

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

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

Dr. Traian Enache  
A.N.S.V.S.A. București

#### Rezumat

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

#### Abstract

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

produce exacerbara virulenței altor agenți microbieni condiționat patogeni.

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

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

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

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

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

Mecanismul accidentelor renale produse de antibiotice este complex.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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