

УДК 615:619.45

Соколов Ю.В., к.фарм.н., начальник наукового відділу
Микитин Ю.В., к.с.-госп.н., начальник відділу «Регіональне представництво в м.Львів»
ТОВ «АТ Біофарм», м.Харків

Дослідження терапевтичної ефективності розчину фенбендазолу при гельмінтозах свиней

Проведені клінічні дослідження ефективності перорального препарату фенбендазолу у формі справжнього розчину. Застосування препарату забезпечує повне знищення аскарид, езофагостом та стронгилоїдів навіть після одноразового використання. Для остаточного знищення паразитів *Trichuris suis* необхідно застосовувати препарат дві доби поспіль.

Ключові слова : гельмінтоз, фенбендазол, пероральний

Ефективна боротьба з інвазійними хворобами сільськогосподарських тварин в Україні можлива лише за наявності вискоефективних антигельмінтних засобів. Нажаль, арсенал вітчизняних протипаразитарних препаратів доволі обмежений. За роки незалежності вчені та виробники країни запропонували невелику кількість нових лікарських засобів для сільськогосподарських тварин, що призвело до поступового насичення українського ринку дорогими імпортними препаратами. Ситуація ускладнюється тим, що українські підприємства переважно виробляють препарати-дженерики і практично не займаються розробкою оригінальних препаратів. Це призводить до того, що відставання українських підприємств від їх закордонних конкурентів дедалі зростає.

Очевидно, що єдиний шлях до ефективного лікування тварин, хворих на інвазійні захворювання — це забезпечення їх власників сучасними, вискоефективними та доступними за ціною ветеринарними препаратами. Досягти цієї мети можливо тільки за умов розробки та впровадження сучасних препаратів вітчизняного виробництва.

До ефективних антигельмінтиків належать речовини із групи бензімідазолів. Бензімідазоли і пробензімідазоли широко використовуються в

ветеринарній практиці в зв'язку з їх незначною токсичністю (їх терапевтичний індекс може сягати 60, а, наприклад, у левамізолу – всього 4). Похідні бензімідазолу ефективні здебільшого проти нематод, і у меншій мірі проти цестод і трематод. Вони діють як інгібітори полімеризації тубуліну, фіксуючи бета-тубулін і руйнуючи мікроканали в клітинах кишківника нематод або цестод, що призводить до їх загибелі. Вважають, що механізм їхньої дії також пов'язаний з порушеннями енергетичного обміну [11]. Вони також вбивають гельмінтів, викликаючи дезорганізацію великої кількості скелетоформуючих клітин і клітин епітелію травоходу в нематод.

На початку 1970-х років співробітники фірми "Хехст АГ" (Германія) синтезували фенбендазол, що виявився одним з найбільш ефективних антигельмінтиків з широким спектром дії [1,2,4-7]. На сьогоднішній день фенбендазол виробляють в декількох лікарських формах для перорального застосування : суспензії, емульсії, грануляти, порошки. До недоліків суспензій та емульсій можна віднести їх схильність до розшарування під час зберігання. При розшаруванні суспензій можливе утворення щільного осаду діючої речовини.

ТОВ «АТ Біофарм» на основі фенбендазолу був створений «Фенотал» - перший препарат для перорального застосування у формі розчину, який утворює мікросуспензію діючої речовини при змішуванні з питною водою. Це дозволяє уникнути розшарування і препарат є фізично стабільний протягом зберігання та придатний для застосування з питною водою.

Матеріали та методи

Виробничі дослідження препарату «Фенотал» проводили на свинях агропідприємства в Тернопільській області. Клінічні випробування препарату проводили в наступних напрямках:

- виявлення паразитозів (якісний та кількісний склад збудників) у тварин;
- дослідження терапевтичного ефекту в виробничих умовах.

Копроскопічні дослідження фекалій проводили за методом Фюллеборна. Підрахунок кількості яєць гельмінтів в 1 г фекалій проводили за методом Трача. Екстенсивність інвазії (ЕІ) визначали як відношення кількості тварин, що одужали, до кількості хворих, виражене у відсотках. Інтенсивність інвазії (ІІ) визначали за кількістю яєць гельмінтів в 5 краплях флотаційної рідини [3]. Екстенсефективність препарату (ЕЕ) розраховували як кількість дегельмінтизованих тварин у відсотках, які повністю звільнилися від паразитів [8].

Дослідження наявності та інтенсивності інвазії проводили до обробки тварин препаратом і через 14 діб після обробки. Були виявлені *Ascaris suum*, *Trichuris suis*, *Oesophagostomum dentatum*, *Metastrongylus spp.*, *Strongyloides ransomi*. Інтенсивність інвазії складала від 5 до 30 яєць в 1 г фекалій.

Для досліджень було сформовано 5 груп свиней віком 3 місяці, вагою 45 — 50 кг, по 10 голів у кожній групі. Група №1 була контролем і не отримувала ніяких препаратів. Дослідні групи №№ 2-5 отримували «Фенотал» з розрахунку 7,5 або 10,0 мг діючої речовини (ДР) на 1 кг маси тіла (табл.1).

Таблиця 1.
Схема експерименту

№ групи	Кількість тварин у групі	Лікувальний препарат	Дозування та схема лікування
1	10	немає (контроль)	немає
2	10	Фенотал	7,5 мг ДР / 1 кг м.т., одноразово
3	10		7,5 мг ДР / 1 кг м.т., дві доби поспіль
4	10		10 мг ДР / 1 кг м.т., одноразово
5	10		10 мг ДР / 1 кг м.т., дві доби поспіль

Результати та обговорення

Результати якісного та кількісного дослідження гельмінтної інвазії до обробки викладені в табл.2.

Результати копроскопії через 14 діб після обробки тварин препаратом

викладено в табл. 3-5.

Таблиця 2.

Копроскопія калу свиней по методу Трача (група №1)

Збудник	ЕІ, %	П, яєць
Ascaris suum	90	25
Trichuris suis	60	15
Oesophagostomum dentatum	50	11
Strongyloides ransomi	80	15

Таблиця 3.

Терапевтична ефективність «Феноталу» за дози 7,5 мг/кг одноразово (група №2)

Вид гельмінтів	Заражено						
	До дегельмінтизації			Після дегельмінтизації			ЕЕ препарату, %
	К-ть голів	ЕІ, %	П, яєць	К-ть голів	ЕІ, %	П, яєць	
Ascaris suum	10	100	21	5	50	7	50
Trichuris suis	7	70	18	4	40	10	42,8
Oesophagos tomum dentatum	8	80	14	6	60	8	25
Strongyloid es ransomi	3	30	9	1	10	2	66,6

Таблиця 4.

Терапевтична ефективність «Феноталу» за дози 7,5 мг/кг дві доби поспіль (група №3)

Вид гельмінтів	Заражено						
	До дегельмінтизації			Після дегельмінтизації			ЕЕ препарату, %
	К-ть	ЕІ, %	П, яєць	К-ть	ЕІ, %	П, яєць	

	голів			голів			
Ascaris suum	10	100	30	0	0	0	100
Trichuris suis	8	80	14	0	0	0	100
Oesophagostomum dentatum	9	90	11	4	40	9	55,5
Strongyloides ransomi	2	20	5	0	0	0	100

Таблиця 5.

Терапевтична ефективність «Феноталу» за дози 10 мг/кг одноразово (група №4)

Вид гельмінтів	Заражено						ЕЕ препарату, %
	До дегельмінтизації			Після дегельмінтизації			
	К-ть голів	ЕІ, %	П, яєць	К-ть голів	ЕІ, %	П, яєць	
Ascaris suum	10	100	32	0	0	0	100
Trichuris suis	10	100	11	0	0	0	100
Oesophagostomum dentatum	7	70	14	3	30	4	57,1
Strongyloides ransomi	1	10	3	0	0	0	100

Таблиця 6.

Терапевтична ефективність «Феноталу» за дози 10 мг/кг дві доби поспіль (група №5)

Вид гельмінтів	Заражено						
	До дегельмінтизації			Після дегельмінтизації			ЕЕ препарату, %
	К-ть голів	ЕІ, %	П, яєць	К-ть голів	ЕІ, %	П, яєць	
Ascaris suum	10	100	23	0	0	0	100
Trichuris suis	8	80	11	0	0	0	100
Oesophagos tomum dentatum	8	80	8	0	0	0	100
Strongyloid es ransomi	3	30	5	0	0	0	100

Висновки

Одноразове використання “Феноталу” в дозі 7,5 мг/кг не забезпечує повне знищення паразитів (табл.3).

Результати досліджень свідчать, що ефективність препарату «Фенотал» проти аскарид, трихурисів та стронгилоїдів є вищою, ніж проти езофагостом. Повне знищення паразитів цього виду досягається тільки при дворазовому застосуванні препарату у дозі 10 мг/кг ДР. Для знищення аскарид, трихурисів та стронгилоїдів достатньо одноразової обробки препаратом у дозі 10 мг/кг ДР або дворазової — у дозі 7,5 мг/кг ДР (табл.3-6).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРЫ :

1. Baeder C., Bahr H., Christ O., Duwel D., Kellner H.-M., Kirsch R., Loewe H., Schultes E., Schutz E., Iesten H. Fenbendazole: A New, Highly Effective anthelmintic.- *Experientia*, 1974, N 7, p.753-754.
2. Loewe H., Urbanietz J. Fenbendazole. I. Structure-activity relationships.- *Pestic. Sci.*, 1977, N 5, p.544-549.
3. Галат В.Ф., Березовський А.В., Прус М.П., Сорока Н.М. Паразитологія та інвазійні хвороби тварин // К., Урожай, 2009. - 363с.
Демидов Н.В. Основные этапы изучения антгельминтных средств.- *Сб. науч. тр. Моск. вет. акад.*, 1977 (1978), т.94, с.28-32.
4. Демидов Н.В. Новые антгельминтики (обзор).- *Сельское хозяйство за рубежом*, 1979, №6, с.50-53.
5. Демидов Н.В. Новые антгельминтики и их применение в животноводстве.- В кн.: *Паразитарные болезни с.-х. животных и меры борьбы с ними*. Алма-Ата, 1979, с.49-51.
6. Демидов Н.В., Потемкина В.А. Справочник по терапии и профилактике гельминтозов животных.- М.: Колос, 1980, 240 с.
7. Демидов Н.В, Антгельминтики в ветеринарии.- М.: Колос,1982, с.265-273.
8. Кузьмін А.А. Антгельминтики в ветеринарній медицині // К. : Акваріум Лтд, 2004. - 144с.
9. Методичні рекомендації “Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів”. - Київ, 2004р.
10. Наказ МОЗ України №167 від 05.04.2007р. про затвердження методичних вказівок “Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів”.
11. Носик Т.С., Ястреб В.Б. Механизм действия антгельминтиков. Матер. Восьмого международного конгресса по проблемам ветеринарной медицины мелких домашних животных. М.,2000. с.168-172.

Изучение терапевтической эффективности раствора фенбендазола при гельминтозах свиней

Ю.В.Соколов, Микитин Ю.В.

Эффективная борьба с инвазийными болезнями сельскохозяйственных животных в Украине возможна лишь при наличии высокоэффективных антигельминтных средств. К сожалению, арсенал отечественных противопаразитарных препаратов достаточно ограничен. За годы независимости ученые и производители страны предложили небольшое количество новых лекарственных средств для сельскохозяйственных животных, что привело к постепенному насыщению украинского рынка дорогими импортными препаратами. Ситуация усложняется тем, что украинские предприятия преимущественно производят препараты-дженерики и практически не занимаются разработкой оригинальных препаратов. Это приводит к тому, что отставание украинских предприятий от их заграничных конкурентов возрастает. Очевидно, что единственный путь к эффективному лечению животных, больных инвазийными заболеваниями — это обеспечение их владельцев современными, высокоэффективными и доступными по цене ветеринарными препаратами. Достичь этой цели возможно только при условии разработки и внедрения современных препаратов отечественного производства.

К эффективным антигельминтикам относятся вещества группы бензимидазолов. Бензимидазолы и пробензимидазолы широко используются в ветеринарной практике в связи с их незначительной токсичностью (их терапевтический индекс может достигать 60, а, например, у левамизола — всего 4). Производные бензимидазола эффективны по большей части против нематод, и в меньшей степени против цестод и трематод. Они действуют как ингибиторы полимеризации тубулина, фиксируя бета-тубулин и разрушая микроканалы в клетках кишечника нематод или цестод, что приводит к их гибели. Считается, что механизм их действия также связан с нарушениями энергетического обмена. Они также убивают гельминтов, вызывая дезорганизацию большого количества скелетообразующих клеток и клеток эпителия пищевода у нематод.

В начале 1970-х годов сотрудники фирмы "Хехст АГ"(Германия)

синтезировали фенбендазол, который оказался одним из наиболее эффективных антигельминтиков с широким спектром действия. На сегодняшний день фенбендазол производят в нескольких лекарственных формах для перорального применения : суспензии, эмульсии, грануляты, порошки. К недостаткам суспензий и эмульсий можно отнести их склонность к расслоению во время хранения. При расслоении суспензий возможно образование плотного осадка действующего вещества.

ООО "АТ Биофарм" на основе фенбендазола был создан "Фенотал" - первый препарат для перорального применения в форме раствора, который образует микросуспензию действующего вещества при смешивании с питьевой водой. Это позволяет избежать расслоения и препарат физически стабилен в течение хранения и пригоден для применения с питьевой водой.

Результаты исследований свидетельствуют, что эффективность препарата "Фенотал" против аскарид, трихурисов и стронгилоидов выше, чем против эзофагостом. Одноразовое использование "Фенотала" в дозе 7,5 мг/кг не обеспечивает полное уничтожение паразитов. Полное уничтожение паразитов этого вида достигается только при двукратном применении препарата в дозе 10 мг/кг ДВ. Для уничтожения аскарид, трихурисов и стронгилоидов достаточно одноразовой обработки препаратом в дозе 10 мг/кг ДР или двукратной - в дозе 7,5 мг/кг ДВ.

The study of therapeutical efficacy of fenbendazole solution on swine helminthosis Yu.V.Sokolov, Yu.V.Mykitin

An effective fight against invasive illnesses of agricultural animals in Ukraine is possible only at presence of high-efficiency antihelminthic drugs. Unfortunately, the arsenal of Ukrainian antiparasitic preparations is strongly limited. During independence years scientists and producers of our country offered the small amount of new medicinal products for agricultural animals, that resulted in the gradual saturation of Ukrainian market by the expensive foreign preparations. A situation becomes complicated by that fact that the Ukrainian enterprises mainly produce

generics and practically does not engage in development of original preparations. It results in that lag of the Ukrainian enterprises from their foreign concurents increases. Obviously, that an only way to effective treatment of animals ill with invasive diseases is providing modern, high-efficiency and low-cost veterinary preparations to their proprietors. Attaining to this aim maybe only on condition of development and introduction of modern preparations of home production.

The substances of benzimidazole group belong to effective antihelmintics. Benzimidazoles and probenzimidazoles are widely used in veterinary practice due to their insignificant toxicity (their therapeutic index can arrive 60, while, for example, index of levamisole is only 4). The derivatives of benzimidazole are effective mostly against eelworms, and in less degree against cestodes and trematodes. They work as shortstoppers of tubulin, fixing beta-tubulin and destroying microchannels in the cages of bowels of eelworms or cestodes, that causes their death. It is considered that the mechanism of their action is also related to violations of energy exchange. They kill helminths also due disorganization of plenty of skeleton-forming cells and cells of epithelium of gullet of eelworms.

At the beginning of 1970th the employees of "Hoechst AG" (Germany) synthesized fenbendazole, that is one of most effective antihelmintics with the wide spectrum action. Nowadays fenbendazole produced in a few medicinal forms for oral application : suspensions, emulsions, granulates, powders. The lack of suspensions and emulsions is their inclination to stratification during storage. It is possible the formation of dense sediment of active substance due to stratification of suspensions.

On the basis of fenbendazole "AT Biopharm" JSC created the "Fenotal" which is the first oral preparation in the clear solution form, that forms the microsuspension of active substance while mixing with a drinking water. It allows to avoid stratifications and to obtain the physically stable preparation, that is suitable for application with a drinking water.

The results of researches testify that efficiency of "Fenotal" preparation against *Ascarides*, *Trichuris* and *Strongyloides* is higher, than against *Oesophagostomes*. Single use of "Fenotal" in a dose 7,5 mgs/of kg do not provide the wipeout of

parasites. The wipeout of parasites of this kind is arrived at only at double application of preparation in a dose 10 mgs/of kg of fenbendazole. For elimination of Ascarides, Trichuris and Strongyloides is enough of single treatment by preparation in a dose 10 mgs/ kg or double use in a dose 7,5 mgs/kg.