

## PRINCIPII DE BAZĂ ÎN MEDICAȚIA SÂNGELUI LA ANIMALE

### GROUND PRINCIPLES OF ANIMAL'S BLOOD MEDICATION

Prof. dr. Romeo Teodor Cristina  
F.M.V. Timișoara

**Cuvinte cheie:** animale, sânge, medicație, mecanisme.  
**Key words:** animals, blood, medication, mechanisms.

#### Rezumat

În lucrare sunt enumerate principiile de bază din medicația sângelui la animale. Sunt prezentate grupele de sânge la animale (antigenii și izoanticorpii la câine și pisică), autotransfuzia la animale, substituienții de sânge (hemoglobinele libere, fluorocarbonii), terapia anemiilor și grupele terapeuțice specifice (eritro și granulopoetinele, steroizii și vitaminele specifice, fierul și derivații, cobaltul), hemostaza și hemostaticele, substanțele anticuagulante.

#### Abstract

In the paper ground principles of blood medication in animals are enumerated. There are presented animal's blood type groups (antigens and isoantibodies in dog and cat), auto transfusion in animals, blood substituents (free haemoglobins, fluorocarbons), anaemia's therapy (erithro and granulopoetins, blood's therapy specific steroids and vitamins, iron and his derivatives, cobalt), haemostasis and haemostatics and ant coagulation substances.

#### 1. Grupele de sânge la animale

#### Izoanticorpii (Aloanticorpii)

##### Antigenii

Celulele sanguine sunt grupate pentru fiecare specie în funcție de antigenii localizați la suprafața eritrocitelor.

Numărul de antigeni depistați este foarte variabil de la o specie la alta.

De exemplu la **câine** s-a ajuns la peste **11** grupe sanguine, din care **8** sunt catalogate și recunoscute ca fiind antigene eritrocitare canine (AEC) și clasificate ca: 1.1, 1.2, 3, 4, 5, 6, 7 și 8. Dintre acestea cel mai frecvent identificate în cazuistica curentă au fost AEC-1 și AEC-7.

La **pisică** se cunosc doar **trei** grupe sanguine: A, B și AB (la sub 0,1% din pisici).

De reținut că tipurile sanguine de la pisică nu au legătură cu cele umane.

Grupul sanguin A este dominant (întâlnindu-se la 75-99% din pisici) asupra celorlalte, grupurile fiind alelice.

Grupul sanguin B a fost identificat la 1 - 10% din cazuri, cu preponderență la rasele pure de pisici (ex. Abisiniană, Persană, Himalaiană, Rex).

Un fapt interesant este că nici un exemplar din rasa Siameză nu a fost identificat cu grupa sanguină B.

Până în prezent nu s-au identificat indivizi care să posedă antigeni și pentru grupul A și pentru B.

Plasma conține izoanticorpi determinați genetic a căror activitate este legată de antigenii eritrocitari ai animalelor din aceeași specie și vor apărea după prima transfuzie la un animal. Din acest considerent la transfuzie pot apărea reacții nedorite de la administrarea unor izoanticorpi.

Deocamdată incidența clinică a izoanticorpilor este considerată scăzută, reacțiile de incompatibilitate antigen-anticorp la animale fiind practic inexistente la prima transfuzie.

Totuși, cei mai frecvenți izoanticorpi identificați la **câine** sunt izoanticorpii-AEC-7, prezenți la peste 50% din câinii testați.

De asemenea s-au identificat cazuri de incompatibilitate antigenică în situațiile când indivizii transfuzați au prezentat izoanticorpi-AEC-7 negativi (un fapt riscant, deoarece acest lucru nu fost identificat inițial, la testarea reacției antigenice).

În cazul **pisicilor** cu grupele sanguine A și B s-a identificat și apariția izoanticorpilor, anti-A-anticorpii (prezenți la pisicile cu grupa sanguină A) fiind responsabili de cele mai severe reacții de incompatibilitate.

La pisicile posesoare ale grupei sanguine B s-au identificat cele mai crescute titruri ale hemaglutininelor și hemolizinelor anti-A-izoanticorpilor. În contrast cu aceasta, pisicile cu grupa sanguină A, conțin

izoanticorpi anti-B într-o proporție ridicată (peste 35%).

La pisicile cu grupa sanguină AB, până în prezent nu s-au identificat izoanticorpii anti-A sau anti-B, destrucția intravasculară fiind completă și mediată de imunitar (IgM).

Formarea noilor anticorpi în organismele receptoare ale perfuziei are loc în **10-14 zile**.

La aproximativ 25% din cazuri după prima transfuzie la câine se va înregistra prezența anticorpilor anti-AEC-1.1., ceea ce în cazul de administrări de sânge integral din grupa A-1.1., poate determina reacții imunologice severe.

## 2. Autotransfuzia la animale

Este operațiunea de colectare a sângelui și readministrarea la același animal.

De obicei în această situație se află animalele care vor avea de suferit operații laborioase unde există pericolul pierderii de sânge. În acest caz sângele se va recolta cu maximum două - trei săptămâni înainte (se vor face 5 - 6 recoltări la interval de 10 zile).

Sângele recoltat necesită filtrare și nu are nevoie de anticoagulant dacă a fost în contact cu peritoneul sau pleura mai mult de 45 de minute.

*Dezavantajul* major al acestei metode este posibilitatea apariției aminelor biogene care pot determina reacții severe imunologice.

Pentru colectarea sângelui se pot folosi două tipuri de recipiente:

1. flacoane din *sticlă* vacumate (avantajoase la recoltarea sângelui din jugulară) și cu dezavantajul că prin dopul de cauciuc sângele se poate contamina bacterian. Alte dezavantaje importante ale flacoanelor de sticlă sunt: imposibilitatea de a separa componentele sângelui (plasma sau plachetele), activarea plachetelor, pericolul emboliei, etc.

2. flacoanele din *material plastic* sunt mai avantajoase deoarece rămân sterile, separarea componentelor este ușoară (existând recipientii satelit), dar colectarea și administrarea este mai dificilă, uneori se impune sedarea animalelor, timpul necesar pentru colectare este mai lung., există pericolul hemoragiei arteriale femurale.

Administrarea sângelui la animalele este necesară în cazurile de hemoragie sau anemie acută unde volumul celulelor totale

(PCV) este sub 20%, la indivizii normovolemici, când se poate limita în mare măsură administrarea izoanticorpilor sau a altor proteine.

Administrările se vor face în condiții de strictă sterilitate, sângele fiind amestecat și filtrat pentru înlăturarea particulelor mari, cu ace de diametru mare (20-22).

## Substituenții de sânge

Până în prezent se cunosc două grupe de substanțe care pot fi substituiți ai sângelui prin capacitatea lor de transporta și elibera cantități mari de oxigen.

Vâscozitatea lor scăzută le recomandă mai ales unde există tulburări ale microcirculației. Acestea sunt:

- *hemoglobinele libere* și
- *substanțele fluorocarbonice*.

Datorită capacității foarte mari de transport a oxigenului, aceste structuri sunt o alternativă considerată viabilă în urgențe, dar este de reținut că acestea nu pot înlocui în totalitate sângele unui animal.

## Hemoglobinele libere

Sunt soluții cu perioadade înjumătățire scurtă (20 de minute) și cu greutate specifică mai mică decât a sângelui, dar cu capacitate mare de stocare și donare a oxigenului.

### Oxiglobina (Oxyglobin-Biopure)

Este o hemoglobină – cărăuș și este un derivat polimerizat de hemoglobină bovină.

Produsul crește concentrațiile totale de plasmă și hemoglobină și astfel cresc conținutul în oxigen al sângelui arterial.

Proprietățile coloidale ale oxiglobinei (GM = 180 kD) sunt foarte apropiate de cele ale dextranului 70.

Datorită faptului că este o hemoglobină polimerizată mărimea moleculei va mult fi mare decât cea a hemoglobinei. Astfel vor evita filtrarea renală și vor evita efectele secundare cum este hemoglobinuria.

Deasemenea absența izoanticorpilor din plasmă reduce riscul imediat al sensibilizării, dar antigenitatea la hemoglobina bovină poate determina apariția anticorpilor și anafilaxie, mai ales la administrările de peste o săptămână.

Produsul poate fi încălzit la temperatura corpului, nu poate fi congelat dar este stabil

pentru doi ani, proprietățile produsului menținându-se patru zile de la deschiderea ambalajelor.

La câine, oxiglobina va fi eliminată la fel ca hemoglobina de celulele reticulo-endoteliale în 30-40 de ore.

### Fluorocarbonii (Fluosol DA)

Sunt structuri relativ noi miscibile cu sângele și care au capacitatea de a transporta 5,25 ml de oxigen la 100 ml de sînge cu activități similare cu ale oxiglobinei.

## 3. Terapia anemiilor

În anemii conduita terapeutică va urmări:

- furnizarea componentelor necesare producției celulelor roșii: proteine, vitamina B<sub>12</sub>, acid folic,
- formarea hemoglobinei: fier și minerale,
- formarea măduvei hematogene.

Hematopoieza începe încă din viața embrionară prin diferențierile celulelor stem.

### Eritropoeticele (Hematinicele)

#### Eritropoietina (EPO)

Eritropoietina este produsă, în principal, de către rinichi (90%), dar și de către ficat (10%) fiind hormonul care răspunde de diferențierea și proliferarea globulelor roșii.

EPO este considerată cel mai important regulator al proliferării celulelor eritrocitare.

EPO acționează asupra celulelor eritroblastice ale măduvei osoase, aflate la originea globulelor roșii fiind un stimulant hematoformator esențial.

Rinichiul ca loc major de al producției va elibera EPO ca răspuns la stările de anemie sau hipoxie.

În caz de insuficiența renală, absența sau de reducere a sintezei acestui hormon de către rinichi se va instala o diminuare a numărului globulelor roșii.

Eritropoietina obținută prin inginerie genetică a fost deja utilizată pentru tratarea anemiei prin insuficiența renală cronică.

Medicamentul poate fi injectat pe cale intravenoasă sau subcutanată din două în două zile, evitând cu succes transfuzia sangvină.

Cei mai importanți regulatori ai seriei mieloide sunt factorii stimulanți granulocitari și cei granulocitari / macrofagici. Influența eritropoietinei asupra formării eritocitelor este definitivată în mai multe etape.

Inițial cuplează la receptorii precursori eritrocitari și apoi va iniția fosforilarea intracelulară.

După aceea va stimula proliferarea și diferențierea precursorilor eritrocitari: eritroizii, eritroblaștii și reticulocitele (Fig. 1).

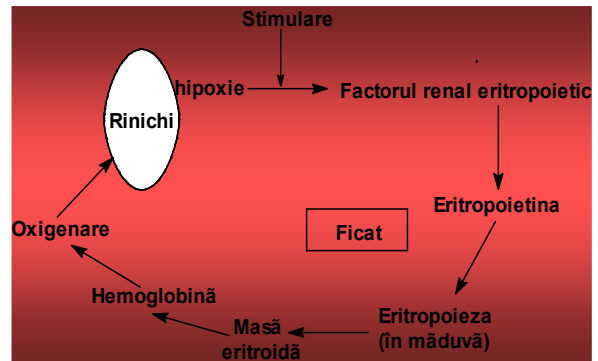


Fig. 1. Procesul hematoformator

Deasemenea EPO mai stimulează eliberarea de reticulocitelor din măduva osoasă în sânge.

### Granulopoetivele

Granulopoieza este stimulată de cel puțin șase factori specifici denumiți *granulopoetine*.

Formarea granulocitelor și macrofagelor de către celulele stem este stimulată de către: un factor specific care este o glicoproteină produsă de către celulele stromei măduvei hematogene, de interleukina-1 (IL-1), de interleukina-6 (IL-6), (citokine antiinflamatorii care pot media numeroase manifestări ale inflamației acute), interleukina-3 (IL-3) etc.

Suplimentarea acestora și cu factori exogeni va favoriza proliferarea a numeroase tipuri de celule: macrofage, granulocite, plachete, trombocite etc, în funcție de stimulantul implicat.

Alți produși care mai pot stimula granulopoieza sunt extractele de *Serratia marcescens* care s-a identificat a fi activator ai interferonilor  $\alpha$  și  $\gamma$  și a interleukinelor IL-1 și IL-6. Aceasta induce mieloproliferații fie în mod direct, fie prin relașarea altor citokine.

### Steroizii anabolizanți și androgenici

Steroizii anabolici sunt produși sintetici înrudiți cu testosteronul.

Aceștia posedă o activitate protein - anabolică asemănătoare testosteronului dar

cu efectele androgenice minime cunoscute ale acestuia.

Sintezele chimice au determinat apariția altor steroizi anabolici (e de amintit aici că *testosteronul* este singurul androgen endogen la majoritatea mamiferelor).

Prin adăugarea grupării *metil* la poziția 17- $\alpha$  a dus la apariția *stanozolului*, esterificarea la poziția 17- $\beta$  a grupării hidroxil și la modificarea inelului steroidic la *nadrolonă* (Deca-Durabolin).

Mecanismul acțiunii hematinice a steroizilor hematinici se petrece la nivel celular unde aceștia cresc rata glicolizei și formează *17-keto-metaboliți*.

Aceștia sunt eliberați în țesuturi, inclusiv în măduva hematogenă unde ei vor interacționa cu receptorii citosolici de unde sunt transferați la nucleul celulei.

În nucleu aceștia vor iniția formarea ARN-ului și sinteza unui efector proteic.

Eficacitatea steroizilor anabolici mai este legată și de prezența dehidrogenazei androgenice. Dozele mărite pot cauza o inhibiție a feed-back-ului.

*Absorbția* și dispoziția steroizilor depinde de tipul de preparat și de prezența receptorilor specifici.

*Eliminarea* acestor compuși se face de obicei pe cale biliară, fiind tributari metabolizării hepatice.

Preparatele de steroizi anabolici se împart în două:

un grup de produși **alchilați**:

- Metiltestosteron
- Fluoximesterona (oral)
- Oximetolona (oral)
- Stanozol (oral și parenteral)
- Metandrostenolona
- Etilestrenol
- Noretandrolona,

și un grup de steroizi anabolici **nonalchilați**:

- Testosteron
- Methenolona
- Dromostanolona
- Nandrolona (parenteral)

#### **Vitamina B<sub>12</sub>** (Ciancobalamina)

Denumită și *factor de maturare*, vitamina B<sub>12</sub> este esențială pentru sinteza ADN-ului. Deficiența sa va antrena o multitudine de

efecte, dintre care cele mai importante sunt inhibarea maturării și a diviziunii nucleare.

Primul afect se va înregistra la nivelul măduvei unde eritroblaștii nu vor mai diviza și vor crește încontinuu într-un megaloblast, care va instala anemia megaloblastică.

Vitamina B<sub>12</sub> este un compus porfirinic care conține un inel central care are un atom de cobalt central.

Sursa de vitamină este aportul exogen și producția microbiană (digestivă).

*Absorbția* este complicată și depinde de numeroși factori: prezența enzimelor pancreatice și digestive, prezența factorilor intrinseci și a *proteinei-R* (proteină specifică care va feri vitamina de inactivare datorită absorbției prea rapide), proces care are loc în ileon.

Aici vitamina va fi absorbită la receptorii specifici situați la nivelul celulelor intestinale.

Pătrunderea în celule se va realiza prin pinocitoză și de acolo în sânge unde se va cupla la trans-cobalamină.

Vitamina în exces va fi stocată în ficat și va fi mobilizată la nevoie.

*Excreția* are loc prin bilă, interferența cu cu absorbția din ileon conducând la depleția continuă a vitaminei B<sub>12</sub>.

Deficiența dietară se va instala mai ales consecutiv absorbției slabe precum și datorită deficiențelor enzimatice (în special a celor pancreatice).

Produsele de vitamina B<sub>12</sub> sunt pe bază de ciancobalamina pură sau din forma cea mai bogată în precursor, hidroxocobalamina, care poate asigura efecte mult mai susținute ca prima, sub forma sa injectabilă.

Se cunosc și formulări orale, în general asocieri cu alte vitamine sau microelemente.

*Toxicitatea* vitaminei este foarte mică, practic inexistentă.

#### **Acidul folic** (Acidul pteroil-glutamic)

Este un cofactor esențial al sintezei ADN, deoarece promovează formarea nucleotidelor necesare sintezei.

Acidul folic este de asemenea necesar pentru sinteza ARN-ului care servește ca donator de grupări *metil* în procesul sintezei vitaminei B<sub>12</sub>.

Sursele de acid folic sunt preluate la om și animale din dietă (ciuperci, ficat, rinichi sau legume și leguminoase verzi) sau provin din sinteza florei bacteriene.

Necesarul zilnic la om și animale este de 50 mcg/zi dar acesta poate crește la 100-200 mg/zi (în anemiile de tip hemolitic).

Din acest considerent condiționările umane se pot administra fără probleme și a animale.

Acidul folic în exces se va depune în ficat, participând la circulația enterohepatică dar va fi rapid metabolizat de către procesele catabolice.

Se cunosc numeroase forme comerciale pentru administrarea orală și parenterală.

### Fierul și derivații săi

Acest grup are atât rol plastic, ajutând la formarea hemoglobinei, cât și roburant, favorizând eritropoeza.

Hemoglobina în componența sa are o porțiune *hemică* și una *globulinică*.

*Porțiunea hemică* este formată dintr-un inel pirolic, care este o formațiune protoporfirinică.

Această structură se va combina cu fierul pentru a structura *hemul*, care la rîndul ei se va asocia cu globinele pentru a forma hemoglobulina.

Pentru formarea globulinei sunt necesare numeroase etape.

Fierul este parte componentă a hemoglobinei, mioglobulinei, citocromului și a sistemelor de transport al electronilor.

Hemoglobina conține în jur de 65% din totalul fierului din organism, 4% se află în mioglobină și doar 1% se află mobilizat în citocromi și în sistemul electronic de transport.

Restul fierului se află stocat fie sub formă de: *feritină* (solubilă) fie sub formă de: *hemosiderină* (insolubilă).

*Absorbția* pe cale orală este considerată foarte lentă și complicată.

Absorbția fierului este posibilă numai dacă aparatul digestiv funcționează bine.

În mediul gastric se va forma clorura feroasă care va disocia (parțial) și apoi se va absorbi, inclusiv în intestinul subțire.

Partea asimilată din aportul exogen (nonhemică sub formă de oxid feric) va trebui să fie convertită în forma feroasă pentru absorbție fiind o reacție dependentă de aciditatea mediului, absorbția fiind crescută în cazul unor cantități crescute de acid clorhidric digestiv.

O parte din ionii feroși rezultați vor fi absorbiți în porțiunea proximală a jejunului de unde se va combina imediat în enterocite cu o proteină *apofertina*, care este compus incolor, rezultând *feritina* (compus colorat).

De aici feritina va părăsi enterocitul și se va combina cu *transferina globulinică*.

Fierul este transferat celular prin intermediul receptorilor specifici ca urmare a interacțiunii cu transferina, în special în ficat.

Din feritină, fierul se va elibera treptat și va trece în circulație, având tropism pentru organele hematoformatoare, participând astfel, cu rol plastic, la sinteza pigmentilor respectivi.

Feritina fără fier va trece din nou în apofertină, creându-se din nou disponibilitatea de absorbție pentru ionii feroși care intră în organism.

Fierul nedisociabil nu se absoarbe din tractul digestiv (hemoglobina care este bogată în fier și este legată de nucleul tetrapirolic nu se poate elibera, neavând valoare terapeutică în anemie) fiind eliminat prin fecale.

Preparatele pe bază de fier se află condiționate fie sub formă orală fie sub diverse formule injectabile.

Pe cale generală se pot administra produsele pe bază de *fier trivalent*, foarte recomandate în anemii, acestea asigurând producția necesară de hemoglobină, cu stimularea eritropoezei și crescând rata proceselor oxido-reducătoare din țesuturi.

Acest lucru va converge către îmbunătățirea schimburilor nutritive din organism.

Datorită faptului că medicamentele cu fier trivalent acționează lent, ele trebuie administrate pe o perioadă mai lungă, dar au neajunsul că produc constipație care apare cel mai adesea prin diminuarea hidrogenului sulfurat (stimulent fiziologic) din lumenul intestinal.

Ca urmare a combinării sale cu fierul în final va rezulta sulfura feroasă care nu are proprietăți stimulative asupra musculaturii netede intestinale.

Preparatele pe bază de fier nu se vor asocia cu taninurile sau succedanee ale acestora și nici cu sulful.

**Derivații anorganici** ai fierului sunt mai ușor absorbabili și mai activi, fiind totuși mai iritanți față de mucoasa digestivă, în

comparație cu derivații organici (care, deși sunt mai puțin eficienți, sunt mult mai puțin toxici).

**Derivații solubili** se administrează în soluții diluate, întotdeauna după tain, iar cei insolubili se administrează atât înainte, cât și după tain.

Cei mai importanți reprezentanți sunt:

#### **Fierul redus.**

Este obținută prin hidrogenarea oxidului de fier. Este o pulbere neagră-cenușie, mată, insolubilă în apă, solvenți, solubilă în acid sulfuric cu degajare de hidrogen.

În stomac trece în clorură feroasă.

*Dozele* sunt 1-5g la animalele mari și de 0,02-0,1g la câine.

#### **Sulfatul feros**

Se recomandă ca substanță cu acțiune generală pe cale enterală în soluții până la 0,5-1%, având și rol astringent.

#### **Lactatul de fier**

Este o pulbere cristalină galben-verzuie, cu miros caracteristic, gust dulceag, solubilă în apă rece. Conține până la 20% fier.

Se folosește ca sulfatul feros.

#### **Clorura feroasă**

Este puțin stabilă, de aceea se preferă sub formă de drajeuri.

Se poate prepara siropul care este oficial, se conservă la întuneric.

#### **Fierul și carbonatul de fier zaharate**

Sunt soluții condiționate pentru administrările i.v.

#### **Dextriferonul** (Astrafer)

Se prezintă sub formă de fiole de 2ml cu 0,1g fier. Administrat i.m. asigură fierul necesar în anemiile feriprive.

#### **Fierul Hausmann**

Se prezintă sub formă de fiole, administrându-se i.m. și având aceleași aplicații.

#### **Fumaratul feros**

Este o pulbere granulată roșie, greu solubilă în apă. Conține 33% fier.

Se absoarbe bine după administrările orale, cu rezultate foarte bune în anemia

purcelor. Se administrează înainte și după fătare la scroafe.

#### **Farmaferul**

Are aceleași indicații ca și fumaratul feros.

#### **Ferronatul**

Este o suspensie aromatizantă, utilizându-se ca precedentele.

#### **Glubiferul**

Este o combinație cu glutamat feros, care conține, în general, 20mg de fier.

Se administrează după hemoragii și în anemiile feriprive.

#### **Myoferul**

Este o combinație de fier și dextran în soluții apoase care conțin 0,1g fier trivalent/ml.

Are rezultate foarte bune în anemia feriprivă a purcelor, injectat i.m. în primele zile de la fătare, în doze de 100-150 mg/purcel.

Este bine absorbit, dar lent, asigurând niveluri sanguine optime și o creștere a cantității de hemoglobină în 2-3 săptămâni.

Se poate folosi și preventiv în a anemii în doze de 0,1-1ml la animalele mici.

#### **Bioferanul**

Este foarte asemănător cu Myoferul.

Dozele sunt 0,2-0,5 ml la animalele mici și 1-2 ml la purcei.

#### **Ferrodexul**

Se prezintă sub formă de flacoane de 10% de 50ml.

Se administrează preventiv în anemia feriprivă în doze de 0,10-0,20 ml i.m. la 3-5 zile după fătare și curativ, 2-3 ml i.m.

#### **Ursoferan 75**

Este soluție 7,5%, conținând fier carboximetil dextran.

Este foarte bun în anemia feriprivă.

Se administrează în primele zile după fătare, preventiv 2ml, și curativ 3ml, profund i.m.

În figura 2 sunt redate mecanismele de mobilizare a fierului în organism.

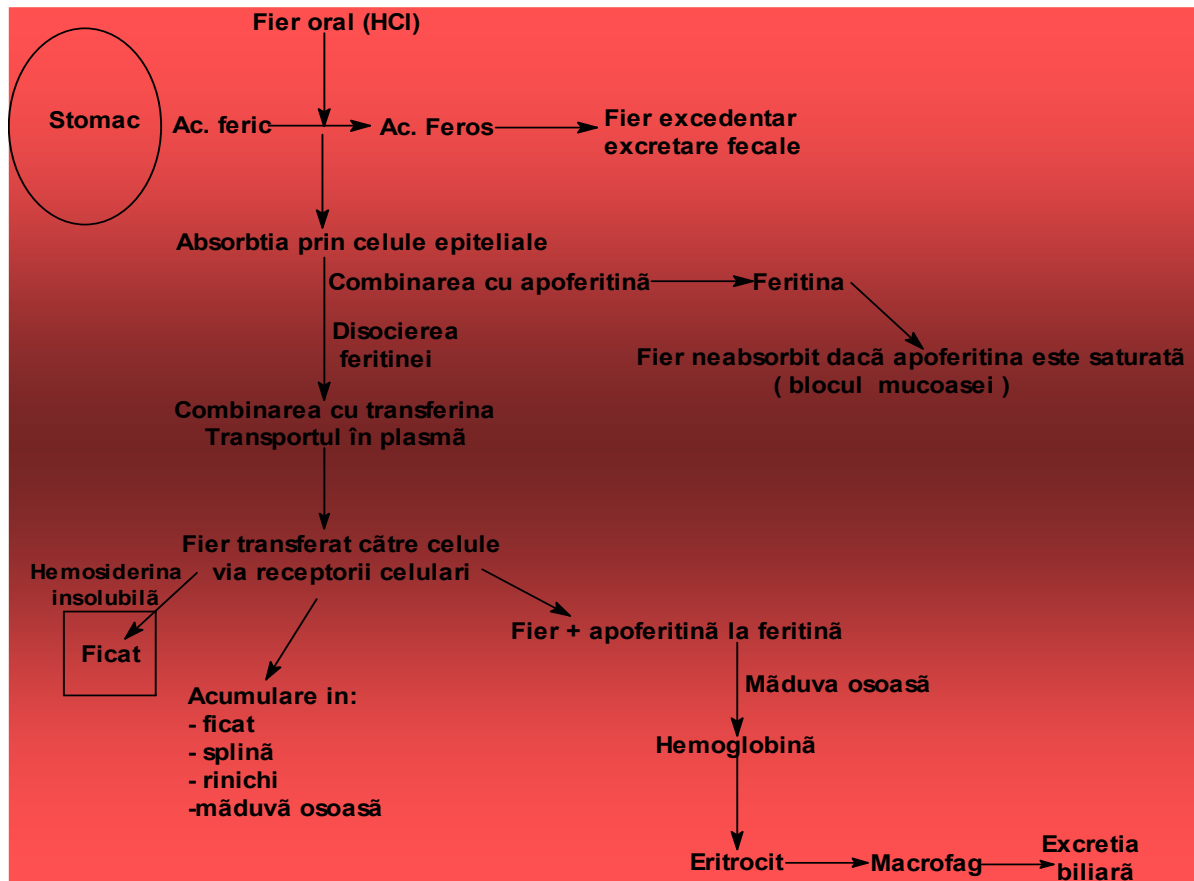


Fig. 2. Mobilizarea fierului în organism

**Explicație:**

Absorbția fierului de către tractul gastrointestinal este maximizată într-un mediu acid. Fierul se combină cu apoferritina în celule pentru a se transforma în feritina, forma solubilă a fierului. Fierul este cuplat cu transferina în plasmă. Saturația apoferritinei va conduce la saturația transferinei. Fierul în exces va fi stocat ca hemosiderină (o formă insolubilă de fier). Prezența cantităților mari de fier în exces va fi eliminată prin tractul gastro-intestinal

**Cobaltul**

Deficiențele în cobalt la rumegătoare sunt asociate întotdeauna cu anemia severă, pierderea apetitului, scăderea în greutate și a producțiilor, scăderea volumului de sânge și a capacității de transport a oxigenului de până la 30% (la ovine).

De obicei deficiența se instituie consecutiv deficiențelor externe (sărăcia în cobalt a solului și a plantelor furajere) în aceste condiții suplimentarea rațiilor și îmbunătățirea pășunii fiind esențiale ca măsură preventivă<sup>1</sup>.

**Dozaj:****Preventiv:**

- Bovine: 10-25mg
- Ovine: 2,5-5mg, zilnic în furaje sau apă,

**Curativ:**

- Bovine: 0,2-0,5 g
- Ovine: 0,05-0,10g, pe cale orală.

Administrările parenterale nu sunt eficiente pe cale injectabilă datorită faptului că deficiența majoră este cea a vitaminei B<sub>12</sub> care conține cobalt și care este furnizată de către flora bacteriană (și abia după aceea va fi absorbită).

**Cuprul**

Cuprul de asemenea este necesar pentru valorificarea fierului și hemoglobinei în procesele de formare a hemoglobinei la mamifere și păsări.

În studiile experimentale s-a descoperit că absorbția fierului este mult mai redusă în deficiența în cupru.

De asemenea va fi redusă și mobilizarea fierului din reticulul endotelial și se va reduce rata de sinteză a hemului.

<sup>1</sup> Pășunile pot și udate cu soluții care conțin sulfat sau clorură de cobalt sau furajele pot fi îmbunătățite cu acestea în asociere cu vitamina B<sub>12</sub>

Cuprul și fierul sunt asociați în numeroase enzime; cuprul este esențial pentru metabolismul acidului ascorbic (ca oxidaze, polifenol-oxidaze, lactaze și alți compuși cu funcții încă necunoscute).

Prin numeroase procese enzimaticе și catalitice, cuprul este asociat cu creșterea fanerelor, colorația pielii și blăni precum și cu metabolismul osos normal, deranjarea acestor procese fiind datorată deficiențelor instalate.

Lipsa cuprului se traduce la oi prin deficiențe ale calității lânii, anemie hipocromă și microcitară, cei mai afectați fiind mieii prin demielizări ale creierului și măduvei spinării.

De obicei cazurile de lipsă a cuprului sunt asociate cu excesul de molibden.

Tratamentele constau în administrarea sulfatului de cupru 3% în bulgării de lins sau injecții i.v., cu doze de: 20 mg cupru sau 80 mg sulfat de cupru la ovine și de 50 mg (cupru), respectiv 200 mg (sulfat de cupru) la bovine, cu eficacitate pentru minimum patru luni.

Se cunoaște și o condiționare retardată de **glicinat de cupru** dozele fiind de 120 mg (la bovine) și 40 mg (la ovine), pe cale i.m.

Alte formule injectabile mai pot conține **cupru calcic edetat** sau **metionat de cupru**.

#### Oxidul de cupru

Este condiționat sub formă de capsule ruminale și se administrează simultan cu seleniul și cobaltul.

Ca și la cobalt, pășunile pot fi aspersate cu soluții de sulfat de cupru pentru îmbunătățirea structurii pășunii doza fiind de 6kg/ha.

### 4. Hemostaza

*Hemostaza* se poate produce și prin mijloace medicamentoase.

Medicamentele hemostatice se recomandă în cazul hemoragiilor interne și externe, în diateza hemoragică, în intoxicații hemoragipare, preventiv înaintea operațiilor de mare chirurgie.

Vasoconstrictoarele pot să determine astfel de efecte, cunoscându-se și un grup de substanțe care au intervenție directă în *procesul enzimatic al coagulării sângelui*.

*Mecanism.* Trombokinaza din plachetele sanguine și *ionii de Ca* din plasmă determină trecerea *protrombinei* (în prezența vitaminei K în ficat este protrombinogen) în *trombină*.

Aceasta asigură transformarea *fibrinogenului* în *fibrină* (care este baza trombusului).

Coagularea poate fi obținută prin implicarea **factorilor de coagulare fiziologici**:

- tromboplastina (trombokinaza),
- trombina,
- fibrinogenul
- fibrina

În figurile 3 și 4 sunt redată mecanismul hemostazei precum și stadiile formării și eliminării fibrinei precum și a factorilor medicamentoși care sunt implicați:

#### Hemostaticele

##### Clorura de calciu

Se prezintă sub formă de cristale incolore, cu gust amar, foarte higroscopice. la peste 30°C se dizolvă în apa de cristalizare; este oficială.

Este hemostatic prin prezența ionilor de calciu, în soluții hipertonicе tulbură izotonia, distruge plachetele sanguine care eliberează trombochinaza.

Se comercializează sub formă de fiole de 10ml 10 - 20%.

Efectul durează până la o jumătate de oră. Se injectează strict i.v., în soluție de 10%. Există un pericol real de necroze.

Se administrează și per os în soluție 5% într-un mucilag.

Dacă soluția a ajuns perivenos se recomandă injecții focale și perifocale cu ser fiziologic.

Soluțiile de glucoză 20-40% și de clorură de sodiu 5-10%, i.v., vor mări puterea de coagulare de trei ori, pentru 30 de minute).

##### Gelatinele (Surgicel)

Hemostaza se va produce prin mărirea vâscozității, conținutului de Ca și de proteine specific care va duce la mărirea cantității de fibrinogen din sânge.

Va avea loc și distrugerea leucocitelor, rezultând creșterea titrului trombochinazei.

Gelatinele sunt folosite în soluție de 5-10% administrate s.c., i.m. sau i.v.

Preparatul comercial Gelaspon este un burete cu gelatină introdus în plăgi și induce

efect hemostatic local prin absorbția sângelui și formarea de cheaguri aderente.

Efectul gelatinelor durează în general de la 6 la 8 ore.

### Protamina

Protamina sulfat este un procoagulant cu greutate moleculară mică și încărcată cu sarcini pozitive.

Mecanismul de acțiune consacrat este atașarea la heparină și formarea unei sări care va neutraliza efectul anticoagulant determinat de dozele mărite de heparină.

Se recomandă precauție în utilizare, deoarece însăși protamina poate deveni anticoagulantă, probabil datorită blocajului trombinei și fibrinogenului.

De asemenea dozarea precisă a produsului este dificilă deoarece trebuie să se ia în calcul și cantitatea de heparină cu care se antagonizează (1-1,5 mg de protamina pentru fiecare mg de heparină).

De reținut că administrarea se va face lent, într-o perioadă de 10 minute administrându-se maxim de 50 mg.

### Desmopresinul

Este deamino-8-D-arginin-vasopresina și este un analog sintetic de vasopresină folosit cel mai frecvent la tratamentul diabetului insipid precum și la stimularea factorului plachetar XIII.

Răspunsul maxim se va instala după 1-2 ore, după tratament rata coagulabilității fiind semnificativ îmbunătățită.

### Adrenostazinul

Se prezintă sub formă de fiole de 5ml 0,3%. Acționează ca hemostatic capilar în urma perfuziilor, prin vasoconstricție.

### Venostat (Reptilase)

Este o hemocoagulază viperinică de tip trombinic și tromboplastinic care se poate administra s.c. și i.v. Este prezentat sub formă de fiole

### Vitamina K

Vitamina K se folosește în diateza hemoragică, hemoragii, hipoprotrombinemie. Poate mări rezistența capilarelor.

Este o vitamină liposolubilă, frecvent întâlnită în natură.

Ea se găsește în spanac, varză, tomate, leguminoase în general, urzici, ficat de porc, ouă, lapte.

Carența vitaminică este cea mai frecventă la păsări (diateza hemoragică).

În regnul animal se întâlnește sub formă de *fitomenadion* (vitamina K<sub>1</sub>) și este sintetizată de către flora digestivă a mamiferelor, la aceste animale neîntâlnindu-se hipo- sau avitaminoza.

Vitamina K<sub>1</sub> se comercializează în soluții injectabile 1%.

Produsul sintetic este *menadiona* (sau vitamina K<sub>3</sub>). Vitamina K<sub>3</sub> liposolubilă se absoarbe doar în prezența bilei, forma hidrosolubilă absorbându-se și în absența acesteia.

Aceasta este condiționată sub formă de soluție buvabilă sau injectabilă în fiole de 1-10ml cu concentrația de 10%.

Vitamina K<sub>1</sub> produce efect *hemostatic rapid*, iar vitamina K<sub>3</sub> acționează timp *mai îndelungat*.

Soluțiile 1% de vitamină K<sub>1</sub> se administrează s.c. și i.v., în timp ce vitamina K<sub>3</sub> se recomandă mai ales la păsări, ca soluție buvabilă, de obicei, ca adjuvant în tratamentul coccidiozelor, în apa de băut, însă utilizarea cea mai cunoscută a vitaminei K este tratamentul toxicității la rodenticide.

Durata tratamentelor este în concordanță cu toxicul: rodenticidele care conțin *cumarină* sau *varfarină* 4-6 iar în cazul *difacinonei* și *brodifaconei*, tratamentul va fi prelungit la 14 zile, sau chiar la o lună, pentru rodenticidele cu acțiune de lungă durată (unde dozele de vitamină vor fi scăzute după prima săptămână la: 0,5 mg/kgc., în săptămâna II și la 0,25 mg/kgc., în săptămânile III, IV).

Timpul de protrombină va fi monitorizat timp de două zile.

Testarea toxicității se va face 3-4 zile după întreruperea terapiei.

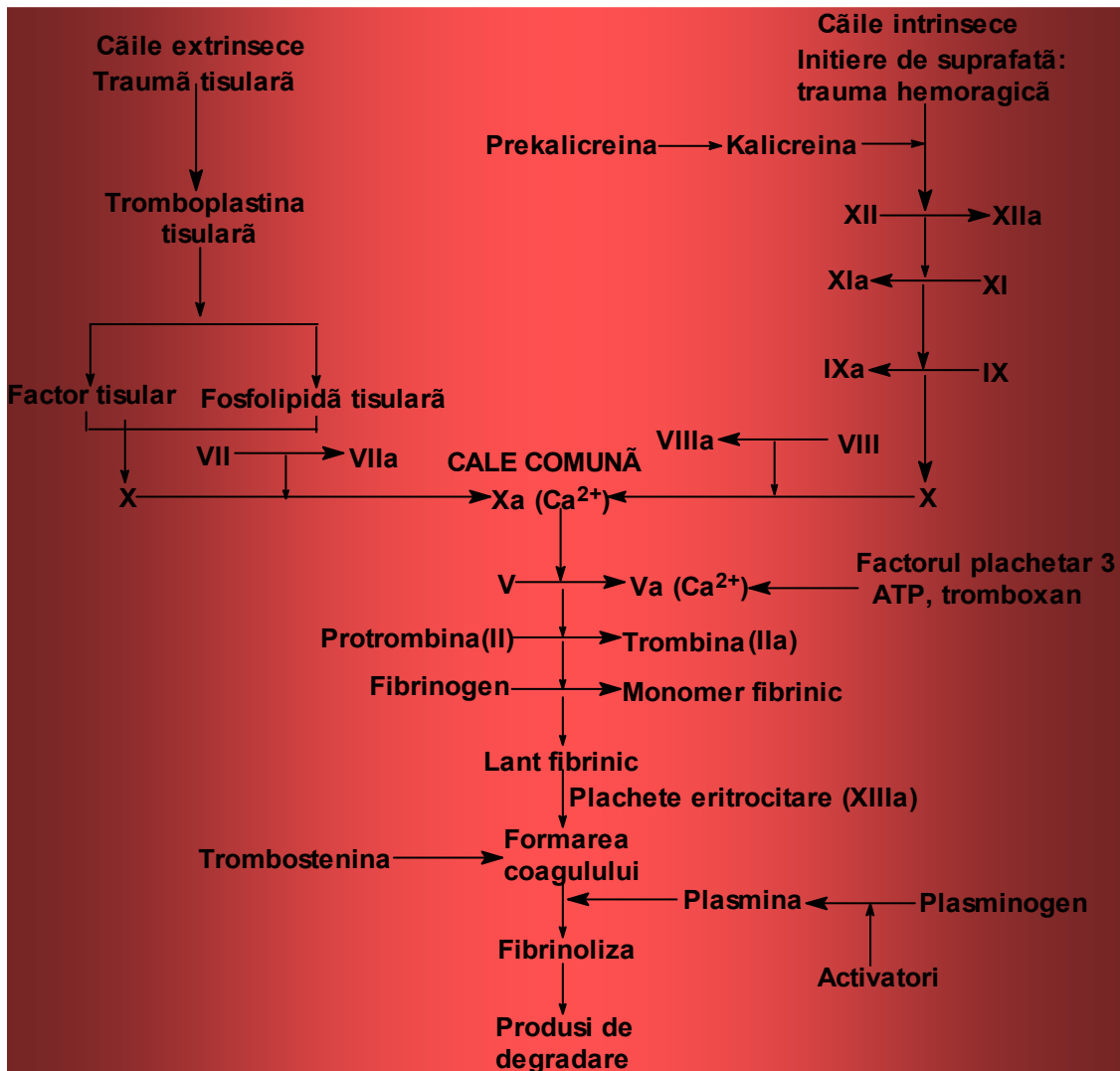


Fig. 3. Mecanismul hemostazei și coagulării

**Explicație:**

Hemostaza este multistadială: vasculară și plachetar, coagulare și fibrinoliză. Fiecare fază trebuie să se mențină într-un echilibru pentru a nu contrabalansa hemostaza. Procoagulanții endogeni și anticoagulanții funcționează în fiecare fază. Faza vasculară și plachetară este compusă din contracția mușchilor peretelui vascular și aderența plachetelor. Leziunile vasculare expun colagenul subendotelial care vor stimula aderența plachetară care depinde de factorul XIII. Activarea fazei de coagulare este condiționată de o multitudine de evenimente interdependente. Injuriile instalate vor iniția activarea substanțelor procoagulante într-o manieră de cascadă. Activarea apare în general ca un rezultat al traumei tisulare (desemnată ca intrinsec dacă compoziția sângelui este modificată sau ca extrinsec dacă sunt modificate structurile vasculare), transformarea protrombinei în trombină și conversia fibrinogenului în fibrină. Calciul este implicat ca factor în numeroase etape. Faza fibrinolică este inițiată de către conversia plasminogenului în plasmină, care va degrada fibrina.

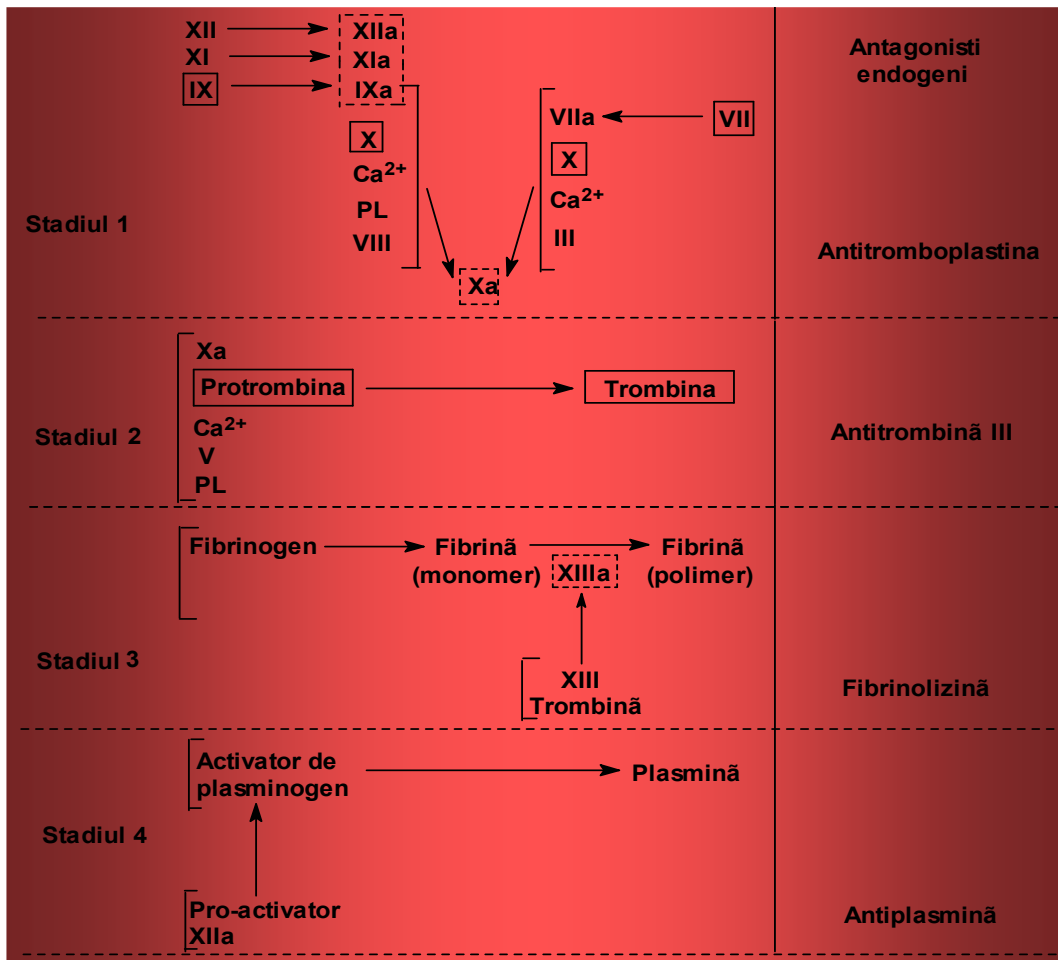


Fig. 4. Stadiile formării și eliminării fibrinei

**Nota: Sinonime numerale pentru factorii de coagulare:**

- I Fibrinogen
- II Protrombina
- III Tromboplastina tisulară
- IV  $Ca^{2+}$
- V Factorul labil, sau pro-accelerina
- VI Factorul V - reactivat
- VII Factor stabil, sau pro-convertină, sau auto-protrombină I
- VIII Globulina antihemofilică (GAH) sau tromboplastinogen A, sau cofactorul plachetar - I
- IX Tromboplasmina plasmatică, (sau: tromboplastinogen B, cofactorul plachetar II, factorul Christmans)
- X Factorul Stuart, sau tromboplastinogen C, sau factorul lui Koller
- XI Antecedentul plasmatic al tromboplastinei, sau Factorul Rosenthal
- XII Factorul Hageman, sau factorul de contact, sau factorul de activare al sticlei
- XIII Factorul stabilizator fibrinic, sau factorul Laki - Lorand

#### Explicație:

Cele patru stadii ale formării și eliminării fibrinei. Locurile de acțiune ale cumarinei sunt cele indicate în boxele marcate cu linie continuă, iar cele marcate cu linie întreruptă locurile de acțiune pentru heparină. Reactanții a căror prezență este necesară simultan sunt grupare între parantezele largi, iar factorii activați sunt semnalati prin litera a.

#### Vitamina C

Vitamina C este esențială vieții, fiind implicată în procese fiziologice importante: producția glucocorticosteroidilor și de neurotransmițători, metabolismul glucozei, al collagenului, al acidului folic și al anumitor aminoacizi, în neutralizarea radicalilor liberi și nitrozaminelor, în reacțiile imunologice, facilitează absorbția fierului la nivelul tubului digestiv etc<sup>2</sup>. După cum se știe, majoritatea

speciilor de animale și plante își sintetizează singure vitamina C, preformarea ei fiind

tonifianta, antitoxica, previne și vindeca scorbutul, are rol în reglarea nivelului glicemiei și colesterolului, de distrugere a toxinelor acumulate în organism. De asemenea vitamina C intervine în buna funcționare a tesuturilor, precum și a diferitelor organe; participă la transformările chimice ale proteinelor, lipidelor și glucidelor, la formarea substanțelor intercelulare, diminuează perioadele de convalescență, împiedică depunerea grasimilor la nivelul ficatului asigură funcționarea normală a celulei hepatice, intervine în metabolismul carotenilor, este laxativ natural; reduce efectele unui număr mare de alergeni; asigură coeziunea celulelor proteice, marind astfel durata vieții.

<sup>2</sup> Vitamina C mai intervine în fenomenele de oxidoreducere, fiind considerată un antioxidant puternic, este antiinfecțioasă,

reprezentată de convertirea glucozei în acid ascorbic.

Cantitatea de acid ascorbic este foarte variabilă fiind esențialmente legată de starea fiziologică și factorii de stres<sup>3</sup>.

Acest lucru are loc fie în rinichi, la majoritatea pasărilor și la reptile, sau în ficat, la mamifere și la păsări (la Passeriformes).

Ultima enzimă implicată în formarea vitaminei, l-gulonolacton oxidaza, nu poate fi formată de către unele specii (inclusiv omul) ca urmare a evoluției.

Acest fapt a determinat lipsa preformării la majoritatea peștilor, multe păsări, la lilieci, cobai și la majoritatea primatelor, inclusiv omul. Mutațiile nu sunt letale, deoarece acidul ascorbic se găsește din abundență în sursele alimentare (în principal cu fructe).

Vitamina C prezintă o importanță capitală pentru organism. Principalele ei proprietăți sunt următoarele:

În terapia sângelui, vitamina C are misiuni importante: ea mărește rezistența vaselor sanguine, contribuie la formarea globulelor roșii, participă la asimilarea de către organism a fierului, protejează acidul folic, scade incidenta apariției de cheaguri în vasele sanguine, mărește gradul de absorbție a fierului organic.

#### **Acidul salicilic**

Se aseamănă structural cu cumarulolul. Acționează prin diminuarea protrombinei din sânge căreia îi va scade coagulabilitatea, având loc și diminuarea și agregarea plachetelor.

#### **Dipiridamolul** (*Persantin*)

Este vasodilatator, dar și anticoagulant. Este folosit frecvent în profilaxia emboliilor arteriale, trombozelor venoase, purperei trombocitopenice. Se asociază cu aspirina.

#### **Dextranul** (*Dextraven, Expandex, Hemodex, Macroze*)

Sunt polizaharide produse de către lactobacteriile *Leuconostoc mesenteroides* și *Leuconostoc dextranicum* (se cunosc și alte genuri bacteriene capabile să producă dextrani, dar doar cele menționate sunt utilizate comercial). Acestea produc dextranul fiind înșămânțate pe un substrat de sucroză. În general dextranii sunt produși prin depolimerizare sau sinteză și au în componența lor secvențe de  $\alpha$ -D-glucopyranosyl. În funcție de greutatea

moleculară se cunosc mai multe condiționări de dextran:

- **Dextran 40** (*Rheomacrodex, Eudextran, Rheotran*), produs de *L. mesenteroides* (GM= 40.000).

- **Dextran 70** (*Hyskon, Macrodex*) (GM = 70.000)

- **Dextran 75** (*Gentran 75*), (GM = 75.000).

Micșorează frecvent accidentele tromboembolice postoperatorii, fiind folosit frecvent în perfuziile i.v. ca adjuvant circulator sau înlocuitor de plasmă.

#### **Dextran Na-sulfatului** (*Asuro, Colyonal, Dextrarine*)

Este un remediu mai nou, o sare sodică a dextranului în esteri de acidului sulfuric.

Compusul are peste trei grupări sulfat pe unitatea glucidică. Este un bun antiarteriosclerotic și anticoagulant.

#### **Heparina**

Este *acidul heparinic*, cea mai utilizată fiind *sarea de sodiu*, (amestecul de săruri de sodiu și mucopolizaharide)(Fig. 6).

#### **Acidul epsiloaminocaproic**

Se găsește sub formă de fiole 20%, soluții buvabile, pulbere. Este un inhibitor al fibrinolizei, este antialergic și antiflogistic. Se administrează i.v. și per os.

#### **Dicynone**

Acționează ca hemostatic sistemic asupra vaselor mici.

*Fibrina și fibrinogenul uman, serul normal de câine, sânge și serul imunoterapeutic.* Acționează prin proteinele conținute, îmbunătățind titrul fibrinogenului, rezultând creșterea puterii de coagulare de două ori, pentru două - trei zile.

### **5. Substanțele anticoagulante**

Acestea scad procesul de coagulare și formarea trombusurilor în organism.

#### **Dicumarina**

Este o formă inactivată de cumarină. În mod natural se găsește în *sulfină* și orice plantă leguminoasă, care prin conservare la umezeală și sub influența bacteriană trece în forma activă *dicumarol* care este *antivitamina K*. Dicumarina se opune vitaminei K, în activitatea acesteia de a ajuta producerea de protrombină și protrombinogen în ficat. Acest efect nu are loc decât in vivo, se instalează după 24-72 de ore, durând până la 10 zile.

Depășirea dozelor duce la acumulări și la hipovitaminoză K. Intoxicațiile dicumarinice se combat cu vitamina K. Activitatea vitaminei K este redată în Fig. 5.

<sup>3</sup> De exemplu, o capră poate produce peste 13 g de vitamina C/zi în stări fiziologice normale, aceasta putând ajunge până la 100 g/zi în stările de stres sau boală. Studiile au confirmat și la om mari variații ale necesarului de vitamina C în funcție de starea fiziologică.

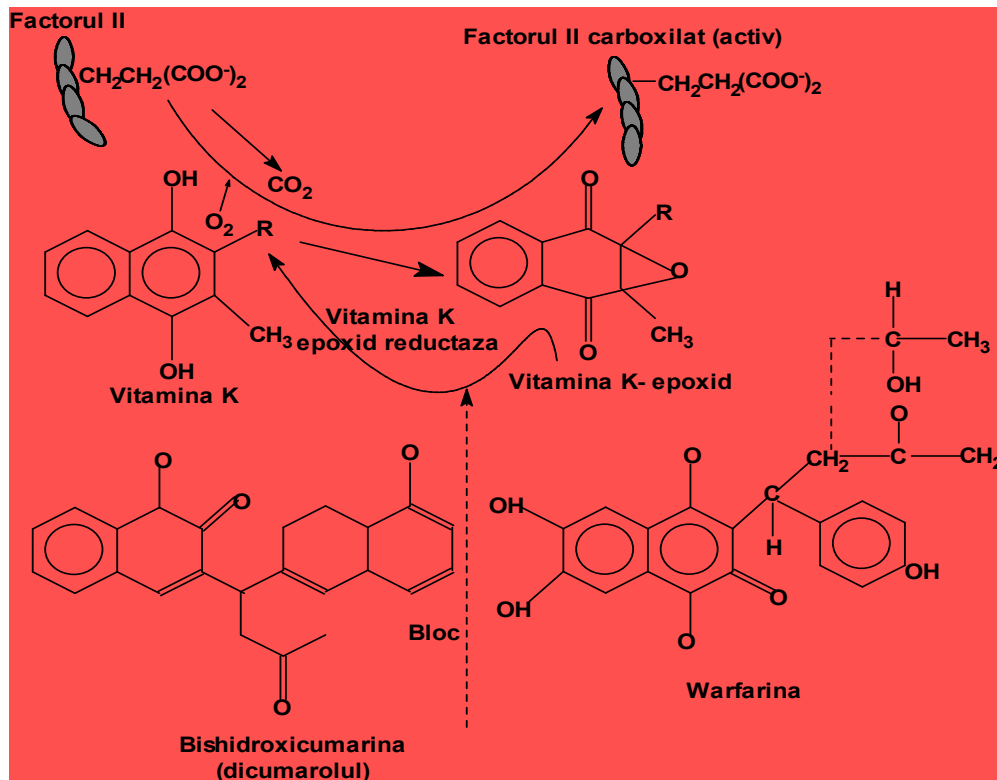


Fig. 5. Activitatea vitaminei K  
(după Dawn Merton Boothe, 2001)

#### Explicație:

Vitamina K catalizează carboxilarea factorilor II, VII, IX și X. Ca o parte a reacției, vitamina oxidată trebuie redusă pentru ca factorii de coagulare să-și continue activitatea. Derivații de cumarină blochează reducerea vitaminei K făcând-o incapabilă de a mai activa factorii de coagulare.

În practică se utilizează *Trombostopul* care este un derivat activ al oxicumarinei, este anticoagulant lent în boli tromboembolice.

Dicumarina și preparatele sale sunt *contraindicate* în: dismicrobisme, hipovitaminoză K, diateză hemoragică, ulceratii digestive, hepatopatii.

Produsele comerciale sunt pe bază de săruri de calciu (*Calcipirin*) de magneziu (heparinat de magneziu) (*Cutheparina*), sarea potasică (*Clarin*) și sarea sodică (*Hepinar*, *Hepsal*, *Liquemin*, *Lonheparin*, *Minihep*, *Thrombohepin*, *Unihep*).

Se comercializează în fiole de 1 ml de 25.000U.I./ fiole.

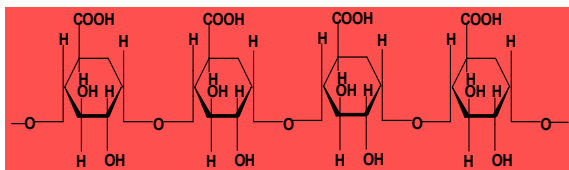


Fig. 6. Heparina sulfat

Prelungește timpul de coagulare prin împiedicarea transformării protrombinei în trombină (prin inhibarea trombokinazei și menținerea integrității trombocitelor).

Se pare că împiedică efectul trombinei. Acționează rapid, având durata de 4-8 ore.

Nu are proprietăți lipolitice, hipo colerestemiant, vasodilatator, hipotensiv.

Se prezintă sub formă de fiole de 1ml de 5000 U.I.. Se administrează s.c., i.v., i.m., 100U.I.. Per os nu se administrează.

#### Lasonilul

Este un unguent heparinoid, care are 5000U.I. și hialuronidază 15.000U.I. / 100g.

Acesta micșorează coagulabilitatea sanguină, reduce vâscozitatea, crește permeabilitate țesutului conjunctiv.

Se folosește la resorbția edemelor, a hematoamelor și a exsudatelor.

#### Hemofilina

Se găsește în glandele bucale ale *Hirudo medicinalis* lipitoarea.

Acțiunea se exercită asupra trombinei care este împiedicată să asigure transformarea fibrinogenului în fibrină. Mărește cantitatea de antitrombină.

Tabelul 1

## Dozele substanțelor cu activitate asupra sângelui la câine (C) și pisică (P)

(după Dawn Merton Boothe, 2001)

Substanța	Doza și calea	Frecvența (zile)
Aspirina	0,5 mg/kgc(C), oral	12
antitrombotic	5-10 mg/kgc (filarii), oral	24
Danzol	5-10 mg/kgc (C), oral	12
	5 mg/kgc (P) oral	12
Desmopresin		
acetat	0,4 mcg/kgc, s.c.	24
erine	0,01% spray 2-4 erine	-
	0,1-0,2 mg, oral	-
Eritropoietina	50-100 U/kgc, s.c.	3 ori/săpt.
Floximesterona	0,2-1 mg/kgc, oral	1
Acidul folic	5 mg (C), oral	24
	2,5 mg (P), oral	24
Acidul folinic	1 mg/kgc, oral	24
Heparina	Doza se ajustează cu tromboplastina în proporție de 1,5-2,5	-
Filarii cardiace	50-70 UI/kgc., s.c.	8
	10-100 UI/kgc., i.v. inițial.	-
	5-10 UI/kgc., i.v. infuzie	Din oră în oră
Tromboembolism	100-300 UI/kgc., i.v. inițial	-
	10-50 UI/kgc., i.v. infuzie	-
Insuficiență moderată	5-10 UI/kgc., s.c.	8
	75-200UI/kgc., s.c.	8
Insuficiență severă	300-500 UI/kgc., s.c.	8
	750-1000 UI/kgc., s.c.	8
Nandrolona	1-5 mg/kgc., i.m.	7
decanoat	1 mg/kgc., i.m.	7
fenilpropionat	25-50 mg/kgc., (C), i.m.	7-14
	10-20 mg/kgc (P), i.m	7-14
Oximetolona	1 mg/kgc., oral	1
Protamina	1-1,5 mg/1 mg heparină, i.v. (nu mai mult de 50mg/10 min.)	-
Stanozolol	0,25-3 mg/kgc., oral	1
	2-10 mg/kgc., i.m.	7
Testosteron		
propionat	2,2 mg/kgc., i.m.	7
enantat	4-7 mg/kgc., i.m.	7
Vitamina B <sub>12</sub>	100-200 mcg (C), oral sau s.c.	-
	50-100 mcg (P), oral sau s.c.	-
Vitamina K <sub>1</sub> (fitomenadion)	1 mg/kgc., (forme hepatice), oral	24
	0,125-1,25 mg/kgc., (cumarină), i.m., s.c., oral	12
	sau alte rodenticide cu acțiune rapidă	
	5 mg/kgc. (inițial), s.c., oral	-
	<i>idantiona</i> sau alte rodenticide cu acțiune lentă	
	2,5 mg/kgc., s.c., oral	24
Warfarina	0,1-0,2 mg/kgc., (C), oral, doza se poate modifica	24
	0,5 mg/kgc., (P), oral	24

**Citratul de sodiu**

Este o sare trisodică. Este o pulbere cristalină albă sau cristale incolore, fără miros, cu gust sărat, solubilă în apă.

Este oficială. *In vitro* formează săruri de calciu care vor elibera ionii de calciu cu rol în coagulare pentru transfuzii se folosesc soluțiile de 0,5% în ser fiziologic, în general în părți egale cu sânge. La animalele mari, dacă se depășește 10g i.v. apare hipocalcemia.

**Oxalatul de sodiu.**

Este sarea disodică a acidului *etandioic*. Are calități anticoagulante, dar este foarte toxic pe cale orală. Din acest considerent este folosit doar *in vitro*.

Dozele substanțelor cu activitate asupra sângelui la câine și pisică sunt redată în tabelul 1.

**BIBLIOGRAFIE**

1. CRISTINA T. ROMEO (2006). Introducere în farmacologia și terapeutila veterinară. Ed. Solness Timișoara