

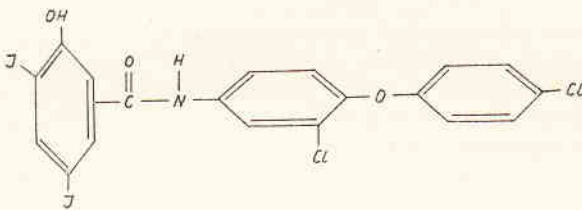
LESZEK GRZYWIŃSKI, TADEUSZ MARTYNOWICZ

Rafoxanide i Ranizole — nowe preparaty przeciwko fasciozom owiec

Z Instytutu Chorób Zakaźnych i Inwazyjnych Wydziału Weterynaryjnego AR we Wrocławiu

Terapia motylicy wątrobowej przeżuwaczy jest ciągle aktualna. Szereg firm farmaceutycznych nadal poszukuje wysoce skutecznego preparatu przeciwko fasciozom, preparatu, który działałby nie tylko na formy dojrzałe pasożyta, ale również na młodociane motylicy wędrujące w mięszu wątrobowym. Czynione są również próby stosowania terapii simultannej (jeden lek jest kombinacją dwóch czynnych substancji) celem równoczesnej likwidacji oprócz motylicy wątrobowej również nematodów żołądkowo-jelitowych.

Ostatnio pojawił się na rynkach światowych nowy preparat f-my Merck Sharp and Dohme — Rafoxanide (Ranide). Substancją czynną w tym leku jest 3,5-dwujodo-3'-chloro-4'-(p-chlorofenoksy)-salicylanilid, o wzorze sumarycznym: $C_{19}H_{11}Cl_2I_2NO_3$, wzór strukturalny wygląda następująco:



Jest to jasno-żółty proszek, bez smaku, o charakterystycznym zapachu, nie rozpuszczalny w wodzie.

Badania nad toksycznością preparatu wykazały jego dużą tolerancję u leczonych zwierząt. Próbowano podawać go psom doustnie przez 8 dni w dawce 50 mg/kg/dzień, czy też przez okres 31 tygodni w dawce 0,20 mg/kg/dzień; szczurom natomiast stosowano przez 29 tygodni w dawce 0,20 mg/kg/dzień, nie obserwując żadnych zmian w zachowaniu się zwierząt. Dawka letalna LD_{50} dla myszy określona została na: 232 mg/kg c.c. przy podaniu *per os* lub 105 mg/c.c. — parenteralnie, u szczurów zaś odpowiednio: 2300 mg/kg c.c. lub 1870 mg/kg c.c.

Indeks chemoterapeutyczny dla owiec wynosi ponad 5, a w zalecanej dawce jest większy niż 4,5. Nie obserwuje się różnicy w toksyczności preparatu zależnie od wieku motylicy czy też intensywności inwazji.

Lek ulega absorpcji do 24 godzin po podaniu i wówczas ma miejsce jego maksymalna koncentracja w organizmie. Ponad 85% preparatu

wydalana jest z kałem, a około 1% z moczem. Po 28 dniach, po jednorazowym podaniu leku, stwierdza się tylko 0,2 ppm w mięśniach i wątrobie. W związku z powyższym okres karencji u leczonych zwierząt wynosi 28 dni i w tym czasie mięso nie nadaje się do spożycia dla ludzi.

Rafoxanide jest lekiem działającym skutecznie, nie tylko przeciw dorosłym formom *Fasciola hepatica*, ale również przeciwko formom młodym. Na motylicy 6-tygodniowe i starsze działa w 98%, a na dojrzałe płciowo — 99% (1—3, 6, 8, 10—15). Preparat ten skuteczny jest również (98—100%) przeciwko inwazji *Haemonchus contortus* (4, 5, 7, 11) oraz przeciwko wszystkim stadiom rozwojowym larw *Oestrus ovis*.

Rafoxanide stosuje się pod postacią gotowej zawiesiny, jasno-żółtej, o charakterystycznym zapachu. Lek sprzedawany jest w specjalnych pojemnikach plastikowych po 0,9 i 4,5 litra, które dostosowane są do rewolwerowych dozowników (Merck Sharp and Dohme). Zalecana dawka leku wynosi 7,5 mg substancji czynnej na kg c.c. (3 ml na 10 kg c.c.).

Drugim preparatem f-my Merck Sharp and Dohme jest Ranizole. Jest to lek zawierający uprzednio omawiany Rafoxonide Thiabendazol. Thiabendazol (Thibenzole, krajowy Helmintazol, Suiverm) jest lekiem powszechnie znanym i od lat stosowanym przeciwko różnym nicieniom żołądkowo-jelitowym u szeregu zwierząt. Połączenie tych dwóch bardzo skutecznych preparatów podnosi rangę leku przez zwiększenie jego spektrum działania.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono na 300 owcach w wieku od 1—3 lat, obu płci oraz kastratach, rasy merynos, o wadze 40—50 kg. Owce średniej lub dobrej kondycji, pochodziły z owczarni położonej w okolicy podgórskiej. Pomieszczenia w owczarni dobre — jasne, suche, przestronne. Zwierzęta karmione paszą treściwą, kiszonką, burakami, suchymi wyśódkami oraz suszem, pojone wodą ze studni. W okresie pastwiskowym wypasane są na pastwiskach usytuowanych na zboczach niedużych wzniesień. Przez teren wypasania zwierząt przepływa strumień, w sąsiedztwie którego najbliższy pas łąki jest nieco zawilgocony. Zwierzęta rano przed wypędzeniem na pastwisko pojone są wodą studzienną, natomiast w trakcie wypasu piją wodę ze strumienia.

Badaniem koproskopowym (metodami — flotacyjną Fülleborna, sedymentacyjną i Vajdy) stwierdzono inwazję *Fasciola hepatica*, nicieni żołądkowo-jelitowych, płucnych oraz tasiemców z rodzaju *Moniezia*.

Ekstensywność inwazji motylicy sięgała 100% badanych owiec, przy średniej i niskiej intensywności. Zażarcie nicieniami żołądkowo-jelitowymi stwierdzono również u wszystkich zwierząt przy silnej i średniej intensywności inwazji. Robaczycę płuc notowano u 20% badanych owiec, a tasieńczyce u 15%.

Owce podzielono na 3 grupy po 100 zwierząt. Jednej grupie podano *per os* przy pomocy dozownika preparat Rafoxanide MK 990 f-my Merck Sharp and Dohme w dawce 7,5 mg na 1 kg c.c., drugiej — Ranizole (Rafoxanide — 7,5 mg na 1 kg c.c. + Thiabendazol — 44 mg na 1 kg c.c.), a trzecią grupę stanowiły zwierzęta kontrolne.

Skuteczność preparatów określano na podstawie koproskopii i sekcji. Kał do badań pobierano z *rectum* w 1, 3, 5 i 7 tygodniu po odrobaczeniu. Badaniem sekcijnym poddano 15 owiec, po 5 z każdej grupy, które to zwierzęta zabijano w piątym dniu po podaniu leku. Badano wątrobę, płuca i przewód pokarmowy. Wątrobę umieszczano w krystalizatorze z wodą, następnie przecinano większe przewody żółciowe, zwracając uwagę na obecność motylic oraz zmiany anatomopatologiczne. Z kolei całą wątrobę rozrywano na drobne części, wypłukiwano wodą, usuwano miąższ, a osad przeglądano w płytkach Petriego. Zawartość woreczków żółciowych sedimentowano i oglądano osad. Podobnie jak z wątrobą, postępowano z płucami. Przewód pokarmowy dzielono na poszczególne części anatomiczne; wyosobniony trawieniec, jelito cienkie i jelito grube przenoszono do odpowiednich pojemników, do których po rozcięciu wypłukiwano treść pokarmową. Błonę śluzową rozciągnęła partii przewodu pokarmowego oglądano w kierunku ewentualnych zmian chorobowych. Uzyskaną w ten sposób treść pokarmową sedimentowano parokrotnie, następnie osad wylewano w małych ilościach na płytki Petriego i dokładnie oglądano. Wybrane nicienie oznaczano i liczono.

Wyniki i omówienie

Badaniem koproskopowym, przeprowadzonym w tydzień po odrobaczeniu owiec, stwierdzono skuteczność Rafoxanide przeciwko *Fasciola hepatica* w 96%. Procent ten jednak uległ zwiększeniu w następnych badaniach wykonanych w 3, 5 i 7 tygodniu po leczeniu i ostatecznie wyniósł 99. Można to wytłumaczyć zaleganiem jaj motylicy wątrobowej w woreczku żółciowym po odrobaczeniu, co znalazło potwierdzenie w obrazie sekcijnym.

Podobne wyniki uzyskano przy stosowaniu Ranizole; w tydzień po odrobaczeniu stwierdzono jaja motylicy wątrobowej jedynie u 3 badanych owiec na 95 leczonych, natomiast w ostatnim badaniu (po 7 tyg.) jaj nie wykryto w ani jednym przypadku. Wyniki te są zgodne z cytowanym piśmiennictwem (1—3, 6, 8, 10—15).

Odnosnie skuteczności Rafoxanide przeciwko inwazji *Haemonchus contortus*, o czym donosi szereg autorów (4, 5, 7, 10), nie udało się jej stwierdzić ze względu na użycie do doświadczonych owiec zarażonych spontanicznie. Identyfikacja jaj nicieni z rodziny *Trichostrongylidae* z wyjątkiem jaj rodzaju *Nematodirus*, jest trudna i łatwo o pomyłki, dlatego można wyciągnąć fałszywe wnioski.

W przypadku natomiast podania Ranizole (grupa II), oprócz działania leku na motylicę wątrobową, co podano uprzednio, stwierdzono

wysokie działanie preparatu (zawartego w nim Thiabendazolu) na ekstensywność i intensywność nicieni żołądkowo-jelitowych z rodziny *Trichostrongylidae*, *Strongylidae* i *Ancylostomidae* — sięgającą 98%; podobne wyniki uzyskał Wertjuk (15).

Nie stwierdzono natomiast działania stosowanych leków na tasieńce, nicienie płucne oraz włosogłówki.

U zwierząt kontrolnych (grupa III) liczba jaj w kale nie uległa większym zmianom.

Obraz sekcyjny wątroby owiec obu grup (I i II) nie wykazał większych zmian anatomopatologicznych. Oprócz nieznacznego powiększenia przewodów żółciowych, czy też obecności śluzu (pozostałość po zmacerowanych pasożytach?) innych zmian nie notowano. Może to świadczyć o dużej inwazji motylicy wątrobowej u owiec użytych do doświadczania. Przy puszczeniu te potwierdzają sekcje owiec III grupy kontrolnej (nie leczonej), u których w wątrobach wykrywano przyrwy w liczbie od 6 do 14, a więc o intensywności inwazji nie powodującej w zasadzie większych zmian chorobowych narządu.

Intensywność inwazji poszczególnych nicieni u owiec kontrolnych była stosunkowo niewysoka: najwięcej notowano nicieni *Trichostrongylus sp.* — do 989 egzemplarzy (grupa III, owca nr 3), średnio liczba wszystkich nicieni rodziny *Trichostrongylidae* u 5 owiec grupy III wynosiła 652 pasożyty. Wydaje się, że okres przeprowadzonych badań (styczeń) miał tu decydujący wpływ na niedużą intensywność inwazji, bo jak wiadomo z badań Malczewskiego (1971), w okresie tym szereg larw nicieni rodziny *Trichostrongylidae* pochodzących z inwazji jesiennych znajduje się w fazie tkankowej, zahamowanych w rozwoju, tzw. „uspionych”. Badań w kierunku obecności tych larw nie prowadzono, ponieważ wg producenta stosowany w II grupie doświadczalnej preparat Ranizole nie działa na te postacie pasożyta.

Badaniami klinicznymi prowadzonymi przez 3 dni po odrobaczeniu nie stwierdzono żadnego działania ubocznego stosowanych preparatów.

Wnioski

1. Rafoxanide jest wysoce skutecznym preparatem przeciwko *Fasciola hepatica*, sięgającym przy dojrzałych postaciach pasożyta 99% skuteczności.

2. Ranizole wykazuje skuteczne działanie przeciw *Fasciola hepatica* oraz w wysokim procentowym (98) przeciwko nicieniom żołądkowo-jelitowym rekrutującym się z rodziny *Trichostrongylidae*, *Ancylostomidae* i *Strongylidae*.

Piśmiennictwo

1. Armour J., Corba J.: Vet. Rec. 87, 213, 1970.
2. Arru E., Delana S.: Atti Soc. ital. Sci. vet. 24, 552, 1970.
3. Campbell W. C., Ostlund D. A., Yakstis J. J.: Res. vet. Sci. 11, 99, 1970.
4. Campbell N. J., Hotson I. K.: Aust. vet. J. 47, 5, 1971.
5. Colglazier M. L., Kates K. C., Anzie F. D.: Proc. helminth Soc. Wash. 38, 203, 1971.

6. Chowaniec W.: Materiały XI Zjazdu PTP, Poznań, 1973.
7. Egerton J. R., Yakstis J. J., Campbell W. C.: Res. vet. Sci. 11, 382, 1970.
8. Knapp S. E., Presidente P. J. A.: Am. J. vet. Res. 32, 1289, 1971.
9. Malczewski A.: Acta parasit. pol. 18, 243, 1970.
10. Roncalli R., Fernandez J. F., Anjos A. B.: Revta Med. vet. S. Paulo 6, 293, 1971.
11. Ross D. B.: Vet. Rec. 87, 110, 1970.
12. Sniijders A. J., Horak I. G., Louw J. P.: J. S. Afr. vet. med. Ass. 42, 253, 1971.
13. Sniijders A. J., Louw J. P., Serrano F. M. H.: J. S. Afr. vet. med. Ass. 42, 249, 1971.
14. Sutherland I. H., Batty A. F.: Vet. Rec. 89, 603, 1971.
15. Wertejuk M.: Materiały XI Zjazdu PTP, Poznań, 1973.

Adres autora: doc. dr hab. Leszek Grzywiński, 53-123 Wrocław, ul. Jaworowa 30a/8.

Гживиньски Л., Мартынович Т. — Новые препараты против фасциолеза Rafoxanide и Ranizole.

Исследования провели у 300 овец спонтанически зараженных в 100% паразитами *Fasciola hepatica* у желудочнокишечными нематодами. Первой группе овец ввели перорально препарат Rafoxanide MK 990 Merck Sharp and Dohme в дозе 7,5 мг/кг живого веса, а второй — Ranizole (Rafoxanide 7,5 мг/кг + Thiabendazol 44 мг/кг). Третья группа осталась контрольной. Эффективность препарата определяли на основании копроскопии и секции. Кал для исследований брали на 1, 3, 5 и 7 неделе после дегельминтизации. На пятый день после дегельминтизации 5 овец из каждой группы подвергли секции. Установили, что Rafoxanide является высоко-

коэффициентным препаратом против *Fasciola hepatica* 99% эффективности для зрелых форм паразита). Ranizole действует кроме того также хорошо (93%) на нематоды из семейств Trichostrongylidae, Ancylostomidae и Strongylidae.

Grzywiński L., Martynowicz T. — Rafoxanide and Ranizole — the new preparations against fascioliasis of sheep.

The examinations have been carried out on 300 sheep infected naturally with *Fasciola hepatica* and gastro-intestinal roundworms in 100%. The animals were divided into three groups each containing 100 sheep. One group of the animals were given orally by means of a feeder Rafoxanide MK 990 (produced by Merck and Dohme) at the dose of 7.5 mg/kg of body weight, the second group Ranizole (Rafoxanide — 7.5 mg/kg of body weight plus Thiabendazol — 44 mg/kg), and the third one served as a control. The efficacy of the drug was determined on the strength of coproscopic and necropsy examinations. The stools were taken in 1, 3, 5 and 7 week after dehelminthiation. Fifteen sheep were examined at necropsy, i. e. five animals from each group in 5th day after the drug application. It was found that Rafoxanide is a highly effective drug against *F. hepatica*; its efficacy in case of mature forms reached up to 99%. Ranizole was additionally also effective against gastro-intestinal roundworms of the family of Trichostrongylidae, Ancylostomidae and Strongylidae.

ZDZISŁAW SYNOWIEDZKI, CZESŁAW MARAŃSKI

Preparat Gzavon oleisty i jego skuteczność przeciw larwom gza bydłowego (*Hypoderma* sp.)

Z Zakładu Technologii i Kontroli Leków
Instytutu Weterynarii w Puławach

Z Zakładu Parazytologii PAN w Warszawie

W wielu krajach stosuje się obecnie do zniszczenia gza bydłowego — a w konsekwencji do zmniejszenia szkód gospodarskich, spowodowanych przez wędrujące i podskórne jego larwy — preparaty zawierające syntetyczne związki fosforoorganiczne.

Obszerne są dane w literaturze naukowej i patentowej o skuteczności działania insektycydów fosforoorganicznych a w szczególności 0,0 dwumetylo 2,2,2 trójchloro 1-hydroksyetylofosfonianu (1—12), który z początku pod nazwą Bayer L 13/59 a później jako Neguvon, Chlorfos, Trichlorfos, Foschlor i innymi pojął się w obrocie handlowym. Wprowadza się go do ustroju w postaci wodnych roztworów przeznaczonych do wcierania w grzbiet zwierzęcia lub jako roztwory do wstrzykiwań względnie do podawania doustnego.

W Polsce od kilku lat stosuje się przeciw gzom bydłowym preparat Neguvon jako 2 i 4% wodny roztwór do polewania i wcierania w skórę grzbietu zwierzęcia w okresie jesiennym i wiosenno-letnim. Dawkowanie zależy od wagi zwierzęcia wynosiło w okresie wiosenno-

letnim od 6 do 10 g a w okresie jesiennym od 12 do 20 g Neguvonu.

Celem niniejszych badań, pobudzonych trwającą akcją zwalczania gzawicy (Rozporządzenie Ministra Rolnictwa z dn. 28.IX.70 r.) oraz zlecenia Gorzowskich Zakładów Przemysłu Bioweterynaryjnego Biowet, było opracowanie metody sporządzania oleistego preparatu weterynaryjnego do stosowania zewnętrznego w oparciu o 0,0 dwumetylo 2,2,2 trójchloro 1-hydroksyetylofosfonianu i przeprowadzenia kilku serii badań parazytologiczno-klinicznych nad skutecznością, ewentualnie toksycznością sporządzonego preparatu.

Materiał i metody

Do badań technologicznych użyto Neguvon kryst. z importu oraz 0,0 dwumetylo 2,2,2 trójchloro 1-hydroksyetylofosfonian produkcji krajowej wg PN-69/C-84144, alkohol izopropylowy wg FP IV, addukty tlenku i alkilofenolu (Alfenol) (8) wg ZN-65/MPCh/OE-3136, olej rycynowy i rzepakowy.

Badanie parazytologiczno-kliniczne dotyczyło stada 578 sztuk bydła hodowanego w PGR, z czego w miesiącu maju 1971 r. 245 sztuk posiadało larwy gza pod skórą, co stanowi 54,5% pogłowia.