

REZUMAT

Cuvinte cheie:

Vaci, antibiotice, enteropatii, pneumopatii

Teza de doctorat cu titlul “ MONITORIZAREA UTILIZARII ANTIBIOTICELOR IN ENTERO - PNEUMOPATIILE DE NATURA INFLAMATORIE LA TAURINE ” se extinde pe 250 de pagini și este structurată în două părți reprezentative, conform prevederilor actuale.

Prima parte denumită - Studiu bibliografic - reprezintă 67 de pagini (26,8%) din totalul lucrării, iar partea a doua - Cercetări proprii – cuprinde 183 de pagini (73,2%) din volumul total.

Rezultatele obținute sunt susținute de 42 de tabele și 56 de figuri și imagini.

Prima parte este dedicată studiului bibliografic și conține date din literatura de specialitate prezentate în mod sintetic cu privire la tema studiată. Această parte este structurată în 4 capitole.

În primul capitol, intitulat “*Etiopatogeneza enteritelor*” sunt abordate noțiunile de bază care vizează cauzele cele mai importante, factorii incriminați și patogeneza enteritelor la taurine.

În al doilea capitol “*Etiopatogeneza pneumopatiilor*” sunt menționate numeroasele cauze care duc la apariția și evoluția pneumopatiilor la taurinele crescute în sistem intensiv. De asemenea în acest capitol este subliniată importanța unor factori determinanți și patogeneza diferitor pneumopatii.

În capitolul trei “*Date generale despre antibiotice*” este specificată terminologia antibioticelor cât și clasificarea acestora și modul lor de acțiune. În acest capitol vital pentru construcția tezei s-a urmărit stabilirea exactă a clasificării antibioticelor β -lactamice, a aminoglicozidelor. Este specificată importanța antibioticelor “clasice” cu spectru larg și ca un corolar este subliniată complexitatea accidentelor la utilizarea medicației antiinfecțioase.

Capitolul patru din studiul bibliografic al acestei teze se referă la importanța și complexitatea farmacovigilenței menționând că în urma acestor studii, autoritățile ce reglementează activitatea de farmacovigilență vor lua măsuri ce pot cuprinde modificarea Rezumatului Caracteristicilor Produsului (RCP) și a prospectului medicamentului, restricționarea utilizării lui la anumite grupe de populație, stabilirea unei supravegheri mai stricte a respectivului medicament și inclusiv retragerea lui de pe piață. Se subliniază legislația privind farmacovigilența menționând că măsurile finale trebuie să fie adoptate în conformitate cu procedura comunitară.

Partea a doua a tezei intitulată "*Cercetări proprii*" este sistematizată în 6 capitole. Fiecare capitol al acestei părți are în alcătuirea sa subcapitole în care se prezintă materialul și metoda, rezultatele obținute în urma cercetărilor și concluziile parțiale desprinse în urma realizării fiecărui studiu.

Obiectivele principale ale tezei au fost:

- Studiul extensivității și intensivității agenților patogeni implicați în producerea enteritelor și pneumopatiilor de natură parazitară și infecțioasă (bacteriană, virală) la bovine în cadrul unei exploatare comerciale de creștere și exploatare vaci de lapte și tineret bovin la îngrășat.
- Stabilirea incidenței enteritelor și pneumopatiilor la bovine în funcție de etiologia acestora;
- Urmărirea aspectelor clinice și paraclinice în enteritele și pneumopatiile de natură parazitară și infecțioasă (bacteriană, virală) la bovine;
- Aspecte privind diagnosticul diferențial al enteritelor și pneumopatiilor la tineretul bovin precum și la adulte.
- Monitorizarea utilizării antibioticelor atât în entero cât și în pneumopatiile de natură inflamatorie la taurine
- Identificarea și cuantificarea reacțiilor adverse nerecunoscute anterior;
- Monitorizarea frecvenței reacțiilor adverse cunoscute;
- Identificarea subgrupurilor de animale care prezintă un risc particular pentru apariția reacțiilor adverse (risc ce poate fi în relație cu doza administrată, vârsta, sexul sau afecțiunile asociate);
- Farmacovigilența antibioterapiei în cadrul efectivelor de taurine în perioada 2007 – 2011.

Pentru realizarea studiului propus, cercetările au fost efectuate în județul Neamț, în ferme de bovine cu sistem de creștere intensiv.

În capitolul șapte după stabilirea datelor privitoare la efectivul studiat sunt explicate pe larg materialul și metodele utilizate în teză.

Într-o primă etapă au fost analizate efectivele de animale, condițiile de exploatare și condițiile de microclimat.

Pe toată perioada studiului au fost efectuate examene coproparazitologice, bacteriologice, virusologice și micologice, după care animalele au fost tratate după simptomatologia asemănătoare cu cele la care s-au efectuat examenele de laborator.

Cercetările paraclinice au fost efectuate în Laboratorul Sanitar Veterinar și pentru Siguranța Alimentelor Neamț și confirmate în Institutul de Diagnostic și Sănătate Animală București .

Capitolul opt, intitulat rezultate și discuții cuprinde 7 studii astfel:

Primul este denumit ”**Studiu epidemiologic** privind incidența afecțiunilor digestive și respiratorii pe categorii de vârstă în perioada 2007 – 2011” .

Astfel după determinarea afecțiunilor digestive și respiratorii în efectivele studiate s-a remarcat că atât afecțiunile digestive cât și cele respiratorii ocupă un loc important (6,34% respectiv 3,68%) comparativ cu restul afecțiunilor observate în efectivul studiat fapt ce dă o relevanță mai mare studiului efectuat și de asemenea că indiferent de modificarea efectivului prin creșterea sau descreșterea numărului de animale procentul de îmbolnăviri s-a menținut în jurul valorii de 6%.

S-a constatat că afecțiunile digestive pot avea un caracter sezonier fiind întâlnite în special în sezoanele umede sau friguroase ale anului respectiv lunile, octombrie, noiembrie și decembrie sau la începutul anului în lunile ianuarie, februarie și martie. Enteropatiile sunt influențate de o serie de factori maternali, bioclimatici sau nutriționali care pot acționa atât asupra femelelor gestante cât și asupra tineretului cu vârste cuprinse între 0 – 6 luni, generând astfel creșterea frecvenței îmbolnăvirilor la tineretul taurin.

Studiindu-se cauzele care au determinat apariția afecțiunilor respiratorii s-a constatat că factorii bioclimatici au acționat preponderent fiind vorba de: temperatura scăzută pe unele perioade ale iernii, umiditatea crescută a așternutului sau spălarea cu apă rece a pardoselii precum și deficiențe ale închiderii ușilor și geamurilor, fapt ce a creat creșterea vitezei curenților de aer.

S-a remarcat de asemenea că o mare parte din tineretul taurin implicat în dezvoltarea afecțiunilor respiratorii era cu vârste cuprinse între 0 – 6 luni.

Al doilea studiu denumit ”**Studiu privind agenții patogeni implicați** în tulburările digestive și respiratorii la taurine în perioada 2007 – 2011 constată că în urma analizelor de laborator efectuate s-a putut stabili că în etiologia afecțiunilor enterale sunt implicați atât agenți

bacterieni, dar și virali sau parazitari, în diferite combinații. Privitor la importanța implicării s-a observat că cel mai frecvent agent patogen este bacterian respectiv *Escherichia coli* constatat la 31% din cazuri, urmat de *Pseudomonas aeruginosa* diagnosticat la 23% din cazuri. Pe locul 3 în ordinea frecvenței s-a constatat existența bacteriei *Salmonella enteritidis* în același procentaj cu parazitul *Eimeria bovis* respectiv 12%, urmat de *Coronavirus* în 9% din cazuri, *Salmonella typhimurium* în 7% din cazuri iar pe ultimul loc s-a situat *Rotavirus* în 6% din cazurile studiate.

Privitor la ponderea agenților pneumopatogeni s-au constatat următoarele: în evoluția afecțiunilor respiratorii ca de altfel și în a celor digestive s-a constatat implicarea diferitor agenți bacterieni, virali și parazitologici care evoluează de cele mai multe ori împreună respectiv întâlnindu-se asociații între 2 bacterii, un virus și o bacterie, virus – parazit, bacterie – parazit, sau asociații între o bacterie – un virus și un parazit. S-a constatat că în cazul asociației agentului bacterian *Pseudomonas aeruginosa*, cu *Streptococcus spp* animalele bolnave erau în mare măsură vaci adulte și mai puțin juninci sau viței tineret, iar boala evolua ca o bronhopneumonie purulentă cu tuse, dispnee, jetaj muco-purulent, sindrom febril. În cazul implicării lui *Actinomyces pyogenes* în asociație cu diferiți agenți patogeni virali sau parazitari, categoria implicată a fost reprezentată de viței tineret.

S-a mai constatat implicarea etiologică a altor agenți patogeni mai frecvent fiind izolați *Pasteurella haemolytica* asociat uneori cu *Haemophilus somnus*, *Pneumocystis carinii*, *Mycoplasma bovis*, sau chiar *Fusobacterium necrophorum*. La viței cu vârste cuprinse între 0 – 6 luni a fost diagnosticată frecvent o pneumonie fibrinopurulentă, respectiv la 20 de cazuri. La toate cazurile s-a detectat prezența agentului patogen *Streptococcus zooepidemicus* cu simptomatologia corespunzătoare (sindrom febril, dispnee, tuse, secreții purulente, slăbire accentuată).

Al treilea studiu a fost intitulat ”**Studiu pentru determinarea etiologiei, exprimarea clinică, diagnosticarea și terapia afecțiunilor respiratorii la tineretul taurin.** S-a constatat că în funcție de vârsta animalelor se pot distinge mai multe tipuri de manifestări clinice : bronhopneumonia ab-ingestis la vițeii nou-născuți (în special cei care sug la tetină), bronhopneumonia enzootică a vițeilor în stabulație (în grajd) și boala de transport sau “febra de transport” la animalele crescute pentru îngrășat (care apare la câteva zile sau până la câteva săptămâni după transport). Privitor la etiologie s-a constatat că există două tipuri de factori incriminați în apariția și evoluția bronhopneumoniilor la tineret respectiv factori cauzati de

animal și factori cauzati de mediu. Dintre factorii cauzati de animal cei mai importanti sunt: maturitatea funcției respiratorii, insuficiența funcționalității respiratorii, starea imunitară a organismului, malnutriția proteo-calorică (energetică), deficiențele vitaminice, sau cele în oligoelemente și afecțiunile patologice care sunt în evoluție. Dintre factorii cauzali de mediu cei mai importanti sunt: schimbările bruște din dietă datorate scoaterii la pășune sau retragerii la adăpost, modificările de regim alimentar, trecerea la rația pentru îngrășat, schimbările de mediu, variațiile bruște de temperatură, sau ventilația necorespunzătoare a adăpostului, variațiile mari de temperatură, presiunea atmosferică necorespunzătoare, prezența prafului, a gazelor toxice dar și schimbările de ierarhie, manipulările și manoperele veterinare necesare, lotizarea necorespunzătoare și nu în ultimul rând menținerea în efectiv a animalelor bolnave, suprapopularea efectivelor fapt care determină de fapt apariția unui stres cumulativ. Factorul cel mai important în apariția afecțiunilor respiratorii este reprezentat totuși de agenții patogeni implicați. Au mai fost izolați și diferiți paraziți asociați cu agenți bacterieni, cu micoplasme, sau chlamidii.

Simptomatologia constatată a fost destul de diversă. Ca simptome principale s-a constatat apariția jetajului, (de la seros la purulent) asociat în funcție de gravitate cu alte semne clinice respectiv tusea, febra, tahipneea, inapetența până la anorexie și dispneea, fie inspiratorie, fie expiratorie. Ca semne fizice s-au constatat creșterea frecvenței respiratorii și apariția de zgomote suprapuse (cracmente sau *wheezing*), în special pe partea ventrală și în fața zonei de ascultație.

S-a observat existența a 4 faze clinice în complexul afecțiunilor respiratorii ale rumegătoarelor: Faza 1 – cu evoluție subclinică în care există totuși un control din partea organismului cu privire la multiplicarea agenților patogeni animalul vindecându-se frecvent spontan; Faza 2 – cu evoluție clinică compensată și reacție inflamatorie mai mult sau mai puțin importantă animalele vindecându-se după câteva zile de antibioterapie cu un singur antibiotic; Faza 3 - cu evoluție clinică decompensată și reacție inflamatorie destul de severă, simptomatologie severă, leziuni mai accentuate în care a fost necesar un tratament complex, atât cu antibiotice cât și cu antiinflamatoare, cât mai rapid și cât mai susținut și Faza 4 – caracterizată printr-o evoluție clinică ireversibilă cu leziunilor pulmonare incompatibile cu supraviețuirea sau cu performanțele productive cu simptomatologie dramatică și în care tratamentul a fost iluzoriu și neeconomic.

Diagnosticul în pneumopatiile discutate a necesitat inițial diferențierea față de alte afecțiuni mai complexe respectiv: emfizem, pneumonie interstițială, edem pulmonar, pleurezie, laringită-traheită, bronșită vierminoasă, sau mai rar hernie trans-diafragmatică. Dintre bacterii, mai frecvent izolate au fost *Pasteurella haemolitica*, *P. multocida* și *Haemophilus somnus*. În cazul evoluției unei bronhopneumonii cronice sau a unui abces pulmonar cronic s-a izolat *Arcanobacterium pyogenes* și bacterii coliforme, observându-se frecvent asociații între o bacterie și o micoplasmă sau un virus și una sau mai multe bacterii.

Prognosticul la majoritatea cazurilor a depins de stadiul de evoluție al bolii. În acest sens s-a efectuat determinarea lactatului plasmatic la tineretul taurin cu afecțiuni respiratorii pentru a stabili gravitatea bolii și în acest fel reducerea pierderilor economice. A fost stabilit un prognostic grav la toate cazurile diagnosticate în stadiul 4 al bolii sau atunci când în urma determinării lactatului plasmatic (lactacidemiei) valoarea acestuia a fost peste 4 mmoli/L.

Tratamentul a avut în vedere 4 obiective principale: reducerea acțiunii patogene respectiv eliminarea agenților patogeni, limitarea reacției inflamatorii, corectarea tulburărilor mecanice și tratament de susținere generală. În vederea reducerii acțiunii patogene s-au utilizat o serie de antibiotice după efectuarea antibiogramelor respectiv: Ampicillin LA, Cefquinome, Ceftiofur, Cefalexin, Amoxycillin LA, Enrofloxacin (Baytril), Florfenicol, Lincomycin-Spectinomycin, Oxytétracyclin LA, Oxytétracyclin HCl, Spiramycin, Sulfadimidin-Baquiloprim, Tilmicosin, Tylosin.

Metafilaxia a constat în efectuarea unui tratament în masă la toate animalele cu probleme minore sau dacă simptomatologia a cuprins un mic efectiv de animale. S-a considerat epidemie dacă mai mult de 10% din animale au fost afectate într-o zi, dacă mai mult de 25% din animale au fost afectate pe o perioadă de 3 - 5 zile, sau dacă a scăzut brusc consumul de hrană administrându-se preventiv un amestec de: Tetraciclină + Tilmicosin + Spiramicină iar dacă și după această administrare metafilactică a mai aparut câte un animal bolnav s-a recurs la schimbarea antibioticului.

Al patrulea studiu a fost intitulat ” **Studiu privind mijloacele terapeutice în afecțiunile digestive și respiratorii** ”. Obiectivele majore stabilite pentru rezolvarea afecțiunilor digestive au fost: oprirea pierderilor de apă și electroliți, rehidratarea și resalinizarea, combaterea acidozei și a retenției azotate, susținerea marilor funcții, combaterea infecțiilor, terapia digestivă și alimentația artificială și dietetică. În vederea opririi pierderilor s-a recurs la administrarea de

mucilagii, ceaiuri antidiareice, sau pansamente digestive asociate cu adsorbante și astringente la majoritatea animalelor. Ca pansamente digestive s-au utilizat: carbonat de calciu, oxid de magneziu, oxid de zinc, săruri de bismut, iar ca adsorbante s-au folosit săruri de bismut și cărbune medicinal. Rehidratarea și resalinizarea animalelor implicate s-a efectuat atât pe cale subcutanată dar în special pe cale intravenoasă fiind utilizate soluții izotonice, alcalinizante și energizante (glucoză 5%, dextroză 5%, bicarbonat de sodiu 1,3-1,4 %, soluție Ringer sau soluție Ringer lactat).

Prevenirea și combaterea complicațiilor bacteriene s-a realizat în urma efectuării antibiogramelor utilizându-se antibiotice sau chimioterapice active asupra germenilor Gram negativi dar și Gram pozitivi în funcție de simptomatologie și de sensibilitatea la antibiotice a agentului patogen implicat, la toate animalele bolnave. **Antibioticele** utilizate au fost cele care au putut să asigure o concentrație bună în circulația sistemică, fiind vorba în special de peniciline, aminozide, cefalosporinele și în special de cele care au avut afinitate pentru țesutul pulmonar respectiv tetracilinele, sau macrolidele. Antibioticele utilizate mai frecvent pentru combaterea afecțiunilor digestive au fost: Enroxil 10%, Penstrep, Colistin și Sulfadiazol, Betamox LA, Amoxilrom 10% și Gentamicina.

Pentru rezolvarea afecțiunilor bronho-pulmonare la taurine s-a recomandat administrarea: antiinfecțioaselor, antiinflamatoarelor, corticoizilor, bronhodilatatoarelor, antitusivelor și a expectorantelor. Ca **antiinflamatoare** au fost utilizate atât cele **specifice** de tipul Ketotifenului dar și **corticoizii** antiinflamatoare foarte eficiente, dar cu efecte secundare imunosupresoare, mai frecvent fiind folosit – prednisonul, și hidrocortizon hemisuccinat. În scop antipiretic a fost utilizat cu succes algocalminul injectabil. Antibioticele mai frecvent utilizate au fost cele care au avut un spectru adecvat de acțiune și o difuzibilitate bună. Au fost utilizate și sulfamidele acestea fiind selectate astfel încât să aibă un spectru larg și o difuzibilitate satisfăcătoare respectiv preparatele pe bază de sulfamidă potențate cu trimetoprim. Privitor la frecvența utilizării antibioticelor la animalele diagnosticate cu afecțiuni respiratorii, produsul Depocillin a fost utilizat cel mai frecvent, urmat de Enroxil 10%, Amoxilrom, Synulox, Floron, Linco Spectin, Resflor Gold, Penstrep și Oxitetraciclina.

Al cincilea studiu denumit ” **Studiu privind farmacovigilența în urma tratamentelor efectuate pentru afecțiunile respiratorii și digestive** ” a relevat faptul că pentru antibioterapia aplicată la animalele diagnosticate cu enteropatii și pneumopatii s-a încercat atingerea a cât mai

multe scopuri ale activității de farmacovigilență. Astfel în primul rând au fost monitorizate efectele secundare și reacțiile adverse apărute constatându-se că din totalul celor 584 de cazuri la care s-a efectuat antibioterapie, doar 1,71% din animale au prezentat efecte secundare și 1,02% au exprimat reacții adverse.

Efectele secundare înregistrate au fost de la edem la locul de inoculare, prurit intens la locul de inoculare, abatere, inapetență, congestia mucoaselor, epiforă, stare subfebrilă, sete accentuată, tremurături musculare, mers ataxic, urinare frecventă și până la ușoară reacție anafilactică, iar **reacțiile adverse** constatate au fost de letargie, tremurături musculare, convulsii, reacții anafilactice violente, colaps, dispnee edem pulmonar, diaree, lipsa urinării ataxie și moarte. Referitor la identificarea subgrupurilor de animale care prezintă un risc particular pentru apariția reacțiilor adverse trebuie să menționăm că au fost luate în considerație doza administrată, vârsta, sexul și afecțiunile asociate, constatându-se că reacțiile au fost de tip individual și nu de grup, doza administrată fiind întotdeauna cea menționată în prospectul fiecărui medicament administrat.

S-a constatat moartea a 4 din cele 6 cazuri care au prezentat reacții adverse. Mai elocventă a fost stabilirea vârstei celei mai vulnerabile pentru apariția efectelor secundare sau a reacțiilor adverse. Cei mai des implicați în apariția efectelor secundare sau a reacțiilor adverse sunt vițeii tineret între 0 – 6 luni care au exprimat cea mai mare proporție, de 44%, datorită greșelilor de administrare, neevaluării corecte a greutateii sau neobișnuirii organismului cu medicamentul administrat.

Pentru a stabili eficiența antibioticelor utilizate s-a efectuat o clasificare a acestora în funcție de frecvența administrării acestora la cazuri. Astfel se poate menționa că pe primul loc este Enroxil 10%, urmat de Penstrep și Amoxilrom 10% utilizate atât în enteropatii cât și în pneumopatii, apoi Sulfadiazol, Colisin, Betamox LA, Gentamicin, Depocilin, Synulox, Floron sol.inj. 300mg/ml, Linco Spectin, Resflor Gold sol. inj., urmate de Oxitetraciclina.

Al șaselea studiu a fost denumit ”**Studiu pentru testarea substanței active enrofloxacin administrat la viței imediat după fătare în vederea diminuării frecvenței diareei neonatale și reducerea severității diareei**” a evidențiat faptul că valorile indicilor eritrocitari la vițeii luați în studiu au prezentat tendința la descreștere până la fârșitul perioadei neonatale. Valorile cele mai scăzute ale hemoglobinei și hematocritului s-au observat la vițeii în vârstă de 11 zile ceea ce coincide cu schimbarea laptelui matern cu laptele de colectură. Testul Pearson a arătat corelație

pozitivă semnificativă statistic ($P = 0,001$) în evoluția haptoglobinei pe de o parte și indicii eritrocitari pe de altă parte. Vârsta vițelilor a avut un efect semnificativ statistic ($P < 0,05$) asupra trombocitelor; valorile cele mai mici au fost observate la vițelii în vârstă de 2 zile, iar cele mai mari la cei de 11 respectiv 18 zile. Testul Pearson a arătat o corelație indirectă semnificativă statistic ($P = 0,04$) între evoluția haptoglobinei și valorile medii ale trombocitelor. În perioada neonatală a vițelilor luați în studiu, prezența reticulocitelor a fost observată începând cu vârsta de o zi până la vârsta de 16-18 zile. Valorile medii ale neutrofilelor descresc progresiv începând cu vârsta de o zi până la sfârșitul perioadei neonatale. Valorile Fe seric au înregistrat o creștere începând cu prima zi de viață până la vârsta de 28-29 de zile, valorile încadrându-se în limitele fiziologice ale vițelilor. Nu s-au constatat corelații între evoluția haptoglobinei și a Fe seric.

Vârsta vițelilor a avut un efect semnificativ statistic asupra proteinelor totale și a globulinelor; testul Pearson a arătat o corelație pozitivă semnificativă statistic ($P = 0,004$) între valorile medii ale ceruloplasminei și cele ale globulinelor totale.

Rezultatele acestui studiu au arătat că valorile fiziologice ale profilului hematologic și biochimic de la bovinele adulte pot determina erori de diagnostic dacă sunt aplicate la vițelii în perioada neonatală. S-a constatat că administrarea profilactică a antibioticului în primele zile de viață are rezultate neconcludente, pierderile fiind mai mari decât la efectivul netratat.

Ultimul studiu a fost denumit **”Studiu economic privind eficientizarea utilizării antibioticelor la bovine în tratarea afecțiunilor digestive și respiratorii”** S-a constatat că în cazul afecțiunilor respiratorii clinice pierderile estimate sunt de 4 - 6 kg lapte/ zi/ vacă. Calculul economic a fost efectuat pe baza unui deficit mediu de 5 l lapte-zi-vacă cu un preț de livrare pe unitate de produs de 1,3 ron. La tineret pierderile includ cheltuielile de tratament, costurile asociate cu mortalitate crescută, sacrificare prematură, spor de creștere redus, fertilitate redusă și producția de lapte în prima lactație redusă.

În cazul afecțiunilor respiratorii clinice pierderile estimate sunt de 2 - 6 kg lapte/ zi/ vacă.

Concluzionând, din punct de vedere economic analiza acestor afecțiuni a evidențiat costuri mai scăzute ale terapiei preventive la un număr mare de vaci comparativ cu terapia curativă la un număr mic de vaci.

Referințele bibliografice însumează un număr de 210 titluri din literatură națională și internațională. În conținutul tezei se regăsesc rezultatele cercetărilor proprii publicate în volume

de lucrări științifice susținute în cadrul Simpozioanelor cu participare internațională organizate de Facultatea de Medicină Veterinară Iași.