

Adatok a juh parazitás gastro-enteritisének (trichostrongylidosisának) terápiájához *

Dr. HOLLÓ Ferenc

Állatorvostudományi Egyetem Parazitológiai Tanszékének
Helmintológiai Kutató Laboratóriuma, Budapest

A trichostrongylidák és a bélcsatornában élő egyéb fonálférgek, valamint az általuk előidézett helmintózisok szinte mindenütt a világon a parazitológiai kutatás és gyakorlat fontos témái közé tartoznak.¹⁾ Noha nem új problémája ez a hazai juhállományok állategészségügyi ellátását végző állatorvosnak sem, de az elmúlt években sok olyan járványtani, immunológiai, terápiái stb. ismeretre tettünk szert, amelyek alapvetően kihatnak a gazda-parazita viszonyra, így a védekezés módozataira is. Ma-napság már a közegészségügy is felfigyelt erre a helmintózis-komplexusra, egyre több esetet diagnosztizálnak (ROVÓ és mtsai, 1971; VILIMSZKY és tsa, 1971), így ezeket az ismereteket a bel- és gyermekgyógyász vagy a laboratóriumi orvos sem nélkülözheti.

Ebben a cikkben csupán egy részletet ragadok ki a nagy kérdés-csoportból, nevezetesen azt kívánom bemutatni, hogyan fejlődött az elmúlt másfél évtizedben a juh (kérődzők) gyomor-bélférgességének terápiája.

Hazánkban ez idő tájt a juh gyomor-bélférgességének a gyógykezelésére a rézgálic, a Cupnicol (a réz- és nikotinszulfát keveréke) és az 1948 óta forgalomban levő fenotiazin-tartalmu Fe-

* Egy 1971. évi állatorvos-továbbképző előadás részlete.

1) A XIX. Állatorvos-Világkongresszus (Mexikó, 1971. augusztus) parazitológiai szekciójának 6 témája közül az egyik "A parazitás gastro-enteritis járványtana és az ellene való védekezés" címet viselte.

nozin áll az állatorvosi gyakorlat rendelkezésére. Kétségtelen, hogy a fenotiazin az első széles spektrumu, még napjainkban is elterjedt anthelmintikum, mégsem tekinthető - elsősorban hatékonysági okok miatt - a trichostrongylidosisok alkalmas ellen-szerének (HOLLÓ, 1967). Legfőbb hátránya, hogy az éretlen, fiatal férgekre szinte hatástalan, és a vékonybél férgek ellen is gyengén vagy csak nagy adagban hatékony, továbbá csak az un. mikronizált, vagyis finom poritású, többségében 10 mikron alatti szemcsékből álló fenotiazintól várható jelentékeny hatás. (Sajnos, a Fenozint előállító gyár e szemcseméretet, mint minőségi követelményt nem tudja deklarálni.) A fenotiazinnak még egyéb kedvezőtlen tulajdonságai is vannak, mint pl. a vizelettel kiürülő lebontási termékei a gyapjút, a tejet és a tejterméket enyhén pirosra színezhetik; applikációja vízben való oldhatatlansága, sőt a hazai készítménynek szuszpendálhatatlansága miatt viszonylag nehézkes, továbbá a szubterápiai dózisok tartós alkalmazása (un. naponkénti adagolási rendszerben) olyan rezisztens, főleg Haemonchus-törzsek szelektálódására vezethet, amelyek csak kb. kétszeres terápiai dózisa érzékenyek. Jóllehet a juh a legtoleránsabb species a fenotiazinnal szemben, mégis elsősorban a jóval hatékonyabb mikronizált változata potenciálisan toxikus is lehet. Ez érthető, hiszen a finom szemcséjű készítményből a dózisonak több mint 50 %-a szívódik fel a vérkeringésbe a durvább szemcséjűnek a 20 %-ával szemben, és csak mintegy 1/3-a ürül ki a bélsárban a durvább szemcse-összetételű készítmény 3/4 részével szemben. A nem mikronizált Fenozinból a gyár nagyobb adagot ír elő, hogy ezzel ellensúlyozza a készítmény minőségi hiányosságait.

A fenotiazinnak (és a következőkben szóba jövő többi anthelmintikumnak) a hatékonyságát ábrákkal kívánom illusztrálni. Az ábrákon látható kör egy-egy cikke a különféle gyomorbélféreg-nemzetségek (-fajok) érzékenységét ábrázolja az illető anthelmintikum iránt. A felső 90°-os szöveget bezáró mezőben az oltógyomor, a bal oldali derékszögben a vékonybél, a jobb oldaliban a vastagbél férgereire való hatást mutatom be, mégpedig az alábbi módon: a teljesen fekete szín a nagyfokú érzékenységet, vagyis

a teljes vagy a megközelítőleg 100 %-os hatékonyságot reprezentálja, a feketéből a fehér felé való átmenetnek két fokozata a kb. 85, ill. 65 %-os hatékonyságot, a teljesen fehér szín a hatástalanságot vagy a gyenge hatást jelenti. A körcikkek legszélesebb részén a teljesen kifejlett, ivarérett férgek elleni hatékonyság mértéke olvasható le, a kör középpontjához fokozatosan közeledve pedig a fiatal, éretlen férgek, ill. a késői, 4. és 5. stádiumu lárváformákra kifejtett gyógyszerhatást ábrázolom.

Miként az 1. ábrából leolvasható, a fenotiazin iránt legérzékenyebb a Haemonchus és az Oesophagostomum, legkevésbé - a trichostrongylidák közül - a Nematodirus és a Cooperia. A kör középpontja körüli mezők valamennyi féreg-genus esetében fehérek, jelölül annak, hogy a fenotiazinnak nincs vagy alig van praeimaginalis hatása, vagyis a lárvák és az éretlen férgek ellenállnak neki.

Éppen a fenotiazin hátrányos tulajdonságai miatt irányult a gyógyszerkutatók figyelme az elmúlt másfél évtizedben új, modern anthelmintikumok felé. A 20-25 évig szinte egyeduralkodó fenotiazint "utódai" követték. Ezek nagyobb része a szerves foszforvegyületek és az imidazol-származékok közé tartozik.

A szerves foszforkészítmények kétséggel rendelkezők jelentékeny endoparazita-ellenes tulajdonsággal. De ami a trichostrongylidákra való hatásukat illeti, pl. az egyik legrégebbi organofoszfát, a triklórfon (= magyar Ditrifon, német Neguvon) szinte kizárólag a Haemonchus és Bunostomum ellen mutat kiváló aktivitást 50 mg/kg-os adagban (10 %-os oldatban applikálható), 75-80 mg/kg-os adagja némileg már a többi faj ellen is hatékony, de ennek a toxicitása már nagyon variábilis. Ezenkívül figyelmet érdemel az a körülmény, hogy a triklórfonos kezelést számos megszorításhoz kötik. A toxicitás csökkentésére végzett molekulamódosítás révén az antikolinészteráz-aktivitást sikerült redukálni. Így jöttek létre a többi között a kumarinozott és a naftálozott foszfonátok, amelyek a szerves foszforsavészterek közül a legsikerültebb, egy ideig széles körben használt

trichostrongylida-ellenes vegyületek voltak (HOLLÓ, 1967)¹⁾. Ezek hatékonyságát a 2. ábra mutatja be. Itt már lényegesen szélesebb hatásspektrumot látunk, mint a fenotiazinnál, mégpedig főleg az oltógyomor férgei ellen. Már 10-20 mg kiváló a Haemonchus ellen, sőt 30-55 mg-os adagban a Haemonchus-, Cooperia- és részben a Trichostrongylus-lárvák ellen is aktív a két vegyület. Megjegyzendő, hogy aktivitásuk a vastagbélférgek többsége ellen azért olyan gyenge, mert még mielőtt a bélcsatorna e szakaszába érnének, hatékony, de viszonylag toxikus komponensük veszélytelen, de hatástalan kémiai anyagokra bomlik. A kemoterápiái indexük (a letális és a terápiái adag hányadosa) jóval kedvezőbb, mint a triklórfoné, az anyák esetében 3-4, a bérányokra 5-8.

Éppen 10 esztendeje vált ismertté a tiabendazol, egy imidazol-derivátum kiváló fonálféreg-ellenes hatása. Kísérletek és gyakorlati kipróbálások százai tanúsítják, hogy 50 mg/kg-os dózisban nagy fokban hatékony a legtöbb gyomor-bélféreg ivarérett és éretlen alakja ellen (NEMESÉRI, 1970). Ez a kitűnő aktivitás 3. ábránkról is leolvasható: igen sok a fekete mező. De a trichostrongylidák közül az Ostertagiának a mucosában tartózkodó lárvai és a Nematodirus-lárvák ellen gyengébb a hatása, a Cooperia pedig egyenesen rezisztensnek mondható a tiabendazzal szemben. Ennek a különben kitűnő anthelmintikumnak az Ostertagia- és a Cooperia-lárvák elleni gyengébb aktivitása elsősorban a növendék marhák trichostrongylidosisának terápiájában jelentkezik komoly hátrányként. Kiemelendő továbbá a tiabendazol postimaginalis effektusa is: a gyógykezelés után már egy óra múlva kezd érvényesülni a peték továbbfejlődését gátló hatása, amely 8 óra után már teljessé válik. Kiváló tulajdonságai között emlitendő, hogy a Dictyocaulus, sőt a távolabbi rendszertani csoportba tartozó fonálférgek ellen is mutat bizonyos mértékű hatékonyságot, valamint az, hogy használata teljesen veszélytelen, 1600 mg a dosis letális minima. Jóllehet hazánkban, sajnos,

¹⁾ kumarinózott foszfát: Haloxon vagy Eustidil (Burroughs Wellcome, ill. Cooper);
naftálozott foszfát: Rametin vagy Maretin (Bayer).

nincs tiabendazol forgalomban¹⁾, e helyen is meg kell említeni, hogy külföldön, ahol egy legeltetési szezonban ötször kezeltek vele juhokat, nagyon rövid időn belül már kiválasztódtak a féregpopulációból olyan rezisztens Haemonchus-törzsek, amelyek 50 mg helyett csak 80 mg-os dózisa voltak érzékenyek. Mivel ezek még csak sporadikus esetek voltak, azt hihette volna az ember, hogy a 60-as évek vezető anthelmintikuma a tiabendazol lesz, miként a háború utáni első évtizedé a fenotiazin volt. Nem így történt. 1966-ban két újabb, kémiai struktúra szempontjából eltérő anyag kiváló fonálféreg-ellenes hatásáról adott hírt a szakirodalom. Az egyik a piránteltartarát, egy pirimidin-származék²⁾, a másik a tetramizol, egy imidazol-derivátum³⁾.

Mind a két új készítménynek a nagyfokú hatékonyságát, egyszerű és tömegkezelésre is alkalmas applikálását, valamint veszélytelenségét hazai kísérletek is bizonyítják (HOLLÓ és mtsai, 1971). A piránteltartarátból 25 mg/kg-nyi a szükséges adag, a kész gyári készítmény - rumszinű oldat - szájon át adagolandó. A tetramizol terápiai adagja pedig 8,5-15 mg/kg, amit legcélszerűbb 3 %-os vizes oldatban ugyancsak egyedileg beönteni a juhok szájába. A két anthelmintikum hatékonysági spektrumát a 4. és 5. ábra mutatja be. Mind a piránteltartarát, mind a tetramizol hatékonyságát szinte csupa fekete mezők illusztrálják. De egy-egy gyengébb pontja még a legkitünőbb gyógyszernek is van, ahogyan a tiabendazolnak a Cooperia, a két utóbbinak, főleg a piránteltartarátnak a Trichostrongylus.

Itt jegyzem meg, hogy a tárgyalt anthelmintikumoknak főleg a Bunostomumra (és egyes vastagbélféregre) való aktivitásáról viszonylag kevés irodalmi utalás állt rendelkezésre, és ez a fő oka annak, hogy pl. a Bunostomum mezője 3 ábrán is fehér maradt.

1) Orvosi recepten rendelhető humán célra a Mintezol (Merck) nevű importkészítmény

2) Banminth (Pfizer) néven került forgalomba

3) A Janssen-kutatólaboratórium szintetizálta (= Nilverm, ICI; Citarin, Bayer)

Kissé részletesebben térek ki a tetramizolra, egyrészt mert ez ma a legjobbnak tartott polyvalens fonálféreg-ellenes vegyület, másrészt remélhetőleg, nem oly távoli jövőben, hazánkban is hozzáférhető lesz.

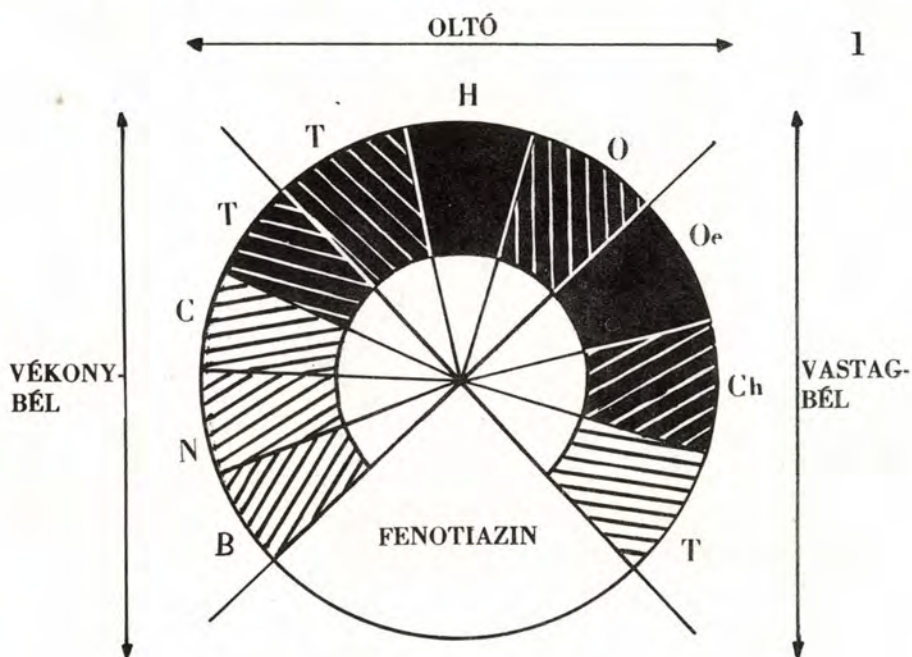
A tetramizol kitűnő vizoldékonyságu, fehér, stabil por. Balra forgató izomerje, a levamizol kétszer olyan hatékony, mint maga a tetramizol: a két izomer keveréke, racém változata. Peroralis vagy parenteralis applikáció után kb. 30 percre alakul ki a legmagasabb vérszint, és néhány órán belül a vérkeringésből már ki is ürül. Hatásmechanizmusa: in vitro alacsony koncentrációban is gyorsan bénító hatása a fonálférgekre, amelyeknek a fumarát-és szukcinátdehidrogenáz-aktivitását gátolja. In vivo a férgek az első 24 órában, a dictyocaulusok legtöbbje még előbb kiürül. A legkorábban, a 6-12. óra között kiűzött férgek még élő, de paralizált állapotban, a későbbiek már élettelenül vagy megduzzadva, színváltozottan és részben szétesett állapotban ürülnek ki.

Hatékonyága kiterjed számos gazdaállat és az ember csaknem összes gyomorbélbeli és tüdőben élő fonálférgére. A galandférgek, a mételyek, a protozoonok, a gombák és a baktériumok ellen hatástalan. Állatorvosi gyakorlati szempontból elsősorban a juh és a szarvasmarha dictyocaulosisának és gyomor-bélférgességének, továbbá a sertés és a baromfi orsóférgességének a terápiájában használható kiváló eredménnyel. Megintcsak a Haemonchus bizonyul a legérzékenyebbnek, már 2 mg hatására kiürül, a többi ivarérett gyomor-bél- és tüdőféreg 8,5 mg adagban elhajtható, az éretlen Trichostrongylus axei és az Ostertagia elhajtására viszont minimálisan 15 mg szükséges. Ezért állapították meg a terápiái adagját 10-15 mg-ban. A beadás módja per os, 1-5 %-os oldatban. Szubkután befecskendezésre 6-10 %-os vizes oldata szolgál, ez az applikációs mód főleg szarvasmarha részére javasolt. Nem tárgya e cikknek, de bizonyára érdeklí a folyóirat olvasóit, hogy a sertésadag szintén 10-15 mg, a takarmányban megetetve, a baromfifélék részére pedig 40 mg/kg, ivóvizben megitatva.

Még csupán felsorolva is hosszú lenne a listája a tetramizol iránt érzékeny, különféle gazdaállatokban élősködő féregfajoknak (THIENPONT és mtsai, 1966). Csak a jelentősebbeket emelem ki: kérődzők: trichostrongylidák és egyéb gyomor-bélférgek, Dictyocaulus; sertés: Ascaris, Oesophagostomum, Hyostrongylus, Metastrongylus; baromfi: Ascaridia, Heterakis, Capillaria, Amidostomum; ló: Parascaris; kutya: Toxocara, Toxascaris, Ancylostoma; ember: Ascaris, Ancylostoma.

A tetramizol alkalmazása teljesen veszélytelen, az LD₅₀ egyszeri adagolás esetén 80 mg felett van. A 7 hónapon át kéthetenként a juhok takarmányában megettetett kétszeres terápiái adag semmiféle melléktünetet nem váltott ki, a tenyészállatok termékenysége nem csökkent, sem elvetélés, sem koraelérés nem volt megfigyelhető. Egyidejűleg végzett egyéb anthelmintikus kezelés vagy az ektoparaziták elleni szerves foszfáttal végzett beavatkozás az állatoknak a tetramizollal szembeni türését nem csökkentti vagy a szer toxicitását nem emeli. A kezelést követő 3. napon a husban és a májban 0,06 ppm a reziduum, a kezelés után egy héttel már 0.




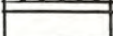
Megállapítható zárszóként, hogy a juh parazitás gastro-enteritisének terápiájában az elmúlt években igen gyors iramu fejlődésnek voltunk a tanúi. Az új anthelmintikumokkal, főként a tetramizollal olyan gyógyszer birtokába jutottunk, amely egyesíti magában azokat a kritériumokat, amelyeket a szakember manapság egy modern anthelmintikumtól joggal elvár. Természetesen a klinikai tünetekben nem nyilvánuló, de az igen széles körben elterjedt gyomor-bélférgesség kezelését, helyesen, gazdasági megfontolások szokták megelőzni. Egészen biztos azonban, hogy olcsó, vagy legalább is nem drága és oly kiváló tulajdonságokkal rendelkező anthelmintikummal, mint a tetramizollal, érdemesebb lesz beavatkozni a trichostrongylida-fertőzöttség ellen, mint a fenotiazinnal. Hiszen pl. az intenzív tartásban, az expressz vagy pecsenyebárány-hizlalás esetén, amikor nagyon rövid ideig élnek az állatok, még oly kevés féreg jelenléte sem lehet közömbös a testsúly rendkívül gyors ütemű gyarapítása szempontjából, tehát bizonyára rentábilis lesz a kezelés.

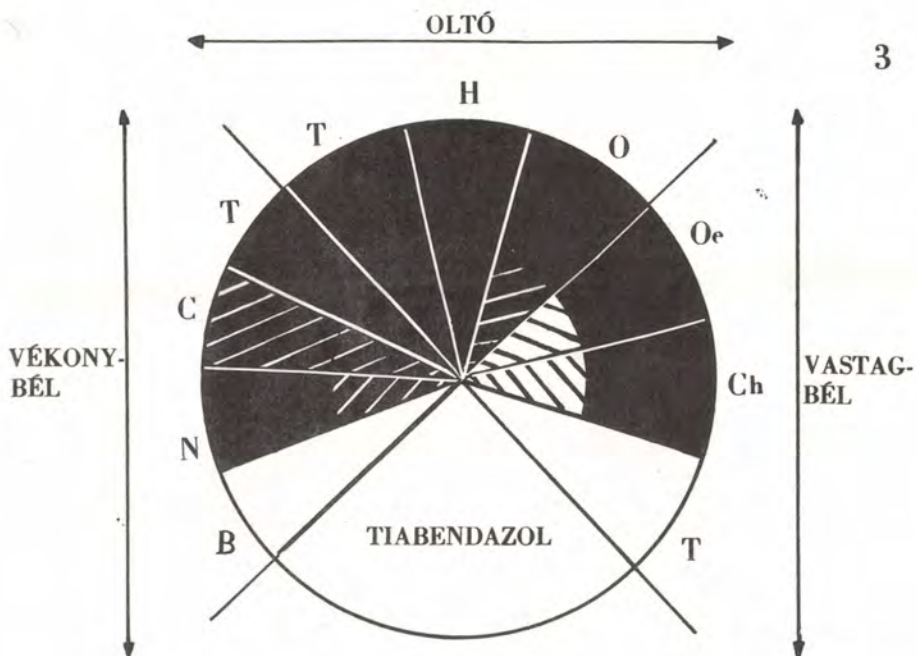
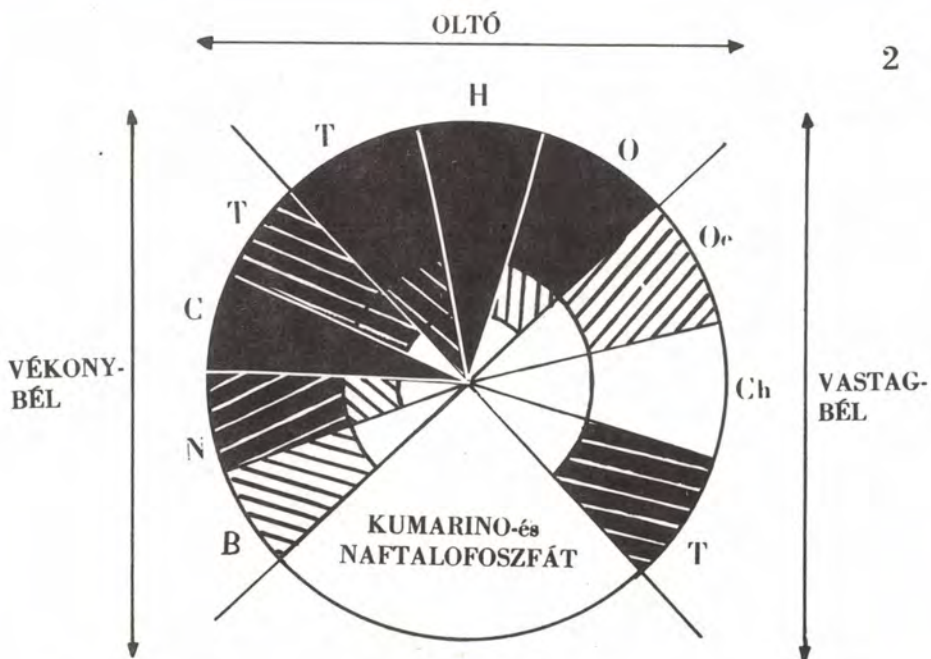


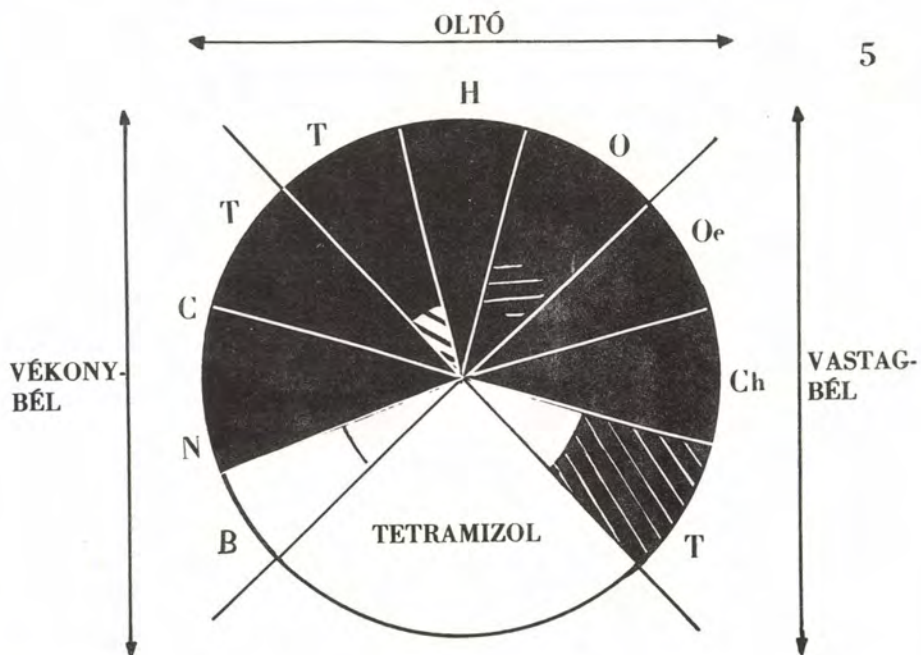
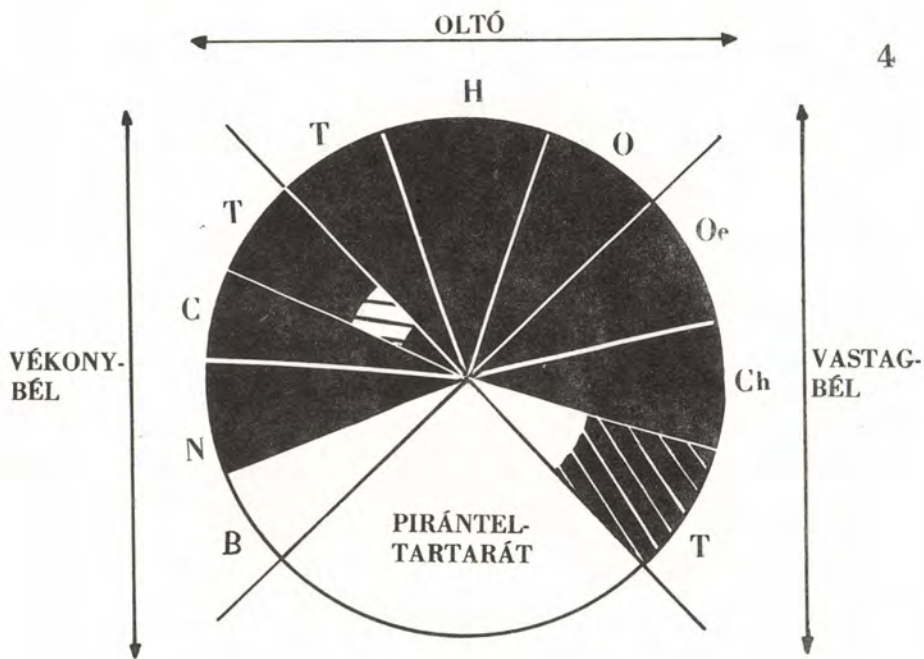
1-5. ábra - Figure 1-5

Jelmagyarázat -
Worm species (genera)
From left to right:

Oltó:	T = Trichostrongylus axei
Abomasum	H = Haemonchus contortus
	O = Ostertagia circumcincta
Vékonybél:	T = T. colubriformis
Small intestine	C = Cooperia curticei
	N = Nematodirus spp.
	B = Bunostomum trigonocephalum
Vastagbél:	Oe = Oesophagostomum venulosum
Large intestine	Ch = Chabertia ovina
	T = Trichuris ovis

	hatékonyaság	efficacy
	= megközelítőleg 100%-os	near 100 %
	= kb. 85%-os	about 85 %
	= kb. 65%-os	about 65 %
	= igen gyenge vagy ∅	very poor or ∅





A kutatómunka nem áll meg. A gyakorlat inspirációja nyomán a helmintológiai ismeretek bővülése újabb, az addig valamilyen tulajdonságában felülmuló anthelmintikum felfedezését igényli. Az erősen fejlett és specializált gyógyszeripar az igényeket egyre inkább ki is tudja elégíteni.

**HOLLÓ, F.: On the Therapy of Parasitic Gastro-Enteritis
(Trichostrongylidosis) in Sheep**

The author gives an account of the poor efficacy and unfavourable features of phenothiazine, which during the last fifteen years have directed attention in the field of pharmaceutical research towards the new anthelmintic agents against trichostrongylidosis. A brief review is given of the anthelmintic characteristics of phenothiazine, coumarino- and naphthalophosphates, thiabendazole, pyrantel-tartrate and particularly tetramisole. Figures show the efficacy of these drugs against various trichostrongylides and other gastrointestinal helminths. (Reading from the outside to the centre the circles show the activity of the drugs on mature, and immature worms, and on the later larval forms, respectively.) On the basis of the data reported in literature and those gained in his own experiments the author considers tetramisole to be the best anthelmintic against parasitic gastro-enteritis (and dictyocaulosis) in sheep in view of its broad spectrum and other features.

Irodalom

- BOSSCHE, H. van den - JANSEN, P.A.J.: The biochemical mechanism of action of the antinematodal drug tetramisole. - *Biochem. Pharmacol.*, 18, 35-42. 1969.
- GIBSON, T. E.: in: DAWES, B. (ed.): *Advances in parasitology*. Vol. 7. Academic Press. London-New York. 1969.

- HOLLÓ, F.: A fontosabb parazitózisok kártételei. Gyógykezelés - védekezés. - Témadok. OMgK. Budapest. 1967.
- HOLLÓ, F. et al.: Field trials with tetramisole and pyrantel tartrate against gastro-intestinal nematodes in sheep. - XIXth World Vet. Congr. Mexico-City. 1971.
- NEMESÉRI, L.: Tiabendazol - antgeljmintik. In: Mat. Veng. Vet. Farmakoterap. Konf. I., Mezőgazd. Kiadó, Budapest. 1970.
- THIENPONT, D. et al.: Tetramisole (R 8299), a new potent broad spectrum anthelmintic. - Nature, 209, 5028. 1084-1085. 1966.
- T. ROVÓ, J. et al.: Újabb humán Trichostrongylus-esetek előfordulása hazánkban. - Orvosi Hetilap, 112, 507-509. 1971.
- VILIMSZKY, Z. - SZIGETINÉ, T. N.: Újabb Trichostrongylus-gócok Borsod-Abauj-Zemplén megyében. - Parasit. Hung., 4, 101-106. 1971.
- WALLEY, J. K.: Tetramisole (dl 2,3,5,6-tetrahydro-6-phenyl-imidazo /2,1-b/ thiazole hydrochloride-Nilverm) in the treatment of gastro-intestinal worms and lungworms in domestic animals. 1. Sheep and goats. - Vet. Rec., 78, 406-416. 1966.

Érkezett: 1971. május 21.

Dr. HOLLÓ Ferenc
 Állatorvostudományi Egyetem
 Parazitológiai Tanszékének
 Helmintológiai Kutató Laboratóriuma
 Budapest VII., Rottenbiller
 utca 50.