

**Lucrare dedicată Domnului Prof. Iustin COSOROABĂ**

# Terapeutică antiparazitară între uz și abuz

I. DIDĂ, Gabriela CHIOVEANU\*, I. DUCA, Poliana TUDOR, Alina DRĂGHICI

Facultatea de Medicină Veterinară București

\* Institutul de Diagnostic și Sănătate Animală București

## **PROLOG**

***“A dobândi vindecarea este mai presus  
de orice în știința medicală;  
mai multe căi, însă, ducând către această țintă,  
trebuie s-o alegem pe cea mai puțin vătămătoare.  
Primum non nocere”.-  
Hippocratos.***

**REZUMAT.** În prima parte a referatului sunt menționate reacțiile adverse la medicamente, precizându-se efectele toxice, idiosincrazice, alergice, farmacodependente, embriotoxice și cancerigene.

În a doua parte sunt exemplificate 10 situații de abuz în folosirea medicamentelor antiparazitare cu consecințe deosebit de grave pentru sănătatea publică.

În a treia parte sunt precizate principiile de utilizare științifică a medicamentelor în conformitate cu normele farmacologice și OMS.

Se precizează faptul că subiectul tratat, medicamentul antiparazitar între uz și abuz, constituie o problemă extrem de complexă, motiv care a determinat apariția a numeroase ramuri ale farmacologiei precum farmacoterapeutică, farmacognizia, farmacodinamica, farmacocinetica, farmacotoxicologia, farmacogenetica, imunofarmacologia, cronofarmacologia, neurofarmacologia, citofarmacologia, biochemofarmacologia, farmacografia, farmacovigilența.

Medicamentul, încă de la definire și primele întrebări, a devenit subiect de contradicție, păreri despre utilitatea sa fiind acceptabile și inacceptabile. Însăși Hipocrate, cu mai mult de 2500 ani în urmă, deși folosea medicamentele în tratarea bolnavilor, era adeptul principiului "Să lași natura să vindece", prin natură el înțelegea organismul.

Împăratul chinez Huang Di, citat de C. Ionescu Târgoviște spunea cu câteva mii de ani în urmă:

"Eu sunt stăpânul unui mare popor, având responsabilitatea multor familii de la care ar trebui să percep impozite. Constat, cu regret, că nu le pot percepe pentru că poporul meu este bolnav. Doresc să se înceteze administrarea de medicamente care îmbolnăvesc poporul și mai mult".

În aceeași idee cu Împăratul chinez, O.W. Holmes (1809-1894), scriitor și medic american spunea: "Dacă am cufunda în mare toate medicamentele noastre am aduce un folos important omenirii, dar am face un rău peștilor".

De cealaltă parte a ideii, Paracelsus (1493-1541) spunea: "Cerul și pământul ar trebui să se sfărâme înainte ca medicamentele să dispară", iar B. Chain – biochimist englez laureat al premiului Nobel pentru medicină în 1945 – afirma că "În sânul civilizației moderne aș renunța la radio, la televiziune, la avioanele ultrarapide și chiar la lumina electrică, nu însă și la medicamente, care au permis să se învingă infecțiile microbiene și care au furnizat igienei moderne bazele sale de acțiune".

Cei mai mulți oameni afirmă că medicamentul a fost, este și va rămâne una dintre cuceririle cele mai de preț ale științei, fără de care viața n-ar

mai putea fi concepută, renunțarea la el fiind nu numai imposibilă dar și de neimaginat.

În ultima jumătate a secolului XX, odată cu noutățile din domeniul chimiei am asistat la o dezvoltare fără precedent a industriei de medicamente, astfel că întrebuințarea lor, mai ales prin exces, ca o caracteristică a zilelor noastre, pe lângă efectul benefic de vindecare a oamenilor și animalelor, a dus și la apariția unor reacții și boli neprevăzute, cunoscute sub numele de yatropatii.

Apariția unor riposte la adresa medicamentelor, de genul "patologiei yatrogene", "acțiunii adverse medicamentoase", "farmacovigilenței", demonstrează importanța abuzului medicamentos, pericolul yatrogen care trebuie combătut cât mai drastic. Cel care trebuie să combată acest fenomen în sectorul sănătății animalelor este numai medicul veterinar, despre care profesorul Ion Adameșteanu spunea că este un specialist cu o concepție biopatologică largă, capabil să înțeleagă procesele normale și anormale ale organismului animal, să stabilească un diagnostic sigur, cu un prognostic corespunzător, să fie expeditiv în intervenții și economic în rezultate.

După unii autori (Gh. Panaitescu), trebuie admis, cel puțin teoretic, că orice medicament reprezintă o substanță toxică, în măsura în care acesta reclamă un efort metabolic necesar procesului de transformare, de adaptare a sa la organism, de însușire a efectului terapeutic. Din această cauză înțelegerea mecanismelor intime care definesc tipul și gradul efectelor secundare implică stabilirea coeficientului de risc impus de o anumită substanță medicamentoasă organismului, datorat în parte structurii chimice, dar și modalității reactive a organismului supus agresiunii toxice.

Subiectul referatului de față, sugerat de reputatul profesor doctor Iustin Cosoroabă, pune o întrebare firească și în același timp îngrijorătoare, față de situația în care ne aflăm privind modul în care se folosesc medicamentele antiparazitare; care este limita între uz și abuz și ca un răspuns al acestei stări de fapt tot printr-o întrebare, care sunt efectele folosirii abuziv a medicamentelor?

Problema pusă în discuție este extrem de complexă pentru că numărul mereu mai mare al

medicamentelor puse la dispoziția practicienilor și materialul informativ imens existent, în legătură cu acestea, creează mari dificultăți în cunoașterea și aplicarea datelor celor mai utile pentru medicamente. Dacă ținem seama de principiul bine cunoscut în medicină că nu există boală ci bolnavi, fiecare cu sistemul său de reacție la folosirea medicamentelor, ne explicăm de ce există o diversitate atât de mare a tipurilor de reacție după administrarea medicamentelor. ***Se cunosc mai multe tipuri de reacții secundare, cum sunt:***

- efecte toxice, când animalele prezintă semnele de intoxicație acută, subacută, cronică, uneori cu sfârșit letal; este cazul când se administrează antihelmintice cu indice de siguranță mic sau al supradozării în cazul tetraclorurii de carbon, florosilului, santoninei (care de fapt au fost scoase din uz), precum și al neguvonului, acaricidelor ș.a.
- idiosincrazie, ca un fenomen de intoleranță congenitală.
- alergie, ca un fenomen de intoleranță dobândită, rezultat al unei expuneri anterioare care implică mecanismele imunologice. Sunt produse de medicamente cu structură proteică, dar și de compuși care se cuplează cu proteinele și declanșează reacții de tip antigen – anticorp. În această grupă sunt cuprinse și fotoalergiile medicamentoase.
- toleranță la medicamente, când se constată obișnuința, fără efecte terapeutice.
- farmacodependența, cu exemplul clasic toxicomania – eufomania.
- embriotoxice, fenomen întâlnit chiar și la unii benzimidazoli.
- efecte cancerigene și apariția fenomenelor tumorale.

Ca urmare acestor reacții adverse, farmacovigilența a determinat numeroase studii de fiziologie, fiziopatologie și biochimie și apariția mai multor ramuri de studii de specialitate cum sunt: farmacoterapeutică, farmacognozia, farmacodinamia, farmacocinetica, farmacotoxicologia, farmacogenetica, imunofar-

macologia, cronofarmacologia, neurofarmacologia, citofarmacologia, biochimomorfologia, farmacografia, biofarmacia.

Diversitatea atât de mare a reacțiilor organismelor față de medicamente ***ne duce la idea că este foarte greu de stabilit o limită între uz și abuz***, la fiecare medicament deoarece în cazul bolilor parazitare, mai ales când sunt afectate efective de tineret și agenții etiologici au stadii obligatorii de migrare în organism, chiar dacă se respectă dozele, pot apare reacții adverse datorită ulcerărilor intestinale, alveolitelor, endomicrobronșitelor ș.a. Prin fenomenul migrării larvelor în organism, ca urmare acțiunii inoculatoare, pot apare boli microbiene care necesită completarea tratamentului pentru complicațiile survenite.

Datele din literatură precum și experiența proprie ***permit exemplificarea unor cazuri de abuz în folosirea medicamentelor antiparazitare:***

1. Intoxicațiile cu organofosforicele și anterior folosirii lor cu organoclorurate, în urma îmbăierilor antiscabioase la animale, când tratamentele au fost efectuate de personal nepregătit, fără supravegherea medicului veterinar, care în mod normal întocmește un act oficial privind concentrațiile soluțiilor de tratament, măsurile de protecție necesare și mijloacele de tratament în caz de intoxicație.

2. În perioada folosirii tetraclorurii de carbon, cunoscută ca hepatotoxic, mai ales în forme injectabile (Vitolin) s-au înregistrat numeroase cazuri de intoxicație și constituirea zonelor gangrenoase în masa musculară la locul inoculării.

3. De asemenea în perioada folosirii medicamentelor pe bază de Cupru, Iod, în tratamentul cestodozelor și nematodozelor, s-au înregistrat numeroase intoxicații cu Cupru sau Iod, substanțe care se cumulează în organe și țesuturi, producând ciroza hepatică sau iodism.

4. Intoleranța cabalinelor și câinilor de rasa Colie la formele injectabile de Ivermectină, prin reacții locale și generale.

5. Folosirea pe perioade îndelungate a unor medicamente prin absolutizarea valorii unui anumit medicament, nu numai ca substanță dar și ca produs al unei anumite firme. Exemple sunt

numeroase în rândul medicamentelor antiparazitare cum sunt anticoccieienele, antihelminticele și chiar insectoacaricidele, care fiind folosite timp îndelungat au creat fenomenul de rezistență și pentru o eficacitate cu reușită s-a recurs la creșterea cantității per doză, fapt ce a dus în continuare la creșterea rezistenței paraziților față de aceste medicamente, dar și la beneficii sporite prin vinderea unor cantități mai mari de producători și comercianți.

6. O altă formă de abuz este administrarea medicamentelor, chiar de personal calificat, pe bază de rutină, experiență, fără analiza de diagnostic, pentru a stabili corect etiologia parazitării, faza sa evolutivă și dacă medicamentul folosit are acțiune asupra formelor existente de paraziți. Mai grave sunt situațiile de polipragmazie când se folosesc mai multe grupe de medicamente, că doar unul va fi activ.

7. O situație de abuz cu consecințe imprevizibile dar multiple (lipsă de eficacitate, rezistență, intoxicații ș.a.) se întâlnește când tratamentele antiparazitare sunt efectuate de empirici sau proprietarii de animale, fără recomandare medicală, când dozele administrate sunt întâmplătoare, fără nici o bază științifică.

8. Un alt aspect al abuzului de medicamente antiparazitare, în mod deosebit al Ivermectinelor, acaricidelor și insecticidelor sunt efectele negative din punct de vedere ecologic prin creșterea poluării chimice a solului, a mediului înconjurător precum și remanența lor în carne, lapte, ouă și alte alimente, cu influență directă asupra sănătății omului. Din acest motiv perioada de așteptare pentru animalele de abataj sau pentru produsele din carne și lapte ale acestora este foarte importantă, constituind un obiectiv în legislația sanitară veterinară.

9. Realitatea actuală din țara noastră demonstrează că sunt înregistrate 204 medicamente antiparazitare, ceea ce aparent creează un haos în lumea medicamentului pentru că este puțin probabil și nepractic ca cineva să cunoască în amănunt fiecare substanță în parte. Dar, dintre acestea, 66 conțin numai 2 substanțe active, respectiv Ivermectina și Albendazolul. Ivermectina este formulată și înregistrată de 23 firme cu denumiri precum: Ivermectină, Eqvamec, Iver-Mix, Scabiver, Baymec, Bulmectrin, Bremamectrin, Eguest, Avamec, IvotanLA, Abamitel, Ivomec plus, Dectomax,

Ceramec, Zoomectin, Virbamec, Romavermectina, iar Albendazolul are 43 forme medicamentoase cu 18 denumiri, respectiv: Rombendazol, Helmizol, Helmix, Pastazol, Singal, Vermizol, Antihelmintic lichid, Albendavet, Trichinostop, Valbazen, Gardal, Verminye, Albendazole, Ecviom, Vermitan, Albendanin, Ascacid. Pe locurile următoare se situează anticoccidienele și substanțele piretrinoide.

10. În fine, noi considerăm abuzul practicii primilor producători de medicamente de a vinde licența de fabricație la diferite firme producătoare de medicamente, fiecare dintre acestea venind cu "îmbunătățiri" pentru a produce mai ieftin, desigur cu efecte negative asupra calității și eficacității acestora. Un exemplu concret este firma Smith Klein, care a formulat Albendazolul pentru prima dată, apoi l-a vândut la diferite firme și acum, în concurență la vânzare, le critică pentru că produsul acestora nu este micronizat corespunzător și ca atare nu este absorbit în totalitate, având efect terapeutic scăzut.

**Noțiunea de uz**, reflectă folosirea normală a medicamentelor, care trebuie să se bazeze pe cunoașterea structurii intime a acestora, a caracterelor generale ale fiecărei grupe de medicamente precum și modul de acțiune asupra diferitelor forme de paraziți. Cu alte cuvinte, pentru o utilizare corectă a medicamentelor se impune cunoașterea ramurilor farmacologice în totalitate care prevăd riscurile și reacțiile adverse după folosirea lor.

Principiile de utilizare științifică a medicamentelor se stabilesc de medicul terapeut pentru fiecare situație în parte, acționând după cum ne-a învățat profesorul nostru dr. doc. H.C. Alexandru Niculescu, asupra verigii cel mai ușor de atacat din lanțul biologic al paraziților. Aceste principii trebuie să aibă în vedere următoarele.

1. Diagnosticul. Orice recomandare farmacoterapeutică trebuie să se bazeze pe o cunoaștere amănunțită a diagnosticului bolii, precizându-se parazitul, faza evolutivă a sa și a bolii, forma clinică, prognosticul imediat și îndepărtat. Trebuie ținut seama de calitatea materialului biologic (vârsta, sex, starea fiziologică și patologică), rezultatul examenelor de laborator.

2. Hotărârea privind necesitatea administrării medicamentelor se ia pe baza analizei a trei aspecte:

- dacă medicamentele sunt cu adevărat necesare sau dacă există alte mijloace terapeutice mai ridicate.
- care ar fi evoluția bolii fără administrarea medicamentului
- care sunt medicamentele recomandate.

Practica medicală veterinară trebuie să aplice o utilizare individualizată a preparatelor medicamentoase, atât pentru obținerea unor efecte terapeutice majore cât și pentru evitarea unor efecte secundare, uneori cu consecințe grave. Pe de altă parte trebuie subliniat că efectele secundare pot modifica tabloul clinic al bolii, estompând manifestările sale dominante, schimbând modalitatea evolutivă și condițiile de reechilibrare.

3. Intocmirea unui plan terapeutic, care să aibă în vedere "Primum non nocere", o eficacitate maximă, să fie ușor de supravegheat și economic. Rezultatele să fie cât mai bune, cu mijloace simple și cu riscuri minime. Riscurile să fie calculate, atât cele care țin de medicament cât și cele care țin de imprevizibil și valoarea biologică a animalelor. Trebuie să se întocmească un plan științific și nu pentru acoperirea responsabilităților. Un exemplu concret este decizia luată de îmbăiere a 12.000 berbecuți în care evolua scabia și pierderile zilnice erau de 50-60 animale. Îmbăierea acestora presupunea riscul ca a II-a zi numărul animalelor moarte să fie mult mai mare, ceea ce s-a și întâmplat, generând discuții și acuzații grave. Dar, începând cu a III-a zi, apoi în perioada următoare pierderile au fost minime, fapt care a determinat retragerea acuzațiilor și solicitarea admiterii de scuze.

4. Menajarea și stimularea capacității de refacere a organismului astfel ca medicamentul administrat să favorizeze pe cât posibil capacitatea fiziologică de apărare și de refacere a organismului, pentru că medicamentele nu creează funcții noi în organism ci acționează asupra funcțiilor existente, modificându-le în sens pozitiv sau negativ.

5. Scopul urmărit: profilactic, curativ, de diagnostic, tratament individual sau în masă. În acest sens trebuie gândit pentru prevenirea apariției complicațiilor, atât cele datorate bolii cât și medicamentelor administrate. Este obligatoriu de cunoscut efectele adverse produse de medicamente, contraindicațiile acestora și precauțiile de avut în vedere.

La apariția efectelor adverse trebuie știut dacă se continuă tratamentul cu aceleași doze, dacă se diminuează dozele (pentru cât timp, mărirea intervalului între prize), oprirea administrării temporar sau definitiv a administrării medicamentului.

6. Stabilirea tipului de farmacoterapie: etiotropă, patogenetică, simptomatică, de substituție (furnizarea substanțelor fiziologic deficitare).

Trebuie ținut seama de faptul că de la administrarea unui medicament și absorbția primelor molecule până la eliminarea completă din organism, toate etapele farmacocinetice se derulează simultan, realizând un sistem unitar cu componente interdependente, este vorba de sistemul denumit pe scurt "LADME" ( liberare, absorbție, metabolizare, eliminare). Fiecare medicament are un profil farmacocinetic propriu, iar etapele LADME se derulează în toate organismele cu unele particularități de vârstă, sex, stări fiziologice sau patologice.

7. Stabilirea priorității și eșalonarea diferitelor tipuri de farmacoterapie prescrise, în funcție de gravitatea bolii.

8. Alegerea medicamentelor pe baza cunoașterii precisă a datelor de farmacocinetică, farmacodinamie, farmacotoxicologie și farmacoepidemiologie. Se va recurge la administrarea medicamentelor strict legate de rezolvarea științifică a cazului, polipragmazia fiind o concepție care demonstrează lipsa cunoașterii diagnosticului. "Multitudo remediorum est filia ignorantiae" (Bacon). Dintre medicamentele cu aceeași eficacitate se va alege cel mai ieftin. Hotărârea luată trebuie să fie bine fundamentată. La alegerea medicamentelor se va avea în vedere în mod obligatoriu interacțiunile substanțelor asociate cu situațiile de synergism sau antagonism. Un medicament ideal trebuie să îndeplinească următoarele calități:

- Să aibă activitate precisă, eficacitate constantă și spectru cât mai larg.
- Indice de siguranță mare și absența efectelor adverse.
- Timp rezidual redus în lapte și țesuturi.
- Să fie ușor de administrat.
- Să aibă stabilitate fizicochimică și să nu polueze mediul.
- Să fie accesibil din punct de vedere economic.

9. Stabilirea dozelor inițiale și de întreținere.

10. Fixarea datelor farmacografice privind forma farmaceutică a medicamentului, căile și modul de administrare, intervalul dintre prize, momentele de nictemer când se face administrarea (pe perioada de 24 ore).

11. Aproximarea duratei tratamentului.

12. Controlul administrării, urmărindu-se pe parcursul tratamentului respectarea planului terapeutic.

13. Controlul eficienței tratamentului prin examen clinic și de laborator. În caz de insucces se vor analiza cauzele și se vor face corecturile care vor consta în modificarea dozei, a ritmului administrării sau înlocuirea unor substanțe și asocierea de noi medicamente.

În medicina omului se menționează că pe lista flagelelor sociale, alături de bolile cardiovasculare, cancer, diabet, figurează bolile produse prin administrarea medicamentelor, iar OMS preciza, încă din 1972, că lacunele cunoștințelor în privința frecvenței și gravității efectelor adverse ale medicamentelor reprezintă una dintre slăbiciunile majore ale terapiei moderne. Alarmată de acest flagel – poluarea medicamentoasă - OMS recomandă printre alte antidoturi și revalorificarea multor mijloace terapeutice naturale, care formează un nou capitol al medicinei denumit "Bioterapie" recurgând la serviciile fitoterapiei, fizioterapiei, homeoterapiei, acupuncturii ș.a.

Ideile și datele prezentate în acest referat constituie un semnal de alarmă pentru practicienii medicali veterinari, pentru sporirea atenției la administrarea medicamentelor în general și a celor antiparazitare în special, deoarece stabilirea limitei între uz și abuz rămâne un mister; este o problemă extrem de complexă și variabilă.

În acest scop este necesar ca prospectele care însoțesc medicamentele să fie cât mai complete, cu date precise privind compoziția chimică, contraindicațiile, efectele adverse, interacțiuni, precauții, supradozaj, remanență ș.a., așa cum prevăd instrucțiunile OMS.

Dorim ca aceste date să constituie o chemare către medicii veterinari pentru studiul ramurilor farmacoterapiei și experiența fiecăruia să constituie o nouă pagină pentru farmacovigilență.

#### **EPILOG**

***“Cea mai frumoasă experiență pe care o putem trăi este aceea a misterului. Ea se găsește în obârșia artei și științei adevărate”.***

**Einstein**

## **SUMMARY**

### **Antiparasitic therapy between use and abuse**

In the first part of the paper are mentioned secondary reaction to drugs and there are specified a lot of effects as: toxic, idiosyncratic, allergic, pharmacodepend, embriotoxic and carcinogen effects.

In the second part, ten situation of abuse are exemplified in using antiparasitic drugs with very serious consequences for public health.

In the third part are specified the scientific using of the principles according with pharmacology norms and WHO directives.

We have specified that this subject - antiparasitic therapy between use and abuse – has determined a very complex problem, so for this reason there are a lot of pharmacology branch as: pharmacotherapy, pharmacognosy, pharmacodynamics, pharmacokinetics, pharmacotoxicology, pharmacogenetics, imunopharmacology, chronopharmacology, neuropharmacology, citopharmacology, biochemopharmacology, pharmacography and pharmacovigilances.

## **Bibliografie selectivă**

1. Adameșteanu, I., Yatropatiile în Medicina Veterinară. Ed. Ceres, 1974.
2. Chirilă, P., Medicină Naturistă. Ed. Medicală, 1994.
3. Cristina, R.T., Bazele farmacologice veterinare. Ed. Brummar, 2000.
4. Cristina, R., Ghid de dozaj și teste de farmacologie veterinară. Ed. Brummar, 2001.
5. Cristina, R., Receptură, calcul și interacțiuni medicamentoase în Medicina Veterinară. Ed. Sedona, 2001.
6. Crivineanu, V., Toxicologie sanitară veterinară. Ed. Coral Sanvet, 1996.
7. Răpeanu, M.; Crivineanu, Maria; Dobreanu, Dumitru, Farmacoterapie. Ed. Medicală, 1981.
8. Geiculescu, V., Bioterapie, Rețete medicale fără medicamente chimioterapice. Ed. Știință și Enciclopedie, 1986.
9. Ivan, S., Să ne tratăm fără medicamente. Ed. Știință și Enciclopedie, 1990.
10. Mogoș, Gh., Intoxicații acute. Ed. Medicală, 1988.
11. Mogoș, Gh.; Sitecai, N., Toxicologie chimică. Ed. Medicală, 1988.
12. Stătescu, Const.; Crivineanu V.; Crivineanu, Maria, Farmacoterapie veterinară. Ed. Fundația Română de Măine, 1997.
13. Who Model Prescribing, Drug used in Parasite diseases. Ed. a II-a. Information World Health Organisation, Geneva, 1995.

