

MIC GHID DE TERAPIE ANTICOCCIDIA ANTICOCCIDIAL THERAPY SMALL GUIDE

Prof. Dr. Romeo - Teodor Cristina



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

Rezumat

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

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

Abstract

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

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

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

I. Scurtă descriere

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

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

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

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

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

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

Agresivitatea infestațiilor

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

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

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

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

Ciclul evolutiv

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

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

Infestarea

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

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

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

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

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

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

Simptome principale

Sunt enterita și melena.

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

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

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

celulară intestinală, cel mai adesea cauza morții animalului.

II. Strategia terapeutică în coccidioze

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Soluția în acest caz ar fi utilizarea unor paraziți atenuați.

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

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

III. Grupe terapeutice eficiente

Benzen-acetonitrilii

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

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

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

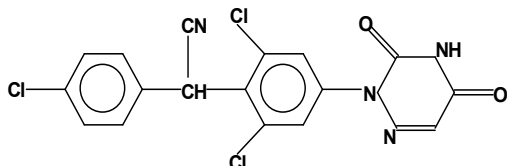


Fig. 1. Diclazurilul

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

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

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

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

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

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

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

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

Benzil - purinele

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

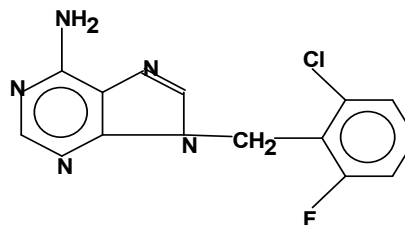


Fig. 2. Aprinocidul

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

Medicamentul este metabolizat repede.

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

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

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

Carbanilidele

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

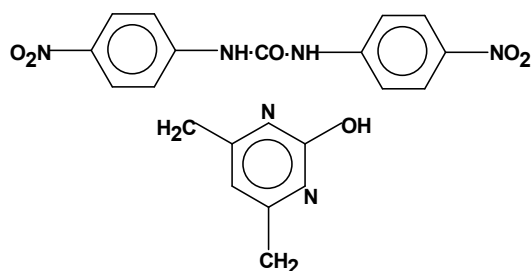


Fig. 3. Nicarbazina

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

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

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

Perioada de interzicere pentru nicarbazină este de 7 zile.

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

Guanidinele

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

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

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

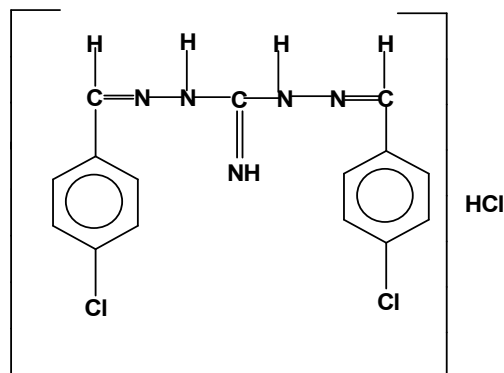


Fig. 4. Robenidina

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

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

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

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

Dinitro-benzamidele

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

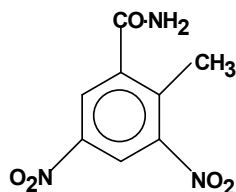


Fig. 5. Dinitolmida (Zoalenul)

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

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

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

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

Ionoforii polieterici

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

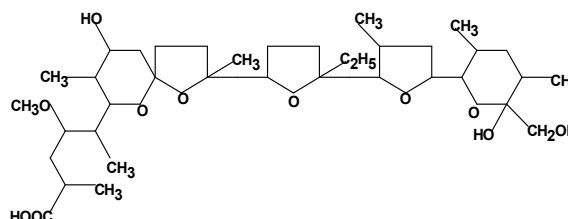


Fig. 6. Monenzinul

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

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

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

Cercetările de toxicitate ale monenzinului au arătat următoarele valori DL₅₀: 200 mg/kgc, la pui, 22 -80 mg/kgc la bovine, 12 mg/kgc, la ovine și 2 -3 mg/kgc, la cabaline.

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

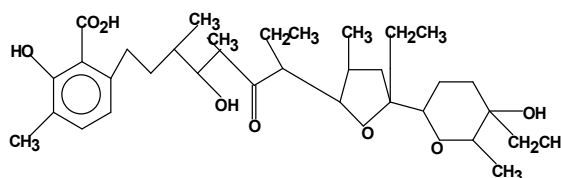


Fig. 7. Lasalocidul

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

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

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

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

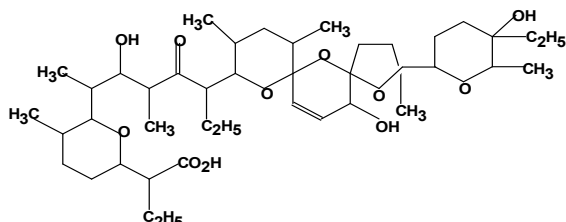


Fig. 8 Salinomicina

Alte grupări de ionofori polieterici

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

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

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

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

La toate aceste produse perioada de interzicere este de 5 zile

Antagoniștii de tiamină

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

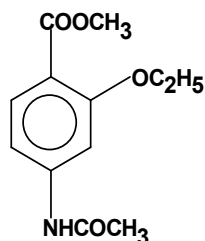


Fig. 9 Etopabatul

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

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

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

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

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

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

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

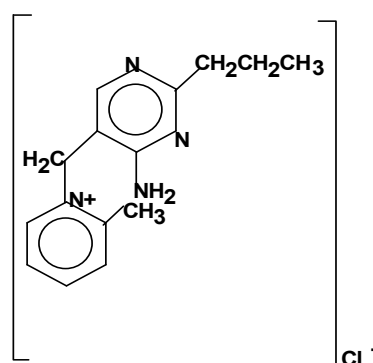


Fig. 10 Amprolium

Amproliumul inhibă preluarea tiaminei de către coccidii.

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

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

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

125 ppm Amprolium + 8 ppm Etopabat sau

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

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

Piridinele

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

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

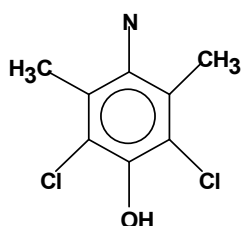


Fig. 11 Clopidolul

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

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

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

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

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

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

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

Quinolonele anticoccidia

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

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

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

Activitatea lor este mai degrabă coccidiostatică.

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

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

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

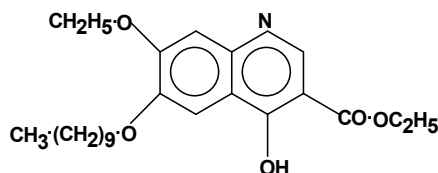


Fig. 12 Decoquinatul

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

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

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

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

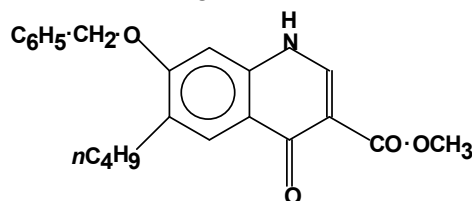


Fig. 13 Metilbenzoquatul

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

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

Grupa quinazolinelor

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

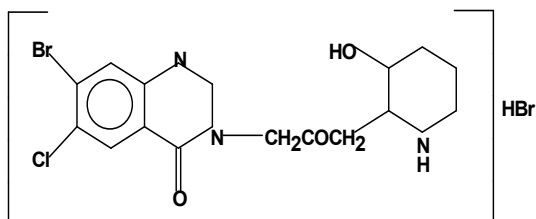


Fig. 14 Halofuginona

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

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

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

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

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

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

Sulfamidele anticoccidia

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

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

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

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

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

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

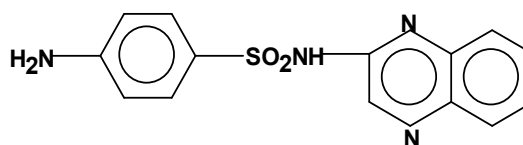


Fig. 15 Sulfaquinoxalina

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

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

De asemenea, produce trombocitopenie accentuată, tratamentul fiind asociat cu vitamina K₃.

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

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

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

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

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

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

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

Perioada de interdicere pentru carnea de pasăre este de 5 zile.

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

ouatului existând pericolul afectării foliculilor ovarieni.

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

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

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

Este mai activ decât Sulfacocciditul și fără efecte secundare.

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

Triazinonele simetrice

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

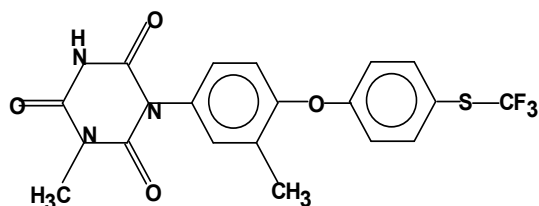


Fig. 16 Toltrazuril

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

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

In vivo, toltrazurilul este total metabolizat în sulfona corespondentă.

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

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

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

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

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

Tabelul 1

Anticoccidienele cele mai utilizate în UE în tratamentul puilor broiler

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

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

Tabelul. 2

Denumirile comerciale cele mai întâlnite în UE la produsele anticoccidia

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

BIBLIOGRAFIE

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

web sites