

Mentorului meu de *cap și suflet*,
cu drag, **Romeo**.

Studiul toxicității acute a unei combinații albendazol – praziquantel la câine

R.T. CRISTINA, D. MORAR, S. MORARIU

Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara
Calea Aradului 119, Timișoara - 1900

Folosirea și comercializarea a tot mai numeroși compuși asociați de antihelmintice benzimidazolice poate fi considerat un succes economic și o alternativă largă terapeutică. Pentru aceasta stau dovadă, numeroasele sinteze și asocieri testate sau în curs de testare a firmelor de medicamente prezente pe piață, precum și avalanșa de noi condiționări care-și caută loc pe aceasta în ultimii ani (1, 2, 3). În această ultimă categorie se găsește și asocierea *Albendazol – potenciado*®, produsă de către *Vetanco S.A.*

Obiectivul studiului a fost:

- de a determina toxicitatea acută pentru substanțele active ale asocierii *Albendazol potenciado*®, o asociere antihelmintică de albendazol și praziquantel prin administrări pe cale orală unice la câine, cu doze de cinci ori mai mari decât cele recomandate.

Materiale și metode

Materiale

Mostrele de substanță activă pură folosite au fost furnizate de către producătorul asocierii comerciale, ambele substanțe active prezentând fișă tehnică. Conform acesteia, pulberile antihelmintice, evaluate prin tehnici HPLC (acuratețe 99,6%, în primul caz, respectiv 99,18%, în cel de-al doilea) au prezentat caracteristici acceptate pentru materiile prime în Comunitatea Europeană:

Albendazol (ABZ) (2-(metilcarbamat)-5-(tiopropil)-1H-benzimidazol): pulbere albă mată, cu punctul de topire la 210-211°C, reziduuri remanente: sub 0,1%, metale grele: 0 ppm.

Praziquantel (PQT) (2-cyclohexylcarbonyl-[1,3,4,6,7,11b]-hexahidro-2H-pyrazino-[2,1a]-4-izoquinolinonă): pulbere albă sau aproape albă cu punctul de topire la 137-138°C, reziduuri remanente: 0,15%, metale grele 0,03%.

Animalele

Pentru testare s-au ales 15 câini adulți, rasă comună, cu stare de întreținere bună, fără nici un semn de boală decelabil clinic. La acestea s-a efectuat anterior administrărilor, în ziua 0 a experimentului, recoltarea probelor și citirea valorilor sanguine: hemogramă, biochimia sângelui, analiza parametrilor urinari precum și încărcătura coproparazitară (*o.p.g.* = ouă pe gramul de fecale).

Valorile identificate inițial au indicat în majoritatea cazurilor, starea de sănătate a animalelor dar, pentru patru animale din cele triate, o femelă gestantă și trei câini cu afecțiuni renale, valorile acestea au fost modificate, ceea ce a dus la excluderea lor din experiment. De asemenea, nu au fost incluse în loturi de la început, animalele prea tinere sau cele prea bătrâne.

Din animalele care au rămas s-a format *lotul testare*, format din opt câini și *lotul control*, format din trei câini, care au fost puse sub observație pentru 7 zile.

Animalele au fost hrănite individual de două ori pe zi și au avut apă proaspătă la discreție. Pe toată perioada experimentului, animalele menținute sub observație au avut fișă individuală unde s-a notat pentru fiecare individ în parte orice modificare comportamentală, simptom sau

semn de boală, pentru decelarea eventualelor efecte secundare și toxice.

Cei trei câini din lotul control nu au primit nici un fel de tratament, ci doar au fost menținuți și hrăniți în aceleași condiții cu lotul în testare.

Probele de sânge, urină au fost recoltate pentru ambele loturi de trei ori: ziua 0 (citire inițială), 2 (orientativă) și 7 (finală), iar probele pentru coproscopie, doar în ziua 0 și 7. Prezentarea animalelor triate și lotizate în ziua 0 este redată în Tabelul 1.

Metode

Probele de sânge și urină au fost recolate inițial în ziua 0 a experimentului și după două, respectiv șapte zile după administrarea dozei unice de antihelmintice.

Din sângele recoltat pe anticoagulant (EDTA), s-a determinat: hematocritul prin metoda *Wintrobe*; numărul de leucocite, cu ajutorul hemocitometrului Türk (metoda *hemocitometrică*); formula leucocitară, pe *frotiuri* colorate prin metoda May-Grünwald-Giemsa.

Pentru parametrii biochimici s-a apelat la un analizor biochimic sanguin, din dotarea laboratorului Spitalului Municipal Timișoara (*HOSPITEX model 1994, screen martor plus*). S-au analizat: glicemia (*GLU*), proteinele totale (*TP*), albuminemia (*ALB*), transaminazele (*AST/GOT* și *ALT/GPT*), uree, creatinină și activitatea fosfatazei alcaline (*ALKP*). Valorile obținute au fost analizate după Ghergariu și col. (5) și după IDEXX Lab. 2000. Reference Ranges: Canine – Adults (8).

Coproscopia s-au efectuat la toți subiecții după *tehnica McMaster* și a constat în stabilirea o.p.g. înaintea administrărilor (ziua 0), pentru interpretarea eventualelor modificări ale tabloului sanguin, datorate prezenței paraziților, și în ziua 7, pentru a aprecia eficacitatea combinației antihelmintice.

Probele de urină au fost analizate cu ajutorul bandeletelor *Multistix Bayer 10 SG*. Pentru, leucocite, greutate specifică, pH, proteine, glucoză, bilirubină, urobilinogen, hemoglobină, nitriți și corpi cetonic.

Tabel 1

Prezentarea loturilor de câini incluși în testare

Subiect	Sex	Vârstă (ani)	Greutate (kg)	Valori o.p.g./ziua	
				0	7
Lotul testare: 8 indivizi					
1	Mascul	4	18	0	0
2	Mascul	3,5	9	650	0
3	Femelă	6	10	0	0
4	Mascul	7	19	300	0
5	Femelă	9	15	0	0
6	Femelă	8	20	0	0
7	Mascul	5,5	21	450	0
8	Mascul	5	18,5	700	0
Lotul control: 3 animale					
9	Mascul	5,5	24,5	0	0
10	Femelă	7	14,5	250	300
11	Femelă	6	10,5	0	0

Tratamentul

A constat în administrarea de doze unice de *ABZ* și *PQT* substanță activă pură, folosite în asocierea *Albendazol potenciado comprimidos®*, doze care au fost mărite de cinci ori față de dozele maxime terapeutice folosite pentru specia canină (50 mg/kgcorp pentru *ABZ* și 5

mg/kgcorp pentru *PQT*), adică: 250 mg/kgcorp, albendazol și 25 mg/kgcorp pentru praziquantel. Ambele antihelmintice au fost administrate pe cale orală în chiftele de carne, dimineața, după dietă. După administrarea antihelminticelor, animalele nu au mai fost hrănite până seara.

Rezultate și discuții

Observații clinice

După administrarea antihelminticelor în doză unică, toate modificările clinice au fost monitorizate, principalele simptome observate fiind anorexia, slăbiciune generală, noseea, voma și diareea. Toate simptomele înregistrate la unii câini, s-au estompat de la sine, fără nici o intervenție terapeutică, într-un interval de 48-72 ore, animalele fiind considerate clinic sănătoase din ziua a patra și a cincea.

Referitor la spectrul parazitar identificat la câinii identificați pozitiv, examenele coproscopice au evidențiat speciile *Toxocara canis*, *Ancylostoma*

caninum, *Trichocephalus vulpis* și *Dipylidium caninum*, cel mai adesea în combinație. La coproscopia din ziua a 7-a, valorile o.p.g. au fost 0, ceea ce atestă eficacitatea antihelmintică a produsului. Dar, în acest caz, scopul studiului nu a fost de a demonstra eficacitatea combinației antihelmintice, cunoscută din literatura de specialitate pentru fiecare din componentele condiționării, ci de a determina toxicitatea lui (1, 4, 6, 7).

Hematologic

Parametrii hematologici determinați înainte de administrării s-au încadrat în limite considerate fiziologice pentru categoria de vârstă a câinilor (Tabel 2).

Tabel 2

Valorile individuale și mediile parametrilor hematologici la lotul testare

Subiectul	Ht. %	Lc.	N. %	L. %	M. %	E. %	B. %	
ziua 0	1	38	9200	62	22	6	10	-
	2	42	10600	42	18	2	8	1
	3	44	8400	74	19	1	6	-
	4	42	12200	62	23	6	8	1
	5	39	9400	63	20	2	15	-
	6	45	7600	68	18	4	8	-
	7	37	14400	60	28	2	9	1
	8	42	10600	75	22	3	2	-
Medie citiri	41,12	10300	63,25	21,25	3,25	8,25	0,37	
ziua 2	1	42	9600	65	26	2	7	-
	2	47	7200	60	25	4	10	1
	3	50	6200	68	15	7	9	1
	4	56	8400	50	36	5	8	1
	5	43	7000	80	10	4	6	-
	6	54	5600	60	31	2	7	-
	7	44	8400	49	32	4	8	1
	8	48	7600	52	36	7	5	-
Medie citiri	48	7500	60,50	26,37	4,37	7,5	0,5	
ziua 7	1	39	9200	77	11	2	10	-
	2	42	7800	82	10	3	5	-
	3	43	6800	70	16	5	9	-
	4	41	7800	78	20	7	5	-
	5	42	7400	79	8	5	7	1
	6	44	5400	60	24	8	7	1
	7	39	8200	47	38	5	9	1
	8	43	7200	60	30	5	4	1
Medie citiri	41,62	7600	69,12	19,67	5	7	0,5	
Normale	37 - 55	6000 - 17000	60 - 77	12 - 30	3 - 10	2 - 10	0 - 1	

Nota: Ht = hematocrit, Le = leucocite, N = neutrofile, L = limfocite, M = monocite, E = eozinofile, B = bazofile

La două zile după începerea testării, hematocritul a înregistrat o creștere ușoară (în medie 17%), revenind la valori apropiate de cele inițiale în ziua a șaptea.

La majoritatea câinilor (șapte din opt) s-a constatat o scădere a numărului de leucocite (în medie cu 27,19%, în ziua a doua și cu 28,65%, în ziua a șaptea), doar într-un singur caz această stare remițându-se după recoltarea a doua.

Ca valoare medie, leucocitele s-au situat în limite normale pe toată perioada experimentului. Formula leucocitară a evidențiat neutropenie la

trei câini în ziua a doua și doar la unul în ziua a șaptea. Limfopenia s-a decelat doar la un câine în ziua a doua și la trei, după ultima recoltare.

Analizând valorile hematologice este de remarcat că modificările valorilor neutrofilelor și neutropenia nu sunt edificatoare, fiind variații aleatorii fără semnificație patologică.

În comparație cu lotul control, nu s-au constatat diferențe notabile în privința parametrilor hematologici analizați, datele acumulate fiind în concordanță cu literatura de specialitate (1, 2, 3, 4, 6, 7).

Tabel 3
Valorile individuale și mediile parametrilor biochimici la lotul testare

Subiectul	Glicemie (mg/dl)	TP (g/dl)	ALB (g/dl)	AST (u/l)	ALT (u/l)	Uree (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	ALKP (u/l)	
ziua 0	1	72	5,5	2,8	15	18	15	0,9	110
	2	84	5,9	2,9	17	24	18	0,8	140
	3	76	6,2	3,2	24	15	15	1,2	210
	4	90	7,4	3,7	25	11	17	1,1	220
	5	87	5,6	2,8	14	10	10	0,7	216
	6	85	6,2	3,6	21	21	8	1,2	115
	7	92	6,6	3,0	27	25	17	1,5	96
	8	65	6,2	3,3	25	22	22	0,6	84
Medie citiri	71,37	6,2	3,16	21	18,25	15,25	1,0	148,87	
ziua 2	1	84	6,4	3,6	20	20	17	1,4	144
	2	88	6,8	3,2	28	21	20	1,2	210
	3	74	7,2	3,6	29	20	19	1,4	180
	4	69	7,6	3,8	28	10	15	1,2	420
	5	74	6,2	3,0	26	19	16	0,8	156
	6	76	7,0	3,8	28	14	20	0,9	174
	7	85	7,2	3,4	25	25	14	1,4	185
	8	88	7,0	3,5	20	30	21	0,9	210
Medie citiri	79,75	6,92	3,48	25,5	19,87	17,75	1,15	209,87	
ziua 7	1	92	5,6	3,0	18	17	15	1,3	160
	2	69	6,0	2,9	25	25	18	1,5	174
	3	74	6,1	3,1	29	30	20	1,0	185
	4	85	7,0	3,5	30	29	16	0,9	196
	5	96	6,0	2,9	27	16	19	1,1	205
	6	78	6,1	3,0	17	15	10	1,5	214
	7	76	6,4	2,9	15	20	11	1,0	184
	8	69	6,6	3,1	24	26	16	0,8	186
Medie citiri	79,87	6,22	3,05	23,12	22,25	15,62	1,13	188	
Normale	77-125	5,0-8,2	2,7-3,8	0-50	0-77	5-23	0,4-1,5	0-300	