efectivele vaccinate, datorită lipsei examinării clinice temeinice a acestora înainte de administrări,*
- *boli concurente,*
- *starea de gestație,*
- *starea de stress și malnutriție,*
- *titrul înalt al anticorpilor maternali la animalele prea tinere,*
- *atenuarea excesivă a vaccinurilor,*
- *alegerea unor tulpini vaccinale greșite,*
- *vârsta înaintată,*

- *terapia medicamentoasă contaminantă.*

2. Gargarismele (*lat. gargarein*)

Sunt administrări la temperatura corpului efectuate cu soluții antiseptice cu concentrații mici neiritante, netoxice.

La **animalele mari** se folosesc irigatoare, la care se adaptează tuburi cu canule din materiale plastice ușor încurbate cu multe orificii laterale care vor răspândi lichidul cât mai dispersat cu scop dezodorizant, pentru evacuarea depozitelor alimentare, în vederea intervențiilor pe dinți sau în cazul antisepsiei mucoaselor.

La **animalele mici** se vor folosi *perele din cauciuc* cu ajutorul cărora se vor proiecta jeturi de soluție medicamentoasă.

La **pisici, iepuri și păsări** se pot folosi seringi cu care se vor face aspersiuni.

Materiale necesare: irigator (animale mari), pară de cauciuc, seringă de capacitate mare cu alonjă (animale mici) și soluții antiseptice în concentrații mici 0,5-1‰ (apă oxigenată, permanganat de potasiu, rivanol).

Tehnica de administrare

Animalul va fi conționat în picioare cu capul menținut în jos, pentru a nu fi obligat să înghită din lichidul antiseptic.

Canula se introduce în gură pe la comisura buzelor, se dirijează către tăblia molarilor, apoi între limbă și molari, explorând sistematic toate spațiile.

La nevoie spălăturile se pot face și fără canule, cu ajutorul irigatoarelor sau perelor de cauciuc, dar vor fi mai laborioase.

Administrările se vor face introducând vârful furtunului irigatorului, alonjei sau parei de cauciuc pe la comisurile buzelor, în regiunea barelor, jetul de soluție spălând cavitatea bucală.

Pentru a evita trecerea involuntară a lichidului spre pulmon (prin orificiul glotic) nu se vor executa irigații orientate peste linia mediană a cavității orale.

3. Breuvajele (*fr. bruvage = băutură*)

Constau din amestecarea medicamentelor cu apă până la obținerea unei suspensii sau soluții a căror concentrație să nu fie iritantă pentru mucoasele digestive. Medicamentele lichide administrate sub această formă pot fi: soluții, emulsii sau suspensii.

Materiale necesare: sticle cu gât lung și gros înfășurate în tifon, butelii din cauciuc sau material plastic.

Tehnica de administrare

La cabaline, breuvajul se folosește mai rar, recomandându-se administrarea cu sonda. Un ajutor va izola animalul cu un paravan sau la un colț pentru a nu fi lovit cu picioarele, iar capetele se trec peste o bară sau conovăț și se ridică ușor capul pentru ca lichidul să se scurgă spre faringe evitând calea traheo - pulmonară.

Limba animalului nu trebuie ținută cu mâna, pentru a nu stânjeni actul deglutiției. Unii cai nu înghit lichidul introdus în cavitatea bucală, ci îl țin în gură. Lovind ușor crupa animalului sau în zona urechii sau a nasului pentru a-i distra atenția, înghițirea se va petrece fără dificultăți.

Bovinele se conționează prin fixarea coarnelor și prinderea septului nazal (cu mucarnița), ridicând bine capul.

Se deschide gura și se introduce sticla în regiunea barelor, astfel ca deschiderea ei să apese bolta palatină, se lasă să se scurgă lichidul, având grijă să nu înecăm animalul. Nu se recomandă introducerea sticlei adânc în gură, deoarece îngreunează mișcările limbii și mușchilor faringieni producând spasmul.

Pentru a declanșa *efectul gutierei esofagiene*, la rumegătoare, se folosesc soluții călduțe de bicarbonat de sodiu 3-5%, lapte, ser fiziologic sau o soluția salină ușor hipertona. În acest fel, lichidul se va scurge direct în foios sau în cheag evitând sacul reticulo-ruminal.

Administrarea pe nări a băturilor medicamentoase este total contraindicată.

O variantă modernă și comodă a breuvajului este administrarea cu pistolul dozator (en. *drencher*). Această modalitate de administrare este foarte practică în cazul efectivelor mari de animale, mai ales în operațiunile de dehelmintizare.

La **ovine** și **caprine**, breuvajul se administrează folosind sticle de dimensiuni mai mici sau pentru tratamentele în masă se pot utiliza dozatoare.

la **câini**, administrările se fac sub formă de poțiune (administrare cu lingurița, seringă sau sticluța), animalele vor fi ținute între genunchi, li se va ridica ușor capul fără a-l ține prea extins și forțat, apoi se toarnă ușor lichidul pe la comisura buzelor, botul câinelui fiind legat mai slab pentru a permite mișcarea în voie a limbii.

Dacă animalele strâng puternic maxilarele, se va introduce între dinți o bucată de lemn cu care se vor îndepărta ușor maxilarele, pentru a ajuta scurgerea lichidului.

La **pisică** procedeul este foarte greoi și nu se recomandă.

Păsările pot fi obligate să înghită băături medicamentoase cu ajutorul unei seringi, cele două valve ale ciocului se vor deschide trăgând de creastă și bărbițe, fie folosind deschizătorul de cioc.

La **suine** datorită pericolului mare de bronhopneumonie *ab ingestis* nu se aplică. Fiind administrări forțate, gustul, în cazul breuvajelor, nu are importanță prea mare, dar pot prezenta importanță acțiunea asupra musculaturii esofagiene și faringiene care poate determina spasm și blocarea deglutiției (ex. cazul astringentelor și iritantelor).

Administrările cu sonda

Aceste administrări sunt folosite, atât la animale mari, cât și la cele mici și este indicată pentru administrările de substanțe medicamentoase cu potențial iritant și a celor cu gust sau miros neplăcut. Această metodă de administrare este mai comodă și mult mai precisă.

Materiale necesare: speculum bucal, sondă buco-esofagiană (pentru bovine, ovine, caprine, carnivore), sondă naso-esofagiană (bovine, cabaline), sondă ingluviaală (păsări).

Toate sondele sunt confecționate din cauciuc având o flexibilitate diferită, în funcție de model. Sondele buco-esofagiene (pentru bovine) pot avea armătură metalică.

Tehnica de administrare

Bovine. După contenționarea animalului și aplicarea speculumului bucal, operatorul va introduce sonda al cărei capăt a fost lubrifiat în prealabil cu ulei de parafină sau cu apă și săpun (vaselina sau axungia au în general un efect nefavorabil asupra cauciucului).

Sondele au dimensiunile de 2 - 2,5 m / 2 - 5 cm diametru.

Introducerea sondei se face de preferință printr-un căluș de lemn având un orificiu median, pentru a nu fi distrusă prin masticare sau direct până la baza limbii (care va fi lăsată liberă). Se va determina deglutiția capătului sondei, care, după înghițire, se va împinge încet până în cavitatea stomacală. Prin ascultație (zgomotele amintesc eructația) și miros se poate stabili poziționarea sondei (ex. din rumen, se vor putea simți mirosurile specifice de metan și acizi grași volatili și se va putea vedea chiar și conținut ruminal).

Administrarea medicamentelor se va face prin intermediul unei pâlnii atașate la capătul liber a sondei, după care se va scoate tracționând lent de ea. În cazul administrării unor substanțe iritante, înainte de a extrage sonda din esofag, se vor lăsa să se scurgă la exterior eventualele urme de lichid rămase. Această măsură previne pericolul de a provoca edemul glotei.

La **bovine**, se mai poate folosi și sondarea naso-esofagiană (această metodă este mult mai rară).

Rumegătoare mici. Administrarea se face identic, dar cu ajutorul unor sonde potrivit calibrate pentru talia mai mică a animalelor.

La **carnivore** în general, administrările cu sonda sunt mai dificile, recurgându-se la această metodă doar în cazuri de absolută nevoie. Sondele sunt de 1,50 m / 0,5-0,5 cm diametru. După conținție, botul se va deschide cu ajutorul unui speculum fie, mai simplu, cu ajutorul a două feșe de tifon în spatele caninilor, sau cu deschizătorul de gură.

În cazul **pisicii**, pentru a nu zgâria, se va introduce într-un sac sau se va lega în dreptul gâtului. Sonda (1m/1-1,5 cm) se va introduce în stomac tractând ușor de cardia, ascultând la capătul liber zgomotele specifice motricității stomacale.

Sondele naso-esofagiene pentru cabaline au dimensiuni de 1,80m / 1,5cm diametru. După conținție, sonda (făcută colac) se va ține în mâna dreaptă. Se va introduce degetul median și indexul de la mâna stângă în nara animalului blocând diverticulul nazal (*nara falsă*), după care se va introduce sonda în prealabil lubrifiată.

Introducerea sondei se va face încet, aceasta fiind dirijată de jos cu ajutorul degetului index (pentru a evita pătrunderea în volutele etmoidale și pentru a preveni hemoragiile masive care se pot provoca).

Sonda ajunsă în faringe va fi "ajutată" să fie deglutită de către animal prin mișcări de împingere ușoară, neforțată. Dacă deglutiția nu se produce, sonda se va mișca ușor "înainte-înapoi", încercând declanșarea reflexului. Prima mișcare de deglutiție a animalului indică prezența sondei în esofag, confirmată și prin controlarea jgheabului jugular lângă farinx.

Poziția capului va fi "strânsă" către dreapta, apoi se va ridica în sus (după trecerea sondei în esofag) și se va vizualiza jgheabul jugular. Pentru a avea convingerea fermă că sonda este în esofag se poate insufla aer prin capătul liber al sondei. În cazul în care ea se găsește în esofag va apare vizibilă trecerea undei de aer prin jgheabul jugular. Pătrunderea sondei în esofag se poate observa și după modul cum avansează sonda în jgheab (fapt destul de dificil de observat la caii aparținând raselor grele). Sonda se mai poate depista și prin palparea esofagului. Pătrunderea nedorită în trahee declanșează de obicei reflexul de tuse, iar la capătul liber al sondei se poate asculta respirația animalului (a nu se confunda cu emisia de gaze din stomac), care se va accelera la strângerea nării libere a animalului. De asemenea, pătrunderea greșită în trahee va fi urmată de unele semne clinice: întinderea capului, clipiri dese, proeminarea pleoapei a treia.

Dacă sonda nu a pătruns în esofag, ea se va retrage în faringe, de unde se va încerca din nou deglutirea ei. Când s-a ajuns sigur în esofag, sonda se va introduce mai departe până la cardia, care va fi depășită de către stomac (în funcție de nevoile impuse de tratament). Prin turnarea medicamentului, care va declanșa deschiderea reflexă a cardiei. Retragerea sondei naso-esofagiene se va face în aceiași timpi și cu aceleași precauții ca la bovine.

Suine. Această modalitate nu este recomandată, deoarece animalul este neliniștit și guiță, din această cauză existând pericolul ca medicamentele să se scurgă către căile respiratorii și să provoace bronhopneumonie medicamentoasă. Conținționarea porcului se va face cu un laț (care se va trece înapoia caninilor). Sonda naso-esofagiană va fi introdusă încet înspre faringe, pentru a fi deglutită (în momentele când animalul nu guiță, altfel ea va fi dirijată către căile respiratorii).

Uneori se poate întâmpla ca să se producă contracția spastică a orificiului esofagian. În această situație se așteaptă reluarea deglutiției sau se masează încet regiunea faringo-laringiană. Administrarea medicamentelor se va face numai după ce ne-am convins că sonda este în esofag.

Păsări. Sondele ingluviale (40-50 cm/5-6 mm) sunt prevăzute cu un cap metalic și vor fi introduse cu ușurință după deschiderea ciocului, prin faringe în esofag și mai apoi în *ingluvium* (gușă). Pătrunderea se verifică prin perceperea zgomotelor scurte ale motricității gușii și prin mirosul specific. Administrarea se face atașând la capătul sondei o seringă conținând medicamentele. Cantitățile de soluții medicamentoase care se vor administra sub formă de breuvaje sunt în funcție de specia animalului, în general până la:

- *la animale mari* 1 litru,
- *la animale mijlocii* 200-500 ml,
- *la animale mici* 100-200 ml.

După și înainte de sterilizare sondele se spală, după care se vor steriliza prin fierbere timp de 20-30 minute.

Sondele din material plastic se dezinfectează în soluții calde. La temperaturi scăzute ele se întăresc mult, fiind recomandat ca ele să se încălzească înainte de întrebuințare în apă fierbinte. Când se transportă, sondele unse sau siliconate, se vor face colac și se vor înveli în hârtie. Păstrarea lor se face la loc răcoros.

4. Badijonările cavității bucale (*Pensulațiile*)

Se fac cu un tampon de vată înfășurat pe un băț sau cu ajutorul unei pense îmbibate în soluții antiseptice și dezinfectante (ex. albastru de metilen).

Dacă leziunile care sunt tratate sunt limitate, se poate recurge la badijonări sau pensulații. Acestea se recomandă a fi precedate de spălături bucale evacuante. Badijonările pot provoca mici leziuni ale mucoaselor, urmate de mici hemoragii capilare, care antrenează înlăturarea medicamentelor. Când pensulațiile se fac cu lichide aderente, (în care se adaugă glicerină sau siropuri) atunci badijonările mai sunt denumite și colutorii.

5. Administrarea electuariilor și pastelor medicamentoase orale

Acestea sunt specifice medicinei veterinare. Ele sunt administrate oral în tratamentele locale (în stomatite, gingivite, glosite, faringite), dar și în tratamentele generale cu preparate antiparazitare, antiinfecțioase etc. De obicei, aceste formulări au gust dulce, plăcut animalelor corectând cu succes gustul, adesea neplăcut, al medicamentelor încorporate. Administrările se fac în special la suine și cabaline (unde alte administrări orale sunt mai dificile), mai rar la alte specii.

Tehnica de administrare

Suine. Electuarul se administrează prin introducerea cu ajutorul unei patele de lemn sau plastic a medicamentului pe bolta palatină.

Bovine, cabaline. Se administrează prin aplicarea: pe torul limbii și pe bolta palatină a electuariului (Fig. 4.7.).



Fig. 4.7. Tehnica administrării pastelor electuarii

6. Administrarea condiționărilor solide

Administrarea bolurilor

Acestea se administrează pentru a fi înghițite fără a fi mestecate și se recomandă pentru substanțele medicamentoase care au gust și miros neplăcut (antiparazitare, chimioterapice) sau pentru magneții ruminali.

Fiind forme medicamentoase de dimensiuni mari, bolurile se administrează numai la bovine și cabaline.

Materiale necesare: aruncătorul de boluri.

Tehnica de administrare

După contenția și deschiderea gurii animalului, limba se va trage afară către comisura gurii și cu aruncătorul de boluri (sau cu ajutorul unui băț ascuțit la un capăt) se va introduce bolul (printr-o mișcare rapidă), depunându-l în fundul cavității bucale, la baza limbii, ceea ce va provoca reflexul de deglutiție. Se va da drumul limbii pentru a ușura deglutiția.

Administrarea pilulelor

Se va face la: **rumegătoare mici, suine, carnivore și păsări**, operațiunea fiind destul de frecventă în medicina veterinară. Ele pot fi înglobate în hrană sau în bucățile de carne (spre a fi deglutite de animalele lacome care înghit hrana fără masticăție), sau, mai sigur, se mai poate face prin depunerea pilulelor la baza limbii cu ajutorul unor pense lungi sau a mâinii.

La **rumegătoarele mici**, pentru administrări se mai pot folosi tuburi din material plastic, bambus sau din lemn, care se vor introduce profund în cavitatea bucală. Pilulele introduse prin lumenul acestor tuburi vor fi deglutite odată cu scoaterea tuburilor.

Administrarea comprimatelor și capsulelor

Se face cu ușurință cu ajutorul penselor (fig. 4.8.).



Fig. 4.8. Pensă pentru administrat comprimate sau pilule și dispozitiv de secționat comprimate

Uneori este necesar ca limba să fie trasă puțin înainte și, după ce s-a depus la baza ei forma medicamentoasă, prin retragerea ei, aceasta va fi deglutită rapid.

Administrarea furajelor medicamentate

Pulberile medicamentoase se pot administra presărate pe alimente (dacă sunt lipsite de gust sau acesta este acceptat de animale) și se poate folosi doar dacă starea fiziologică a animalului permite consumul furajelor. Dacă apetitul animalului este capricios sau absent, alimentele medicamentate rămân, cel mai adesea, neconsumate. Furajele medicamentate pot fi administrate în acțiunile de dehelmintizare, vitaminizare, antistres (oligoelemente, calciu) etc. sau, în scop preventiv, la animale sănătoase, în efort prelungit, reproducție, în scop estetic (oligoelemente, vitamine, factori de creștere etc.).

La **animalele de talie mare** se pot folosi uruieli și chiar grăunțe de cereale umezite.

La **suine, carnivore și păsări** se preferă furajul concentrat cât mai mărunțit moale, procedeul acesta de administrare pretându-se foarte bine la acțiunile de masă, la loturi mari de animale (dacă dozarea nu necesită limite stricte cantitative). În asemenea situații se va calcula, de la început, un plus de 5% de substanță activă, iar dozele calculate vor fi considerate doze medii. Pentru a mări siguranța dozării, loturile mari se pot subîmpărți în altele mai mici (5-10 capete).

4.2.2.2. Administrările rectale (*per rectum*)

Administrarea pe cale rectală constituie o alternativă la administrarea pe cale orală atunci când, din anumite motive (vomă incoercibilă, lipsa vigilității) aceasta nu se poate efectua, sau când administrarea pe cale rectală urmărește obținerea unui efect local.

Calea rectală nu este o cale sigură pentru simplul motiv că animalele nu pot fi oprite să defeca. Pentru a opri defecarea se va face în prealabil golirea rectului (manual, clisme). La alegerea căii rectale se va avea în vedere faptul că substanțele iritante, prin acțiunea lor secundară asupra receptorilor prezenți în mucoasa rectală, provoacă declanșarea reflexă a contracției musculaturii netede, deci defecarea, care va duce la eliminarea medicamentelor administrate (chiar dacă rectul a fost golit). Efectul poate fi înlăturat prin încorporarea substanțelor active în mucilagii.

Prin mucoasa intestinului gros se absorb resturi de medicamente care nu au fost absorbite în intestinul subțire și substanțele cu moleculă mică. Cloralhidratul, de exemplu, se administrează adesea sub formă de clisme, ca narcotic la cal, sau ca antidot în intoxicațiile cu stricnină la câine. Fiind iritant se înglobează în mucilagii și se administrează la temperatura

corpului. Dozele folosite sunt cu 30-40% mai mari decât cele uzuale, deoarece absorbția rectală este mai redusă și mai întârziată. O excepție o constituie *iepurele*, la care absorbția este mai bună la nivelul rectului, în comparație cu intestinul subțire (și în acest caz dozele se vor micșora cu 25-50%).

1. Clismele (*clistirele*)

Sunt preparate lichide care se introduc în ampula rectală prin intermediul unei canule rectale pusă în legătură cu un irigator sau un rezervor din plastic.

Preparatele administrate pot fi soluții, suspensii, soluții extractive, pe această cale administrându-se purgative, clisme nutritive, substanțe radioopace etc., volumul de lichid fiind foarte variabil, în funcție de talia animalelor.

Administrarea clismelor pe calea rectală este utilizată în toate cazurile când nu se pot efectua administrări pe cale orală (leziuni bucale, obstrucții esofagiene, disfagii, stări de șoc, leziuni locale, evitarea ficatului etc.).

Materiale necesare: irigatoare, pere de cauciuc, canule lubrificate, pâlnii, găleți, săpun de potasiu, decoct de semințe de in etc.).

Tehnica de lucru

După conțenția animalelor, se va evacua conținutul rectal. Prin orificiul anal se va introduce capătul liber al irigatorului, animalul fiind poziționat cu trenul posterior mai sus.

Dacă animalul încearcă să expulzeze lichidul introdus, prin apăsarea cozii sau cu o lovitură ușoară pe crupă se va încerca distragerea atenției animalului. După felul soluției introduse, clismele sunt de trei tipuri:

Clisme alimentare (nutritive)

Sunt indicate în situația când animalul nu se poate hrăni pe cale orală (leziuni faringiene, ale articulației temporo-maxilare, esofagiene etc.).

Prin acest tip de clisme se poate asigura absorbția la nivelul intestinului gros a unor constituenți nutritivi. Substanțele nutritive se vor introduce sub forme cât mai accesibile absorbției imediate. În acest scop se pot folosi: bulionul de carne, soluțiile glucozate, decocturile de bulion, gălbenușul de ou etc.

Un amestec foarte nutritiv și eficient este: în 2-3 litri soluție de clorură de sodiu (0,5%) se fierbe amidon (50g) sau semințe de in, făină de grâu, ovăz etc. Amestecul se lasă la răcit peste acesta adăugându-se 10 gălbenușuri de ou proaspete care se vor amesteca cu lichidul respectiv.

În locul gălbenușurilor se poate adăuga făină de carne (maxim 250g, care se vor fierbe înainte timp de 15-20 de minute).

Clismele nutritive se administrează în volume de 50-500 ml, în funcție de talia animalului. Pentru a nu fi evacuată, se poate adăuga alcool benzilic sau tinctură de opiu (pentru a se evita contracțiile intestinale- clisme de retenție).

Clismele evacuante

Se practică cu scopul de a goli rectul de materiile fecale remanente, în cazul unor constipații, înaintea executării unor clisme medicamentoase, a unor operații, a expulzărilor transrectale sau în situația electro-ejaculării la berbeci.

În acest scop se poate folosi apa la care se adaugă săpun, mucilagii de in, bicarbonat de sodiu, soluții saline, uleiuri de ricin, floarea soarelui etc. Medicamentul va avea 20-30°C sau temperatura corpului.

Aceste clisme conțin substanțe emoliente (ulei de glicerină) și principii purgative (sulfat de sodiu, sulfat de magneziu etc.) dispersate într-un volum mare de apă. Componenta favorizează, de obicei, atragerea apei în ampula rectală, ceea ce va provoca lichefierea și evacuarea materiilor fecale. Efectul de curățire al clismelor este asociat cu o acțiune laxativă ușoară. Se folosesc săruri minerale sau zaharuri în concentrație hipertonică. Adaosul substanțelor tensioactive va determina o acțiune mai pronunțată în înmuiere și va crește peristaltismul.

O clismă evacuatoare simplă se poate prepara din săpun moale, 25-50g, și apă la 500-1.000 ml.

Ca vehicule pentru astfel de clisme se pot folosi mucilagurile de amidon sau de carboximetilceluloză sodică.

Cantitățile de apă care se pot introduce în rect sunt în funcție de talia animalului:

la animale <i>mari</i>	- 2-5l litri,
la animale <i>mijlocii</i>	- 1-2 litri,
la animale <i>mici</i>	- 0,5-1 litru.

În scop *derivativ* și *excitant* al S.N.V. se pot administra clisme evacuante (călduțe la 30-40°C).

Clismele medicamentoase se folosesc în scop *general* sau *local* pentru tratarea unor afecțiuni ale rectului. Clismele de acest tip produc o acțiune emolientă antiflogistică a mucoasei rectale.

Pe această cale se administrează cloralhidrat, anestezice, antihelmintice etc. avantajul fiind contactul mult mai intim cu mucoasa rectală.

Clismele sunt administrări care necesită un anumit timp pentru absorbția soluției, și de aceea, reclamă temperatura corpului pentru a nu produce contracții peristaltice care ar putea antrena evacuarea substanței medicamentoase. Pe cât posibil, se vor evita administrări de substanțe iritante, iar când acestea nu se pot evita, substanțele vor fi înglobate în mucilagii.

Cantitățile de soluții medicamentoase folosite în aceste scopuri sunt:

la animale <i>mari</i>	1-2 litri,
la animale <i>mijlocii</i>	100-500 ml,
la animale <i>mici</i>	10-50 ml.

În boli febrile se pot folosi *clismele cu apă rece* (sub 10°C) în cantități de:

5-6 litri la -	<i>animale mari,</i>
1-2 litri la -	<i>animale mijlocii,</i>
200-500 ml la	<i>animale mici.</i>

Clismele anestezice

Se fac cu diferite substanțe din această grupă (de obicei, cu anestezină).

2. Administrarea supozitoarelor

Acestea au la bază ca excipienți untul de cacao și sunt utilizate frecventă la animalele de companie. Introducerea supozitoarelor se face prin împingere cu degetul protejat. Se va avea grijă ca supozitorul să nu fie eliminat înainte de absorbție. În acest scop anusul va fi presat cu mâna sau coada animalului.

Supozitoarele cele mai uzuale pentru tratamentele generale sunt pe bază de sulfamide, antibiotice, analgezice, antipiretice, pentru tratamentele locale ale rectului fiind utilizate cele care conțin anestezină etc.

2. Aplicarea unguentelor rectale

Se aplică rar pe mucoasa rectală și, de obicei, au rol calmant, emolient sau anestezic.

3. Aplicarea rectotampoanelor

Sunt tampoane de vată de forma supozitoarelor fixate pe tije flexibile de polietilenă care la bază sunt inserate într-un fel de discuri care permit administrarea la nivelul anusului (fără ca resorbția să aibă loc în ampula rectală).

Straturile interioare sunt impregnate cu substanță activă iar la exterior se găsește un strat de alginat de sodiu (sau altă macromoleculă solubilă).

Tamponul se folosește prin înmuiere în apă, când stratul de acoperire se înmoaie. Tamponul se introduce în rect 30 de minute până la două ore, timp în care substanța activă este cedată.

Pe această cale se pot administra antiseptice, antiinflamatoare acțiunea vizată fiind cea locală.

4.2.3. Căile externe (*parenterale*)

4.2.3.1. Absorbția în mucoasele respiratorii

Mucoasele căilor respiratorii sunt caracterizate prin suprafețe mari care asigură absorbția în condiții perfecte, dar, datorită provocării reflexe a tusei, utilizarea acestei mucoase este mult restrânsă (numai pentru administrarea narcoticelor).

Mucoasa nazală are capacitate absorbantă excelentă, dar este foarte sensibilă, din această cauză în terapeutică veterinară este foarte puțin folosită.

Mucoasele traheo-bronhică și alveolară sunt foarte bune absorbante, capabile să înglobeze particule fine solide, care ajung prin intermediul limfei în limfonoduli unde sunt reținute.

Suprafața mucoasei alveolare, deși are un mare potențial absorbant, practic este puțin utilizată, datorită riscului crescut de a fi iritată, cu urmări grave asupra circulației și respirației.

În medicina veterinară, unele medicamente se administrează pe cale respiratorie, fiind vizată activitatea lor locală asupra căilor respiratorii și nu cea generală asupra organismului (de exemplu: fumigațiile, aerosolii și inhalațiile de antiseptice în cazul bronșitelor sau, în trecut, în dictiocauloza pulmonară).

Aerosolii pătrund cu aerul inspirat și au proprietatea de a ricoșa pe suprafața căilor respiratorii, pătrunzând până la alveolele pulmonare. Cam 30-35% din substanța activă aderă pe suprafața mucoasei căilor respiratorii posterioare și pătrunde în alveole unde acționează, restul fiind expirată, deci pierdută. Substanțele medicamentoase care străbat mucoasele respiratorii evită în majoritatea lor bariera hepatică, de aceea, efectul lor este mai rapid și de scurtă durată. Absorbția la acest nivel se produce foarte rapid.

Pe această cale se administrează la animale substanțe active sub formă gazoasă, lichidă, rar particule solide foarte fine. Absorbția se poate produce la nivelul căilor respiratorii sau în alveolele pulmonare.

Avantaj

Mucoasa respiratorie prezintă avantajul unei suprafețe mari de absorbție, cu vascularizație bogată și contact nemijlocit al capilarelor sanguine cu epiteliul alveolar.

Dezavantaj

#

Este sensibilitatea deosebită a mucoasei respiratorii, declanșarea efectului reflex de tuse și, mai rar, în cazul concentrațiilor iritante, sincopa respiratorie.

Pe această cale se administrează substanțe gazoase cum ar fi oxigenul, bioxidul de carbon sau amestecul CO₂ (5%) și O₂ (95%), cunoscut sub numele de *carbogen*.

Bioxidul de carbon este stimulatorul fiziologic al centrului respirator. Inhalat în concentrație de 5% din aerul atmosferic va crește frecvența și amplitudinea mișcărilor respiratorii.

Narcoticele gazoase (protoxidul de azot, ciclopropanul) sunt folosite mai rar în medicina veterinară. Ele se administrează cu ajutorul măștilor de anestezie, în circuit închis sau semi-închis.

Unele substanțe gazoase folosite în dezinfecții (ex: aldehida formică) sau ca antiparazitare externe (preparatele pe bază de sulf) pot fi inhalate accidental de către animale, concentrațiile mari fiind toxice.

Medicamentele volatile sunt administrate în mare parte pe cale respiratorie. În narcoză sunt folosite curent o serie de substanțe, cum ar fi: cloroformul, eterul, clorura de etil, halotanul.

Numeroase uleiuri volatile cum ar fi eucaliptolul, gomenolul, se aplică local sub formă de picături în mucoasa nazală (*erine*) sau se administrează sub formă de inhalații sau fumigații.

4.2.3.2. Tehnica administrărilor pe cale respiratorie

1. Spălăturile nazale

Se efectuează cu scop terapeutic local.

Materiale necesare: tub de cauciuc special (instilator), cateter nazal, seringi, ser fiziologic, bicarbonat, acid acetic sol. 1% etc.

Tehnica de administrare

Capătul liber al instilatorului se prelungeste cu un tub de cauciuc anexat la vasul cu lichid antiseptic.

Ridicând și coborând vasul se va regla presiunea lichidului și viteza trecerii lui prin cavitatea nazală. Introducerea cateterului se face prin împingerea atentă și ușoară către cavitățile nazale.

2. Administrarea aerosolilor

Este un procedeu utilizat pentru administrarea unor substanțe medicamentoase sub formă de aerosoli.

Aerosolii sunt suspensii în aer ale unor particule microscopice (1-2μm) lichide sau solide cu acțiune locală sau generală, având capacitatea de a pătrunde în sânge.

Aerosolii sunt particule mici lichide sau solide suspendate în aer și administrate pe cale respiratorie.

Profunzimea de pătrundere a aerosolilor în interiorul aparatului respirator depinde de mărimea particulelor.

Astfel:

- *cele peste 30μm rămân în cavitatea nazală, faringe sau laringe,*
- *între 20-30μm în trahee,*
- *10-20μm în bronhii,*
- *35μm în bronhiole,*
- *sub 3μm pătrund alveolele pulmonare.*

Dimensiunea optimă pentru penetrarea în alveolele pulmonare a particulelor este de **1-3 μ m**.

Particulele mai mari nu pot pătrunde, iar cele sub 1 μ m sunt prea ușoare și se vor elimina prin expirație.

Administrările se pot face cu ajutorul aparatelor de aerosolizare. Sub formă de aerosoli se pot administra antibiotice, chimioterapice, uleiuri volatile, antiseptice etc.

Absorbția prin epiteliul alveolelor pulmonare este influențată, pe lângă mărimea particulelor, de gradul de liposolubilitate, starea de ionizare și presiunea parțială din amestecul gazos.

În general, absorbția este rapidă, substanțele ajung în circulația generală și se realizează concentrații mari în cordul stâng și vasele coronariene.

Aerosolizarea are **dezavantajul** că necesită aparatură specială, dar are avantajul mării diversități de substanțe ce se pot administra (antiseptice, sulfamide, antibiotice, chimioterapice, tranchilizante, vaccinuri etc.). Rezultatele aerosolizărilor depind de: gradul de dispersie, cantitatea aerosolilor care acționează în unitatea de timp.

Se consideră că numai 30-35% din substanțele medicamentoase inspirate sunt fixate la nivelul epiteliului traheo-alveolar, cantitatea rămasă fiind eliminată și, deci, pierdută pentru organism. Totuși, concentrațiile realizate sunt suficient de mari pentru a fi eficiente în tratamentele locale ale unor afecțiuni respiratorii.

3. Inhalațiile

Sunt administrări de medicamente în stare gazoasă prin intermediul aerului aspirat. Inhalațiile se subîmpart în:

Inhalațiile (reci) utilizează substanțe medicamentoase care la temperatura camerei sunt volatile și pot fi inspirate ca atare.

În această categorie intră toate narcoticele volatile și lichide (eterul, cloroformul, halotanul, precum și unele uleiuri volatile).

Materiale necesare: mască sau cornet, pânză, vată, substanțe volatile.

Tehnica de administrare

Inhalarea narcoticelor volatile se poate face prin simpla aplicare a narcoticelor la nivelul cavității nazale, ale unor tampoane îmbibate în substanță anestezică sau prin intermediul unor măști de anestezie cu circuit deschis, semiînchis sau închis. Odată cu inspirația, animalul va inhala și vaporii de medicament (care prin mucoasă, vor fi absorbiți în sânge, producând efecte generale).

- **inhalațiile calde** - sunt administrări de vapori proveniți din soluții medicamentoase care au luat forma gazoasă datorită încălzirii.

Aceste inhalații se subîmpart în:

- **inhalații umede**, care se realizează cu ajutorul vaporilor de apă prin care se antrenează și medicamente volatile.

Material necesar: sac sau boxă special.

Tehnica de lucru

unul din capetele sacului se va adapta la botul animalului, legându-se cu un șiret. La extremitatea opusă, sacul poate fi complet deschis și se va adapta o găleată sau va fi închis (având orificii pentru scurgerea rapidă a apei). În cazul când se utilizează găleata, în ea se va introduce floare de fân peste care s-a turnat apă la clocot până când s-a îmbibat bine.

Peste fân, se toarnă substanța medicamentoasă volatilă cu rol antiseptic, calmant sau excitant (eucaliptol, mentol, gomenol, creolină, ichtiol, ulei de terebentină etc.), în cantități mici (3-5 ml), care vor fi antrenate imediat prin intermediul vaporilor de apă. În soluție se recomandă introducerea de puțină clorură de sodiu. Dacă animalul devine neliniștit, sacul trebuie scos de pe bot.

O metodă mai simplă folosește sacul închis la un capăt. În această parte, se va așeza floarea de fân peste care se va turna apă clocotită. Se lasă să se scurgă excesul de lichid și peste floarea de fân astfel pregătită se va adăuga substanța volatilă. În cazul animalelor de talie mică peste vasul cu apă clocotită în care s-a introdus medicamentul se așează un con de carton. Vaporii medicamentoși vor fi antrenați prin con spre nările animalului.

- **inhalații uscate (*fumigațiile*)** se realizează turnând medicamentul direct pe o placă încinsă (metal, piatră, țiglă, cărămidă).

Vaporii degajați vor fi inhalați de către animal. În general, capul animalelor se acoperă cu o pătură. Durata inhalațiilor este de aproximativ 10-30 minute și se va avea grijă ca animalul să primească aer suficient, necesar respirației.

4. Badijonările și tamponările

Se folosesc pentru tratamentul unor plăgi sau ulcere limitate ale mucoasei nazale. Se recomandă ca badijonările să fie precedate de spălături de curățire sau evacuante. Ele se execută în același mod ca în cazul mucoasei bucale.

În caz de epistaxis, în cavitatea nazală se pot lăsa tamponane de vată îmbibate cu substanțe hemostatice (ex. sol. de antipirină 20%, alaun 2-3%, apă oxigenată etc.).

Tehnica de administrare

Se face un tampon de vată care se acoperă cu tifon și care se fixează la capătul unui bețișor sau într-o pensă.

Tamponul se va îmbiba în soluții medicamentoase și se va aplica în cavitatea nazală (ex. badijonările anesteziante cu cocaină).

5. Irigațiile nazale

Se fac cu scopul de decongestiona mucoasa sau antiseptic; ele se execută similar cu cele bucale.

Materiale necesare: irigator, pară de cauciuc.

Tehnică de administrare

După conțința cu capul animalului ținut aplecat, se vor aplica soluții astringente sau hemostatice în hemoragiile nazale. Medicamentul sub formă de soluție se dirijează în nări și cavitățile nazale, având grijă ca să se mențină capul animalului în jos, pentru ca lichidul să nu fie tras în trahee.

6. Instilațiile nazale (*erinele*)

Sunt utilizate la animale mici și mijlocii; se realizează cu ajutorul picurătorului (de tipul celor folosite pentru colire, cu suzetă de cauciuc).

Tehnica de administrare

Animalele se vor întoarce în decubit dorsal și li se va aplica în fiecare orificiu nazal cantitatea dorită de soluție.

Erinele sunt utilizate în inflamațiile mucoasei nazale (rinite) sau în sinuzite (parazitare, infecțioase, *a frigoire* etc.). Substanțele și preparatele cele mai utilizate sunt: gomenolul, mentolul, protargolul, fedrocaina sau Rinofug, Rinosept, vitamina A etc.

7. Insuflațiile de pulberi

Constau în proiectarea pulberilor medicamentoase foarte fine prin intermediul unui aparat de suflat, pară de cauciuc, cornet sau tub în fiecare nară. Aerul va antrena particulele de substanță. Calea aceasta se practică, mai ales, în scopul expulzării unor corpi străini (prin provocarea strănutului sau prin excitarea mucoasei în contact cu pulberile).

8. Pulverizațiile

Constau în proiectarea lichidelor medicamentoase pe suprafața mucoasei sub formă de particule foarte fine dispersate în jet.

Materiale necesare: pulverizator bi sau trifazic.

Tehnica de administrare

Pulverizatorul încărcat cu soluția medicamentoasă (de obicei astringente, antiseptice, hemostatice, antiparazitare) transformă soluțiile într-o ceață fină care va fi proiectată intranasal sau chiar intratraheal. Particulele obținute astfel sunt mult mai mari decât mărimea aerosolilor.

9. Injecțiile intratraheale

Deși sunt clasificate în grupul "căilor artificiale" acest gen de administrare va fi amintit și aici, deoarece prin intermediul căii respiratorii se poate realiza depunerea de soluții medicamentoase, care prin declivitate va avansa mai profund în tractul respirator. Animalul va fi contenționat în decubit lateral în plan oblic, cu trenul anterior mai sus, decât cel posterior.

Tipul acesta de administrare se practică în cazul terapiei antiparazitare (pulmonare) la ovine, dar apariția de noi medicamente a restrâns mult aplicarea acestei metode. Pentru injecție, se va tunde lâna și se va face antisepsia locului în dreptul primelor inele traheale (spațiile 2-3 pe partea ventrală). Acul se va introduce perpendicular între spațiile reperate și, după verificarea acurateții elecției, se va injecta foarte încet o soluție Lügol diluată, încălzită la temperatura corpului. Injecțiile rapide, cu soluții reci atrag după sine accese violente de tuse. Tratamentul celui altă pulmon se va executa după 24 de ore, animalul fiind așezat în decubit lateral pe partea opusă.

Injecțiile intratraheale se mai pot folosi, mai rar, și în cazul introducerii unor soluții de antibiotice pe căile respiratorii. În cazul administrărilor intratraheale la animale de talie mare este necesară utilizarea cateterelor sterile de 70-80 cm, a unei seringi sterile de 50ml, ser fiziologic și trocar steril.

Tehnica de administrare

După contenția cu capul în extensie și dezinfecția pe o arie largă, se face puncția în sfertul mijlociu și se va introduce un trocar între inelele traheale. Prin acest trocar se va introduce cateterul steril.

Această tehnică este rar utilizată, cel mai adesea când se fac recoltări în scopul antibiogramelor.

4.2.3.3. Absorbția prin piele și mucoasele aparente

Absorbția cutanată

Pe lângă efectul superficial, absorbția se poate produce după aplicarea anumitor medicamente pe piele, cu toate că secreția sebacee și epitelul cheratinizat limitează penetrarea substanțelor liposolubile.

Administrarea locală. Terapia locală este caracterizată prin concentrație ridicată a farmaconului și care poate determina efectul terapeutic, doar la locul aplicării, în timp ce cantitatea de farmacon absorbită în organism este foarte redusă.

Posibilitatea de utilizare a modului de administrare locală nu se limitează doar la administrarea la nivelul pielii, ci este mult mai largă.

Inhalarea unui bronholitic, administrarea per os de cărbune medicinal pentru adsorbția unor toxice din intestin, aplicarea locală a chimioterpicilor în vaginitele infecțioase sau injectarea intraarticulară de glucocorticoizi sunt exemple de terapie locală în medicina veterinară.

Efectele sistemice (cu excepția câtorva produse antiparazitare) ale terapiei locale sunt de neglijat. Acest mod de administrare se caracterizează prin spectru terapeutic larg în comparație cu efectele sistemice, însă are și dezavantaje (ex: provocarea de reacții alergice la aplicarea substanțelor direct pe piele sau mucoase). Medicamentele pătrund greu prin piele fiind nevoite să străbată o dublă barieră formată dintr-un strat hidrolipidic și o barieră hidroelectrolitică, între care se găsește un gel protidic. Traversarea se face în mod diferit, în funcție de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor și solventul în care sunt înglobate, de grosimea pielii și bogăția în foliculi piloși.

Principalul mecanism de pasaj este *difuziunea pasivă*, dar pot interveni de asemenea *transportul activ* și *pinocitoza*.

Difuziunea pasivă a medicamentelor se poate realiza pe două căi principale: o *cale transepidermică* și o *cale transfoliculară*.

Calea transepidermică sau **transcelulară** este importantă prin suprafața sa mare. Ea presupune traversarea filmului lipidic de la suprafață și pătrunderea prin sau între celulele stratului cornos al epidermei.

Substanțele neionizate, cu un coeficient de partaj echilibrat, în jur de 1 și cu o moleculă mică traversează mai ușor calea transepidermică.

Pasajul este posibil și prin porii hidratați pentru substanțele cu greutate moleculară de 150-400 Da și diametrul aproximativ 4Å, prin fenomenul absorbției convective.

Calea transfoliculară sau **intercelulară** se realizează prin epiteliul foliculului pilos, glandele sebacee și canalele glandelor sudoripare.

Pătrunderea pe această cale este mai ușoară, dar suprafața de absorbție este mult mai mică în comparație cu cea transepidermică.

Traversarea se face prin difuziune pasivă. Substanțele liposolubile se dizolvă în sebum și pătrund în glandele sebacee sau prin pereții foliculilor piloși în partea vasculară a țesutului dermic.

Prin piele se absorb substanțe în stare gazoasă (ex: cloroform, eter, hidrogen sulfurat), substanțe ușor volatile sau sublimabile (ex: salicilatul de metil, creolina, guaiacolul, mercur), substanțe liposolubile (hexaclorciclohexan) și solvenții organici.

Fricționarea pielii sau masajul favorizează absorbția percutană prin înlăturarea stratului cornos și prin activarea circulației locale. Folosirea acidului salicilic ca agent cheratolitic permite pătrunderea mai ușoară a substanțelor în corion și apoi în rețeaua capilară.

Prin pielea intactă pot pătrunde o serie de medicamente, cum ar fi: derivații de acid salicilic, unii alcaloizi (ex: nicotina, stricnina), vitaminele liposolubile, hormonii sexuali, corticosteroizii, insecticidele organoclorurate și organofosforice.

Unguentele cu excipienți cu mare putere de penetrare, se absorb bine transcutanat acționând cât mai profund. Dimetilsulfoxidul (DMSO, dimetilformamida (DMFA) și dimetil-lactamidul (DMLA), de exemplu, favorizează penetrația prin efectul emolient și creșterea hidratării stratului cornos, cu distrugerea lui prin dizolvarea lipoproteinelor.

Aceste substanțe înlesnesc absorbția unor medicamente (chimioterapice, antibiotice) cu care se asociază.

Proprietățile fizico-chimice ale substanței active

Proprietățile termodinamice

Higuchi a fost primul care a exprimat matematic dependența substanței active de proprietățile termodinamice în realizarea procesului de penetrație, considerându-se că excipientul care conține substanța activă nu afectează pielea:

$$\frac{d_q}{d_t} = \frac{(P \times C) (Concentrația medicamentului) \times D \times A}{L}$$

în care:

- d_q / d_t = gradul de absorbție;
- $P \times C$ = coeficientul de distribuție a substanței active între vehicul și bariera pielii; concentrația medicamentului = concentrația în vehicul;
- D = difuziunea substanței active în faza de barieră;
- A = suprafața secțiunii transversale;
- L = grosimea fazei de barieră.

Conform acestei ecuații, gradul de pătrundere prin piele este determinat de coeficientul de distribuție efectivă și difuziunea în faza de barieră.

Factorul variabil al acestei constante este *coeficientul de distribuție efectivă*, deoarece difuziunea unei substanțe cu greutate moleculară și formă similară diferă foarte puțin.

O substanță poate penetra ușor prin membrane când coeficientul de distribuție este mic. Într-o structură complexă cum este pielea (unde membrana poate fi nepolară și lichidele țesutului receptor polare, o substanță a cărei coeficient de partaj între solvenți polari și nepolari este aproape 1,0 va avea cel mai mare grad de pătrundere) permeabilitatea este mai accentuată (dacă există o afinitate între o moleculă penetrantă și membrană) însă nu în așa măsură încât să nu reușească să o elibereze. De asemenea, se cunoaște că liposolubilitatea este un factor hotărâtor în absorbție, mai ales atunci când se asociază și cu proprietatea de hidrofilie. Pentru astfel de sisteme, gradul de absorbție percutanată va fi aproximativ constant numai în condiția unei activități termodinamice constante în vehicul. Astfel, unguentele care conțin suspensii micronizate vor avea același grad de pătrundere cu medicamentul solid numai dacă activitatea termodinamică a celor două forme este aceeași.

Mărimea moleculară a substanței active.

Gradul resorbției este influențat de mărimea moleculară a substanțelor active. Substanțele active cu greutate moleculară sub 20.000 Da sunt resorbite prin capilarele sanguine, iar cele cu greutate mai mare vor fi resorbite în vasele limfatice.

Efectul pH-ului. Gradul de absorbție a substanțelor active, fie că sunt acide sau bazice, este puternic influențat de pH-ul pielii⁷.

Astfel, histamina se absoarbe de 10 ori mai mult dacă este încorporată într-o bază de unguent tamponată la un pH de 7,5, comparativ cu o bază de unguent cu pH-ul 5,5.

Gradul de dispersie al substanțelor active încorporate în baza de unguent. Resorbția depinde foarte mult și de starea fizică în care se află substanța activă. Cel mai bine se resorb substanțele medicamentoase care sunt încorporate în baza de unguent sub formă de dispersie moleculară, dizolvate în solvenți sau emulsionate. Cristalele mari, aglomeratele încetinesc resorbția prin micșorarea suprafeței de contact, putând fi chiar iritante.

În tehnica farmaceutică cea mai recomandată mărime a particulelor solide este de 5-10μ pentru unguentele oftalmice, mărimea lor putând să crească până la maximum 200μ la restul unguentelor.

⁷ De exemplu activitatea locală maximă a benzocainei s-a stabilit a fi (măsurând pragul durerii) la un pH cuprins între 6,0 și 7,0. Eficiența descrește semnificativ în afara acestor limite. Alcaloză sistemică crește, de obicei, absorbția percutanată și gradul de excreție a diverselor substanțe active, în timp ce acidoza descrește gradul de absorbție percutanată.

Concentrația substanței active

Mărirea concentrației substanței active modifică resorbția medicamentului.

S-a constatat că, în cazul concentrațiilor între 1% și max. 10%, proporția resorbită nu crește, acest fenomen fiind explicat prin faptul că, în cazul pătrunderii în cutis, chiar și în concentrații mici, diferența între concentrația exterioară și cea interioară are o valoare așa de mare încât substanța pătrunde prin piele cu o viteză mărită (aceasta în cazul substanțelor insolubile în apă, deci hidrofobe). În cazul substanțelor hidrofile, resorbția va crește cu concentrația. Rolul concentrației substanței active asupra gradului său de absorbție dintr-un unguent reiese din relația lui Higuchi:

$$\frac{d_q}{d_t} = \frac{A \times D \times C_s}{2t}$$

în care:

- A** = concentrația medicamentului exprimată în unități/cm³;
 - C_s** = solubilitatea medicamentului în unități/cm³ în faza externă a unguentului;
 - D** = constanta de difuziune a medicamentului în faza exterioară;
 - d_q/d_t** = gradul de absorbție.
- Gradul de eliberare al medicamentelor din acest tip de preparate este în funcție de A, D și C_s.

Efectul bazei de unguent

Se pare că încă nu s-a stabilit preponderența uneia din cele două componente (substanță activă sau bază de unguent) în penetrație. Totuși, majoritatea cercetărilor înclină către bazele de unguent.

Bazele de unguent au rolul de a înlesni contactul dintre substanța activă și piele. În alegerea bazei de unguent se va lua în seamă: scopul terapeutic urmărit, tipul de piele, localizarea și stadiul afecțiunii, proprietățile fizico-chimice ale substanței active. Un bun excipient nu trebuie să influențeze procesele metabolice, secreția și respirația pielii.

Ideea terapeutică este de a trata "blând" o afecțiune de tip acut și mai "agresiv" pe cele cronice. În cazul animalelor unde stratul pilos este mai abundent, se va avea în vedere evitarea pansamentelor ocluzive.

Pentru *pieile de tip gras* (cu secreții sebacee bogate) lipogelurile, emulsiile A/U și pastele nu sunt bine tolerate datorită activității lor de împiedicare a secrețiilor. În mod contrar, la o *piele cu secreție sebacee redusă* se impune utilizarea unguentelor grase (A/U) și a lipogelurilor. Bazele de unguent joacă un rol important mai ales atunci când substanțele se află în concentrație mică:

- *hidrogelurile* nu se resorb prin piele, gliceridele se situează unde va mijlocul intervalului dintre resorbție și non-resorbție, în timp ce emulsiile favorizează acest proces.
- *emulgatorii A/U* pătrund prin piele datorită dizolvării parțiale în lipidele celulare epidermice, în acest fel ușurând pătrunderea medicamentelor în straturile profunde ale pielii.
- *emulgatorii U/A* emulsionează stratul lipidic din epiderm, macerează startul celulelor cheratinizate și creează premisele pătrunderii medicamentelor.

Schultzberger a făcut o clasificare a utilizării formelor farmaceutice în funcție de caracteristicile clinice ale dermatozelor:

- I. Dermatoze acute, inflamatorii, secretorii:** comprese umede, loțiuni, paste, linimente, emulsii, unguente emoliente, absorbante cu acțiune antiinflamatorie. Acestea permit trecerea secrețiilor, sunt ușor de aplicat, și sunt emoliente și răcoritoare.
- II. Dermatoze subacute sau cronice slab inflamate:** loțiuni, paste, unguente, creme, linimente, emulsii. Au activitate antiinflamatorie și emolientă.
- II. Afecțiuni uscate cu cruste groase:** unguente, paste, linimente, emulsii, loțiuni. Îndepărtează crustele, se pot aplica ușor și nu sunt iritante.
- III. Erupții generalizate:** loțiuni, linimente, emulsii, unguente. Se aplică ușor, calmează pielea.

Gradul de pătrundere transepidermică este diferit, nedepășind o treime din adâncimea stratului cornos, cel mai eficace pătrunzând: grăsimile animale, urmate de uleiurile vegetale.

Uleiurile minerale nu favorizează penetrația. *Emulsiile* tip A/U sunt mai puțin ocluzive decât vehiculele grase, pe când emulsiile tip U/A tind să inverseze (pe măsura evaporării fazei apoase), pe piele rămânând un strat onctuos.

Vehiculele grase și uleioase au cea mai mare capacitate ocluzivă, produc hidratare accentuată și favorizează acumularea transpirației.

Agenții umectanți reduc gradul de hidratare a stratului cornos.

Topicele se pot combina și cu alte formulări farmaceutice, transformându-se în sisteme bifazice sau trifazice în funcție de stadiul îmbolnăvirii.

Ordinea crescătoare a gradului de eliberare a substanței active din baza de unguent este: **hidrocarburi, grăsimi vegetale, grăsimi animale, emulsii A/U, emulsii U/A, baze hidrofile.**

Medicamentele la care absorbția percutanată este mai accentuată din baze grase sunt: acidul salicilic, oleatul de acetilcolină, aconitina, benzocaina, dezoxicorticosteronul, diiodfluoresceina, ezerina, hidrochinona, iodul, salicilatul de metil, morfina, nicotina, estrogenii, fenolul, fenolsulfoftaleina, pilocarpina, progesteronul, pirogalolul, rezorcina, sulfadiazina, sulfatiazolul, stricnina, testosteronul, vitaminele A,D și K.

O atenție deosebită trebuie să se acorde compatibilității fiziologice a excipienților cu pielea, indicele de acantoză.

În tabelul 4.5., medicamentele sunt clasificate în funcție de acest criteriu

Tabelul 4.5.

Clasificarea excipienților a.u.v. în funcție de factorul de acantoză
(Sinteză Cristina)

Neacantogene	Mediu acantogene	Puternic acantogene
uleiul de silicon, cetaceul, uleiul de susan, metilceluloza, alcool stearilic, alcool cetilic, parafina, glicerina, propilenglicol, stearina, lanolina hidratată (50%), ceara, PEG 400, 1500, 4000	vaselina, grăsimile animale	eucerina anhidridă și hidratată, vaselina galbenă, axungia, uleiul de măsline, uleiul de parafină, sorbitol (70%), acid undecilenic, unt de cacao 70%

Modificările histologice observate după aplicarea emulsiilor sunt strict limitate la zona tratată, în cazul emulsiilor U/A, dar mult mai intense în cazul emulsiilor A/U (care induc modificări la distanță ale epidermului datorită difuziunii profunde).

Studiile au arătat că *emulsiile* U/A au asupra glandelor sebacee capacități stimulante pe care emulsiile A/U nu le posedă, determinând creșterea activității seboreice reacționale.

În mod opus, *emulsiile* A/U sunt miscibile cu secrețiile grase și emulsionează cu cele apoase. Se va forma o peliculă lipidică de suprafață, artificială, care este capabilă să inhibe activitatea glandelor sebacee.

Utilizarea *agenților tensioactivi* în aplicații externe produce efecte secundare, fie prin ei înșiși, fie datorită potențării acțiunii toxice a substanțelor prezente.

Săpunurile și detergenții, datorită efectului degresant produc o degresare a pielii și dermatite. Săpunurile cu catene scurte sunt mai iritante decât cele cu catene lungi.

Substanțele cationice produc iritații la concentrații de peste 1%, iar cele anionice la concentrații cuprinse între 0,5 și 5%.

Toxicitatea descrește de la cationice, la anionice, cea mai mică toxicitate întâlnindu-se la substanțele neionice.

Substanțele *tensioactive ionice* și *neionice* sunt frecvent utilizate în prepararea unguentelor cu resorbție mărită. Mărirea gradului de resorbție se poate realiza (exceptând incompatibilitățile de complexare) prin reducerea tensiunii superficiale, umectarea pielii și solubilizarea substanțelor active.

Capacitatea de penetrare a unguentelor este strâns dependentă de natura substanței tensioactive.

Astfel, substanțele tensioactive anionice și cationice au o capacitate de penetrație mai mare comparativ cu agenții tensioactivi neionici.

Un grad de penetrare ridicat se poate realiza și prin activitatea sinergică a agenților umectanți, solvenților organici și solubilizanților (ex. polietilenglicolul în bază de unguent este un bun emolient, umectant, are proprietatea de a inhiba dezvoltarea microorganismelor, fiind în același timp și un bun solvent pentru substanțele active).

O importanță deosebită în ușurarea penetrației și resorbției cutanate o are utilizarea amestecurilor de emulgatori care oferă realizarea unor valori ale *balanței hidro-lipidice* (HLB = *Hydro Lipidic Balance*) a bazelor de unguent potrivite fiecărei substanțe active. Un rol important în resorbția substanței active îl are conținutul în apă al stratului cornos.

Excipienții anhidri grași accelerează hidratarea stratului cornos prin împiedicarea evaporării umidității pielii (efect ocluziv)(tabelul 4.5.).

Umectanții (sorbitolul, glicerina) produc efecte contrare, iar excipienții hidrofilii nu provoacă modificări în hidratarea stratului cornos.

Un unguent acoperit cu un pansament ocluziv va reține transpirația și va oferi o hidratare suplimentară.

Grosimea peliclei de unguent afectează direct hidratarea stratului cornos.

Umiditatea crescută favorizează absorbția transfoliculară (ex. aplicarea histaminei pe o piele acoperită ulterior a avut ca un efect prelungit, datorită evaporării împiedicate).

Probabil că proprietățile de transfer ale straturilor pielii sunt puternic influențate de prezența apei, deoarece ea este absorbită de proteinele pielii.

Cea mai mare creștere a gradului de penetrație prin umiditate a fost constatată la substanța cu cel mai mic coeficient de repartizare ulei – apă.

Tabelul 4.6.

Clasificarea formelor farmaceutice după: gradul de penetrare, acțiunea vehiculului și stadiul afecțiunii
(după Cristina,)

Forma farmaceutică și modul de aplicare	Gradul de acțiune în adâncime	Direcția curentului (fluxului)	Acțiunea Vehiculului	Stadiul de îmbolnăvire	
Pudră	↓	↑	Răcoritoare	Acut	
Compresă deschisă			Descongestionantă	↑	
Compresă umedă		Superficială			
Soluție		Din interior spre exterior	Antiinflamatoare	Subacut	
Emulsie U/A			↻	Congestionantă	↓
Suspensie-emulsie					
U/A(pastă emolientă)		Din exterior spre interior	↓	Penetrația crește inflamația	Cronic
Unguente hidrofile (emulsie U/A)					
Hidrogeluri					
Paste					
Unguente emulsificante A/U					
Lipogeluri					
Pansamente ocluzive					

Starea pielii

Dacă bariera epidermică prezintă discontinuități datorită traumatismelor de diferite origini (vezicule, eczeme, parazitoze cutanate, plăgi), toate substanțele active vor trece în derm (Tabelul 4.7.).

De aici rezultă importanța alegerii vehiculului în cazul unui strat cornos normal, deoarece deosebirea de pătrundere a substanțelor active datorită diferitelor vehicule sunt mai pronunțate (Schema 4.1., Tabelul 4.8.).

Pielea animalelor bătrâne sau aflate într-o stare de întreținere proastă vor determina rate ale absorbției semnificativ mai reduse, datorită modificărilor atrofice ale aparatului pilo-sebaceu.

Pansamentele ocluzive vor produce intensificări ale circulației cutanate, vasodilatări și creșterea temperaturii pielii care vor intensifica rata absorbției.

Resorbția prin piele a substanțelor hidrosolubile este favorizată de macerarea pielii, ca urmare a băilor de vapori sau cu apă caldă (când are loc o scădere a vâscozității sebumului, sebumul devenind miscibil cu unguentele).

Tabel 4.7.

Caracteristicile dermatozelor și indicațiile pentru selectarea formelor de aplicație topică (sinteză Cristina)

Ordinea alegerii formei de aplicare	Prima alegere	A doua alegere	A treia alegere	A patra alegere	A cincea Alegere
Dermatoze acute, inflamate, tumefiate, cu o culoare roșie, cu vezicule sau supurate	Pansamente umede Avantaje: Antiinflamator, permite pasajul secrețiilor Dezavantaje: dificultate la aplicare	Loțiuni Avantaje: permit trecerea unei cantități mici de secreții; protectoare, calmante Dezavantaje: uneori sunt incomfortabile, usucă, nu sunt așa de antiinflamatoare ca pansamentele umede	Paste Avantaje: permit trecerea unei cantități mici de secreții; protectoare, calmante Dezavantaje: mai puțin permeabile, mai puțin răcoritoare, trebuie să fie aplicate cu pansamente	Emulsii Avantaje: ușor de aplicat, protectoare, calmante Dezavantaje: pot fi uneori prea ocluzive și produc încălzirea zonei, prea grase și neaspectoase	Lipogeluri și unguente emulsii (mai ales tipul U/A creme absorbante) Avantaje: răcoritoare, îndepărtează scuamele și crustele Dezavantaje: ca și la emulsii, fără a fi atât de grase
Dermatoze subacute și cronice, mai puțin inflamate	Loțiuni Avantaje: antiinflamatoare, ușor de aplicat, permit pasajul unei anumite cantități de secreție și exudat Dezavantaje: usucă zona, nu sunt penetrante	Lipogeluri și creme Avantaje: înmoaie zona, lubrifiant, îndepărtează scuamele și resturile, penetrante, active Dezavantaje: când sunt prea groase pot fi grase, necesită pansamente, nu sunt răcoritoare	Paste Avantaje: antiinflamatoare, calmante, permit pasajul secrețiilor, au o anumită penetrare când sunt aplicate prin pansamente Dezavantaje: mai greu de aplicat, necesită uneori pansamente nepenetrante	Emulsii Avantaje: ca și la unguente dar sunt mai puțin penetrante Dezavantaje: ca și la unguente, dar uneori mai practice în condiții generalizate deoarece nu necesită pansamente	
Dermatoze uscate, îngroșate, solzoase, de profunzime	Unguente în general și lipogeluri Avantaje: îndepărtează scuamele și crustele, sunt penetrante, active, pot încorpora numeroase medicamente active Dezavantaje: ca și cele menționate anterior	Paste Avantaje: ca și la unguente dar în măsură mai mică; mai puțin impermeabile decât unguentele și mai răcoritoare decât acestea Dezavantaje: Nu sunt atât de penetrante, înmoaie mai puțin locul	Emulsii Avantaje: ușor de aplicat, destul de penetrante, pot conține cheratolitice, medicamente, agenți contra paraziților Dezavantaje: ca cele menționate mai sus	Loțiuni Avantaje: ușor de aplicat, pot conține cheratolitice, medicamente, agenți antiparazitari Dezavantaje: acțiune superficială, nu au o eficiență atât de mare pentru îndepărtarea scuamelor	
Erupții de toate tipurile, generalizate sau întinse foarte mult	Loțiuni Avantaje: ușor de aplicat, curăță, foarte bune pentru condițiile acute și subacute Dezavantaje: pot forma sedimente pe zonele care supurează; pot usca zona prea mult; pot să nu aibă acțiune suficient de penetrantă și calmantă.	Emulsii Avantaje: ușor de aplicat Dezavantaje: nu pot fi folosite în cazurile ambulatorii, prea grase, pot produce uscarea zonei și nu sunt atât de răcoritoare	Lipogeluri Avantaje: calmante, penetrante, înmoaie zona Dezavantaje: greu de aplicat, grase, pot fi iritante sau pot produce o penetrare prea mare, nu sunt așa de răcoritoare; necesită timp pentru aplicarea pansamentelor		

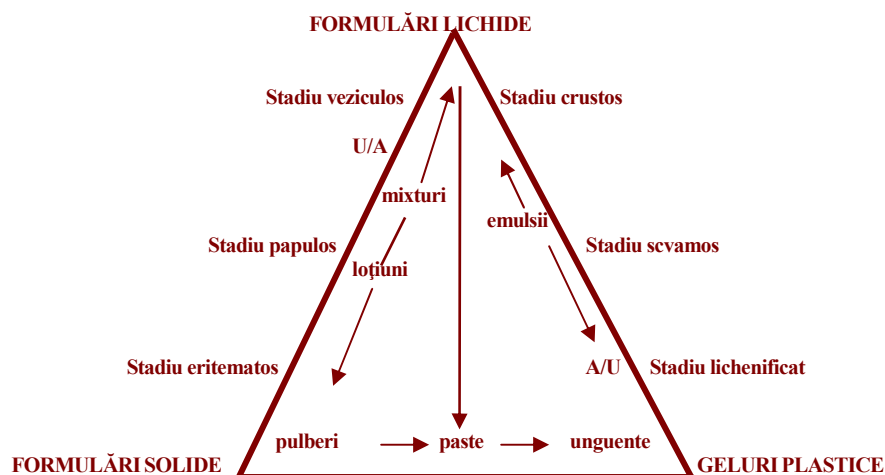
Tabelul 4.8.

Caracteristicile preparatelor dermatologice
(sinteză Cristina)

	Denumirea	Proprietăți farmacologice	Penetrația	Conservare	Interacțiunea excipientului cu medicamentul	Lavabilitate	Afinitate
I	Baze de hidrocarburi (vaselină-siliconi)	Protective, de acoperire, macerante	Nulă	Optimă	Practic nulă	Nu	Lipofilă
	Baze de corpi grași (esteri ai acizilor grași cu glicerină, uleiuri vegetale, lanolină)	Protective, emoliente, hidratante	Redusă	Satisfăcătoare	Modeste	Nu	Lipofilă
	Hidrodispersabile (cu ajutorul tensioactivilor)	Protective, emoliente, hidratante	Semnificativă	Bună	Redusă	Da	Lipofilă
II	Emulsii U/A	Moderat emoliente, hidratante	Semnificativă	Satisfăcătoare	Modestă	Da	Lipofilă
	Emulsii A/U	Moderat emoliente, hidratante	Semnificativă	Nu este bună	Modestă	Da, dar dificil	Lipofilă
	Emulsii (în general) U/A	Răcoritoare, ușor emoliente	Moderată	Nu este bună	Modestă	Da	Hidrofilă
III	Pe bază uleioasă	Protectoare, emoliente, moderat hidratante	Nulă sau redusă	Bună	Redusă sau nulă	Nu	Lipofilă
	Pe bază hidro-glicero-alcoolică	Stimulante, uneori deshidratante	Nulă	Optimă	Semnificativă	Da	Hidrofilă
	Hidrosolubile (alginați, celuloză, carbopol, alcool polivinilic + apă)	Moderat protectoare, acoperire	Nulă	Nu este bună	Semnificativă	Da	Hidrofilă
IV	Geluri	Moderat protectoare și acoperire	Nulă	Nu este bună	Semnificativă	Da	Hidrofilă
	Unguente	Acoperire, protectoare, hidratante	Nulă	Bună	Redusă sau nulă	În general nu	Lipofilă

Schema 4.1.

Schema de utilizare corectă în tratamentul extern a preparatelor formate din sisteme bi- sau trifazice
(după Cristina,)



Mucoasa cutanată ca posibilități de absorbție, este diferită în funcție de starea mucoasei și de starea fizică a medicamentelor. Medicamentele în stare gazoasă (vapori) se absorb rapid, cele în stare lichidă, nevolatile și insolubile în lipide, nu se absorb, iar medicamentele în stare solidă, hidrosolubile nu sunt absorbite nici chiar atunci când sunt amestecate cu sebumul sau transpirația.

Particulele mici care sunt înglobate accidental în acinii glandulari vor fi eliminate odată cu secreția glandulară. Practic, pielea nu este considerată ca și cale de administrare pentru medicamente cu acțiune generală.

Absorbția conjunctivală (*palpebrală și globulară*)

Mucoasa conjunctivală este o mucoasă permeabilă pentru substanțele medicamentoase utilizată pentru aplicații locale, în special antiseptice, chimioterapice, antibiotice, anestezice și modificatoare ale pupilei (miotice, midriatice). Este o mucoasă permeabilă dar pentru a nu afecta corneea, trebuie să fie respectat pH-ul 8, considerat de majoritatea autorilor ca pH-ul optim. Administrările se fac sub formă de colire. Soluțiile trebuie să fie neutre și izotone.

Unguentele sau alte forme oftalmice permit de asemenea resorbția substanțelor active. În cazul tratamentelor oftalmologice locale, pentru menținerea efectului constant există formulări care au capacitatea de a se comporta ca o dublă membrană care conține și eliberează treptat o anumită substanță în sacul conjunctival. Ambele formulări amintite mai sus sunt noutăți și sunt categorisite drept “*sisteme terapeutice*” (ex: Nitrat-Pflaster®, Scopolamin-Pflaster® sau administrarea de pilocarpină în cazul glaucomului sub forma preparatului *Ocusert*®, la om și câine, care eliberează 0,02 sau 0,04 mg pilocarpină pe oră timp de 7 zile).

Este important de reținut că, pentru obținerea unui efect optim, plasturii trebuie aplicați în anumite zone de elecție.

Supradozarea unor colire care conțin alcaloizi (ezerină, pilocarpină, atropină), la speciile mici, pot duce la fenomene generale toxice, uneori chiar letale. Activitatea medicamentelor începe în momentul când acestea au ajuns în contact cu receptorii extra și intracelulari.

Absorbția mucoaselor genito - urinare

Mucoasa vezicii urinare - intactă nu va absorbi medicamentele, absorbția fiind crescută în cazul mucoaselor lezionate (ex. medicația cistitei hemoragice bovine).

Mucoasa vaginală - este slab permisivă pentru medicamente, ea crescând într-o mică măsură după eliminarea mucusului, dar poate fi traversată de unele substanțe liposolubile.

Mucoasa uterină mai ales în perioada puerperiumului sau când este lezionată, absoarbe bine dar nu este de dorit (deoarece se urmărește doar tratamentul local și persistența cât mai mare a concentrației inițiale în uter). În *puerperium*, uterul absoarbe destul de bine o serie de chimioterapice, antibiotice sau alte substanțe aplicate cu scop local.

Prostaglandinele F_{2α} (*Lutalyse*, *Enzaprost*) se pot administra intrauterin, unde acționează chiar și la doze foarte mici.

La mucoasele genito-urinare se execută tratamente în funcție de segmentul interesat și de sexul animalului.

La *mascul* este vizată mucoasa prepuțială și uretrală, iar la *femelă* mucoasa uretrală, vaginală și uterină.

La nivelul mucoasei uretrale, se realizează prin soluții medicamentoase, unguente și bujiuri.

4.2.3.4. Tehnica administrărilor pe cale cutanată și a mucoaselor

Căile naturale sunt reprezentate de suprafețele care în mod natural înlesnesc absorbția substanțelor în interiorul organismului, adică:

- *căi naturale interne*: calea orală și calea rectală (căile enterale);
- *căi naturale externe*: pielea intactă; mucoasele: conjunctivală, nazală, bucală, anală, rectală, vaginală, cervicală și uterină; sinusul galactofor și calea respiratorie;

Principii de bază în aplicarea topică a medicamentelor

În medicina veterinară, aplicațiile topice ale agenților medicamentoși sunt o alternativă comodă la rutele tradiționale de administrare ale medicamentelor.

Principalele avantaje ale aplicării topice sunt:

- reducerea fazelor metabolizării în ficat;
- invazivitatea redusă;
- evitarea rutei gastrice, care va reduce potențialul de degradare a medicamentului și iritația gastrică, și
- creșterea încrederii proprietarilor în privința medicației.

Aceste avantaje vor sta la baza creșterii numărului produselor medicamentoase înregistrate și comercializate pentru practica veterinară curentă, deși din informațiile disponibile în domeniul pătrunderii percutanate a medicamentelor și a vehiculelor în care sunt înglobate, informațiile legate de specificitate sunt încă sărace, mai ales dacă se au în vedere particularitățile morfo funcționale ale pielii diferitelor specii de animale la care veterinarul intervine. Fiecare preparat medicamentos destinat aplicării topice ar trebui să fie realizat în funcție de particularitățile speciei căreia i se adresează.

Preparatele neînsoțite de prescripții de utilizare, care se vând „la solicitarea proprietarului”, ar trebui să fie cât mai reduse, iar cele împrumutate din dermatologia umană ar trebui să aibă informații privind penetrarea drogului (sau a vehiculului) prin pielea animalului la care se întrebuițează. Din motivele expuse, credem că este necesară o prezentare succintă a structurii tegumentului la câteva mamifere de interes economic, care fac obiectul practicii veterinare.

Structura învelișului cutanat

Pielea, denumită și sistem tegumentar, este un ansamblu morfofuncțional heterogen conexas, compus din mai multe suborgane. Științele biomedicale au întotdeauna nevoie de modele animale pentru obținerea informațiilor necesare în dermatologia umană, cu toate că, pe lângă structurile de bază există diferențe remarcabile (Fig. 4.9.).

Pielea tuturor animalelor permite organismului să trăiască într-un mediu specific, de care îl separă și, în același timp, îl leagă păstrându-i homeostazia. Deci, pielea separă și unește incomplet, dar eficient, ansamblul organic (spațiul ontologic) de factorii ecologici (spațiul ecologic).

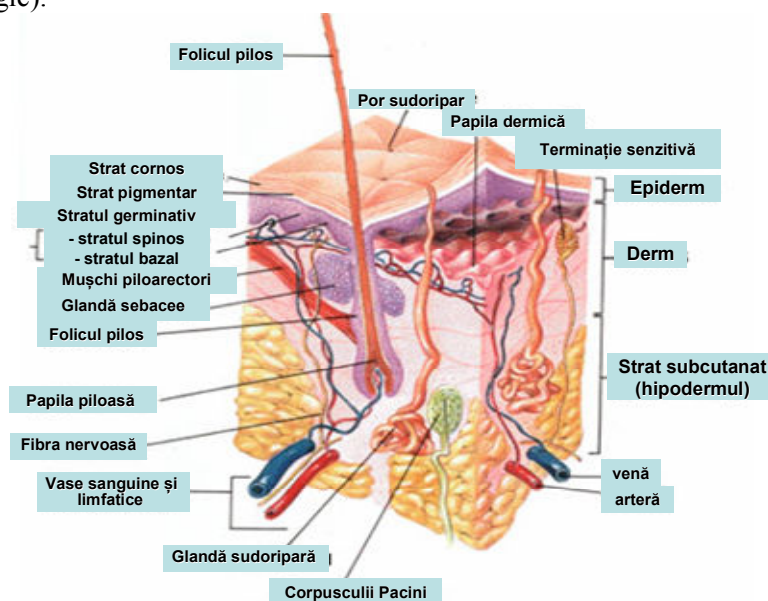


Fig. 4.9. Structura detaliată a pielii
(Sursa: <http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Skin.jpg>)

Pielea este organul cel mai întins (10% din masa corporală) și mai versatil al corpului. Gama produselor și modificărilor cutanate la reptile, păsări și mamifere este foarte mare, dar, totuși, limitată în funcție de optimizarea relației individ - mediu. Adaptările animalelor la diverse medii de viață se păstrează între anumite limite, sistemul tegumentar fiind solicitat printre primele.

Structurile care alcătuiesc pielea, de la exterior spre interior, sunt: *epidermul*, *dermul* și *hipodermul*.

Epidermul

Viața unui animal se desfășoară în interiorul unui înveliș epidermic, „cea mai importantă parte a pielii.

Ca primă barieră între individ și mediu, epidermul a suferit schimbări adaptative mai intense decât orice altă parte a pielii, mai ales la animalele cu un înveliș pilos mai sărac; chiar la același individ grosimea epidermului variază de la o regiune corporală la alta.

Investigațiile asupra pielii umane au relevat ca principala rezistență la pătrunderea medicamentelor este dată de stratul cornos al epidermului.

Epidermul este un epiteliu stratificat squamos, aflat într-o continuă reînnoire. Prin activitatea mitotică din stratul bazal sunt generate noi celule iar, la suprafață, celule moarte, solzoase sunt exfoliate.

La cele mai multe specii, epidermul este alcătuit din straturile:

- **bazal**,
- **spinos**,
- **granulos și**
- **cornos**.

Stratul lucidum, descris la om, nu este regăsit la animale decât în *Planum nasale* de la bovine și în pernițele digitale de la câine.

Celulele epidermului pot fi clasificate ca fiind cheratinocite și necheratinocite, acestea din urmă cuprinzând melanocite, celule Langerhans (celule dendritice: prezentatoare de antigene) și celule Merkel (găsite în stratul bazal și având funcția de receptori senzitiv).

Stratul bazal sau germinativ este alcătuit la **cal, câine, pisică și iepure** din celule columnare așezate pe o membrană bazală. Fiecare celulă se divide în două una rămânând în continuare în stratul bazal, iar cealaltă diferențindu-se prin împregnare cu cheratohialină, se îndreaptă spre suprafața epidermului, constituind, pe rând, straturile suprajacente, ultimul, cel cornos, exfoliindu-se în permanență. În mod normal, există un echilibru între producerea de noi celule în stratul bazal și moartea celulelor și exfolierea lor la suprafața epidermului.

Există o heterogenitate morfofuncțională printre cheratinocitele bazale, unele servind, în primul rând, la ancorarea epidermului la derm (prin semidesmozoni) și altele servind ca proliferante și reparatoare (celulele stem). Între ele, cheratinocitele sunt legate prin desmozomi.

Stratul spinos poate avea până la 20 de rânduri celulare, în zonele glabre (*Planum nasale*) și până la trei rânduri (axile, regiunile inghinale).

Indiferent de numărul straturilor, forma celulelor spinoase evoluează spre apalitzare, cu cât se apropie de stratul granulos.

Stratul granulos este constituit din celule de formă rombică, pline cu granule de cheratohialină.

La **cal**, celulele sunt fuziforme, iar la **pisică**, în pernițele metacarpale se pot observa 4-8 rânduri de celule granulare.

Stratul cornos este cel mai cheratinizat și este în continuă exfoliere. El constă din celule turtite, anucleate, eozinofilice (corneocite) și mai gros în zonele corporale glabre, decât în

cele acoperite cu păr. În timpul descuamării, în care cheratinocitele migrează spre stratul cornos, fosfolipidele sunt înlocuite cu sfigmolipide care constituie majoritatea lanțurilor lungi de acizi grași saturați. Aceștia creează o barieră lipofilică care previne pierderea excesivă de apă în mediul înconjurător și protejează împotriva pătrunderii transdermice a substanțelor medicamentoase sau nemedicamentoase.

Factorii care influențează celulele bazale să se dividă și/sau să evolueze spre cornificare nu sunt bine precizați: lumina, radiațiile, apa, tensiunea oxigenului, unii hormoni. După ce o celulă bazală s-a divizat, celulele fiice intră în interfază. Celulele care evoluează spre cheratinizare completă devin din ce în ce mai puțin active și, în final, mor (autodistrugere ireversibilă). Viteza diviziunii și diferențierii epidermice trebuie să fie egală cu cea a descuamării.

Turnover-ul total are loc în două-trei săptămâni, cu variații în funcție de specie și de regiunea corporală.

Cheratinocitele sunt înconjurate de lipide aranjate bistratificat, compuse din colesterol (27%), ceramide (41%) și din acizi grași liberi (9%).

Aceste sfigmolipide se prezintă ca structuri multinucleare dispuse într-un aranjament de tip „cărămizi și mortar”. În timpul diferențierii și migrării celulelor epidermice spre stratul cornos, fosfolipidele sunt înlocuite cu sfigmolipide, constituite, în mare parte, sub formă de lungi lanțuri de acizi grași saturați.

Aceste lipide creează o barieră puternic lipofilică care se opune pierderii de apă în mediu și protejează împotriva pătrunderii transdermice a unor substanțe chimice, ajunse voit sau întâmplător, pe piele.

Dermul.

Este o structură conjunctivă situată imediat sub epiderm. Considerat ca un „organ”, dermul conține un număr variabil de derivate epidermice. Vasele, nervii, pigmentocitele și adipocitele constituie suportul anatomic al numeroaselor funcții. Dermul este o structură proprie vertebratelor. Alcătuirea sa este în legătură atât cu modul de viață, cât și cu poziția filogenetică a animalului. La mamifere, structura bilaminară este obișnuită.

Stratul superficial, *papilar* la om, conține vase limfatice, nervi, vase sanguine, glande, grăsime; stratul profund, reticular, cuprinde benzi dese de fibre colagene, pe lângă alte componente. Grosimea și calitatea stratului papilar și gradul de vascularizare depind de grosimea și complexitatea feței inferioare a epidermului, care este, la rândul ei, legată de structura învelișului pilos.

La mamifere cu cât hirsutismul este mai bine reprezentat, cu atât epidermul este mai subțire și aproape plat, din cauza slabei dezvoltări a stratului papilar al dermului. Situația este inversă la speciile cu păr rar sau în zonele corporale glabre.

Stratul reticular al dermului este compus din fibre de colagen sintetizat de fibroblaste. Este asemănător la toate animalele, fibrele fiind orientate aleator sau după anumite reguli, mai puțin cunoscute.

Granița dintre straturile dermice - papilar și reticular – nu este bine definită la animale. De altfel, stratul papilar este vizibil doar în regiunile corporale glabre. Printre celulele stratului superficial al dermului se observă: fibroblaste mastocite, macrofage, melanocite.

Fibroblastele produc țesutul conjunctiv. Ele au origine mezodermică, au fine prelungiri dendritice sunt normal izolate între ele, dar pot forma complexe joncționale remarcabile. Fibroblastele secretă tropocolagenul, elastina, mucopolizaharide acide și glicoproteine.

La **animalele adulte**, funcția secretorie a acestor fibroblaste este mai redusă, dar, în cazul producerii unor leziuni fibrocitele se divid rapid și crește conținutul în ADN, pentru a putea face față regenerărilor. Mastocitele dermice conțin granule de histamină, heparină și serotonină. Numărul și distribuția lor variază în funcție de specie și de regiunea corporală.

La **porc**, mastocitele sunt împrăștiate în tot dermul, mai dense în stratul superficial și în jurul vaselor sanguine.

La **oaie**, sunt grupate în jurul foliculilor piloși, al glandelor sudoripare, al glandelor sebacee și al piloarectorului.

La **cal**, **iepure** și **câine**, cromatoforele sunt grupate mai ales în stratul superficial, imediat sub epiderm, constituind rezerva din care pornesc celulele pigmentare spre epiderm. La animale, fibrele elastice sunt mai puține în comparație cu pielea omului. În pielea hirsută fibrele elastice sunt mai rare.

Hipodermul

Este stratul cel mai profund al pielii și este alcătuit din țesut conjunctiv lax (fibre de colagen, elastice, celule conjunctive și matricea extracelulară). În profunzimea hipodermului, celulele conjunctive se încarcă cu grăsimi și devin adipocite. Hipodermul este conectat la mușchii subjacenti prin fibre elastice și de colagen. În hipoderm se găsesc vase sanguine, limfatice și nervi.

Învelișul pilos este o caracteristică principală a pielii mamiferelor, cu unele foarte rare excepții (pangolin, tatu, balenă, delfin, hipopotam). Perii sunt derivați din epiderm la fel ca penele și solzii. Ei sunt invaginații tubulare epidermice, la baza cărora se găsește *papila dermică*. În linii mari, structura foliculilor piloși la diversele specii de mamifere domestice și sălbatice se aseamănă, dar modul lor de grupare este extrem de variat. Există foliculi simpli care produc un singur fir de păr și foliculi ramificați care dau naștere la mănunchiuri de fire.

Perii senzitivi cuprind vibrizele și perii tilotrichi.

Perii comuni sunt fie de acoperire (lână, blană), fie de apărare (țepi, coamă).

Perii comuni și cei tilotrichi au o evoluție ciclică, trecând prin fazele:

- *anagenă*,
- *catagenă* și
- *telogenă*.

Ciclurile piloase sunt în strânsă legătură cu sezoanele anuale, influențele endogene fiind slab precizate. Se pare că unii hormoni pot influența, dar nu pot controla mitozele cutanate, factorul de control fiind localizat în țesutul propriu, șalonii (orig. *chalons*), difuzați intratisular, manifestând o activitate de inhibare a mitozelor. La majoritatea animalelor, năpârlirea se petrece sub formă de valuri sezoniere, pe când la om și la cobai ciclurile piloase sunt independente între firele ce alcătuiesc blana, năpârlirea având loc după un model „mozaic”, continuu.

Interacțiunile hormonale creează un sensibil echilibru în cadrul unor moduri de creștere ușor diferite prin răspunsul la constrângerile selective de supraviețuire și perpetuare, cu schimbări ale pilozității. Învelișul pilos al animalelor are un rol important în protecția epidermului și în termoreglare.

Exemplul cel mai interesant este **ursul polar**, a cărui blană îi permite să suporte, fără activarea termogenezei, diferența de temperatură – corp - mediu ambiant – de până la 100°C. Pentru practica veterinară, blana animalelor poate fi considerată ca o barieră în aplicarea topică la multe specii, deoarece reduce contactul medicament - piele. Densitatea foliculilor piloși este foarte diferită:

Câinii (în funcție și de rasă) au o densitate de 100-600 grupuri foliculare pe un cm², dar există evidente diferențe în funcție de rasă.

Oaia Merinos are până la 10.000 de foliculi/cm², **bovinele**, 890 foliculi/cm². Aceste densități depășesc cu mult pe cea de la **om**, care este de doar, 40-70 foliculi/cm².

Cabalinele și **bovinele** au foliculi cu un singur fir de păr pisica, un folicul primar înconjurat de 2-5 foliculi secundari cu mai multe fire secundare fiecare.

Glandele sebacee însoțesc fiecare fir de păr, cu excepția unor peri secundari. Mărimea și densitatea lor cresc în ordinea: iepure, cal, câine. Există și diferențe în funcție de regiunea

corporală, cele mai dense găsiindu-se în conductul auditiv extern, în regiunea perianală și în cea inghinală. Glandele sebacee conțin monoaminoxidază și colinestrază specifică și nespecifică, cu mari variații în funcție de specie. Prin secrețiile sebacee epidermul este păstrat integru, funcția sa de barieră fiind conservată.

Glandele sudoripare sunt, după modul de secreție *ecrine* și *apocrine*. Spre deosebire de om, la animale, majoritatea glandelor sudoripare sunt de tip apocrin (epitrichiale). Dintre animalele domestice, **calul** prezintă cele mai dezvoltate și mai active glande sudoripare, răspândite pe toată suprafața corpului.

La **pisică**, glandele sudoripare apocrine, de formă saculară, se deschid în partea superioară a canalului pilos. Ele nu produc sudoare sau, dacă o produc, aceasta este în cantitate foarte mică.

La **câine**, se observă două tipuri principale de glande sudoripare apocrine, încolăcite și simple.

La **iepure**, glandele sudoripare sunt mai reduse ca număr sau chiar pot lipsi în unele regiuni.

La **porc**, glandele sudoripare apocrine sunt prezente, dar au canalul excretor înfundat cu un dop de cheratină.

La **bovine**, glandele sudoripare sunt mai mari la masculi și când animalul este peste doi ani.

Densitatea glandelor sudoripare variază cu specia și rasa.

- La **porc**, de exemplu există 20-30 glande pe un cm^2 .
- La **oaie, cămilă, capră** sunt 200.
- La **bivol**, 400.
- La **zebu**, 2000.

Vascularizația pielii are rol important în termoreglare și hemodinamică. Dispoziția vaselor sanguine cutanate variază destul de mult în funcție de :

- *specie,*
- *rasă,*
- *sex,*
- *regiunea cutanată și*
- *gradul de acoperire cu păr.*

Se pot distinge trei plexuri vasculare interconectate:

- *superficial,*
- *mijlociu și*
- *profund,* vasele din rețeaua profundă au pereții formați din cele trei straturi cunoscute: *adventicia, media și intima.*

Pe măsură ce se divizează, vasele rezultate au pereții din ce în ce mai subțiri. Glandele cutanate sunt vascularizate destul de neuniform – probabil în funcție de activitate și de modul de secreție.

La **câine** și **pisică** de exemplu, vascularizația glandelor cutanate este destul de săracă. Prezența șunturilor arterio - venoase asigură evitarea blocajelor și previne pierderile de căldură în mediul rece.

Vasele limfatice asigură drenajul lichidului tisular din derm.

Mecanismul pătrunderii medicamentelor prin piele

Învelișul cutanat al animalelor este o barieră fiziologică selectivă. Substanțele aplicate pe piele și vehiculele în care sunt înglobate trebuie să aibă anumite caracteristici, care să le permită străbaterea straturilor tegumentare prezentate până acum. Prin studii experimentale s-

a stabilit că soluțiile difuzează prin straturile epidermice, începând cu cel cornos, printre celule, într-un mod sinuos, calea fiind foarte întortocheată.

Modelul „cărămidă și mortar” acceptă că medicamentele urmează calea lipidelor dintre cheratinocite (Fig. 4.10.).

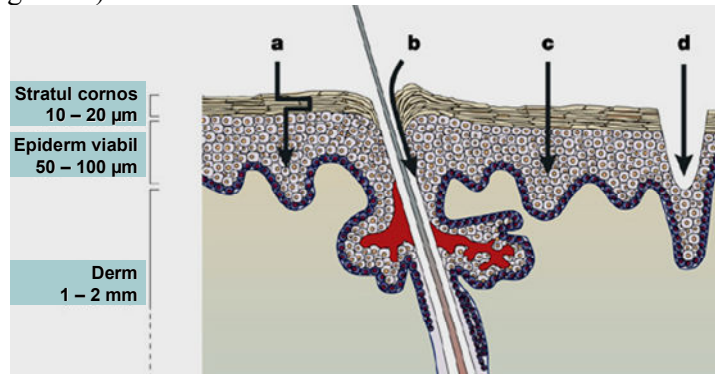


Fig. 4.10. Tipurile pasajului transdermal

(Sursa: <http://www.nature.com/nrd/journal/v3/n2/images/nrd1304-t2.jpg>)

Stratum corneum (SC), este un țesut neviabil localizat la suprafața pielii, fiind o membrană cheratinoasă înconjurată de o matrice extracelulară bogată în lipide, care se comportă ca o primă barieră la administrarea de medicamente prin piele. Dedesubt, **epiderma** este un țesut viabil lipsit de vase sanguine.

Doar sub joncțiunea dermo-epidermică, **dermul** conține noduri capilare care pot prelua medicamentele administrate transdermic pentru o activitate sistemică.

Imaginile descriu:

- a. difuziunea transdermală care este posibilă în prezența unor amplificatori ai pasajului transdermic și are loc pe un traseu întortocheat prin stratul cornos, încolăcindu-se în jurul celulelor și petrecându-se dealungul interfațelor membranelor bilaminare lipidice extracelulare,
- b. iontoforeza, sau amplificarea electrică prin voltaj redus, poate facilita transportul prin foliculii piloși și canalele sudoripare,
- c. electroporația sau amplificarea electrică prin voltaj înalt va facilita transportul transcelular prin ruperea membranelor bilipidice. Aplicarea ultrasunetelor se pare că va permeabiliza mult mai bine căile a și c dezorganizând structura bilipidică,
- d. termoporația și microacele pot crea orificii micrometrice prin piele deschizând noi căi pentru transportul medicamentelor.

Viteza cu care pătrund substanțele prin piele, cunoscută ca *difuzibilitate*, este influențată de:

- *punțile dintre cheratinocită,*
- *vâscozitatea mediului intracelular și*
- *sinuozitatea căilor de pătrundere.*

Mecanismele pasajului transdermal sunt asemănătoare la om și animale, viteza de pătrundere fiind cea care face diferența dintre aceste emonctorii (Fig. 4.11).

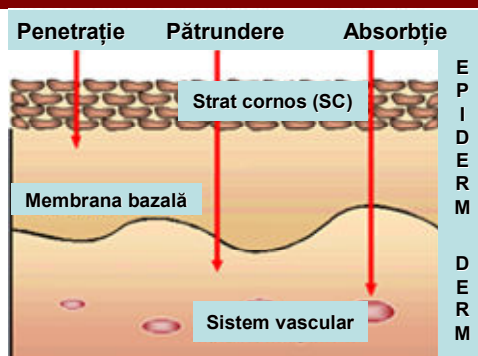


Fig. 4.11. Mecanismele pasajului transdermal

(Sursa: <http://www.nature.com/nrd/journal/v3/n2/images/nrd1304-t2.jpg>)

Transportul transcelular este mai puțin important, deoarece necesită ca substanța să fie lipofilică și hidrofiliică și, în plus, să poată străbate matricea intracelulară a cheratinocitelor. S-a arătat că toate soluțiile sunt transportate pe o cale lipidică cu rezistență la trecerea soluțiilor lipoflice din derm, dar nu din cheratinocite.

Permeabilitatea prin stratul cornos este aproape constantă pentru soluțiile hidrofile, pe când permeabilitatea pentru soluțiile lipofile se schimbă după gradul de lipofilie. Soluțiile medicamentoase pot ajunge în derm și pe calea anexelor epidermice (glande sudoripare și foliculi piloși), evitând bariera formată de stratul cornos.

Diferențele dintre diferitele specii de animale și om sunt remarcabile.

Fluxul transfolicular nu este considerat ca foarte important, cel puțin la om. În schimb, la animalele hirsute fluxul medicamentos spre derm crește odată cu densitatea foliculilor piloși. Pătrunderea prin epiderm este însoțită sau urmată de unele metabolizări ale substanței active inițiale. În proces vor interveni o serie de enzime metabolice, cum sunt:

- *hidroxilaze,*
- *deetilaze,*
- *hidrolaze,*
- *esteraze,*
- *peptidaze.*

Activitatea acestor enzime este mult diferențiată după specie și individ. Activitatea metabolică a pielii poate fi considerată utilă în cazul pro-farmaconilor care pot fi preparați pentru maximizarea penetrației transdermice, cu formarea de molecule active în circulație.

Factorii care influențează fluxul transdermic

Există numeroși factori structurali și fiziologici care influențează procesul traversării învelișului cutanat de către diverse substanțe aplicate pe piele voit sau care au ajuns întâmplător.

Pe lângă acestea, este obligatoriu să avem în vedere diferențele dintre diferite specii, rase și indivizi.

a. Factorii moleculari

Cu cât un farmacon are o greutate moleculară mai mică, (≤ 500 Da), cu atât va penetra mai ușor straturile cutanate. Dacă acesta va dispune și de atomi disponibili pentru cuplarea cu hidrogenul și dacă va avea o liposolubilitate $< 2,6$ și un punct de topire scăzut atunci efectul așteptat va mai mare. În afara acestor parametri, performanțele de penetrare scad sensibil, deși pentru medicamentele puternice sau cele care țintesc foliculul pilos eliberarea medicamentelor este realizabilă.

b. Compoziția formulărilor topice

Se cunoaște din farmaceutică necesitatea înglobării substanței active într-un vehicul sau excipient potrivit scopului terapeutic. Se consideră că doi factori ar fi responsabili de cantitatea de substanță activă mobilizată din excipient. Primul este legat de **solubilitatea relativă și absolută a medicamentului** în cele două faze, vehicul și piele. Al doilea factor este **difuzibilitatea**.

Teoretic, atâta timp cât nici medicamentul și nici vehiculul nu vor afecta pielea, valoarea fluxului maxim prin ea poate fi cuantificat pentru o formulare care va conține orice gamă de excipienți saturați cu acel medicament.

Cu excepția soluțiilor suprasaturate, valoarea fluxului maxim transcutanat va putea fi crescută doar prin schimbarea caracteristicilor pielii prin:

- *creșterea difuzibilității prin stratul cornos;*
- *modificarea coeficientului de partaj între lipidele cutanate sau între alți constituenți ai pielii;*
- *creșterea solubilității în lipidele intercelulare.*

Se cunoaște că multe vehicule excipient nu interacționează doar cu medicamentul aplicat, ci acesta va interacționa și cu pielea, o penetrare deficitară a medicamentului sau a vehiculului fiind dependente de aceste interacțiuni. Efectele datorate vehiculului legate de modificarea coeficientului de partaj în sau asupra difuzibilității barierei cutanate, au putut fi studiate prin folosirea membranelor inerte de tip siliconic sau prin pretratarea pielii cu excipienți vehicul care au determinat creșterea gradului de penetrabilitate.

c. Integritatea pielii

Întotdeauna este necesar să facem deosebirea între absorbția prin pielea normală și cea prin pielea lezionată. Extragerea lipidelor intercelulare, cu ajutorul diferiților solvenți, determină o reducere semnificativă a funcției de barieră a stratului cornos. În mod similar, degresarea pielii cu ajutorul acetonei a crescut în mod semnificativ penetrația *in vivo* a salicilaților măsurată prin microdializă.

Modificarea conținutului lipidelor și a fluidității poate fi considerată ca una din strategiile de creștere a permeabilității transdermale.

De regulă în pielea bolnavă se modifică compoziția lipoidelor și deci pasajul este modificat. Corticoizii topici, sunt des folosiți în bolile de piele în care epidermul este modificat. De aceea pătrunderea lor în straturile subjacente și în circulație vor determina reacții adverse pentru acestea.

Stratul cornos poate fi afectat datorită aplicațiilor cutanate care preced folosirea topicelor. Folosirea preparatelor alcoolice modifică penetrarea epidermică.

De exemplu, folosirea alcoolului este cunoscută prin iritația pe care o determină prin degresarea membranei și întreruperea stratului cornos. Studiile recente au demonstrat că metodele uzuale de curățire a pielii sau de acoperire a unui loc al pielii, incluzând aici bărbierirea, aplicarea de benzi de tip emplastru, aplicarea de clorhexidrina alcoolică, toate pot crește penetrația transdermală a metilsalicilatului.

d. Circulația sangvină a pielii

Prin circulația sanguină, bine reprezentată în structurile cutanate, substanțele active difuzează spre zone mai mult sau mai puțin îndepărtate de locul aplicării.

Gradul de vascularizare nu este uniform pe corpul animalului și de aceea trebuie să se țină cont de locul aplicării. Studiile asupra circuitului sangvin cutanat, folosind tehnici laser Doppler au relevat diferențe marcante între diverse specii de animale și, de asemenea, asupra aceluiași animal, constatându-se o circulație mai mare sangvină asupra vascularizației pielii abdominale.

De exemplu, un studiu a semnalat diferențe regionale semnificative în distribuția în țesuturi mai îndepărtate a piroxicamului aplicat topic, situație atribuită variațiilor specifice zonei în circuitul cutanat al sângelui. În mod similar, modificările în absorbția topică a parathionului la porc a putut fi corelată cu circuitul sangvin cutanat, în timp ce ocluzia locului a negat diferențe datorate circuitului sangvin.

Concentrațiile farmaconilor din circulația sistemică pot să predisună la toxicitate și reacții adverse legate de doze. Este de notat că orice interacțiune a medicamentelor posibil de a fi întâlnită datorită coadministrării anumitor medicamente, va putea determina apariția pentru unul sau ambii agenți administrați topic și sistemic.

Concentrația medicamentelor aplicate topic și a metaboliților din circulația sistemică au fost utilizate pentru un model matematic care să prevadă cinetica locală a medicamentelor după locul aplicației. În mod similar, apariția și prezența substanței analizate în sânge și/sau urină a fost considerată evidența subiectivă a eficacității. În acest context se cunoaște cu siguranță faptul că concentrațiile medicamentului active în sângele sistemic nu a reflectat, de exemplu, distribuția locală tisulară a metilsalicilatului aplicat pe piele deasupra articulației coxofemorale de la câine.

e. Locul aplicării pe corp

Locul aplicării poate fi determinat de necesitatea acțiunii *in situ* sau *sistemic*. Pentru atingerea unuia sau altuia dintre aceste scopuri sunt necesare cunoștințe privind structura (grosimea pielii, densitatea în foliculi piloși) și vascularizarea învelișului cutanat, la care se alătură cunoașterea proprietăților preparatului medicamentos. În plus, la animale este necesar ca locul de aplicare să nu fie abordabil prin lingere sau scărpinare. În acest sens trebuie să subliniate diferențele între pielea umană și cea a animalelor de interes veterinar. La acestea din urmă s-au realizat studii pe diferite specii. Puține lucruri se cunosc de asemenea în legătură cu diferențele regionale în penetrarea transdermală a medicamentelor la animale.

Cercetătorii au observat de exemplu diferențe semnificative în rata absorbției parationului aplicat pe diferite locuri la porc.

Într-un alt studiu, s-au demonstrat diferențe ale penetrării transdermale în funcție de locul penetrării a alcoolilor, hidrocortizonului și testosteronului prin pielea câinelui.

Într-un alt studiu, s-a demonstrat că fentanilul aplicat în regiunea coapsei la câine a penetrat mult mai rapid și cu un timp de retenție mult mai scurt în comparație cu pielea gâtului (unde emplăstrele de fentanil sunt aplicate în mod normal) și a toraxului.

f. Densitatea stratului pilos

Studiile inițiale legate de contribuția foliculilor piloși, transpirației și glandelor sebacee la penetrarea medicamentelor prin pielea oamenilor a sugerat faptul că datorită procentului relativ mic (0,1%) din suprafața totală a pielii, anexele piloase sunt puțin importante și contribuie nesemnificativ la penetrarea transdermală a medicamentelor.

Studiile recente au demontat această teorie, demonstrând că anexele cutanate pot întradevăr să acționeze ca o cale prescurtată către straturile pielii pentru câteva substanțe medicamentoase.

De exemplu s-a arătat că (anexele pielii de natură epidermică) pot modifica substanțial absorbția farmaconilor. În mod esențial, sebumul poate să ajute la transportul transfolicular al agenților lipofilici, cum ar fi de exemplu hidrocortizonul și testosteronul, prin creșterea solubilității acestora în foliculul pilos. Cel mai important rol îl are activitatea sebumului în dizolvarea moleculelor lipofile, așa cum este de exemplu fipronilul (*Frontline*) un antiparazitar utilizat *pour* sau *spot-on*, acumularea acestuia în foliculii piloși prelungindu-i activitatea, chiar și în ciuda spălărilor repetate.

Un alt mecanism propus pentru optimizarea eliberării medicamentelor transfolicular a fost folosirea lipozomilor direcționați către sebum și în jurul deschiderilor foliculare. În mod

similar, moleculele de medicament cu o greutate moleculară mare, pot să fie legate la molecule de dextran pentru a ținti diferitele niveluri ale foliculilor dependent de mărimea moleculelor de dextran care au fost alese ca suport. Unele vehicule de natură alcoolică s-au demonstrat a fi amplificatori ai eliberării medicamentelor transfolicular, fapt care a fost legat de natura solventului etanolic care acționează asupra sebumului din folicul. Principalii determinanți, totuși, ai transportului transfolicular par să fie: *mărimea și încărcătura electrică* a moleculelor de farmakon, foarte asemănător ca și pentru stratul cornos. Până în prezent, nu se cunosc decât foarte puține date privind transportul farmaconilor prin foliculii piloși în funcție de faza ciclului folicular, (anagen, catagen, telogen) și de natura foliculilor (păr de acoperire, peri tilotrichi, vibrize).

g. Hidratarea pielii

Pielea **hidratată** este de zece ori mai ușor penetrabilă decât pielea uscată. Cheratocitele gonflează și absorb apa în matrixul cheratinos intracelular, determinând întreruperea straturilor cornoase. Împiedicarea deshidratării pielii este un procedeu de amplificare a ratei de pătrundere. Hidratarea contribuie la mecanismul prin care sistemele de eliberare transdermală ating concentrații sistemice acceptabile.

În medicina veterinară nu se cunosc foarte multe emplastre pentru animale. De aceea, unele emplastre din medicina umană au fost adoptate și în medicina veterinară. Eficacitatea și siguranța satisfăcătoare de la om, nu pot fi asumate și la animale fără efectuarea unor studii asupra acestora. Dintre acestea, fentanilul este cel mai des folosit emplastru la animale, la specia canină, pisică și cal. Totuși, eliberarea fentanilului a fost de doar 72% din doza de 50μg/oră emplastru, studiile arătând că analgezia la câine consecutiv operației de ovariohisterectomie a fost comparabilă cu analgezia determinată de oximorfonă, dar cu o fază de sedare mai redusă. În mod similar, analgezia înregistrată a fost superioară administrării morfinei în cadrul operațiilor majore ortopedice la câine. Studiile efectuate ulterior au demonstrat că există diferențe de absorbție regională a fentanilului în cadrul administrărilor *in vitro* cu perioadă de remanență scurtă și cu o rată a penetrării înaltă, care a fost observată atunci când emplastrele au fost aplicate pe pielea din regiunea coapselor, în comparație cu regiunile toraxului și gâtului de la câine.

Metode de amplificare a penetrației transcutanate

a. Amplificatorii penetrației chimice

Similar cu hidratarea, amplificatorii de penetrație sunt posibil de a interacționa cu unele componente ale pielii pentru creșterea fluidității în lipidele intercelulare, prin gonflarea cheratocitelor și / sau prin extragerea componentelor structurale, reducerea funcției de barieră a stratului cornos. S-a sugerat că amplificatorii de penetrație pot crește de până la 100 de ori permeabilitatea pielii la macromolecule (între 1-10 kDa), incluzând heparina, hormonul luteotrop (LHRH) și oligonucleotidele fără a induce iritația pielii.

Amplificatorii timpurii ai penetrării aveau tendința de a fi agenți disruptivi cheratolitici care distrug stratul cornos cu activitate non-specifică în activitatea lor de amplificare. Acest grup include dimetilsulfoxidul (DMSO) și dimetilsulfurformamida, care accelerează penetrația a numeroase medicamente, incluzând antibiotice, steroizi și anestezice locale, dar care au multe neajunsuri practice, cum ar fi toxicitatea crescută, iritații și mirosul neplăcut. De atunci s-au formulat amplificatori noi ai penetrării, cu mult mai puține dezavantaje din care amintim propilenglicolul, alcoolii și surfactanții.

b. Mijloacele fizice pentru amplificarea penetrației transdermale

Se cunosc câteva tehnici în care curentul electric sau câmpul energetic poate să favorizeze penetrarea transcutanată a medicamentelor. Valoarea acestor tehnici este legată de amplificarea penetrării transdermale a moleculelor mari, polare, care în mod normal nu sunt

potrivite pentru aplicații topice și prin reducerea perioadei de remanență a produselor aplicate topic, cum ar fi, de exemplu, anestezicele locale.

Ultrasunetele

Ultrasunetele favorizează penetrarea transdermică a medicamentelor datorită faptului că undele de joasă frecvență afectează stratul cornos în virtutea fenomenului de **cavitație**. Studiile inițiale au utilizat unde cu frecvență folosite în fizioterapie, constatându-se că cele care au determinat creșterea gradului de penetrare până la 1000 de ori au fost cele care foloseau ultrasunete de joasă frecvență (20kHz). De asemenea s-au mai înregistrat unele rezultate favorabile prin folosire ultrasunetelor pentru amplificarea penetrării insulinei, eritropoetinei și interferonilor la pielea de om și la cea de iepure.

Iontoforeza

Iontoforeza folosește microcurenți electrici ($0,5\text{mA}/\text{cm}^2$) aplicat între doi electrozi, în contact cu pielea pentru a conduce molecule încărcate electric (de altfel moleculele neutre pot fi amplificate prin electroosmoză) prin bariera pielii. Eficiența iontoforezei depinde de: polaritatea, valența, mobilitatea moleculelor de medicament, ciclul electric și formularea medicamentului. Un dezavantaj al iontoforezei este acela că foliculul pilos are cea mai mică rezistență și curentul electric poate să afecteze ireversibil creșterea părului.

Electroporația

Electroporația este reprezentată de aplicarea unor pulsuri electrice foarte scurte (ms) ($100\text{-}1000\text{V}/\text{cm}$) asupra pielii. Acest procedeu creează micropori apoși prin stratul cornos, care vor permite medicamentului să penetreze mai bine. Electroporația a fost folosită pentru transportul vaccinurilor, lipozomilor și microsferelor.

Sisteme de eliberare particulo-mediate

În ultima vreme în medicina umană și cea veterinară există un interes crescând în legătură cu uzul tehnicilor de imunizare fără ac datorită considerațiilor practice și rolului epidermei ca organ imunitar.

Eliberarea epidermică mediată a particulelor (*Particle mediated epidermal delivery = PMED*) folosește particule din aur încărcate cu ADN sau proteină care sunt accelerate în interiorul epidermei cu ajutorul unui dispozitiv similar celui care este folosit pentru disponibilizarea ADN-ului sau a vaccinurilor proteice. Aceste particule fac contactul cu rețeaua densă a antigenelor epidermice.

Cheratocitele locale vor fi transferate, la rândul lor și vor secreta antigeni care vor fi captați de către celulele APCs rezidente. PMED a fost deja utilizată cu succes în medicina veterinară în protecția porcilor împotriva *virusului influenței A*, pentru a determina imunitate îndelungată la bovine împotriva herpes virusului și pentru a transfera ADN citokine la câine în cadrul imunoterapiei cancerului.

În concluzie, ușurinta administrării formulărilor topice încurajează acordarea dozajului prescris la om și la speciile de animale.

Totusi există diferențe semnificative în penetrarea transcutanată între specii, ceea ce înseamnă că produsele topice vor trebui să fie formulate pentru fiecare specie țintă, studiile de eficacitate și toxicitate neputând să fie adoptate de la alte specii.

În particular, tipul și în general densitatea mai mare a foliculilor piloși de la speciile de animale, pot contribui la diferențe specifice de penetrare transdermică între om și animale, de la o specie la alta și de la o regiune topografică cutanată la alta. Important este interesul crescând pentru metodele fizice sau chimice de amplificare a penetrației transdermice a medicamentelor care probabil vor crește gama medicamentelor disponibile pentru aplicații topice și/sau în creșterea eficacității medicamentelor care sunt folosite în mod curent ca și formulări topice.

Este important ca veterinarul să recunoască limitele aplicării formulărilor medicamentoase pe piele înțelegând avantajele potențiale al acestui domeniu în plină dezvoltare care este cel al sistemelor de eliberare a medicamentelor.

Cele mai importante tehnici de administrare sunt:

1. Administrările cutanate

Pe piele se administrează forme medicamentoase lichide (soluții), semilichide (linimente), moi (unguente, paste, emplastre, cataplasme), solide (pulberi) sau coliere antiparazitare.

2. Pensulațiile

Presupun răspândirea medicamentelor sau antisepticelor pe o anumită zonă cu ajutorul unui tampon fixat pe o pensă sau la capătul unei tije.

Pensulațiile sunt utilizate la aseptizarea pielii înainte de operații, aseptizarea din jurul plăgilor de cicatrizare, în dermatite (micoze cutanate, eczeme etc.).

3. Fricționările

Sunt aplicații locale de soluții, uzual ușor iritante, cu scopul activării circulației, cu efecte favorabile în procesul vindecării. Fricționarea se poate face cu degetele, cu palma, cu o pânză groasă, peste zona de piele interesată, după o prealabilă tundere. Pentru această operațiune se folosesc soluții de alcool camforat, alcool saponat, acid salicilic, soluții amoniacele etc.

4. Compresesele

Se realizează înfășurând zona afectată cu tifon (în mai multe straturi) sau cu o pânză îmbibată cu apă sau soluție medicamentoasă. Compresa, la rândul ei, se acoperă cu o țesătură uscată. În medicina veterinară cele mai utilizate sunt compresele cu sol. Burow, acetat de plumb, apă și gheață, în afecțiuni inflamatorii.

5. Spălăturile

Se fac cu scopul de a curăța tegumentul înaintea unor operații sau în tratamentul locale. Se pot folosi diverse soluții medicamentoase sau detergenți.

Când lichidul se toarnă pe locul stabilit simplu, fără presiune, se va vorbi de loțiuni, iar când este proiectat cu presiune poartă denumirea de aspersiuni. Pentru realizarea lor se pot folosi uzual seringi sau para de cauciuc (ex. aspersiunile cu eter iodoformat). Spălăturile se mai pot aplica și la nivelul mamelei.

6. Băile medicamentoase

Presupun un contact mai îndelungat al soluției cu tegumentul.

Ele pot fi locale, care pot utiliza cu scop astringent, antiseptic, antiparazitar ("spot on", "pour on") (fig. 4.12.) sau generale, de obicei în tratamentul ectoparazitozelor generalizate.

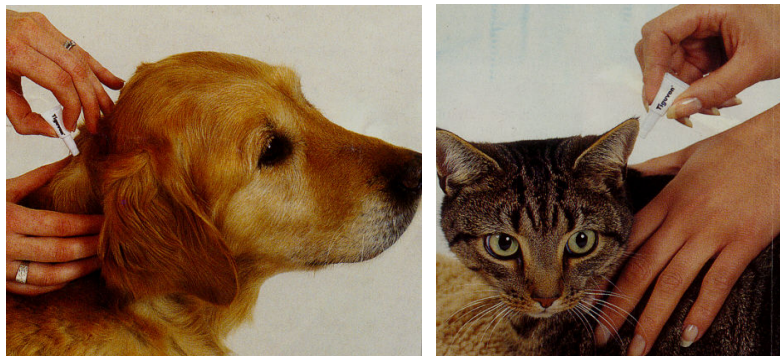


Fig. 4.12. Administrarea condiționărilor antiparazitare "spot-on" la câine și pisică

7. Linimentele

Sunt forme medicamentoase semilichide, care utilizează ca excipienți substanțe grase (uleiuri vegetale, lanolină, derivați de hidrocarburi etc.) (ex. linimentul oleo-calcar în tratamentul arsurilor).

Aplicarea lor se face prin ungere, fricționare ușoară sau aspersare.

8. Aplicările unguentelor, pastelor și emplastrilor

Unguentele sunt forme medicamentoase moi care se aplică prin simpla întindere pe zona cutanată afectată (tunsă în prealabil într-o formă geometrică). Cantitățile folosite sunt: 40-50g pentru animale mari sau 5-10g pentru cele mici.

Tehnica de administrare

Proprietățile reologice ale bazei de unguent permit ca substanța activă medicamentoasă să fie aplicată într-un strat continuu pe suprafața pielii. Aplicarea unguentelor vezicante se face prin fricționare circulară pe zona afectată. Cantitatea medicamentului în derm este proporțională cu cea de unguent întrebuintată, precum și cu durata și numărul aplicărilor.

Degresarea prealabilă a pielii cu solvenți (alcool, acetonă, benzină, cloroform) mărește absorbția în majoritatea cazurilor. În general, aplicarea multor solvenți, excluzând apa, poate să provoace modificări notabile legate de rezistența barierei pielii. Se pare că acest fenomen este provocat de schimbările produse de acești solvenți asupra coeficientului de activitate și a constantei de difuziune. Adăosul unor enzime (ex. hialuronidaza) facilitează penetrația. Un tip special de unguente îl reprezintă vezicătoarele, care au la bază substanțe puternic iritante și a căror scop este de a provoca modificări însemnate circulatorii locale (mergând până la extravazări de plasmă cu formarea de vezicule la locul aplicării).

Durata masajului este de *5-10 minute* (cu mâna protejată). Cele mai utilizate vezicătoare în medicina veterinară sunt: unguentul cu biiodură de mercur și cel cu cantaridă. După aplicarea vezicătorilor animalul trebuie împiedicat să se lîngă sau să se scarpine⁸.

Pastele și emplastrele Se aplică pe pielea tunsă, absorbția fiind mărită de încălzirea lor. Fricționarea se va face circular cu degetele sau cu palmele.

Emplastrele adezive se pot îndepărta cu ajutorul alcoolului, eterului sau a apei oxigenate.

Tot în categoria pastelor pot fi enumerate și *gelurile pentru ecografie și pastele de dinți* pentru animale.

9. Cataplasmele

Cataplasmele sunt paste realizate din făinuri vegetale. Cele mai folosite cataplasme sunt cele umede; pentru aceasta se folosește cel mai adesea făina de in. Făina de in se introduce într-un sac de cânepă și se scufundă în apă clocotită 3-5 minute, se lasă să se răcească până când ajunge la o temperatură suportabilă de către animal, după care se aplică pe zona afectată care apoi se acoperă.

Scopul principal al cataplasmelor este calmarea sau maturarea unor abcese.

Perioada de menținere pe zona afectată este de 1-2 ore (timp în care se mențin calde prin imersări periodice în apă clocotită). În scopuri asemănătoare se pot folosi și săculeți cu nisip încălzit.

Sinapismele

Sunt cataplasme cu scop derivativ, care au la bază făina de muștar. Făina de muștar are efect iritant marcat (prin hidroliza sinigrinei) și se utilizează de obicei în faze congestive (ex.

⁸ Animalul se va lega scurt, de asemenea se mai obișnuiește legarea unor gâtare (la animalele mari) sau botnițe și "conuri protectoare" (la animalele mici). Se va avea grijă ca nici animalele din jur să nu lîngă vezicantele care sunt toxice.

pulmonare, renale). Utilizările mai frecvente sunt la animalele de talie mică, la care se aplică pe torace, și sunt menținute până la limita tolerabilității (3-4 ore). Efectul este mai accentuat dacă, în prealabil, zona respectivă este fricționată cu alcool, eter etc.

Tehnica de administrare

Pasta obținută din 200-400 făină de muștar proaspăt se va amesteca cu apă caldă (niciodată fierbinte). Apoi se va aplica pe zona de elecție pe piele și se stropește cu apă la 15-20 de minute. Semnul *eficienței tratamentului* este apariția după 2-3 ore a unei tumefacții circumscrise (care va dispărea după 2-3 zile). La animalele tinere durata sinapismului va fi mult mai scurtă. minute). Cataplasma se menține pe piele până la apariția eritemului și a senzației de arsură și durere din partea animalului. Îndepărtarea sinapismelor se face repede și riguros, deoarece particulele de muștar rămase pot irita pielea în continuare.

10. Pudrările

Sunt aplicații de pulberi fine, care se execută cu ajutorul unor flacoane de pudraj cu orificii foarte mici, cu aparate de pulverizat sau cu tamponi de vată. Cel mai adesea pudrerile se aplică pe plăgi, arsuri, dermatite, eczeme, parazitoze etc.

11. Administrările pe calea mucoaselor aparente

Medicamentele depuse pe mucoasele aparente se absorb în mod diferențiat. Administrările la mucoasa conjunctivală se clasifică în:

Spălături oculare

Se fac în scop mecanic pentru îndepărtarea corpurilor străine accidentali sau antiparazitar (în tratamentul telaziozei, parazitoză a sacilor conjunctivali și a canalelor lacrimale). Administrările se execută cu seringă fără ac, proiectând soluția medicamentoasă sub presiune în fiecare sac conjunctival.

Colirele

Colirele se pot prepara sub formă de soluții, emulsii sau suspensii. Sunt soluții care conțin concentrații mici de substanțe active și sunt folosite pentru spălarea globului ocular și a conjunctivei, având un efect calmant decongestionant sau astringent.

Colire lichide - sunt soluții sterile și se utilizează fie sub formă de instilații, fie sub formă de spălături oculare. Ele trebuie să fie în general izotone cu secreția lacrimală (1,4% pentru soluția de clorură de sodiu) și să nu fie iritante. Există cazuri când pentru a obține activarea unor procese vechi sau pentru tratarea afecțiunilor specifice ale conjunctivei se pot folosi intenționat soluții iritante.

Tehnica de administrare

Administrarea colirelor lichide se face cel mai adesea cu picătorul direct în ochi, după conțența animalului și îndepărtarea pleoapelor. Picăturile se depun în fundul de sac conjunctival inferior, de unde ele se vor răspândi pe suprafața ochiului.

Scopul pentru care se administrează colirele este acțiunea locală, aseptizarea mucoaselor conjunctivale și a corneei, anestezia (cu cocaină) etc.

Pentru a evita rănirea ochiului animalului la mișcări bruște, picătorul se va ține paralel cu globul ocular, iar mâna se va sprijini pe arcada orbitară.

Cele mai folosite soluții oftalmice a.u.v. sunt: colargolul 2%, protargolul 5%, azotatul de argint 1%, sulfatul de zinc 0,2%, rezorcinolul 1%, sulfacetamida 10%, penicilina 20.000 U.I./ml, cloramfenicolul 0,5%, aureocilina 1%, pilocarpina 1%, atropina 1%, fiziostigmina 0,2%. Când soluțiile oftalmice sunt preparate pentru mai multe administrări, asigurarea sterilității soluției se realizează prin conservanți potriviți (ex. soluția de borat fenil mercuric

0,5-1%, care poate menține sterilitatea soluțiilor oftalmice aproximativ o lună). Nu trebuie omis că, pH-ul colirelor trebuie să fie cât mai apropiat de 7,6-8 (soluțiile alcaline agravează ulcerele de pe cornee, iar cele acide provoacă opacifierea).

Colire moi - sunt unguente oftalmice care se aplică pe mucoasa conjunctivală cu ajutorul unor spatule de sticlă sau din material plastic.

Tehnica de administrare

Unguentul se aplică direct în sacul conjunctival inferior, prin îndepărtarea pleoapelor, după care animalul se lasă să închidă ochiul.

Se va masa ușor, pentru a se răspândi colirul pe suprafața globului ocular.

Unguentele oftalmice mai importante pentru medicina veterinară sunt: unguentele cu precipitat galben de mercur 2%, cu antibiotice (neomicină, aureomicină, penicilină etc.), sulfamidate, cu hidrocortizon etc. (fig.4.13.).



Fig. 4.13. Tehnica aplicării colirelor moi la câine.

Colirele solide - sunt reprezentate de pulberi destinate insuflării în ochi sau de creioanele medicinale și sunt destul de frecvente în medicina veterinară.

Insuflările de pulberi

Se recomandă pentru tratamentul opacifierilor cronice ale corneei, în ideea de a reactiva aceste procese și de a produce vindecarea sau ameliorarea leziunilor. Pentru aceasta, se folosește o pulbere fină de zahăr sau amestecată în părți egale cu calomel. Zahărul are acțiune erozivă și iritantă, iar calomelul este iritant și antiseptic.

Tehnica de administrare

Insuflările de pulberi în ochi se pot realiza în două moduri: se va insufla prin intermediul unui tub pulberea direct în ochi; de pe o cartelă flexibilă, se va sufla asupra ochiului afectat. În ambele cazuri, procesul trebuie să fie realizat brusc, prin surprindere, fără să mai fie nevoie să se îndepărteze pleoapele. Pulberea astfel insuflată va fi răspândită prin mișcările de clipire reflexe ale animalului.

Creioanele medicinale

Sunt preparate cu substanțe hemostatice și cauterizante (sulfat de cupru, sau *lapis divinus* și cel cu azotat de argint, sau *lapis infernalis*). De asemenea, tot creioane medicinale pot fi considerate creioanele caustice cu hidroxid de sodiu (creioanele de ecornare).

Aplicările pe mucoasa auriculară

La conductul auditiv se fac: *pulverizări, spălături, instilații, irigații* sau *se aplică unguente*.

Tehnica de administrare

Pentru a putea realiza un tratament eficace în primul rând este necesară eliminarea cerumenului, murdăriei sau secrețiilor patologice din canalul auditiv.

După aceasta, medicamentul ușor încălzit se va proiecta pe peretele posterior al canalului auditiv, evitându-se depunerile directe pe timpan. Cele mai cunoscute soluții auriculare, în medicina veterinară, sunt: glicerina fenicată 1, glicerina boraxată 2 cortizonul 5 mg/ml, sulfatiazolul 10-20% și penicilina 20.000 U.I./ml.

Aplicările pe mucoasa nazală

Sunt utilizate pentru aplicații locale sau pentru inhalarea unor uleiuri volatile pe cale respiratorie. Mucoasa respiratorie absoarbe foarte bine unele medicamente și se poate folosi la animalele mici pentru tratamente generale.

Astfel, de exemplu, la câine se administrează pulberea de retrohipofiză în tratamentul diabetului insipid.

12. Administrările pe calea genito-urinară

Mucoasele căilor urinare și genitale, în general, nu sunt utilizate în scop terapeutic general neavând rol major în resorbție.

Cateterismul vezical

Scopul acestei operații este pentru tratament, diagnostic și recoltarea urinei pentru examen.

Materiale necesare: catetere de diferite mărimi. Acestea sunt tuburi cilindrice care după grosime și lungime corespund dimensiunilor uretrei. Capătul liber al cateterului are prevăzut un vârf conic terminat cu un orificiu prin care se scurge urina. Ele se confecționează din diverse materiale, cunoscându-se catetere: moi, semirigide și metalice. În cateterele clasice se pot introduce mandrene flexibile pentru a întări rigiditatea lor și pentru a putea fi introduse mai ușor în vezică.

La **cal** - se vor folosi catetere lungi 80-120 cm și groase 9-10mm.

Tehnica de administrare

După contenționarea și imobilizarea membrilor posterioare cu platlonje și chiostecuri se respectă regulile de asepsie.

Operatorul va fi așezat lângă flancul stâng (când animalul este în poziție patrupedală), cu fața spre crupă sau (dacă animalul este în decubit) în genunchi, înapoia regiunii lombare, aplecându-se peste animal până când mâna dreaptă a operatorului îi atinge pieptul. Penisul se evidențiază fie cu forța, mâna dreaptă fiind introdusă prin mișcări de răsucire în cavitatea prepuțului. Penisul va fi apucat imediat după gland și se trage treptat, încet și uniform, cât mai mult din sacul prepuțial.

O altă modalitate este prolabarea spontană a penisului, care se produce după ce o mână introdusă în rectul vidat va presa un timp asupra vezicii urinare.

Odată exteriorizat, glandul penisului se va ține cu mâna stângă cu un prosop sau o bucată de tifon, iar cu mâna dreaptă se va introduce cateterul în uretră. Prin introducerea tot mai profundă se va ajunge la arcada ischiatică, unde cateterul va întâmpina un obstacol. În această situație, se va încetini viteza de înaintare a cateterului și, printr-o presiune moderată, ajutată cu degetul din afară, se va ajuta la înaintarea cateterului.

Momentul pătrunderii în vezica urinară este ușor sesizabil prin înaintarea mult mai ușoară și apariția urinei. Extragerea cateterului se face cu mișcări lente, fără mișcări bruște, după care se va spăla și se va steriliza.

La câini cateterul are o lungime de 30-40 cm și 2-4mm grosime, are vârf butonat oval, cu sau fără mandren (cateterele umane se pot folosi cu succes).

Tehnica de administrare

Câinele se va așeza în poziție dorsală cu membrele posterioare ridicate.

Cu mâna dreaptă se apucă sacul prepuțial, iar cu mâna stângă se va apuca penisul (în spatele bulbului glandului), care se va scoate din sacul prepuțial. Introducerea cateterului se va face cu atenție (la osul penian și la arcada ischiatică).

La **iapă** - cateterismul vezical este ușor de executat, deoarece lumenul uretral este larg.

Materiale necesare: catetere lungi de 50-70cm și groase de 8-10mm.

Tehnica de administrare

Un ajutor va devia coada într-o parte, iar operatorul cu ajutorul specumului sau cu degetele mâinii stângi va deschide orificiul vaginal.

Cu mâna dreaptă se va introduce încet cateterul prin unghiul ventral al meatului urinar, deasupra clitorisului, de-a lungul planșeului vestibular.

Cateterul se va introduce cu degetul protejat și lubrefiat până la uretră, unde se va introduce vârful cateterului.

La **vacă** și **scroafă** cateterismul vezical este mai *dificil*, datorită *prezenței valvei* meatului urinar, situată la capătul vaginal al uretrei și datorită fundului de sac descris de valvă, care poate deturna direcționarea cateterului.

Material necesar: catetere drepte sau curbe la un capăt, lungi de 30-40cm și groase 4-6mm, cateter metalic cu o prelungire îngustă și recurbată a vârfului (pentru vacile tinere).

Tehnica de administrare

Cateterismul se execută în poziție patrupedală, după contenționarea membrelor posterioare. Vârful degetului arătător sau mijlociu se va introduce de-a lungul planșeului fundului de sac, iar de acolo pe peretele superior, încet, până la capătul terminal al uretrei.

Cu cealaltă mână se împinge cateterul în uretră către vezică, cu suprafața convexă a vârfului în jos, de-a lungul degetului.

La **cățea** cateterismul se realizează identic ca la iapă, cu catetere potrivite (10-12cm). Pentru femelele de talie mare se pot folosi catetere pentru uzul uman.

Spălăturile uretrale și vezicale

Se fac în scop curativ local sau pentru spălarea mucoaselor de diferite depuneri patologice (secreții vaginale, prepuțiale etc.).

Materiale necesare: irigator, seringă cu alonjă de cauciuc.

Tehnica de administrare

Animalul va fi așezat la fel ca pentru cateterism, și după golirea vezicii urinare se va introduce lichidul antiseptic:

- cel mult 300 ml la animalele de *talie mare*,
- 50 – 80 ml la animalele *mijlocii*,
- 10 - 20 ml, la cele *mici*.

Administrările vor fi repetate, cu cantități mici, până când lichidul care se scurge din vezică va fi curat. În toate cazurile, după o spălătură cu substanțe puternic active, este necesară evacuarea treptată și totală din vezica urinară.

Soluțiile cele mai folosite sunt: cele de acid boric, serul fiziologic, nitrat de argint 0,1%, permanganat de potasiu 0,1%, tanin 0,5%, antipirină 5%, antibiotice, diuretice etc. Spălătura se poate executa prin:

- **infuzare** sub presiune proprie din irigator sau
- **aspersiuni** cu ajutorul seringii anexate la o alonjă (2-3 cm).

Temperatura soluțiilor administrate trebuie să fie la temperatura corpului.

Administrările prepuțiale

Mucoasei prepuțului i se pot efectua irigații sau aplicații de unguente sau pulberi medicamentoase.

Tehnica de administrare

Animalele vor fi contenționate în poziție patrupedală.

La **taur**, uneori, pentru exprimarea penisului din furou este necesară tranchilizarea. Realizarea irigației se va face cu o seringă (*Janet*) sau un irigator la care se adaptează un tub de cauciuc.

Soluțiile uzuale, ca și la spălăturile vezicale, soluțiile cu antibiotice și chimioterapice). Unguentele se aplică cu mâna protejată iar pulberile prin insuflare.

Administrările vaginale

Se pot efectua cu sau fără speculum vaginal cu soluții la temperatura corpului. La acest segment sunt prezente: tamponările, irigațiile, dar și introducerea de medicamente sub formă solidă (pulberi, ovule, globule), moi (unguente, implanturi) sau badijonările (soluții).

Locul aplicării poate fi: vulva, vestibulul, vaginul propriu-zis sau cervixul uterin. Aplicațiile pe mucoasa vaginală se fac în scop local (de obicei aseptizarea căilor genitale, eventual, stimularea unor funcții prin aplicarea unor formulări care conțin hormoni: unguente sau bureți).

Tamponările se efectuează terapeutic, compresiv pentru a opri hemoragiile sau pentru drenaj.

Material necesar: tampoane de diferite mărimi, vată hidrofilă, speculum vaginal, soluții antiseptice.

Tehnica de administrare

Tampoanele se vor îmbiba în soluția medicamentoasă și se vor poziționa în vagin pentru o perioadă variabilă (1-10 ore).

Tamponarea compresivă (sau dură)

Se va realiza cu ajutorul unor comprese de tifon (cu dimensiunile de 25 x 25 cm), care se vor introduce în fundul vaginului pentru a opri hemoragiile.

Tamponarea de drenaj

Constă din aplicarea unor tampoane sferoidale legate cu o bandă lungă de tifon terminată în afara vestibulului vaginal, ușurând drenajul.

Aplicarea pulberilor

Se face prin deschiderea vaginului cu ajutorul unui speculum și aplicarea pulberilor prin insuflație sau cu para de cauciuc.

Asemenea tratamente sunt recomandate în cazul plăgilor, ulcerelor vaginale sau în vaginite.

Aplicarea supozitoarelor vaginale

Ovulele și globulele se introduc cu pensa sau cu mâna protejată cât mai aproape de cervix. După topirea lor, substanța activă este antrenată treptat spre exterior îmbrăcând astfel întreaga mucoasă.

Unguentele și gelurile vaginale

Unguentele sunt baze de tipul U/A care conțin emulgatori neiritanți, corespunzători pH-ului vaginal care posedă capacități sporite de retenție a apei.

Gelurile

Sunt dispersii apoase ale unor coloizi hidrofilii (carbopoli, esteri de celuloză, esteri ai acidului alginic). În general, sărurile solubile (alginații, carboximetilceluloza sodică) pot da incompatibilități și pot fi precipitate datorită pH-ului acid al vaginului.

Aplicarea unguentelor se face cu mâna protejată introdusă în vagin sau cu ajutorul spatulei (în cazul tratamentelor executate la nivelul vestibulului). Pentru aplicări se mai pot utiliza pompe speciale.

Badijonările

Se fac pe vaginul deschis cu un speculum, folosind tampoane de vată înfășurate la capătul unei tije de sârmă inoxidabilă. Cel mai adesea badijonările se fac la cervix când se folosesc soluții antiseptice (ex. glicerina iodată) cu care se tamponează orificiul cervical, faldurile și pereții vaginului, pe o porțiune de 3-5 cm, de jur împrejur. Înainte de badijonare mucusul se va înlătura cu ajutorul unor tampoane cu soluție de bicarbonat de sodiu.

Irigațiile vaginale

Se fac în același mod ca și celelalte cavități naturale. Se vor folosi irigatoarele și canulele din material plastic. Pentru dizolvarea mucusului prea abundent, înainte de tratamente se pot face spălături cu o soluție caldă de bicarbonat de sodiu 1-3%. Canulele se introduc cât mai adânc în vagin lăsând lichidele să se scurgă înăuntru; o parte din lichid se va scurge afară chiar în timpul primei manevre, restul va fi evacuat prin sifonare (sifonajul este necesar la vacile bătrâne a căror vagin poate, datorită poziției anatomice, să reprezinte un “rezervor de lichide”, prin însăși poziția sa). După ce mucusul a fost îndepărtat prin irigarea cu bicarbonat de sodiu, se va face irigarea cu soluția antiseptică.

Fumigațiile vaginale

Se folosesc pentru tratamentul plăgilor necrotice sau gangrenoase ale planșeului mucoasei vaginale, acolo unde pătrunderea soluțiilor sau unguentelor este incertă.

Tehnica de administrare

Pentru executarea lor este nevoie de o eprubetă la care se adaptează un dop de cauciuc prevăzut cu instalație de suflerie. În eprubetă se introduce iodoform sau iod metallic, se închide și se încălzește la flacără până substanța se topește și apar vapori de culoare violetă în cantități mari. Pe vaginul deschis cu ajutorul unui speculum se va executa fumigația proiectând vaporii de iod prin aparatul de suflerie adaptat la eprubetă.

Comprimetele și creioanele vaginale (styli, bacilli)

În medicina veterinară sunt destul de rar folosite, la fel ca supozitoarele uretrale.

Administrările uterine

În uterul deschis se introduc bujiuri, comprimate, pulberi și soluții medicamentoase (când cervixul este doar întredeschis) prin irigații.

Material necesar: speculum, sonda cu dublu curent, seringi de capacitate mare, pipete de plastic, tuburi de cauciuc (50-60 cm).

Tehnica de administrare

După contenționarea animalului se va introduce o mână în rect, fixând transrectal gâtul uterin. Cu cealaltă mână, introdusă în vagin, se va dirija o pipetă prin deschiderea cervixului până la pătrunderea în uter.

Se va avea în vedere că pătrunderea pipetei în uter se face cu răbdare și îndemânare prin pliurile transversale ale colului uterin. Odată ajunsă în uter, prin pipetă se va administra soluția medicamentoasă.

De o mare importanță este vidarea uterului prin masaje transrectale înainte și după administrările de medicament (acesta având rolul de a mări eficiența terapiei) (fig. 4.14.). Temperatura soluțiilor uterine va fi 32-35°C.



Fig. 4.14. Tehnica administrării soluțiilor intrauterine la vacă

Tehnica de administrare

În cazul bujiurilor, este oarecum similară. Bujiurile se introduc în uter prin cervixul deschis cu mâna protejată. După introducerea mâinii în vagin, se caută orificiul cervical în interiorul căruia se potrivește extremitatea anterioară a bujiului, care apoi se împinge cu degetul în interiorul colului uterin.

Administrările pe calea intramamară

Medicamentele antiinfecțioase introduse în *sinusul galactofor* acționează mai mult local, dar prin masaj al mamelei pătrund ascendent și parțial se resorb. Calea mamară este utilizată în cazul unor afecțiuni ale glandei mamare, în special în cazul mamitelor și sunt aplicații locale (fig. 4.15.).

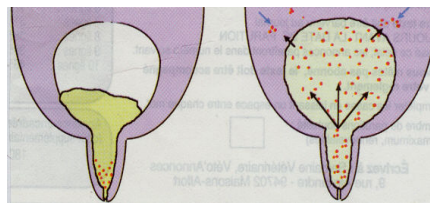


Fig. 4.15. Medicatia intramamara poate fi cu acțiune preventivă (stg.) sau curativă (dr.)

Material necesar: sondă intramamară, alonje de material plastic pentru tuburile de medicament, soluții sau unguente antiseptice, tuburi de cauciuc 40-50cm.

Tehnica de administrare

După contenție se va face vidarea prin mulgere a sfârului afectat.

Apoi se unge sonda cu unguent și (după igienizarea și aseptizarea sfârcului) se va introduce prin canalul galactofor până la sinus și laptele se lasă să se evacueze prin sondă. După vidare, sonda se va atașa la tubul de cauciuc racordat la o seringă în care se găsește soluția medicamentoasă care se va introduce în sinusul galactofor. După introducerea soluției ea va fi ajutată să difuzeze prin efectuarea unui masaj ușor al ugerului (fig. 4.16.).



Fig. 4.16. Tehnica administrării intramamare

4.2.3.5. Tehnica administrărilor injectabile

Absorbția parenterală

Medicamentele administrate parenteral se resorb neselectiv, fiind depuse direct în țesuturi sau în patul vascular.

Din această cauză nu există pierderi de substanță, iar dozele sunt mai mici decât în administrările interne. Soluțiile care se injectează trebuie să fie sterile și lipsite de pirogenitate.

Pentru o serie de țesuturi ele trebuie să fie neiritante, cât mai apropiate de izotonicitate și de pH neutru. Dacă prin administrări orale se ating concentrații sistemice inadecvate (probabil datorită absorbției incomplete sau datorită degradării în intestin) va fi necesară administrarea parenterală.

Preparatele destinate injectării trebuie să fie întotdeauna sterile lipsite de substanțe *pirogene*, și fiind foarte frecvent ajustate la osmolaritatea și pH-ul organismului.

Substanțele pirogene

Sunt substanțe naturale, de obicei endotoxine, provenite din microorganisme (ciuperci inferioare, bacterii) care devin active la doze foarte mici ($10^{-3}\mu\text{m/l}$) care acționează predilect asupra centrilor hipotalamici (în 4-12 ore), inducând un tablou clinic specific (puls rapid, modificări respiratorii, hipertermie etc.).

În general, pirogenii au capacitatea de a traversa majoritatea filtrelor, fiind destul de rezistenți la sterilizare.

De aceea, eliminarea substanțelor pirogene este esențială pentru formele injectabile, vaccinuri și seruri. În prezent, se folosesc pentru eliminarea pirogenilor metode de distilare sau prin tratarea cu substanțe *oxidante* (ex. permanganatul de potasiu), în funcție de stabilitatea principiului activ.

Absorbția substanțelor nedisociabile care se administrează pe căile enterale și parenterale este dependentă de coeficientul de repartiție a substanței între apă și lichide; din această cauză, substanțele strict hidro sau liposolubile se absorb cu dificultate. Cele care disociază electrolitic se absorb de asemenea greu, viteza de absorbție fiind direct

proporțională cu concentrația substanței și mărimea suprafeței de contact (absorbție) și este invers proporțională cu mărimea moleculelor (ex. cristalozii cu molecula mică se adsorb ușor, iar coloizii mai greu).

Administrarea parenterală oferă avantajele adiționale ale unui răspuns mult mai rapid și mai sigur și ale dozării mult mai precise. Această cale de administrare este esențială pentru cazurile cu vomă incoercibilă, stare de șoc, inconștiență sau care necesită tratamente de urgență.

Ratele de absorbție ale diverselor medicamente diferă foarte mult, motivele fiind descrise anterior. În general, instalarea efectului este cea mai întârziată în urma administrării s.c., mai rapidă în cazul injectării i.m. și este imediată în urma administrării i.v.

Administrarea parenterală evită dezavantajele administrării perorale, însă necesită o tehnică de injectare sterilă.

Distribuirea cea mai rapidă a unui farmakon se obține în cazul injectării intravasculare (i.v., i.a., i.c.). Substanțele administrate i.m. și i.p. sunt rapid absorbite datorită bunei irigații cu sânge a musculaturii, respectiv suprafața mare a peritoneului, iar în cazul administrării s.c. absorbția se face mult mai lent.

În multe boli este necesar să se întrețină timp îndelungat un tablou sanguin constant al unui farmakon. Acest scop se atinge cu atât mai greu cu cât viteza de eliminare a medicamentului este mai mare.

Soluția optimă în acest caz este perfuzarea intravenoasă după ce s-a atins nivelul de saturație, reglându-se debitul perfuziei în funcție de rata de eliminare a medicamentului. Acest principiu este necesar și se aplică doar în condiții clinice.

Din punct de vedere tehnic doar puține tehnici de administrare imită perfuzia. Dintre acestea amintim: injectarea de depozite i.m. sau s.c., administrarea per os a unor preparate de tip retard, aplicarea de emplastre cu eliberare lentă. Toate căile parenterale elimină necesitatea ca substanța medicamentoasă să traverseze o mucoasă, ca prim pas în procesul absorbției.

Absorbția este relativ rapidă în cazul soluțiilor apoase absorbția medicamentelor administrate i.m. și s.c. se realizează în aproximativ 30 de minute și depinde de vascularizația zonei. Absorbția depinde de vascularizație, liposolubilitate, suprafața de absorbție și caracterul chimic al substanțelor medicamentoase.

Adaosul de acizi sau baze și influența pH⁹-ului

Un număr mare de substanțe medicamentoase au caracter de acid sau bază slabă. Acestea vor reacționa cu acizii și cu bazele tari.

Efectul va fi modificarea solubilității substanțelor. Una dintre posibilitățile la care se recurge în cadrul acestei metode este solubilizarea unor substanțe prin modificarea pH-ului, adică transformarea în săruri solubile a substanțelor cu caracter acid sau bazic greu solubile.

Fenobarbitalul, sulfatiazolul, acidul paraaminosalicilic, acidul acetil salicilic pot fi dizolvate în apă prin obținerea sărurilor proprii de sodiu.

⁹ pH-ul este logaritmul cu semn schimbat al activității ionilor de hidrogen dintr-o soluție apoasă. Aciditatea sau alcalinitatea unei soluții medicamentoase este foarte importantă pentru: identificarea și determinarea purității unei substanțe, asigurarea stabilității formei medicamentoase, asigurarea unei activități optime a formelor medicamentoase (corespunzătoare condițiilor fiziologice), evitarea incompatibilităților (datorate reacției mediului). Reacția unei soluții se bazează pe capacitatea solventului și a substanței dizolvate de a disocia în ioni de H⁺ și OH⁻. Pentru formarea de ioni H⁺, într-o soluție trebuie ca solventul să provoace ionizarea substanței dizolvate care conține în moleculă atomi de hidrogen ionizați. Apa ca solvent nu acționează numai prin ionizarea substanțelor dizolvate ci și prin disocierea proprie în ioni H⁺ și OH⁻:



Valoarea pH-ului unei soluții va da indicații asupra acidității sau bazicității ei:

Valoarea pH-ului	Reacția soluției
sub 2	puternic acidă
2 - 4	acidă
4 - 6,5	Slab acidă
6,5 - 7,5	neutră
7,5 - 10	Slab alcalină
10 - 12	alcalină
peste 12	puternic alcalină

Alcaloizii (baze) se pot dizolva prin formarea de săruri (ex. codeina, papaverina sub formă de clorhidrați; pilocarpina sub formă de azotat; atropina sub formă de sulfat).

De exemplu, sulfamidele se comportă ca acizi slabi (datorită azotului alifatic pe care îl conțin). Din această cauză sunt destul de greu solubile în apă. Prin adăugarea alcalilor (NaOH în cazul de față) se vor forma săruri solubile. Sărurile de sodiu ale sulfamidelor sunt ușor precipitate în prezența acizilor sau sărurilor proprii (situație de care trebuie să se țină seama la prescriere).

Alcaloizii, aminele simpaticomimetice, unele antihistaminice sau anestezice locale conțin în molecula lor un atom bazic fiind foarte greu solubili în apă, dar solubili în soluții diluate de acizi (când formează săruri solubile). Când în soluție apar astfel de săruri prin adăugarea alcalilor baza liberă va precipita (ex. sulfatul de atropină).

Preparatele injectabile, pentru a fi tolerate de organism, trebuie să fie izotone cu serul sanguin. O soluție va fi izotonică atunci când are aceeași presiune osmotică (deci, aceeași concentrație moleculară).

Soluțiile care au același punct de congelare cu serul nu sunt neapărat izotonice, izotonicitatea fiind determinată de permeabilitatea față de eritrocite.

Membrana eritrocitelor se va comporta adesea diferit de membranele semipermeabile (de aceea, preparatele nu pot fi considerate izotonice decât dacă se testează într-un sistem biologic corespunzător). Soluțiile cu concentrație moleculară mai mică decât serul sangvin se numesc *hipotonice*, iar cele care au concentrația moleculară mai mare sunt *hipertonice*.

Soluțiile hipertonică se administrează numai intravenos.

Formele hipotonice prezintă *dezavantajul* că pot provoca hemoliză. În contact cu o soluție hipotonică eritrocitele gonflează și se sparg (datorită presiunii osmotice).

În cazul unui aport hidroelectrolitic modificat din punct de vedere cantitativ și/sau calitativ vor apare modificări nete ca:

- *deshidratarea hipertona* (pierdere de apă fără pierdere de electroliți),
- *hiperhidratarea hipotona* (aport masiv de apă sau de soluții energetice, lipsit de aport electrolitic),
- *hiperhidratarea izotona* (introducerea în organism a soluțiilor izotone, care va fi urmată de mărirea spațiilor celulare și de producerea edemelor).

Modificările balanței hidroelectrolitice mai pot fi determinate și de aportul necorespunzător de sodiu, în unele afecțiuni glandulare sau renale.

Deshidratările însoțite de pierderea de electroliți vor determina modificarea echilibrului acido-bazic, de aceea, asocierea de bicarbonat de sodiu sau lactat de sodiu la soluțiile saline va compensa atât pierderea apei cât și acidoza.

Apa liberă din organism se găsește în compartimentul celular (apa celulară) și în afara lui (apa extracelulară).

Lichidele din cele două compartimente sunt separate prin peretele celular și cel vascular (care se comportă ca membrane semipermeabile).

Moleculele sau ionii substanțelor prezente în lichidul celular prezintă energie cinetică proprie manifestată prin presiunea pe care o exercită: *presiunea osmotică*. Aceasta este direct proporțională cu numărul de molecule sau ioni care se găsesc în unitatea de volum a lichidului celular sau extracelular.

În cazul în care într-unul din compartimente concentrația de electrolit este mai mare, apa din celălalt compartiment va difuza în compartimentul cu concentrație mai mare, trecând prin peretele celular și diluând soluția până la atingerea echilibrului de concentrație.

Traversarea membranei celulare de către un lichid spre zona cu concentrație mai mică de lichid se numește **osmoză**.

În funcție de concentrație, între lichidele celulare și cele extracelulare au loc migrații de lichid (ca urmare a modificărilor din compoziția lichidelor extracelulare). Celulele vor fi protejate de către mediul extracelular, acesta fiind furnizorul elementelor necesare

metabolismului. Când are loc depleția masivă de lichide extracelulare, săruri (în special ioni de sodiu) sau dacă are loc un aflux masiv de ioni de sodiu, lichidul va deveni hipo sau hipertonic. Rezultanta acestei variații de concentrație între lichidele celulare și extracelulare va fi un transfer de apă în vederea restabilirii echilibrului osmotic.

În concluzie, scăderea concentrației sodiului extracelular va produce hidratarea celulară, iar creșterea acesteia, deshidratarea celulelor.

Când se injectează *soluții hipotonice* în țesuturi, celulele vor deveni turgescente, datorită gonflării protoplasmei și, deci, extinderea membranei celulare. Tensiunea asupra membranei se traduce prin durere la locul injectării, putându-se produce ruperea membranei (plasmoliză).

În cazul *injectării intramusculare* de soluții hipertonică, celulele din zonă se vor deshidrata (cedând apa celulară).

Protoplasma își va micșora volumul și se va desprinde de pe membrană (proces însoțit de durere). Celulele se vor deforma, membrana se va denivela (aspect boselat) modificându-și permeabilitatea. Rezultatul va fi hemoliza.

În comparație cu lichidul vascular (circuit rapid), lichidele interstițiale au un circuit lent. Datorită acestui fapt, soluțiile administrate pe cale i.m. vor staționa timp îndelungat în regiunea injectată, celulele deformate se vor rupe rezultând plasmoliză.

În funcție de concentrația și volumul administrat, pot surveni accidente grave, chiar mortale, situație care nu va avea loc în cazul administrărilor intravenoase, când echilibrul osmotic se va restabili cu rapiditate.

Administrările *intravenoase* de soluții hiper- sau hipotonice vor afecta viabilitatea globulară (globulele vor îmbătrâni mult mai repede, din cauza variației osmotice rezistența globulară fiind minimă).

În traseul lor ele se vor izbi continuu de pereții vasculari, fenomenul de hemoliză instalându-se mult mai rapid. Pierderile de lichid care sunt însoțite și de depleția potasiului vor duce la perturbări mai grave decât pierderile de sodiu (potasiul participă la procesul de excitație a miocardului și în anabolismul aminoacizilor). Ca rezultat al pierderilor de lichid extracelular, se poate instala modificarea gradientului de concentrație pentru potasiu între lichidul extracelular și cel intracelular.

Pierderile apei și a electroliților precum și compensarea echilibrului acido-bazic, în practică, se realizează prin *perfuzii*.

Soluțiile perfuzabile urmăresc aceste scopuri, precum și: înlocuirea lichidelor sanguine pierdute, administrarea de substanțe roborante, administrarea de substituenți de plasmă sau sânge, precum și înlocuirea altor lichide pierdute prin fistule sau prin pirexie.

Prin sisteme complexe de reglare, organismul are capacitatea de a reține elementele necesare și de a elimina surplusul, sistem cunoscut sub denumirea de **homeostazie**. Homeostazia apei și a electroliților este reglată de glande (hipofiza, paratiroida, suprarenalele) precum și de impulsurile nervoase care acționează la diferite niveluri ale sistemului nervos sau prin hipotalamus.

Cu rol important în acest proces participă: pielea, plămânul și, mai ales, rinichiul. În concluzie, o soluție hipertonică, în cantități mari, se va administra numai intravenos. Soluțiile hipotonice, pentru a fi mai bine tolerate (atunci când se administrează mai mult de 5 ml) ele vor fi obligatoriu izotonizate.

Având în vedere că majoritatea soluțiilor injectabile pentru uzul veterinar sunt hipotonice, izotonizarea este o procedură frecvent aplicată.

În practica farmaceutică curentă soluțiile izotonice se pot prepara *direct dintr-o substanță activă* sau *o soluție hipotonică se poate izotoniza*.

Asocierile medicamentelor influențează viteza de absorbție. De exemplu, asocierea adrenalinei + procaină sau lidocaină, determină o absorbție lentă a anestezicului local datorită vasoconstricției induse de adrenalină și deci un efect mai lung al anestezicului. Absorbția mai

poate fi încetiniată și prin incorporarea unui medicament insolubil într-o capsulă sau într-un polimer permeabil, dar greu solubil (de ex. hormonii).

Căile injectabile

Căile artificiale sunt totalitatea căilor destinate administrărilor de medicamente direct în țesuturi prin intermediul unor soluții de continuitate determinate de administrare.

Rolul acestor căi este de a mări viteza de absorbție și de a asigura pătrunderea medicamentelor în cantități precise și concentrații mari în cavitățile și organele unde, în urma administrării pe alte căi, nu ar ajunge în concentrații terapeutice suficiente. Introducerea medicamentelor pe căi artificiale mai poartă și denumirea de *administrare parenterală* (întrucât sunt externe).

Cele mai cunoscute dintre acestea sunt reprezentate de țesutul hipodermic, mușchi, vene, artere, cord, cavități seroase, organe, oase etc. (fig. 4.17.).

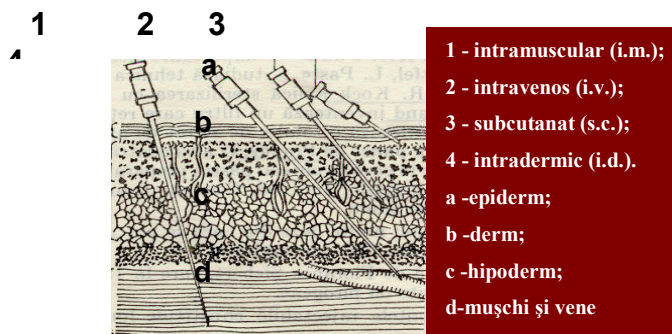


Fig. 4.10. Căile principale de administrare a soluțiilor injectabile în medicina veterinară.

Difuziunea medicamentelor în organism este supusă capacității de difuziune, osmozei, capilarității și tensiunii superficiale a moleculelor incriminate.

În concluzie, absorbția depinde de proprietățile fizico-chimice ale substanței medicamentoase și de cele biologice ale suprafeței pe care sunt depuse (natura membranei, vascularizație, inervație).

Injecțiile sunt procedee de administrare a medicamentelor în țesuturi, cavități normale sau patologice, cu ajutorul seringii și a acelor de diferite tipuri. Injecțiile permit introducerea, în mod artificial, în profunzimea țesuturilor, a unor soluții medicamentoase.

Condițiile pe care trebuie să le îndeplinească soluțiile injectabile au fost prezentate deja.

Avantajele căii injectabile

- absorbția completă și administrările în doze precise;
- evită calea gastro-intestinală (unde medicamentele pot să-și piardă din eficacitate);
- evită bariera hepatică în momentul pătrunderii în circulație;
- dozele pe această cale sunt mai reduse față de calea orală.

Marea majoritate a medicamentelor își exercită acțiunea indiferent de calea de administrare. Totuși, unele pot acționa diferit (ex. sulfatul de magneziu per os este purgativ, pentru că nu se absoarbe și disociază intens electrolitic, pe când intravenos este deprimant al S.N.C., eterul per os este anestezic al mucoasei stomacale, pe cale respiratorie este anestezic general, pe cale hipodermică are o acțiune stimulantă asupra respirației și circulației). În asemenea situații, calea de administrare trebuie aleasă după substanța folosită și după efectul vizat.

Biodisponibilitatea formelor injectabile

Noțiunea de biodisponibilitate a unei forme injectabile este legată de viteza de resorbție a principiului activ.

Comparativ cu administrările orale, nu există probleme de eliberare, dizolvare și absorbție. Absorbția nu este legată de cantitatea injectată și este, în general, totală. Biodisponibilitatea formelor injectabile este influențată de:

- *factori farmaceutici și*
- *factori biologici.*

Factorii farmaceutici

Forma farmaceutică. Pentru o cale de administrare dată, intensitatea și durata de acțiune a unui principiu activ depinde de forma farmaceutică utilizată și de compoziția exactă a preparatului:

- **soluția** (apoasă, alcoolică sau uleioasă) va avea un efect mai prelung când se adaugă preparatului un agent emulgator; o macromoleculă care crește vâscozitatea și scade difuzarea principiului activ;
- **suspensia** va avea un efect mai puțin rapid și mai prelung decât soluția.

Durata efectului terapeutic crește, conform următoarelor formulări:

- *soluție apoasă + macromolecule (1),*
- *soluție apoasă,*
- *suspensii apoase+macromolecule (1),*
- *suspensii apoase,*
- *soluții uleioase + macromolecule (2),*
- *soluții uleioase,*
- *suspensii uleioase + săpun metalic cu macromolecule (2),*
- *suspensii uleioase,*
- *implanturi (3).*

– în cazul unei faze apoase, se utilizează: alginat de sodiu, gelatină, dextransi, carboximetil celuloza, polivinil pirolidonul.

– pentru o fază lipofilă se utilizează cu succes: stearați (Ca–Mg–Al), metileluloza, pectinele.

– **implanturile** sunt adesea constituite din principiu activ singur direct comprimat; se pot adăuga diluanți (lactoză) sau, pentru încetinirea difuzării, PVP (polivinil-pirolidona). Modularea duratei de acțiune terapeutică în funcție de afecțiunea tratată este importantă, în medicina veterinară, pentru stabilirea perioadei de așteptare a medicamentelor (perioada de întârziere sau perioada de retragere).

Natura chimică a principiului activ. Pentru un principiu activ, calea de administrare, forma farmaceutică, intensitatea și durata de acțiune, depind de forma chimică (ex. bază, sare, ester) sub care se găsesc.

De exemplu: sărurile alcaline (Na, K) de penicilină G sunt generatoare (în timp scurt) de ioni difuzibili; administrate pe cale i.m. ele permit un vârf plasmatic crescut, apărut rapid (30 minute) dar, cu o durată scurtă de acțiune (4-6h).

Din contră, sărurile organice (procaină) nu eliberează ioni difuzibili decât progresiv: vârful plasmatic este mai puțin crescut și este atins mai încet (6-12h) cu o durată de acțiune de până la 18h (fig. 4.18.).

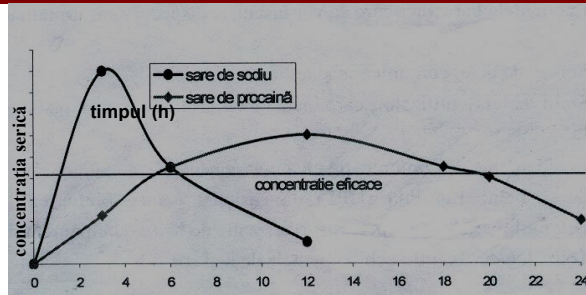


Fig. 4.18. Evoluția concentrațiilor eficace în funcție de natura chimică a principiului activ

Concentrația serică de Penicilină, în funcție de forma chimică utilizată.

Din punct de vedere practic, de acum este comod (pentru a beneficia de avantajele celor două faze) să se asocieze într-o singură specialitate injectabilă (ex. *Bipenicilina*).

Influențele biologice

Importanța formulării asupra formelor injectabile nu trebuie totuși să facă uitat faptul că și alți factori intervin, în egală măsură, în durata de acțiune a unui produs: *Calea de administrare* – este evident esențială în acest domeniu.

Curbele din figura 4.12. demonstrează evoluția generală a concentrațiilor, în funcție de calea de administrare.

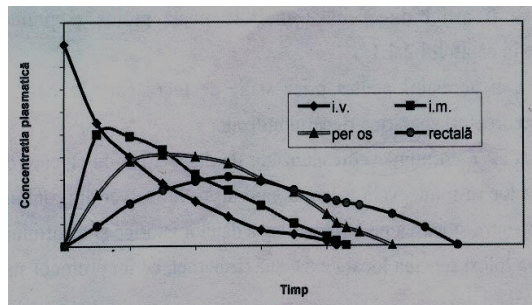


Fig. 4.12. Evoluția concentrațiilor plasmatice în funcție de calea de administrare.

Calea intravenoasă – asigură un efect și durată de acțiune scurtă.

Calea intraperitoneală – permite absorbție aproape la fel de rapidă ca și i.v., datorită suprafeței mari și bine irigate a peritoneului, principiile active fiind în esență drenați prin vena portă, ca și în calea orală. Există așadar un pasaj prin ficat înaintea distribuirii în organism și posibilitatea unei degradări parțiale prin biotransformare;

Calea intramusculară și subcutanată – până nu demult erau considerate ca fiind foarte diferite, una față de alta.

Biodisponibilitatea primei căi se presupunea a fi mai rapidă decât a celei de a doua. Acest principiu este actualmente desmințit în medicina umană și recunoscut în medicina veterinară.

La vaci de exemplu, aceeași greutate s-a injectat Ampicilină în doze de 10mg/kgc. Fiecare injecție se face în puncte diferite, apoi se măsoară vârful seric (Tabelul 4.9).

Tabelul 4.9.

Evoluția vârfului seric consecutiv administrărilor pe diferite căi la vacă

Calea și locul de administrare	Vârf plasmatic
i.m.-mușchii fesieri	3,9
i.m.-crupă (fosa gluteală)	4,6
s.c.-crupă	3,3
s.c.-lateral în spatele umărului	4,6

S-au constatat importante diferențe între locul injectării, dar biodisponibilitatea căii s.c. privită global, nu a fost inferioară administrării i.m. Aceasta poate fi explicată în parte prin faptul că substanțele pot fi absorbite eventual prin vasele limfatice, numeroase în țesutul s.c., dar rare în mușchi. De asemenea, tipul de medicament care este injectat influențează cu siguranță biodisponibilitatea. După administrările, parenterale biodisponibilitatea este capabilă să crească chiar și de patru ori valoarea inițială.

Factorii patologici

Afecțiunile renale, hepatice, cardiace și tiroidiene pot avea un efect predominant în stabilirea curbei concentrației sanguine, în funcție de timp.

Natura principiului activ

Pentru produsele *foarte iritante* administrarea se va face strict i.v. Se recomandă să nu se facă injectări directe, ci după aspirarea de puțin sânge.

Concentrația în substanță activă

Un produs este cu atât mai iritant, cu cât este mai concentrat. Nauws ^(cit. Leucuța, 1989) a testat Oxitetraciclina (OTC) condiționată cu diverși excipienți, notând comportamentul preparatelor cu efect prelungit (TLA –Tetracyclines Long Acting) cu conținut în alcoolii.

Rezultatele au arătat că durata acțiunii prelungite este independentă de natura excipienților și provine de la concentrația în OTC (20% în TLA, în loc de 10%, în alte forme clasice). Soluțiile concentrate vor provoca reacții inflamatorii foarte accentuate, care pot duce până la formarea abceselor: există retenții de principii activi in situ și retard în resorbție și cinetică.

Excipienții

Ca regulă generală:

- *formulele pe bază de apă par a fi mai bine tolerate, decât cele pe bază de alcoolii;*
- *toți alcoolii sunt dureroși (s.c. → i.m. este preferabil);*
- *solvenții uleioși sunt bine tolerați;*
- *suspensiile sunt mai puțin tolerate, decât soluțiile (ex. injectarea i.m. a diverse suspensii uleioase (ex. neuroleptice), pot provoca necroze întinse).*
- *aceleași produse injectate în soluții (i.m.) sunt mai bine tolerate)*
- *alcoolii sunt întotdeauna utilizați sub formă de cosolvenți diluați în apă pentru preparatele injectabile.*
- *alcoolii convin din rațiuni de toleranță locală și generală, cu condiția ca aceștia să nu depășească anumite concentrații (etilenglicol < 10%; propilenglicol < 30%; polietilenglicol < 40%; glicerolul este foarte rar utilizat, se poate utiliza i.m. < 30%, dar este mai iritant decât alcoolul etilic și puterea lui solventă este scăzută).*

Comparațiile dintre diverșii alcoolii sunt dificile deoarece datele bibliografice sunt contradictorii (ex. PVP utilizat în numeroase formule retard, în anumite probe, s-a dovedit mai iritant decât propilenglicolul, în schimb, în alte date bibliografice, efectul era invers).

pH-ul

În fapt, pH-ul se ia în considerare mai puțin în cazul căii i.v. sau i.m.

De exemplu, injectarea i.m. de apă acidulată (pH=4), determină o reacție inflamatorie locală moderată pentru timp de 24 de ore la iepure; o soluție apoasă de ocitocină (pH=4) este perfect tolerată i.m.; tilozina soluție în propilenglicol (pH=9), de asemenea).

Viteza de injectare

Este un factor de care trebuie să se țină cont (rolul fiind destul de redus) cu excepția toleranței locale.

Reacțiile generale

Ele cuprind, în esență, calea i.v. și pot fi urmarea *alegerii greșite a căii de administrare*, i.v. fiind cea mai bună cale de ales pentru substanțele iritante (soluții al căror pH este foarte diferit de neutru).

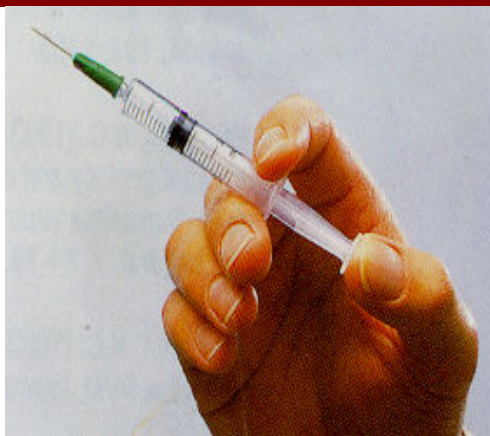


Fig. 4.20. Menținerea corectă a seringii încărcate.

Pentru executarea injecției, seringile vor fi menținute:

- cu pistonul în palmă (cele de capacitate mică);
- în pumn, cu acul dirijat înainte (în direcția degetului arătător);
- cu acul în jos, sau între degetele index și medius și cu degetul pus sprijinit pe butonul pistonului.

Fiolele de sticlă se deschid prin zgărirea gâtului lor cu pila specială, care se găsește în fiecare cutie cu fiole, sau prin zgărirea cu o bucată de piatră de polizor (de formatul unei prisme). După zgâriere, capul fiolei se frânge cu degetele, prin forțare în partea opusă zgârieturii. Se introduce apoi capul seringii în fiolă și se aspiră lichidul, prin retragerea pistonului. În acest scop, se sprijină acul pe gâtul fiolei.

Soluțiile închise în flacoane cu dop de cauciuc se extrag în felul următor: se străpunge dopul cu acul seringii, se introduce o cantitate de aer egală cu cantitatea de soluție care urmează să fie extrasă, menținând flaconul răsturnat și, numai după aceea, se aspiră soluția în seringă (fig. 4.21.).



Fig. 4.21. Aspirarea corectă a soluțiilor medicamentoase din flacoane.

Substanțele liofilizate sau pulberile de substanțe din care se prepară – *ex tempore* – soluția injectabilă, se diluează cu o cantitate corespunzătoare de soluție fiziologică.

Serul fiziologic se introduce prin dop cu ajutorul aceleiași seringi cu care se face injecția. Se recomandă, ca înainte de a deschide fiolele, acestea să fie șterse cu un tampon cu vată îmbibată în alcool, la gât; de asemenea dopul flacoanelor trebuie șters.

Tehnica executării injecțiilor.

Întotdeauna, locul unde urmează să se introducă acul prin pielea animalului trebuie să fie pregătit prin tundere, ștergere uscată și antisepsia locului cu tinctură de iod, benzină iodată, cu care se freacă ușor la locul administrării.

Uneori, pentru a nu deprecia aspectul animalului, prin tundere, se poate recurge numai la antisepsia cu tinctură de iod.

În acest caz, va trebui să se urmărească ca soluția să pătrundă până la piele, de aceea nu se vor folosi tampoane de vată, care șterg doar vârful firelor e păr, ci se va aplica direct deschiderea flaconului cu soluție antiseptică pe locul indicat.

Pielea lipsită de păr, poate fi ștearsă numai cu alcool sau eter.

În timpul efectuării injecției, tamponul este fixat între degetul mic și cel inelar, iar la sfârșitul injectării, tamponul se folosește din nou (acul scoțându-se sub protecția sa). Administrările parenterale injectabile se execută sub asepsia strictă, impunându-se folosirea unui instrumentar specific.

Administrarea medicamentelor se clasifică în:

- *intravasculară sau intravenoasă (i.v.)*
- *administrarea extravasculară (AEV) poate fi:*
 - *intradermică (i.d.),*
 - *subcutanată (s.c.),*
 - *intramusculară (i.m.),*
 - *intraarticulară (i.a.),*
 - *subconjunctivală (s.c.j.) și*
 - *epidurală (i.e.) etc.*

Calea intradermică (i.d.)

Este o cale folosită mai mult în scop de diagnostic (revelatoarele în morvă, tuberculoză etc.).

Material necesar: seringi de 1-2cm³, ace de seringă de 1-1,5cm, seringă automată tip *McLintock*.

Tehnica de lucru

În cazul cabalinelor (maleinarea), cu degetele mâinii stângi se prinde pleoapa inferioară stângă și acul se va introduce intradermic în marginea liberă a pleoapei cu bizoul în afară. Se va injecta apoi maleina.

La **bovine, suine și păsări** (pentru tuberculinare) injectarea se va face în laturile gâtului (treimea mijlocie), la **porc** la baza urechii, iar la **păsări**, în pielea de la nivelul bărbii.

Calea subcutanată (s.c.) (hipodermică)

Este una dintre cele mai utilizate căi de administrare în medicina veterinară. Pentru administrările de medicamente se aleg locurile bogate în țesut conjunctiv lax mai accesibile și puțin traversate de vase mari și filete nervoase.

Calea injectabilă s.c. este aleasă atunci când este necesară o absorbție mai înceată și continuă a medicamentului, cu toate că de multe ori rata absorbției nu este mai mică decât în cazul injectării i.m. (ex: fenilbutazona și clordiazepoxidul).

Este foarte important ca formulările utilizate să se apropie cât mai mult de pH-ul și tonicitatea organismului, pentru a nu fi iritante și a nu produce vasoconstricție.

Preparatul injectat dispersează în țesutul conjunctiv lax și, la fel ca în cazul injectării i.m., medicamentul trebuie să se solubilizeze în fluidul tisular înainte de pătrunderea în capilarele sanguine sau limfatice.

Substanțele liposolubile pătrund în acestea prin difuziune, iar substanțele hidrofile penetrează peretele capilar prin porii acestuia sau fenestrațiile dintre celulele adiacente. Moleculele hidrofile relativ mari sunt în principal absorbite pe cale limfatică.

Rata absorbției poate fi mărită prin facilitarea dispersiei medicamentului, fie prin masarea locului injectării fie prin includerea în forma injectabilă a *hialuronidazei*.

Această enzimă hidrolizează acidul hialuronic polimerizat care compune cimentul intercelular, facilitând astfel difuzia în țesut.

După injectare, fluxul sanguin în regiunea respectivă poate fi mărit, iar absorbția înlesnită prin aplicarea de comprese calde sau prin masaj.

Astfel de măsuri sunt importante după administrările s.c. de volume mari de soluții minerale (ex: sulfat de magneziu).

Medicamentele sunt absorbite prin rețeaua capilară și *efectul apare după 10-15 minute*.

Vasoconstrictoarele (de ex. adrenalina), refrigerația locală, soluțiile uleioase și folosirea solvenților cu putere osmotică mare (polivinilpirolidona) încetinesc resorbția.

Viteza de resorbție poate fi mărită prin căldură și masaj la locul injectării. Aceste măsuri se pot aplica în cazul administrării de volume mari de soluții saline.

În ceea ce privește mecanismul de absorbție, acesta este diferit la soluțiile apoase și la cele uleioase. Primele pătrund prin spațiile intercelulare în celulele endoteliale și apoi în patul vascular. Soluțiile uleioase ajung în vasele limfatice fie penetrând ca atare prin celulele endoteliale, fie traversând pe rând, întâi substanța medicamentoasă, apoi uleiul.

Procesul de pinocitoză se pare că este implicat în ultimul caz.

Țesutul conjunctiv lax permite administrarea subcutanată a unor cantități mari de soluții.

Astfel, în rehidratare la vițel, se folosesc pernele de lichid, injectându-se chiar și 1 litru de soluții de electroliți, pentru refacerea lichidului extracelular pierdut.

Soluțiile hipotone se absorb mai rapid decât cele izotone, iar acestea, mai ușor decât cele hipertone. Medicamentele se solubilizează în mod obișnuit în ser fiziologic sau apă distilată, mai rar în polivinilpirolidonă.

Pe cale subcutanată se mai pot administra *implanturi* de țesuturi și organe sub forma unor microcomprimate hormonale cu absorbție lentă. Substanța medicamentoasă dispersată în mediul lichid se introduce sub piele, în țesutul conjunctiv, în hipoderm.

Metoda se practică la animalele mari, dar și la cele de talie mică și permite injectarea unor cantități mari de soluții, asigurând resorbția acceptabilă și suficient de rapidă.

În schimb, nu se pot administra soluții iritante, datorită abundenței filetelor nervoase hipodermice, care poate duce la instalarea unor procese supurative sau necrotice (din punct de vedere practic, pe acest proces se bazează realizarea abcesului de fixație).

Injectarea subcutanată se face în zonele bogate în țesut conjunctiv lax, unde pielea este mai mobilă și permite ușor întinderea și pliarea ei.

Pentru injectare, se preferă ace cu lungime și grosime potrivită ($L=5-6\text{cm}$; $\varnothing=1\text{mm}$), care să nu se îndoie și să nu permită refularea soluției prin orificiul rămas. În cazul vacinărilor și tratamentelor antiparazitare pe cale s.c. (ex. anticărbunoase, antirujetice, unde doza este în jur de 1-3ml), se pot folosi ace mai scurte de 2 cm (fig.4.22.).

Locurile de elecție

Injectările s.c. pot fi făcute în orice regiune corporală cu pielea elastică, dar sunt de preferat regiunile în care mobilitatea facilitează dispersia, de ex. pliul axilar.

Injectările în depozitele adipoase trebuie evitate deoarece acestea sunt slab vascularizate, exceptând cazul în care se dorește o absorbție prelungită, (ex: tranchilizantele și sedativele).

Cabaline - laturile gâtului, în treimea mijlocie și posterioară, în regiunea spetei, pliul axilar.



Fig. 4.22. Seringă dozatoare pt. administrări s.c. antiparazitare (Dectomax).

Bovine - laturile gâtului, salbă, pliurile de la baza cozii, rar, pliul iei sau regiunea spetei;

Ovine, caprine - fața internă a coapselor, pliul iei, pliul axilar, pliurile de la baza cozii, laturile gâtului și toracelui (locurile lipsite de lână) (fig. 4.23.).



Fig. 4.17. Tehnica administrării s.c. la oaie

Suine - fața internă a coapselor, laturile abdomenului, pliul iei, baza urechii.

Câine - laturile abdomenului, pliul iei și fața internă a coapselor.

Pisică - locul cel mai folosit este pielea abdominală sau fața internă a coapselor, eventual laturile toracelui.

La fel și la **iepure**.

Păsări - regiunea submaxilară, fața internă a picioarelor, laturile gâtului (eventual), pielea pieptului.

Tehnica de administrare

După contenție și antisepsia locală, se face un pliu triunghiular al pielii la locul elecției, după care cu acul atașat la seringă, printr-o mișcare bruscă la baza pliului (pliul aripilor). Se încearcă apoi mobilitatea acului pentru a vedea dacă suntem în țesutul conjunctiv subcutanat și apoi se injectează medicamentul.

În cazul *bovinelor*, unde pielea este mai groasă și formarea unui pliu triunghiular este mai dificilă, se va face un pliu injectându-se la baza lui, având grijă să nu pătrundem cu acul

în partea opusă. Injectarea soluției se va face după prealabila eliminare a bulelor de aer din seringă.

Scoaterea acului după injecție se va face sub tampon antiseptic după care se face masajul zonei pentru a favoriza absorbția.

Implanturile

Sunt forme medicamentoase solide care se introduc tot pe cale subcutanată. Acestea au proprietatea că se absorb foarte lent, ținând organismul sub acțiunea lor timp îndelungat.

Pe această cale se pot administra: *substanțe hormonale, stimulante, biologice* etc. Introducerea substanțelor hormonale se va face prin intermediul unor seringi speciale, iar implanturile speciale (discuri, țesuturi osoase etc.) se vor introduce printr-o incizie limitată a pielii (fig. 4.18).

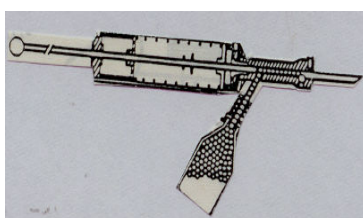


Fig. 4.18. Dispozitiv de administrare a implantelor subcutanate.

Calea intramusculară (i.m.)(*intramuscularis*)

Pe această cale se pot administra chiar și substanțe ușor iritante, țesuturile la acest nivel fiind mult mai puțin abundente în fibre nervoase senzitive (decât țesutul conjunctiv subcutanat). De asemenea, pe această cale se pot injecta soluții coloidale și uleioase (singura cale convenabilă).

Avantaje

Față de calea s.c. avantajele căii i.m. sunt legate de:

- resorbția mai rapidă și mai puțin dureroasă, convenabilă pentru medicamentele greu resorbitive și ușor iritante.

Acele folosite pentru injecțiile i.m. trebuie să fie subțiri și lungi. Ele vor fi alese în funcție de specie și, mai ales, de grosimea pielii (la bovine, pielea fiind mai groasă, acele nu vor fi prea subțiri).

Dezavantaje:

- În general este o cale puțin comodă;
- soluțiile uleioase se absorb mai încet decât cele apoase, la fel cele hipertone, față de cele hipo sau izotone;
- această cale este folosită, aproape în exclusivitate, la păsări și suine;

Locurile de elecție

Acestea trebuie să fie reprezentate de regiunile bogate în masă musculară. Administrările i.m. se pot face la toate speciile cel mai adesea în mușchii glutei și cei superiori ai coapsei; de asemenea, se mai pot face administrări în mușchii cervicali superiori la porc, vacă și cal.

Pe specii:

Cabaline - laturile gâtului, crupă, mușchii pieptului, mușchii fesei;

Bovine - la fel ca la cabaline (fig. 4.24.);

Ovine și caprine - fața internă a coapsei, mușchii fesei sau ai gâtului;

Suine - mușchii fesei, fața internă a coapsei, mușchii gâtului;

Carnivore - fața internă a coapsei, mușchii fesei, mușchii gâtului (rasele de talie mare) (fig. 4.25.);

Păsări - mușchii pieptului.

Tehnica de administrare

Pentru executarea tratamentului se face toaleta regiunii (se recomandă tunderea). Acul ținut de pavilionul de fixare se va introduce printr-o mișcare bruscă și perpendiculară pe suprafața mușchiului (în zona de elecție), adânc în masa acestuia.



Fig. 4.24. Executarea injecției i.m. la bovine, cu seringă dozatoare.



Fig. 4.25. Tehnica executării injecției intramusculare la pisică

Introducerea lentă a acului este dureroasă și declanșează din partea animalului întotdeauna reacții dureroase. Se va adapta seringă la ac, se va trage puțin pistonul aspirând (pentru a fi siguri că nu am pătruns într-un vas sanguin) și apoi se va injecta soluția medicamentoasă, lent, sub presiune constantă. Când este nevoie de injectarea unei cantități mai mari de soluție medicamentoasă, ele se vor administra în puncte separate (nu mai mult de 15-20 ml). Extragerea acului se face brusc, sub tampon de antiseptic, locul administrării fiind masat ușor.

Medicul veterinar alege calea de administrare intramusculară atunci când:

- *administrează substanțe medicamentoase relativ iritante;*
- *atunci când rata de absorbție în cazul administrării subcutanate este nesatisfăcătoare;*

- pentru administrarea preparatelor tip depozit (ex: fier-dextran la porci, în anemie feriprivă);

- când substanța injectabilă nu se află sub formă de soluție adevărată ci, de exemplu, este o suspensie.

Această cale are avantajul resorbției rapide datorită rețelei capilare cu o suprafață de 4-6 ori mai mare decât cea din țesutul conjunctiv subcutanat.

Difuziunea soluțiilor are loc pe o suprafață largă iar echilibrarea osmotică în cazul soluțiilor ușor hipertone se face rapid. Faptul că inervația senzitivă este mai redusă face ca toleranța locală să fie mai mare. Astfel se pot administra și soluții ușor iritante, care nu sunt tolerate pe calea subcutanată.

Pe calea i.m. se administrează substanțe medicamentoase în soluții apoase, uleioase și suspensii fine. Este calea de administrare a soluțiilor uleioase și a medicației de depozit (ex: procain-penicilina, benzatin-penicilina, hormonii etc.).

Injecțiile se fac **profund intramuscular**, pentru că sunt mai puțin dureroase și evitând riscul introducerii substanțelor în vasele sanguine, cu accidente consecutive. Substanțele iritante pot determina adoptarea unor poziții anormale ale capului la cal sau chiar modificarea apetitului; de asemenea pot determina modificări ale carcasei la animalele de carne. Injecțiile i.m. sunt întotdeauna dureroase, rata absorbției este dependentă de locul injectării, la fel ca volumul injectat. Divizarea dozei prin injectarea în mai multe locuri poate depăși această problemă, totodată mărindu-se viteza de absorbție prin mărirea suprafeței de difuziune. De asemenea, gradul de mobilitate și vascularizația regiunii pot influența rata absorbției.

Cantitățile injectate într-un loc nu trebuie să depășească 10-20 ml. În cazul necesității administrării unei cantități mai mari, aceasta se poate diviza, injectarea făcându-se în două locuri diferite. Această opțiune are avantajul că mărește viteza de absorbție a medicamentului datorită suprafeței de difuziune mai mari la care este expus medicamentul. *Absorbția soluțiilor apoase moleculare se produce în 5-8 minute.*

Calea intravenoasă (i.v.)(*intravenosis*)

Calea i.v. este mult folosită în medicina veterinară, fiind o cale de urgență care permite ajungerea imediată a medicamentelor în circulație, având efectul cel mai prompt. Absorbția este totală și imediată. Durata de menținere în organism fiind scurtă, face adesea necesară repetarea dozelor sau asocierea cu administrările pe cale s.c. sau i.m. Calea este cea mai rapidă cale de introducere a medicamentelor în circulația generală, deoarece elimină necesitatea ca substanța medicamentoasă să traverseze bariera endotelială; ca atare, întreaga cantitate administrată este disponibilă imediat.

Calea i.v. este folosită în toate cazurile de urgență, dacă preparatul este tolerat pe această cale. De asemenea, reprezintă calea cu potențialul de risc cel mai ridicat datorită contactului brusc al organismului cu substanța administrată. Scopurile pe care le servește calea de administrare intravenoasă sunt:

- transfuzia de sânge sau plasmă;
- atunci când este necesar un efect imediat (ex: borogluconatul de calciu în tetania post-partum);
- când un medicament este prea iritant pt. a putea fi administrat pe orice altă cale;
- pentru un control foarte precis al dozării (ex: în anestezia generală);
- pentru administrarea pe durată mai îndelungată, cu ajutorul unei canule intravenoase a medicamentelor cu acțiune tranzitorie (ex. heparina). Această administrare asigură acuratețea dozajului și concentrațiile terapeutice plasmatice corespunzătoare, are efect farmacologic rapid și asigură controlul vitezei de administrărilor.

Avantaje

- posibilitatea de a administra substanțe iritante (cu modificări de la pH-ul neutru și de la izotonicitate);
- se pot introduce cantități mari de lichide (în administrări lente);

- sub forma perfuziilor (injectarea foarte lentă sub formă de picături) se pot administra cantități mari de soluții (litri).

Dezavantaje:

- calea intravenoasă are restricții de administrare pentru substanțele hemolizante sau pentru substanțele a căror resorbție este lentă;

- pe această cale se pot administra numai soluții moleculare (adevărate);

- soluțiile coloidale, suspensiile și emulsiile, în cazuri foarte rare, se pot injecta doar foarte lent și în cantități foarte mici, pentru a evita emboliile. Singura soluție uleioasă utilizată i.v. este *uleiul camforat* (în colici la cal, 3-5 ml, injectat foarte lent). *Când se urmărește acțiune prelungită, calea i.v. nu este indicată.*

Acele pentru injecțiile intravenoase trebuie să fie mai lungi, cu diametrul corespunzător venei în care se face administrarea. Tot pentru administrările i.v. se folosește *aparatură de suflerie*. Acesta este format dintr-un vas de sticlă, închis cu un dop de cauciuc, prin care trec două tuburi de sticlă: unul mai lung, la care se fixează tubul și acul pentru injecție, și altul mai scurt, de care se fixează o pară de cauciuc (suflerie). Prin introducerea aerului în borcan prin intermediul sufleriei se va exercita o presiune asupra lichidului, fapt care îl va face să curgă prin tubul lung, prin ac, în venă.

Locurile de elecție

Locurile de elecție sunt reprezentate de venele aparente:

Cabaline - venele jugulare, vena pintenului (v. subcutanată toracică);

Bovine - venele jugulare, venele mamare externe;

Ovine, caprine - venele jugulare, venele safene externe;

Suine - venele auriculare;

Carnivore - venele safene externe;

Iepure - venele auriculare;

Păsări - venele axilare.

Tehnica de administrare

După contenție, (în picioare, la animalele mari, în decubit lateral, la speciile mici și mijlocii) se va face toaleta locală (tunderea părului și antisepsia), după care se va face staza, pentru evidențierea venei. În acest fel, vena va apărea destul de evidentă (fig. 4.26.).

La **cabaline** - staza se face apăsând cu degetul mare sau cu două degete în jghebul jugular, sub locul unde se face injectarea. Vena va deveni turgescență. Se va introduce acul (detașat de la seringă) oblic în sus sau perpendicular printr-o mișcare bruscă, prin piele, țesutul conjunctiv subcutanat și prin peretele venei în lumenul vasului, fiind dirijat în interiorul vasului.



Fig. 4.26. Efectuarea stazei venoase la câine, cu bandă

Dacă acul a alunecat pe lângă venă sau a trecut prin ea, se va retrage puțin și se va redireja până la pătrunderea în lumenul venei.

Dacă acul se află în venă, se va ridica staza și se va adapta seringă (sau aparatul de suflerie), controlându-se permanent poziționarea acului în venă; se verifică prezența sângelui, prin tragerea pistonului seringii în jos (astfel sângele intră în seringă).

De o importanță esențială la începutul injectărilor este eliminarea aerului din seringă (pericolul emboliei).

Etapele în administrarea injecțiilor i.v.

- 1- închiderea tubului de administrare cu clema de oprire;**
- 2- introducerea prin rotire a canulei în flaconul de soluție medicamentoasă,**
- 3- fixarea camerei aeratoare în flacon;**
- 4- deschiderea clemei de oprire de pe tubul de administrare și a camerei aeratoare,**
- 5- aerisirea traseului, până la apariția picăturilor în șir continuu;**
- 6- reglarea debitului la frecvența de picătură în venă.**

Administrarea medicamentelor i.v. se face lent. După introducerea soluției medicamentoase seringă sau aparatul de suflerie se va detașa de la ac (care va rămâne încă în lumenul venei), se va face din nou stază, pentru a se spăla interiorul acului cu sânge (în cazul substanțelor iritante) și apoi se va scoate acul din venă sub protecția unui tampon antiseptic. Pentru a evita formarea hematoamelor, tamponele nu se vor ridica imediat, ci vor fi menținute încă 20-30 de secunde. De reținut că soluțiile iritante sau hipertone pot fi administrate numai i.v.

La bovine - injecțiile intravenoase se fac uzual în venele jugulare externe, cu respectarea aceluiași reguli ca în cazul cabalinelor.

Staza se efectuează cu ajutorul unui garou sau a unei frânghii (trebuie avut grijă ca salba să fie întinsă fără pliuri, spre direcția opusă față de partea administrării). Pentru practicienii cu experiență, vena este ușor de identificat și fără garou, staza efectuându-se doar cu degetele.

Din cauza grosimii pielii, acul se introduce întotdeauna “*prin bătaie*” (lovire). Acul fixat între degetul mare și arătător, în pumnul strâns, va fi introdus printr-o mișcare rapidă, puternică și precisă direct în venă. După introducerea acului în lumenul venei și atașarea seringii, se va face administrarea i.v., respectându-se exact fazele ca la cabaline.

La **ovine, caprine** - administrarea i.v. în venele jugulare se face, fie cu aplicarea prealabilă a garoului, fie cu efectuarea stazei, fiind identică cu cea de la speciile anterioare. În cazul venei safene externe, staza se efectuează cu mâna stângă, la articulația grasetului, iar acul se introduce cu mâna dreaptă, în venă, singur sau adaptat la seringă.

La **carnivore** - administrările sunt identice ca la ovine și caprine.

La **suine și leporide** - staza se poate face cu degetele la baza urechii, pe vas (la venele auriculare externe) către baza conchiei auriculare.

La **păsări** - staza se face la baza venelor subcutanate cubitale (axilare), la fața internă a articulației cotului.

Acele folosite vor fi dimensionate lumenului venei.

Calea intravenoasă permite administrarea soluțiilor iritante (ex: formol, cloral hidrat, neosalvarsan), hipertone (ex: glucoză, clorură de calciu), alcaline (ex: sulfatiazol), care nu sunt tolerate de țesuturi. Masa mare de lichid în care se diluează, existența sistemelor tampon pentru pH, permit folosirea acestei căi.

Medicamentele administrate intravenos acționează rapid, uneori *brutal*, cu efecte imediate asupra marilor funcțiuni, motiv pentru care injectarea se face de regulă lent, sub supravegherea medicului. Injectările rapide se execută numai în anumite situații. De exemplu, în inducerea

anesteziei cu un barbituric ultrarapid, deoarece astfel se previne diluarea dozei administrate în volumul sanguin total. Ca atare, o concentrație ridicată de medicament atinge brusc encefalul, iar difuzia rapidă la nivel neuronal produce anestezia imediată. Acest exemplu reprezintă o excepție de la regula de injectare lentă intravenoasă.

Perfuziile (*infundibilia; infusiones*)

Sunt soluții sterile apoase (foarte rar emulsii de tipul U/A), care se administrează în cantități mari pe cale intravenoasă. Perfuziile i.v. reprezintă o tehnică eficientă de a ajunge și menține concentrația necesară în cazul medicamentelor cu timp de înjumătățire scurt;

În funcție de scopul terapeutic urmărit, perfuziile pot fi:

- *perfuzii cu electroliți;*
- *perfuzii pt.stabilirea echilibrului acido-bazic;*
- *perfuzii cu substanțe energetice și reconstituante;*
- *perfuzii de soluții coloidale înlocuitoare de plasmă;*
- *perfuzii medicamentoase.*

Intravenos se pot injecta cantități mari de soluție, mai ales sub formă de perfuzii. se pot introduce substanțe macromoleculare, cum ar fi de exemplu: gelatinele (*Marisang*) sau dextransii (*Vetoplasm*), substituenții coloidali de plasmă etc. Injectarea se face de obicei în vena jugulară la cal, vacă, oaie și capră. În cazul pierderii unor cantități mari de apă și a unor electroliți, în cazuri patologice, accidente, operații, reechilibrarea balanței hidroelectrolitice și a echilibrului acido-bazic, a carenței de potasiu care se instalează și pentru terapia șocului ca urmare a perturbărilor hemodinamice se folosesc perfuzii cu electroliți. În cazul unui aport insuficient (datorită febrei, transpirației, vomei, enteritei, stenozei pilorice, acidozei, pierderilor de sânge în cazurile chirurgicale, sau a arsurilor masive) pot să apară:

- *deshidratarea hipertonă:* pierderea apei și retenția sărurilor;
- *hiperhidratarea hipotonă:* aport mare de apă, fără aport de electroliți sau alte substanțe;
- *hiperhidratare izotonă:* aportul soluțiilor saline izotonice (care vor mări spațiile intracelulare și pot genera edeme).

În *alterările funcției renale sau glandulare* pot avea loc, de asemenea, dereglări ale echilibrului acido-bazic ca urmare a pierderilor de electroliți. Din această cauză, la soluțiile saline perfuzabile se poate asocia lactatul sau bicarbonatul de sodiu, care va compensa atât pierderea apei și a electroliților, cât și balanța acido-bazică.

Necesarul exogen de apă este foarte diferit la rândul său, în funcție de mai mulți factori. Apa reprezintă din greutatea totală a animalelor 50-60% (fiind desigur diferențe legate de sex, vârstă, stare de întreținere, specie, stare fiziologică, vârstă etc.).

Balanța negativă de apă va conduce la **deshidratare**, echilibrul fiind menținut prin intervenția factorilor fizici, fizico-chimici și neuro-umoral.

Balanța pozitivă, *hidratarea* este favorizată de prezența coloizilor hidrofilii (ex. 1g serum-albumine rețin 18g apă). Procesul de hidratare / deshidratare este influențat de electroliți (ex. 6g sare rețin în organism 1000 litri de apă).

Pierderea sărurilor și proteinelor sanguine va antrena pierderi de apă în proporții corespunzătoare. Circulația hidrică este constituită din schimburile dintre compartimentele cu conținut lichid și apa de constituție, acest schimb fiind continuu și constituind circuitul apei în organism.

Viteza de reînnoire a apei reprezintă "*turn overul*" ei, la speciile de mamifere apa reînnoindu-se complet în 20 de zile. În 24 de ore "*turn overul*" este foarte variabil în funcție de specie:

- **vacă**, 143 ml / kgc,
- **oaie**, 150 ml / kgc,

- **capră**, 73 ml / kgc,
- **măgar**, 75 ml / kgc.

Bilanțul hidric este în funcție de raportul dintre ingesta și excreta apei.

În *stările febrile* animalele bolnave au nevoie de un plus de apă.

Prin creșterea temperaturii cu un grad, necesarul de apă crește cu 300 – 500 ml/m² suprafață corporală (aportul de apă fiind mai bine individualizat pe fiecare caz în parte). În cazul tineretului, în special la sugari, trebuie să se țină cont de suprafața corporală, care în raport cu greutatea este de 3-4 ori mai mare și, din această cauză, pierderile de apă sunt mai mari ca la adulți, compoziția lichidelor corporale fiind mai bogată în sodiu și mai săracă în potasiu. Din acest considerent, lichidele saline pentru animalele tinere trebuie să aibă un conținut în electroliți de până la max. 45 miliechivalenți/litru. Tratatamentul de echilibrare a organismului cu perfuzii de soluții cu conținut în electroliți va ține obligatoriu seama de raportul în care se află anionii și cationii în organism. De reținut că soluțiile iritante sau hipertone vor administrate strict i.v.

Concentrația electroliților se exprimă în *miliechivalenți* (1 miliechivalent este a mia parte dintr-un atom - gram). El se prescurtează *mEq* pentru același noțiune, unii autori mai folosind și termenul de: *milival (mval)*, $1 \text{ mEq} = 1 \text{ mval}$.

De exemplu:

$1 \text{ mEq K}^+ = 1 \text{ milimol/valență} = 39,1/1 = 39,1 \text{ mg K}^+$

$1 \text{ mEq Ca}^{++} = 1 \text{ milimol/valență} = 40 \text{ mg}/2 = 20 \text{ mg Ca}^{++}$

Utilizarea venei mamare *nu este o practică recomandată* datorită riscului mare de formare a hematoamelor și de contaminare.

La **porc** sunt accesibile *vene auriculare*, în timp ce la **câine** și **pisică** vena cefalică și tarsală recurentă sunt cele mai potrivite. În tabelul 4.11. sunt redate câteva soluții cu administrare i.v.

Tabelul 4.11.

Medicamente injectabile cu utilizare a.u.v.
(sinteză Cristina)

Denumire	Prezentare	Indicații
Adrenalina	Fiole 1ml, 1‰	crize de astm bronșic, stop cardiac
Atropină sulfat	Fiole 1 ml, 1‰, 0,25‰	Parasimpaticolitic
Bromura de calciu	Fiole 10 ml, 10%	stări de hipersensibilitate nervoasă
Clorura de calciu	Fiole 10 ml, 10%, 20%	spasmofilie, tetanie, hemoragii, carență de calciu, pleurezii, diferite stări alergice
Cafeină Natriu benzoică	Fiole 1 ml cu 12,5%, cafeină, 12,5% benzoat de sodiu	analeptic respirator și cardiovascular
Gluconat de calciu	Fiole 5 și 10ml, 10%	hipocalcemie, rahitism, tuberculoză, hemoragii, convalescență
Edetamin	Fiole 10 ml, 10 %	intoxicații cu metale
Efedrină	Fiole 1 ml, 1%, 5%	simpaticomimetic, în sindroame alergice, hipotensiune arterială, intoxicații
Fenobarbital	Fiole 2 ml, 10% în propilenglicol	sedativ, hipnotic de lungă durată, anticonvulsivant, în intoxicații cu stricnină, în tetanus
Glucoză	Fiole 10 ml, 20%, 33%, 40%. strict i.v.	substanță energetică, deshidratant al țesuturilor, diuretic prin hidremie, alimentație parenterală, insuficiență cardiacă, renală și hepatică, șoc traumatic și operator
Heparină	Fiole 1 ml, 5.000 U.I./ml	anticoagulant și factor lipolitic
Hidromorfon (Dilauden)	Fiole 1ml, 0,2%	analgic central de tip morfonic, neoplazii, infarct miocardic și pulmonar acut, colici, arsuri întinse
Sulfat de magneziu	Fiole 10 ml, 20 %	Spasmolitic, anticonvulsivant, antiemetizant și sedativ
Metenamina	Fiole 5 ml, 25 %	antiseptic al căilor urinare, eficace mai ales când urina are

(Hexamina)		pH acid, indicat în infecții urinare
Morfina	Fiole 1 ml, 2% clorhidrat de morfină	analgezic central puternic
Salicilat de sodiu	Fiole brune de 10ml, 10%, 20%, 40%	antiinflamator, analgezic, antipiretic, antireumatic în poliartrită, artrită, gută articulară, varice ca sclerozant
Tiosulfat de sodiu	Fiole 10 ml, 10%, 20% . i.v. lent	desensibilizant și antitoxic, accidente anafilactice și reacții alergice (boala serului, dermatoze alergice, urticarie, eczeme)
Ser neurotonic	Fiole 1ml, 0,1% stricnină sulfat, 5% sodiu cacodilat, 10% sodiu glicerofosfat	stări de astenie nervoasă, convalescență, debilitate
Panthenol	Fiole 2 ml cu 500 mg alcool pantotenilic	tonic și epitelizant, indicat în sechele posthepatice, enterite, procese inflamatorii ale căilor respiratorii superioare, dermatoze, rahiodermite
Papaverina	Fiole 1ml 4%, 10%	antispastic, musculotrop, vasodilatator (coronarian, cerebral), indicat în colică renală și biliară, angină pectorală, astm bronșic, ateroscleroză
Procaina (Novocaină)	Fiole 2ml, 1,2,4,8% clorhidrat de procaină	anestezic local, pentru rahianestezie (8%)
Procaină și adrenalină	Fiole 2 ml, 8% clorhidrat de procaină și 0,06% adrenalină	anestezic local în intervenții de mică chirurgie
Xilină	Fiole 0,5%, 2%, 4% clorhidrat de lidocaină	anestezic local și de infiltrație
Xilină cu adrenalină	Fiole a 3 ml, 2% lidocaină și 0,003% adrenalină	anestezic local și vasoconstrictor
Sulfat de stricnină	Soluții 0,1, 0,2, 0,3 0,4% stricnină sulfat	stimulator al sistemului nervos central și al măduvei, tonifiant al musculaturii, indicat în pareze și paralizii, incontinență, astenie nervoasă
Vitamina C (Ac. ascorbic)	fiole de 2 și 5ml, 10%	scorbut, boli infecțioase, stări de efort, hepatite, alergii, gestație, parodontoză
Vitamina B₁ (Tiamină)	Fiole 10, 25, 100mg clorhidrat de tiamină	beri- beri, stări de hipovitaminoză, febră prelungită, boli epuizante, nevrite și polinevrite, se izotonizează înainte de administrare
Vitamina B₂ (Riboflavină)	Fiole 1 și 2ml, 5mg și 10mg riboflavină	regenerator tisular în metabolismul glucidelor, în carențe polivitaminice ale complexului B, tulburări de creștere, anemie, dureri musculare
Vitamina B₆ (Piridoxină)	Fiole 5ml cu 5% piridoxină clorhidrat	afecțiuni hematologice și dermatologice, polinevrite de origine toxică și medicamentoasă, hepatită infecțioasă, astenie nervoasă
Rutozid	Fiole 2ml cu 80mg rutozid	glicozid cu proprietăți ale vitaminei P, micșorează permeabilitatea și crește rezistența capilarelor, indicat în hemoragii prin fragilitate capilară, hemoptizii, hemoragii digestive
Vitamina B₁₂	Fiole 1 ml ce conțin 50 și 1000g cianocobalamină	anemie pernicioasă, neuropatii, hepatite și ciroze
Vitamina K₃ (Menadionă)	Fiole 1ml, 1%	Hemoragii și diateze hemoragice, hepatite, ciroze
Vitamina K₁ (Fitomenadion)	Fiole 1ml cu 0,01g vit. K ₁	hipoprotrombinemie, carență de vitamina K din insuficiența hepatică, antihemoragic
Vitamina PP	Fiole 1 și 2ml cu 3 și 5% acid nicotinic sau nicotinamidă	în toate manifestările de pelagră, lupus eritematos, eritrodermii, nevralgii trigeminale, boală hipertensivă, arterite, hepatite
Vitamina A	Fiole 1ml cu 300.000 U.I.	carențe specifice, stări de hipo sau avitaminoză, unele boli de piele, la nou-născuți alimentați artificial
Vitamina A palmitat hidrosolubilă	Fiole 2ml a 200.000 U.I. vitamina A palmitat	profilactic pentru a mări rezistența la infecții ale tractului respirator, rinită atrofică, rinofaringite uscate, în oftalmologie, în keratite, ulcere corneene, în unele afecțiuni dermatologice
Vitamina D₂	Fiole a 600.000U.I. ergosterol iradiat soluție buvabilă fiole cu sol. inj a 400.000U.I respectiv 600.000U.I. ergosterol	profilaxia și tratamentul rahitismului, decalcifierea în perioada de gestație, consolidarea fracturilor

Vitamina D₃ hidrosolubilă	iradiat Fiole a 2ml cu 600.000 U.I. vit. D ₃ hidrosolubilă	Rahitism
Vitamina E	Fiole cu sol. uleioasă inj. 1%, 3% și 30% (10, 30 și 300mg s.a./ml)	avort spontan, sterilitate, afecțiuni dermatologice, parodo hepatite
Vitamino-complex B	Fiole a 2 ml cu sol. injectabilă: vit.B ₁ 0,01g, vit.B ₂ 0,002g, vit.B ₆ 0,006g, nicotinamidă 0,05g	avitaminoze și hipovitaminoze, afecțiuni neurologice, afecțiuni dermatologice, afecțiuni oftalmologice, stări de stres

Perfuziile pot conține electroliți, substanțe energetice, reconstituante, substanțe medicamentoase care se administrează cu ajutorul aparatului de perfuzie, lent, picătură cu picătură.

Tot în această categorie se pot aminti și lichidele pentru dializă peritoneală și soluțiile coloidale înlocuitoare de plasmă și sânge. Pierderile de lichide sunt însoțite întotdeauna și de pierderi însemnate de electroliți care antrenează *modificarea echilibrului acido-bazic*. Pentru menținerea echilibrului (pH 7,4) organismul apelează la trei strategii:

- *sisteme tampon,*
- *funcția compensatorie a plămânilor și*
- *reglarea renală.*

Dintre acestea, *sistemul tampon acid carbonic-bicarbonat* este cel mai important. În lichidul extracelular, sistemul tampon NaHCO₃, HHCO₃ este în raportul 20:1 (corespunzător unui pH de 7,4).

Producerea metabolică a bioxidului de carbon este o sursă permanentă de acid carbonic și bicarbonat. În condiții fiziologice normale, compensarea unei acidoze sau alcaloze se face prin *modificarea minut-volumului respirator*, în sensul creșterii sau descreșterii concentrațiilor de acid carbonic.

În situațiile când bicarbonatul de sodiu prezintă în sânge niveluri crescute, pH-ul va crește depășind valorile normale și se va instala **alcaloza**. Alcaloza se instalează cel mai frecvent în urma tulburărilor respiratorii *când se pierde excesiv bioxid de carbon* sau în cazul unor *dismetabolii*. În cazul unei scăderi a concentrației bicarbonatului, pH-ul se va modifica și el și se va instala **acidoza**.

Acidoza se produce datorită unor *tulburări metabolice* sau în urma *acumulării în exces a acidului carbonic*.

Limitele pH-ului compatibile cu viața sunt cuprinse între 6,9 și 8,2.

Funcția compensatorie a plămânilor și reglarea renală este legată de sistemul tampon al fosfaților care acționează intracelular, cu predilecție în hematii și în celulele tubulare renale.

Funcția compensatorie pulmonară. Sângele venos este slab oxigenat, el se încarcă cu oxigen la nivelul capilarelor pulmonare, și trece în oxihemoglobinat de potasiu, printr-un proces la care participă activ hemoglobina.

Bioxidul de carbon va desface oxihemoglobinatul de potasiu în: KHCO₃, hemoglobină și oxigen. Excesul de bioxid de carbon de la nivelul membranei alveolare va trece în eritrocite și de aici va fi eliminat prin respirație.

Tot aici, oxigenul va difuza din alveolă în eritrocit unde va fi fixat sub forma oxihemoglobinatului de potasiu. Prin acest mecanism continuu, eritrocitele au un rol important în menținerea echilibrului acido-bazic, conferind hemoglobinei un *rol de tampon*. În cazul unei disfuncții ventilatorii, rezervele de oxigen se vor epuiza rapid, echilibrul fiind deteriorat în favoarea acumulărilor de bioxid de carbon.

Reglarea renală este legată de corectarea dezechilibrelor fie prin: blocarea eliminării selective a unor electroliți sau absorbția acestora la nivelul tubilor urinari, fie prin modificarea

concentrației ionilor de hidrogen (sub acțiunea anhidrazei carbonice), fie a ionilor oxidril (sub acțiunea glutaminazei).

Reglarea metabolismului electroliților și al apei cu rol în absorbția ionilor de Cl^- și Na^+ de către tubii renali îl are *aldosteronul* (mineral-corticoid secretat de suprarenală).

Esențial în retenția sodiului, aldosteronul nu este desigur singurul hormon implicat și alte funcții fiziologice sau hormoni (vasopresina, hidrocozizonul) putând corecta dezechilibrele acido-bazice.

De reținut că între soluțiile injectabile și perfuzii, deși au mod de obținere similar există și diferențe notabile.

În tabelul 4.12. sunt redate principalele diferențe dintre cele două forme de condiționare.

Tabelul 4.12.

Diferențele dintre preparatele injectabile și perfuzabile
(sinteză, Cristina)

Preparat injectabil	Preparat perfuzabil
Conțin substanțe medicamentoase cu activitate farmacodinamică	Servesc mult mai rar ca mod de administrare a unui medicament
Pot avea ca vehicul, în afară de apă: uleiurile, diverși dizolvanți organici.	Vehiculul este exclusiv apă.
Substanțele active pot fi dispersate și sub formă de suspensii.	Substanțele active sunt dispersate molecular, coloidal, foarte rar emulsii.
Administrările se fac în volume mici, medii (uzual 1-20ml).	Se prepară și se administrează în cantități mari, (uzual de la 100 ml în sus).
Se pot administra pe cale i.m., s.c., i.v., i.d., i.p.	Se administrează strict pe cale i.v.
Durata administrărilor este <i>scurtă</i> (secunde-câteva minute), deci mai comod al animale.	Durata de administrare este <i>lungă</i> (zeci de minute, chiar ore), deci dificil la animale.
Izotonia și izohidria nu sunt obligatorii întotdeauna.	Izotonia este obligatorie, pH-ul 7,4 și compoziția ionică, cât mai apropiate de lichidele organismului.
Prepararea se face în fiole, rar în flacoane, de volume mici	Prepararea se face în flacoane sau ambalaje de 200-1000 ml, fără conservanți. Pentru dializa peritoneală ambalajele pot fi bidoane de 10-20 litri.
Teoretic condiția pirogenității (mai ales la cantitățile mici de soluție injectată) este mai puțin importantă.	Condițiile de preparare trebuie să asigure soluții perfect sterile, fără substanțe pirogene.

Calea intraarterială (i.a.) (*intraarterialis*)

Injecția intraarterială se utilizează când se dorește evitarea contactului medicamentului cu cordul și ficatul. În general pe această cale se administrează substanțele radioopace.

Concentrațiile maxime vor apărea în țesuturile dispuse distal locului de inoculare (cu atenție la spasmul arterei).

Metoda este folosită destul de restrâns fiind comună doar în laboratoare, pe animalele de experiență, pentru că are dezavantajul că realizează concentrații mari de medicament în teritoriile periferice cu (semnificație mai degrabă pentru situațiile parologice).

Calea intraperitoneală (i.p.) (*intraperitonealis*)

Această cale se recomandă în cazurile în care calea i.v. este impracticabilă, în administrarea unor medicamente sau anestezice (cel mai frecvent la porc), acolo unde administrările intravenoase sunt dificile direct în cavitatea abdominală.

Calea intraperitoneală este importantă în terapia animalelor pentru administrarea unor cantități mari de soluții injectabile datorită suprafeței mari de absorbție a peritoneului și datorită ratei ridicate de absorbție, putând fi folosită și în cazul eutanasiei la animalele mici.

Injecțiile se fac la nivelul fosei sublombare cu atenție pentru a nu injecta preparatul într-un organ abdominal. De asemenea, trebuie ținut cont și de riscul producerii de aderențe ale peritoneului.

Locurile de elecție:

Cabaline - centrul flancului stâng;

Bovine centrul flancului drept, rar, cel stâng;

Ovine și caprine pe linia albă între apendicele xifoid și ombilic sau în regiunea flancului stâng în treimea inferioară;

Suine în fața pubisului, de o parte și de alta a liniei albe;

Carnivore la fel ca la ovine și caprine.

Tehnica de lucru

Administrările i.p. sunt recomandate să se facă la animalele flămânde, la care masa gastrointestinală este mai redusă.

Nu se vor injecta substanțe iritante sau soluții greu absorbabile.

Conținția animalelor se va face: în picioare, la animalele de *talie mare* (unde administrările se fac în flanc) sau în decubit dorsal (la animalele de *talie mică*). La animalele de *talie mijlocie*, conținția se face prin ridicarea trenului posterior pt. a antrena masa gastrointestinală în față.

După toaletare (tundere,antisepsie) se va introduce acul aproximativ 5-7cm în adâncime și se va introduce medicamentul.

Calea intraperitoneală este folosită pentru a se injecta cantități mari de seruri (normale sau imune), soluții rehidratante, pentru dializă peritoneală, diuretice etc.

În medicina veterinară calea este folosită mai ales la: *câine, pisică, suine și tineretul* animalelor de talie mare.

Datorită suprafeței și a ratei mari de absorbție a peritoneului, această cale este avantajoasă pentru administrarea unor volume mari de lichid.

Injecțiile intratoracice și intracardiace

Sunt efectuate ocazional în cazul eutanasiei sau în cadrul resuscitării la animale direct în camerele cardiace ale animalelor, permițând depunerea substanțelor direct în patul vascular.

Injecțiile intratecale (*subarahnoidiene*)

a. Injecția intrarahidiană

Se practică în cazul anesteziei localizate sau în injectarea de substanțe opace (pentru radiologie). Acest tip de administrare este subclasificată în:

a.- administrarea *intrarahidiană înaltă* în spațiul alantoido-occipital; în spațiul subdural (fluidul cerebrospinal). Metoda este aplicată în cazul meningitelor severe pentru administrarea în doze eficiente a medicamentelor cu caracter hidrosolubil, care se cunoaște că nu pot pasa bariera sânge – creier, intest lipofilă.

b. - administrarea *intrarahidiană joasă* (lombară), între ultima și penultima vertebră lombară sau lombosacral, între ultima vertebră lombară și prima sacrală. Aceasta presupune penetrarea membranei care acoperă S.N.C.-ul. În general această rută este utilizată cu scop de diagnostic radiografic.

b. Injecția epidurală

este utilizată la bovine, în cazul fătărilor, când se dorește abolirea contracțiilor uterine. Un anestezic local este introdus în spațiul dintre primele două vertebre coccigiene.

Anestezia epidurală anterioară se realizează prin injectarea substanței în spațiul lombosacral sau canalul spinal, în afara *durei mater* (membrana externă a meningelui).

Injecțiile intraarticulare (*intrasinovială*)

Se utilizează pentru administrarea direct în articulație a substanțelor antibiotice, anestezice sau corticoide antiinflamatorii, în scop antiinfecțios, antiinflamator și antalgic. Injecțiile sunt aplicate direct în spațiul intraarticular, și sunt mai frecvente la cal și câine solicitând condiții de asepsie totală.

Injecțiile rectale, vaginale și intramamare

Sunt utilizate când terapia este necesară în regiunea respectivă.

Pentru administrări se utilizează preparate farmaceutice speciale, însă trebuie reținut faptul că se poate produce absorbția în circulația sistemică (ex: betalactaminele și alte antibiotice pot fi detectate în sânge după administrări intramamare).

Injecția intraoculară

Adminstrările în camera anterioară a ochiului este folosită rar în medicina veterinară și este considerată, alături de calea intracerebrală, ca fiind *cea mai severă* cale de administrare.

Injecția retroconjunctivală se folosește după anestezie pentru administrări de antibiotice și corticoizi în inflamații, conjunctivite rebele la tratament, cheratite (sub antisepsie strictă).

Injecția intraosoasă

Se practică rar, la animale. Administrările se vor efectua în oase spongioase: stern, oasele iliace sau sacro-coccigiene, în general la bovine și cabaline, rareori la căței unde substanțele se vor depune direct în măduva osului (femur sau humerus) sau în cazul pacienților extrem de mici care au venele distruse și presiunea sanguină extrem de scăzută.

Pentru administrările parenterale, când circumstanțele clinice o impun, se mai pot folosi căile:

- *intrapleurală,*
- *intraepicardică,*
- *intracerebrală,*
- *intrasinusală,*
- *intrahepatică,*
- *intralezională,*
- *intratesticulară, sau*
- *injecții în alte viscere parenchimotoase.*

Acestea reprezintă tehnici speciale de administrare și sunt mult mai rare în medicina veterinară. În concluzie, tehnica administrării medicamentelor la animale trebuie să respecte următoarele **reguli**:

- **Alegerea celui mai potrivit remediu.** Aceasta se va realiza pe baza informării corecte despre medicamentul care va fi folosit în terapie datele fiind luate doar din sursele autorizate.

- În conduita de selectare a medicamentelor se vor avea în vedere aspecte inițiale dar esențiale pentru reușita terapiei: citirea corectă a denumirii formulării (multe medicamente sau substanțe active au denumiri foarte asemănătoare dar cu indicații total diferite), concentrația soluțiilor, existența formulării alese pentru tratament în farmacia unității de tratament, parametrii de calitate ai formulării și originea sa, prevederi legale legate de medicament.

- **Verificarea dozei.** Administrările se vor face doar după efectuarea și verificarea calculului farmaceutic de ale dozei prescrise precum și verificarea indicațiilor terapeutice corecte ale medicamentului.

- **Identificarea pacientului.** În cazul unităților mari de creșterea animalelor, identificarea pacienților se poate face după numărul matricol, sau acolo unde acesta nu există, prin vopsirea lui cu ajutorul unui spray de vopsea.

- În cazul cabinetelor identificarea se face mult mai ușor dar este important de a verifica dacă terapia este adecvată și nu este restricționată de specie, vârstă, stare fiziologică, concurența unei alte terapii aplicate anterior, precum și prin verificarea temeinică a contraindicațiilor și/sau restricțiilor legate de medicamentul care va fi administrat.

- **Alegerea căii de administrare.** Instituirea tratamentelor se va face după ce s-a stabilit cu certitudine calea pe care se va face administrarea medicamentului, respectând tehnica terapeutică specifică administrărilor.

Astfel, de exemplu, dacă administrarea se va face pe calea intravenoasă, aceasta se va face lent soluțiile fiind aduse la temperatura corpului animalului, dacă administrarea se va face pe calea orală se va apela fie la solubilizarea în apa de băut fie la înglobarea în furaje sau hrană, administrările i.m. sau s.c. se vor administra doar cu soluții neiritante, volumul administrărilor fiind corelate cu talia animalelor.

Multe medicamente au potențial iritant sau chiar letal de aceea se vor respecta operațiunile considerate banale dar care dacă nu sunt respectate pot cauza mult rău.

De exemplu administrarea solvenților uleioși i.v., scoaterea bruscă a acului din venă, imediat după administrări, (soluțiile de sulfamide, sulfatul de vincristină etc pot cauza tulburări tisulare serioase, flegmoane și abcese grave).

- **Alegerea momentului potiv.** Alegerea momentului terapiei trebuie ales cu grijă mai ales acolo unde nivelul plasmatic al unui farmakon trebuie să fie monitorizat pentru ca acesta să nu scadă sub nivelul terapeutic pentru a nu zădărnici astfel efectul.

- **Evaluarea înainte de instituirea terapiei a:** stării de agitație a animalului, marilor funcții (temperatură – puls – respirație), precauțiilor legate de farmaconi, aspectele nutriționale și de hidratare, căile de eliminare, pielea și mucoasele, parametrilor urinei, fecalelor și ai sângelui, efectului terapeutic.

4.3. Iatropatiile de tehnică terapeutică

În acest capitol se vor prezenta doar aspectele legate strict de iatropatiile de tehnică incompatibilitățile și reacțiile nedorite la administrarea medicamentelor fiind prezentate deja în Capitolul 3.

Iatropatiile de tehnică terapeutică sunt urmarea utilizării greșite a căilor de administrare și a medicației, cel mai adesea, consecința greșelilor de tehnică de administrare, a unui supradozaj, sau a unei contraindicații medicamentoase.

4.3.1. Elemente de recunoaștere a bolii iatrogene

Boala iatrogenă se manifestă cel mai adesea prin:

- *hipo* sau *anorexie*, deprimarea comportamentului, atitudinilor, faciesului animalului. Starea aceasta avansează, în special, pe baza scăderii reflectivității S.N.C. și S.N.V., răspunsul la excitațiile fizice sau farmacologice fiind întârziat și mai apoi, abolit.
- *afectarea metabolismului bazal*, care, se va traduce clinic prin: hipotermie, hiposecreții, hipomotilitate generalizată a organelor, în special a tubului digestiv, rar diaree sau constipație, prăbușirea tensiunii, pulsului arterial, răcirea pielii.
- *reflexele palpebral, corneean sau pupilar* sunt mult întârziate.
- *globul ocular* apare înfundat (enofthalmie), reflexul auricular și coronar sunt întârziate sau abolite.
- *poziția patrupedală* este schimbată cel mai adesea animalele stând decubitul sterno-abdominal sau chiar lateral.
- *respirația* este modificată fiind frecventă, superficială, de tip neregulat, bulbar (ca urmare a intoxicației centrilor respectivi, în special, datorită hipoglicemiei și azotemiei).
- se constată, de asemenea, *somnolență* prelungită și, eventual, *miros* de amoniac.
- *examenul mucoaselor* relevă modificări de culoare și arhitectură, stază circulatorie a conjunctivei pleoapei a treia, secreții anormale în sacul conjunctival (mucus de culoare cenușie), strângerea unghiului intern al ochiului (datorită reducerii sau lipsei secreției lacrimale).
- *urina* poate fi modificată datorită albuminuriei masive (scăderea diurezei), hiperstenuriei (greutatea specifică a urinei, mare).

4.3.2. Iatropatiile căii orale și gastrointestinale

Cavitatea orală poate fi lezionată prin ruperea frâului limbii sau a corpului ei. Lezionarea mucoasei și a mușchilor limbii poate apărea datorită penselor improvizate, speculumului sau iavașalelor folosite inadecvat.

Când speculumul bucal nu se fixează pe dinți, ci pe țesuturile moi, poate determina necroze persistente.

Sondele buco-esofagiene datorită elasticității reduse, cât și potențialului contondent, pot leziona mucoasa faringiană și esofagiană fapt urmat după una-două zile de faringite sau esofagite.

Introducerea sondelor în stomac poate atrage, după sine, la cal, rupturi gastrice pe marea curbură.

La *câine*, introducerile intragastrice pot provoca voma. Insistențele cu sonda în regiunea esofagiană, la bovine, pot duce la deșirarea mucoasei, musculoasei și a țesutului conjunctiv periesofagian, urmat de esofagite și mediastinite gangrenoase.

Utilizarea incorectă a sondelor esofagiene poate antrena ruptura gastrică (fie din cauză că sonda nu a depășit sfîcterul cardiac, fie din cauza administrării în cantități mai mari de 400 - 500ml într-o doză).

Administrările rectale trebuie efectuate cu precauție, fără brutalitate, degetele protejate trebuie unse cu ulei sau cu apă saponată.

Dezavantajul major al acestei căi este sensibilizarea rapidă datorită iritațiilor care se produc în cazul readministrărilor de medicamente.

De asemenea, faptul că nu se pot cuantifica cantitățile de substanță absorbită și pierdută poate fi considerată un dezavantaj.

Presiunea, în rect, trebuie să se facă lent, mâna oprindu-se la fiecare val rectal peristaltic. Altfel, se pot reduce leziuni sau rupturi ale rectului și ale micului colon.

De asemenea, insistențele din zona anterioară rectului pot determina ruptura sau deșirarea mezorectului sau a ligamentului ceco-colic dorsal, urmată de peritonită locală sau, mai grav, generalizată. Ruptura rectului în partea dorsală duce la retracția cicatriceală a rectului cu coprostază cronică.

Calea intraperitoneală, utilizată, mai frecvent, pentru administrările de medicamente în cazurile de deshidratare sau reticuloperitonită, este bine să fie asociată cu declivoterapia (pat înclinat), la administrări greșite, putându-se puncționa diferite segmente ale tractului digestiv (rumen, cheag, epiploon).

De asemenea, mai există pericolul instalării șocului, datorită injectării substanțelor iritante, homeoterapie, medicamentelor prea reci sau prea calde, datorită infecțiilor (ac nesteril) sau aderențe.

4.3.2. Iatropatiile căii injectabile

Dezavantajele iatrogene ale căii injectabile sunt multiple, dintre acestea cele mai importante aspecte sunt:

- datorită faptului că injecțiile realizează, în mod obligatoriu, o soluție de discontinuitate vor expune organismele la riscul unor infecții, din acest motiv, toate soluțiile care se administrează pe această cale trebuie să fie obligatoriu sterile;
- medicamentele injectabile trebuie să fie bine tolerate de țesuturi și să nu fie pirogene. Cele care se administrează intravenos trebuie să fie obligatoriu lipsite de proprietăți hemolitice;
- toleranța față de soluțiile iritante a țesuturilor este diferită.
- la administrarea intravenoasă este maximă, cea mai sensibilă fiind calea subcutanată. Cea intramusculară se situează într-o poziție intermediară în ceea ce privește sensibilitatea toleranței la administrarea unor soluții ușor iritante.
- Formele injectabile prezintă importanță medicală (durere, eficacitate și toxicitate) și economică (deprecierea zonelor lezate, reziduuri *in situ* sau o farmacocinetică generală modificată). În general, calea este bine tolerată, dar toate produsele, chiar și slab iritante, pot provoca flebite.
- *Reacțiile locale* se traduc prin durere, edem, abcese, hemoragii, fibrozări la locul de injectare. Aceste fenomene pot avea cauze diverse:

Calea de administrare

Calea i.v. este interzisă pentru suspensii, emulsii și soluțiile uleioase, unei concentrații inadecvate, iar alcoolii folosiți cosolvenți nu trebuie să depășească concentrațiile de 0,1-1% (altfel apar reacții dureroase și necroze).

- **calea intravenoasă** – dintre dezavantajele acestei căi am aminti că este considerată o cale periculoasă de administrare și că medicamentele uleioase sau suspensiile nu se pot administra i.v.

Utilizarea căii i.v. elimină, de asemenea, necesitatea traversării unei bariere endoteliale: întreaga doză administrată este imediat disponibilă.

Cu toate acestea este potențial cea mai periculoasă cale de administrare parenterală și, ca atare, viteza de injectare este un factor crucial.

Ca regulă generală, chiar și injectarea unui volum mic trebuie realizată pe parcursul unui circuit complet al sângelui. Injectările rapide sau de tip “bolus” (cu eliberare secvențială) se realizează doar în cazurile în care sunt recomandate; ex. în cazul inducției anesteziei cu barbiturice cu acțiune foarte scurtă, deoarece această tehnică previne diluarea dozei în întregul volum sanguin.

Vecinătatea venelor cu arterele are însemnătate deoarece injectarea accidentală intraarterială poate avea câteodată consecințe dramatice: întotdeauna trebuie observată culoarea sângelui care refulează în seringă..

Condițiile pe care trebuie să le îndeplinească o soluție injectată intravenos, pe lângă cele obișnuite (sterilitate, apirogenitate), sunt următoarele:

- *să nu fie hemolitice, coagulante sau precipitante,*
- *să nu fie toxice pentru miocard sau să lezeze endoteliul vascular,*
- *să nu producă embolii (soluții uleioase, emulsii, suspensii) și*
- *să fie la o temperatură apropiată de cea a corpului.*

În tehnica administrării se va evita, de asemenea, riscul emboliilor gazoase.

În medicina veterinară, ca excepție este admisă injectarea i.v. a uleiului camforat, în terapia colicilor la cal, în doze mici (3-5 ml), injectate foarte lent.

- **calea subcutanată** – nu se pretează pentru injectarea substanțelor iritante sau cu pH-ul prea acid sau bazic (ex. barbituricele pot provoca fenomene inflamatorii care duc la necroză).

Soluțiile medicamentoase administrate pe cale subcutanată trebuie să fie neiritante, apropiate de izotonicitate și de pH neutru.

Soluțiile puternic hipertone (ex. glucoza) sau cu pH extrem (sulfatazol, vincristina etc) produc flegmoane, abcese sau necroze. Soluțiile uleioase greu resorbabile se pot închista sau formează abcese sterile.

- **calea intramusculară** – în principal, pentru substanțele puțin suportate de calea subcutanată este și mai puțin dureroasă.

Condițiile de sterilitate a soluțiilor, locul de inoculare, precum și seringă folosită sunt importante, deoarece pot antrena apariția infecțiilor.

Intramuscular, *nu se vor introduce cantități mari de soluție*, deoarece dilacerările fibrei musculare provocate sunt extrem de dureroase.

Soluțiile cu *pH prea acid sau bazic*, cele puternic hipertone și cele caustice nu pot fi administrate, producând indurații, flegmoane, abcese sau chiar necroze.

De altfel, la animale, spre deosebire de om, calea intramusculară este mult mai dureroasă.

În concluzie cele mai frecvente iatropatii ale căii injectabile sunt:

- *lezionarea și ruperea venelor cu acul,*
 - *infiltrarea fasciilor, supurațiile și abcesele profunde.*
 - *apariția hematoamelor și flebitelor*
 - *necroza tisulară*
 - *moarte sau intoxicație la dozele mari*
- **calea intraperitoneală** - riscurile pe care le implică administrarea pe calea intraperitoneală sunt: injectarea în organe sau apariția adeziunilor peritoneale.

Toleranța la administrări va crește în ordinea: s.c.<i.m.<i.v.

Toxicitatea anumitor solvenți

Nu se vor utiliza niciodată în preparate injectabile (ex. alcoolul metilic dă cecitate, alcoolul propilic este toxic și inflamabil).

Efectele specifice cele mai frecvente sunt: hipotensiunea și colapsul.

Aceste observații au fost descrise deja la canide, bovine, ecvide și pot fi confundate cu reacțiile alergice tip **șoc anafilactic** care sunt și ele înregistrate frecvent (ex. polividona i.v. produce eliberarea de histamină; propilenglicolul deprimă sistemul cardio-vascular).

Mecanismul său de acțiune nu este încă bine cunoscut, dar se invocă interferarea directă a sistemului nervos autonom sau efectul histamino-eliberator.

Unii autori au observat, la cal, o ataxie (a cărei durată poate fi de 1-2 săptămâni) și care se pare că provine dintr-o acțiune centrală directă).

4.4. Eutanasia în medicina veterinară

Deși evitată, eutanasia și-a arătat, de multe ori, utilitatea, în situații limită, traumatizante, grave, fără ieșire, mai ales, în cazul proprietarilor, legați sentimental de animalele lor.

De aceea, considerăm că o expunere succintă, pe această temă, este de interes.

Eutanasia (gr. *eu* + *thanathos*) înseamnă folosirea unor procedee care permit suprimarea vieții urmate de moartea ușoară, lipsită de orice durere.

Principalele caracteristici sunt pierderea rapidă a cunoștinței, urmată de oprirea cordului sau a respirației. În medicina veterinară, eutanasia se practică în mai multe situații: scurtarea suferinței la animalele cu boli incurabile, apariția unor boli infecțioase sau, cel mai adesea, la cererea proprietarului. Metodele folosite în eutanasiere produc: hipoxiemie directă sau indirectă; depresie directă a neuronilor vitali; distrugere fizică a țesutului nervos.

Dezideratul eutanasiei este respectat doar luând în considerare toate criteriile de apreciere a metodelor de eutanasiere:

- *moartea fără durere;*
- *timpul necesar până la instalarea pierderii cunoștinței;*
- *securitatea personală;*
- *stresul psihic nedorit (amplerea acestuia);*
- *ireversibilitatea procesului;*
- *efectul emoțional produs asupra operatorului și a observatorilor;*
- *economicitate;*
- *modificări tisulare;*
- *accesul la medicamente,*
- *posibilitatea abuzului.*

Ordinea instalării semnelor în eutanasiere este :

- *pierderea rapidă a cunoștinței,*
- *deprimarea funcțiilor motorii,*
- *deprimarea funcțiilor cardiace și respiratorii,*
- *deprimarea ireversibilă a funcției creierului,*
- *moarte*

Alegerea celei mai potrivite metode de eutanasiere depinde de: specie, numărul animalelor, criteriile economice, aparatura disponibilă.

De exemplu la iepure sau păsări, imobilitatea tonică este adesea urmarea fricii și va trebui monitorizată pentru a nu fi confundată cu deprimarea propriu zisă a acestei funcții.

Principiile de bază ale eutanasiei la animale au fost trasate încă din 1997, odată cu întrunirea grupului de lucru al EC prin normativul *Report of Working Party for the European Commission on the Recommendations for Euthanasia of Experimental Animals*.

În cazul în care carnea animalelor ajunge în consum, atunci nu se pot utiliza substanțe care au remanentă în țesuturi, fiind periculoase pentru consumator sau poluarea mediului (prin consumul carcaselor de către animalele sălbatice).

Până în prezent, în medicina veterinară, sunt acceptate trei concepte de eutanasiere cu medicația specifică(vezi tabelul 4.13):

1. *Eutanasiere inhalatorie;*
2. *Eutanasiere medicamentoasă;*
3. *Eutanasiere fizică.*

Selectarea celei mai potrivite metode se bazează pe analiza amănunțită a comportamentului, fiziologiei și metabolismului, dar și pe baza caracteristicilor individuale a fiecărui individ. Eutanasia efectuată în afara cabinetului, în cazul animalelor sălbatice sau a celor ce nu pot fi deplasate la cabinet pot limita obținurile de eutanasiere, dar nu se va renunța niciodată la principiile umanitare.

Tabelul 4.13.

Substanțe și metode fizice folosite în eutanasiere, în medicina veterinară
(sinteză Cristina)

a. Substanțe inhalatorii

Substanța	Securitate personală	Aplicabilitate	Rapiditate	Economicitate	Leziuni țâsulare	Eficacitate	Specia	Observații
<i>Eter</i>	Inflamabil, exploziv	În spații închise	Anestezie lentă	Relativ ieftin	În organele parenchimotoase	Eficace	Tineret: câine, pisică, rozătoare, păsări	Acceptabil
<i>Metoxifluran</i>	Neinflamabil, neexploziv, toxic dacă este inhalat	Lent: spații închise, animale mari –măști	Anestezie lentă	Scump	-	-	-	-
<i>Halotan</i>	-	Spații închise; animale mari, Măști	Anestezie rapidă	-	-	-	-	-
<i>Enfluran</i>	-	-	-	-	Rinichi	Posibile contracții musculare	-	Activitate motorie
<i>Isofluran</i>	-	--	-	-	-	Eficace	La animalele mari în urgență	În urgențe
<i>N₂O₂</i>	Neinflamabil, neexploziv, favorizează arderea	În containere sau camere închise	Concentrația 100% are efect rapid	Relativ costisitor	Hipoxie	-	Câine, pisică, pasăre, rozătoare	La animalele mari asociat cu alte substanțe
<i>Cloroforn</i>	Cancerigen al ficatului, rinichiului	La animalele mari măști	Rapid	Ieftin	Leziuni întinse în organele parenchimotoase	Eficace	-	Acceptabil
<i>Azot</i>	Sigur, dacă se ventilează	Containere închise, umplere rapidă	-	-	Hipoxie	Eficace exclusiv la animale tinere	Animale mici	Nu se acceptă sub 4 luni
<i>Cianură de hidrogen</i>	Periculoasă, foarte toxică	Camere închise	-	-	-	Eficace	Vulpe, rozătoare	-
<i>CO</i>	Foarte toxic	Aparatură specială	Lent, animalul nu percepe acțiunea	-	-	-	Animale mici	Acceptabil
<i>CO₂</i>	Pericol minim	Containere închise	-	-	-	-	Animale mici	Acceptabil

b. Substanțe neinhaleatorii

Substanța	Securitate personală	Aplicabilitate	Rapiditate	Economicitate	Leziuni țisulare	Eficacitate	Specia	Observații
<i>Barbiturice</i>	Sigur, posibil abuz	Animalul trebuie liniștit, adm i.v.	Efect rapid	Relativ ieftin	Reziduuri	Eficace	Toate speciile	Acceptabil i.v.
<i>Secobarbital- dibucain</i>	Sigur	-	-	Scump	-	-	Câine, pisică, animale de laborator	-
<i>T-61 Cloralhidrat+ pentobarbital +sulfat de Mg</i>	Sigur Sigur, posibil abuz	-	-	-	-	-	-	-
<i>Stricnină, nicotină, curarizante, sulfat de Mg, clorură de K</i>	-	-	-	-	-	-	Cai, bovine	-
								Nu se acceptă în cazul când se folosesc singure

c. Metode fizice

Substanța	Securitate personală	Aplicabilitate	Rapiditate	Economicitate	Leziuni tisulare	Eficacitate	Specia	Observații
Impușcătură, lovitură	Periculos	Personal avizat	Rapid	Ieftin	În creier	Eficace	Animale mari, iepuri	Acceptabil
Dislocare cervicală	Sigur	Personal calificat	Relativ rapid	-	-	Ireversibil	Șoareci, iepuri sub 1kg	Sedere prealabilă
Sângerare	Sigur	Ușor realizabil	Relativ rapid	-	Minime	Ireversibil	Animale mari, iepure	Acceptabil
Decapitare	Posibil leziuni mecanice	Ușor realizabil	-	-	-	Ireversibil	Rozătoare	Sedere prealabilă
Curent electric	Periculos	Personal calificat	Rapid	-	Peteșii	Eficace	Animale de casă	Acceptabil

Fiecare metodă are avantajele și dezavantajele ei și, de aceea, trebuie aleasă cea care are cele mai puține inconveniente pentru specia vizată. Înainte de eutanasiere, este necesară liniștirea proprietarului și a animalului. Proprietarul trebuie să înțeleagă că animalul eutanasiat nu va simți durere.

Eventualele mișcări ale animalului sunt mișcări reflexe și nu sunt cauzate de durere. Dacă animalul este agresiv, atunci înainte se administrează un neuroleptic. Nu se vor folosi substanțe care nu produc o pierdere rapidă a cunoștinței (ex. curarra, nicotina, sărurile de magneziu, stricnina, succinilcolina).

În principiu eutanasia doar cu substanțe inhalante nu se va face la animalele mai tinere de 3–4 luni deoarece acestea sunt mult mai rezistente la hipoxie, durata instalării acestora fiind mai îndelungată.

Reptilele, păsările acvatică, amfibienii și mamiferele de vizuină rezistă mai mult până la pierderea conștiinței datorită inhalării narcoticelor.

Anestezicele inhalatorii sunt de preferat în cazul animalelor mici sub 5kg unde administrarea injectabilă este dificilă.

Ordinea de utilizare a anestezicelor inhalante este: *halotanul, enfluranul, izofluranul, sevofluranul, metoxifluranul și desfluranul*.

Anestezicele injectabile sunt cele mai sigure și cele mai rapide în eutanasiere. Sunt acceptați toți derivații de acid barbituric, practica folosirii ca agenți eutanasiatori a stricninei, nicotinei, detergenților, cafeinei, solvenților, sărurilor (cloruri), dezinfectanților, sau a oricăror agenți blocați neuromusculari este unanim combătută.

4.4.1. Eutanasia la cal și rumegătoare

Barbituricele administrate în doze mărite sunt corespunzătoare pentru eutanasiere. Cel mai des folosit este Pentobarbitalul, sub formă de sare sodică. Produse comerciale: *Nembutal, Narcoren, Eutha*. Dozele: 50-100mg/kg corp. Substanța activă necesară se diluează în 1 l apă și se administrează i.v.

Pentobarbitalul, în combinație cu sulfatul de magneziu și cloralhidratul corespunde, de asemenea, eutanasierei. Pentobarbitalul se poate substitui cu fenobarbital (compr., inj.). Celelalte barbiturice, chiar dacă sunt eficiente, sunt neeconomice.

T-61 (Hoechst) este o asociere care conține: un anestezic local, un narcotic și un curarizant. Se administrează strict i.v. Se folosește, pe scară largă, în SUA, Canada, Europa, pentru eutanasierea cabalinelor și rumegătoarelor. 1ml conține: 0,2mg embutramidă, 0,05mg iodură de mebezonin și 5mg tetracaină hidrocloridă. Utilizată pentru eutanasierea animalelor: câine (0,3ml/kg i.v.), pisică, animale mari (4-6ml/50 kg, i.v.).

Cloralhidratul, sol. apoasă 20% administrat i.v., se poate administra după sedație. Pentru eutanasierea animalelor mari se mai poate folosi electrocutarea, arma de foc sau asocierile de anestezice cu clorura de potasiu.

4.4.2. Eutanasia la porc

Eutanasia cu **barbiturice** în doze crescute, i.v., este o metodă acceptată și la suine. Această metodă de eutanasia nu se pretează pentru un număr mare de animale.

Asocierea **cloralhidratului** cu **sulfatul de magneziu** și cu **pentobarbitalul** va elimina efectele secundare (dispnee, convulsii).

În eutanasia inhalatorie, mai recomandabil, se poate folosi dioxidul de carbon, care prezintă cele mai multe avantaje. Este mai greu decât aerul, aproape inodor.

În concentrație de 7,5%, ridică pragul percepției stimulilor algici. Creșterea, în continuare, a concentrației determină anestezie rapidă. Inhalarea de dioxid de carbon în concentrație de 60%, produce, în 45 de secunde, pierderea cunoștinței și stop respirator, în 5 minute.

Eutanasia cu **dioxid de carbon** este utilizată în abatoare, dar are o serie de inconveniente: semne de excitație, vocalizație timp de aproximativ 40 de secunde înainte de pierderea cunoștinței, dar este singura metodă utilizabilă în cazul în care carnea va fi dată în consum. Se mai poate folosi electrocutarea.

4.4.3. Eutanasia la păsări

Barbiturice, în doze mărite, se pot utiliza individual în eutanasia păsărilor, dar nu se pot aplica în masă. *Cloroformul* este folosit la eutanasia păsărilor mici (papagali), este eficace, ieftin și nu este inflamabil. Se îmbibă un tampon cu cloroform și se așază împreună cu pasărea sub un clopot de sticlă.

Dioxidul de carbon se folosește pentru eutanasia, în masă, a păsărilor, în spații închise. De asemenea este acceptabilă electrocutarea, folosirea N₂ și a argonului, dizlocarea cervicală, compresia toracică,

4.4.4. Eutanasia la câine

Barbituricele, anestezice inhalatorii, în doze de 50-100 mg/kg corp, sunt folosite în acest scop. După premedicație cu un neuroleptic (ex. propionilpromazină 0,5mg/kg corp i.m.), se poate obține moartea fără durere cu soluții saturate de sulfat de magneziu, în doză de 10-30mg/animal (i.v.).

La nou-născuți, eutanasia se poate efectua prin injectarea a 5-10 ml eter sau cloroform, în creier. În acest scop, se poate folosi CO₂, CO, N₂, electrocutarea și/sau glonț captiv.

4.4.5. Eutanasia la pisică

Administrarea intravenoasă rapidă de barbiturice, în doze de 100-150mg/kg corp, soluție apoasă 10%, va produce moarte rapidă.

Premedicația cu neuroleptic și, apoi, administrarea barbituricului (200mg/kg corp) intraperitoneal sau intrapulmonar, asigură un efect sigur. Mai sunt acceptate argonul și N₂.

4.4.6. Eutanasia la pești și amfibieni

Barbiturice în general, Clorbutanolul (Chlorbutanol) este potrivit pentru tranchilizarea, respectiv eutanasia peștilor, în număr mare. Se amestecă 150 ml clorbutanol sol. 20% în 100ml apă. Carnea peștilor nu se dă în consum.

Alte substanțe : benzocaină hidroclorică, CO, CO₂, tricaina-metansulfonat (MS-222), 2-fenoxietanol.

Alte metode acceptate: la peștii mari împușcare, glonț captiv, decapitare și strivirea măduvei hematogene.

4.4.7. Eutanasia animalelor de blană și iepurelui

Dioxidul de carbon se poate folosi în camere etanșe pentru eutanasia unui număr mare de animale. Animalul își pierde cunoștința după 50-60 secunde, iar în 3 minute se instalează stopul cardiac. Metoda nu este costisitoare.

Barbituricele, anesteziicele inhalatorii, CO, CO₂ (nurca va necesita concentrații mult mai mari). De asemenea se pot utiliza asocierile de clorură de potasiu și anestezia generală. La iepurii sub 1 kg se mai poate folosi dizlocarea cervicală, decapitarea sau penetrarea cu glonț captiv.

4.4.8. Eutanasia animalelor sălbatice sau de la Zoo

Barbiturice i.v. sau i.p., anestezie în conjuncție cu clorura de potasiu, CO, CO₂, N₂, cloralhidrat după sedație, argon, glonț, capcane mortale testate științific.

4.4.9. Eutanasia reptilelor

Barbiturice, anesteziice inhalatorii, CO₂, glonț captiv, decapitare.

4.4.10. Eutanasia rozătoarelor și a altor mamifere mici

Barbituricele, clorură de potasiu în conjuncție cu anestezia generală, CO, CO₂, iradierea cu microunde, methoxyfluran, eter, argon, decapitare sau dizlocare cervicală (la șobolanii sub 200g).

4.4.11. Eutanasia mamiferelor marine

Barbiturice, etorfină hidroclorică, glonț la cetacee sub 4 m.