

# Antihelmintiká – terapia, rezistencia parazitov prežúvavcov, alternatívy a možnosti riešenia

Prof. MVDr. Marián Várady, DrSc.  
Parazitologický ústav SAV, v.v.i.



<https://pau.saske.sk/staff-list/varady/>



Ochrana biodiverzity a antiparazitiká 26.11. 2024

# Dnešná agenda

- 01 ANTIPARAZITÁRNA TERAPIA U MALÝCH PREŽÚVAVCOV
- 02 REZISTENCIA NA ANTIHELMINTIKÁ
- 03 PREDCHÁDZANIE VZNIKU REZISTENCIE
- 04 ALTERNATÍVY A MOŽNOSTI RIEŠENIA



# 1 ANTIPARAZITÁRNA TERAPIA U MALÝCH PREŽÚVAVCOV

# ANTIPARAZITÁRNA TERAPIA U MALÝCH PREŽŮVAVCOV

## Antihelmintiká

---

- Anthelmintics are drugs that are used to treat infections with parasitic worms
- flat worms, e.g., flukes and tapeworms and round worms, i.e., nematodes
- The World Health Organization estimates that a staggering 2 billion people harbor parasitic worm infections (<http://www.who.int/worm-control/statistics/>).
- Parasitic worms also infect livestock and crops, affecting food production with a resultant economic impact (domestic pets)

# ANTIPARAZITÁRNA TERAPIA U MALÝCH PREŽŮVAVCOV

## Antihelmintiká

---

- drugs available for human treatment were first developed as veterinary medicines
- WHY?
- nations which suffer most from tropical parasitological diseases have little money to invest in drug discovery or therapy

# ANTIPARAZITÁRNA TERAPIA U MALÝCH PREŽŮVAVCOV

## **Triedy antihelmintík**

---

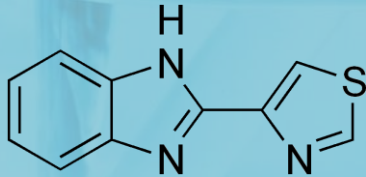
- anthelmintics are separated into classes on the basis of similar chemical structure and mode of action
- narrow spectrum, broad spectrum
- in veterinary medicine 3 classes of broad spectrum anthelmintics have been used for more than 50 years

# ANTIPARAZITÁRNA TERAPIA U MALÝCH PREŽŮVAVCOV

## Triedy antihelmintík - benzimidazoly

---

- The first drug within this class, thiabendazole, was discovered in 1961
- Subsequently a number of further benzimidazoles were introduced as broad spectrum anthelmintics
- Their anthelmintic efficacy is due to their ability to compromise the cytoskeleton through a selective interaction with  $\beta$ -tubulin



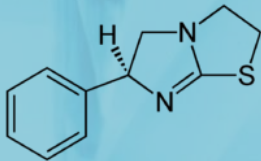
Thiabendazole

# ANTIPARAZITÁRNA TERAPIA U MALÝCH PREŽŮVAVCOV

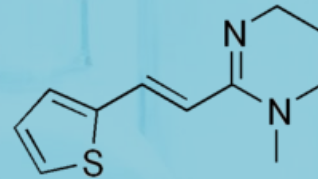
## Triedy antihelmintík - tetrahydropirimidíny

---

- nicotinic receptor agonists
- elicit spastic muscle paralysis due to prolonged activation of the excitatory nicotinic acetylcholine (nACh) receptors on body wall muscle
- Levamisole (1966) anthelmintic and immunomodulator
- Pyrantel (pamoate/citrate/embonate)



Levamisole



Pyrantel

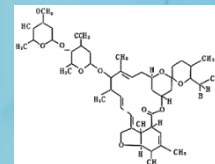


# ANTIPARAZITÁRNA TERAPIA U MALÝCH PREŽÚVAVCOV

## Triedy antihelmintík – makrocyclické laktóny a avermektíny a milbemicíny

- products, or chemical derivatives thereof, of soil microorganisms belonging to the genus *Streptomyces*
- the avermectins in commercial use are ivermectin, abamectin, doramectin, eprinomectin, and selamectin.
- commercially available milbemycins are milbemycin oxime and moxidectin
- ivermectin: introduced in 1983
- paralysis of nematode pharyngeal and body wall musculature due to high affinity for nematode glutamate-gated chloride channels (GluCl)

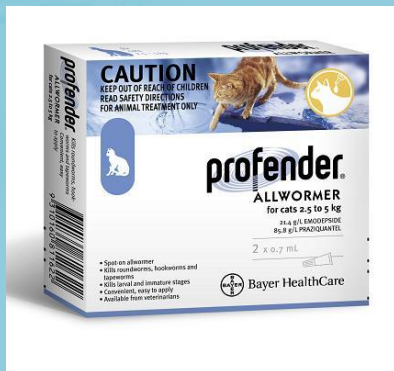
Ivermektín



# ANTIPARAZITÁRNA TERAPIA U MALÝCH PREŽŮVAVCOV

## Nové triedy antihelmintík

- Cyclopeptide - emodepside (pets)
- amino-acetonitrile derivate (AAD) class of anthelmintics: monepantel



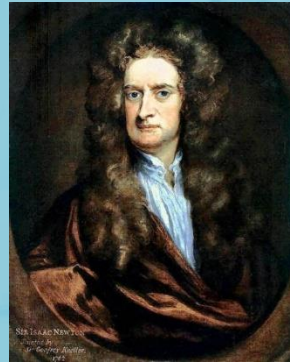
A close-up, profile view of a female scientist in a laboratory. She is wearing a white lab coat, a blue surgical mask, and clear safety glasses with blue frames. Her hair is blonde and pulled back. She is holding a thin, white, flexible tube or pipette tip with her gloved hand. The background is a blurred laboratory setting with various pieces of equipment and a blue-tinted lighting scheme.

## 2 REZISTENCIA NA ANTIHELMINTIKÁ

# REZISTENCIA NA ANTIHELMINTIKÁ

## ISAAC NEWTON

1643-1727



### ZÁKON AKCIE A REAKCIE

Ak pôsobí jedno teleso na druhé silou (akcia), pôsobí tiež druhé teleso na prvé silou (reakcia), ktorá je rovnako veľká a opačného smeru.

# REZISTENCIA NA ANTIHELMINTIKÁ

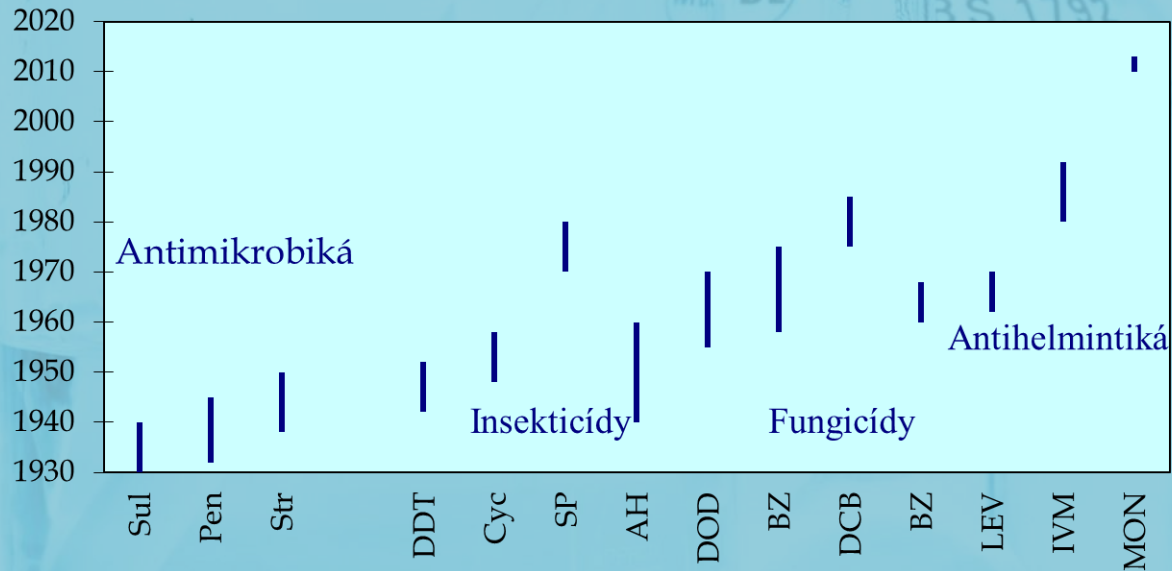
## AKCIA A REAKCIA

- Akcia (terapia liečivom)
- Reakcia (vznik odolnosti – rezistencie)



# REZISTENCIA NA ANTIHELMINTIKÁ

Vývoj rezistencie voči liečivám



# Situácia na Slovensku



1992-1993 BZ 7%

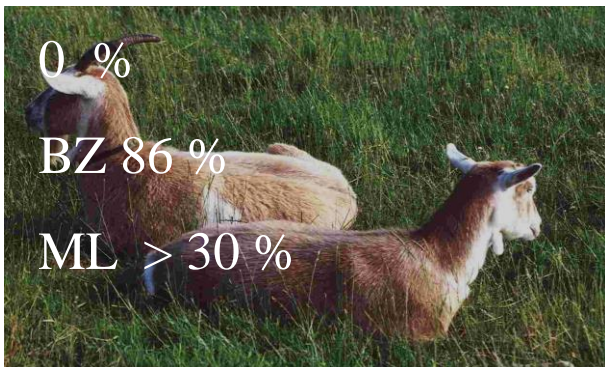
2003-2004 BZ 9%

2011-2012 (BZ, ML) 10%, 10%

1992-1993

2014-2016

2023-2024



1998-2000

# RESISTANCE TO ANTIHELMINTICS

## „FUTURE“



International Journal for Parasitology:  
Drugs and Drug Resistance  
Volume 24, April 2024, 100527



## Revisiting anthelmintic resistance in sheep flocks from São Paulo State, Brazil

Cesar C. Bassetto <sup>a1</sup> ✉, Ana Cláudia A. Albuquerque <sup>b</sup>, José Gabriel G. Lins <sup>c</sup>,  
Naiara M. Marinho-Silva <sup>c</sup>, Marianna L.E. Chocobar <sup>c</sup>, Hornblenda J.S. Bello <sup>a</sup>,  
Mateus O. Mena <sup>c</sup>, Simone C.M. Niciura <sup>a</sup>, Alessandro F.T. Amarante <sup>d</sup>,  
Ana Carolina S. Chagas <sup>a</sup>

prevalent nematode from faecal cultures. The mean efficacy of albendazole was 40%. Only in two farms, levamisole presented a relatively high percentage of reduction in the FECRT about 90%, while ivermectin and moxidectin presented the worst mean efficacy of 34% and 21% among all farms, respectively. Like other anthelmintics, closantel demonstrated low efficacy (63%) across all farms evaluated. Monepantel presented an overall mean efficacy of 79%, but it was the only anthelmintic that presented efficacy  $\geq 95\%$ , in five farms. The results revealed that gastrointestinal





### 3 PREDCHÁDZANIE VZNIKU REZISTENCIE

# PREDCHÁDZANIE VZNIKU REZISTENCIE

- správne dávkovanie
- odporúčaná terapeutická dávka
- odstránenie aj heterozygotnej populácie červov
- lepšie mierne predávkovať ako podať subterapeutickú dávku
- váženie (nie odhad), alebo podľa najťažšieho zvieratá v skupine

# PREDCHÁDZANIE VZNIKU REZISTENCIE

- frekvencia podávania antihelmintika
- priamy vzťah medzi frekvenciou podávania liečív a vznikom rezistencie (9 generácií)
- frekvencia 2-3x počas roka
- správy z krajín s častou rezistenciou (5 - 15x/rok)

# PREDCHÁDZANIE VZNIKU REZISTENCIE

- striedanie používaných antihelmintík
- kontinuálne podávanie jedného typu antihelmintika umožňuje postupnú selekciu rezistentných jedincov v populácii
- striedanie antihelmintík s rôznym mechanizmom účinku (BZ/LEV/IVM)
- pomalá rotácia/rýchla rotácia (zmena v priebehu roka)

# PREDCHÁDZANIE VZNIKU REZISTENCIE

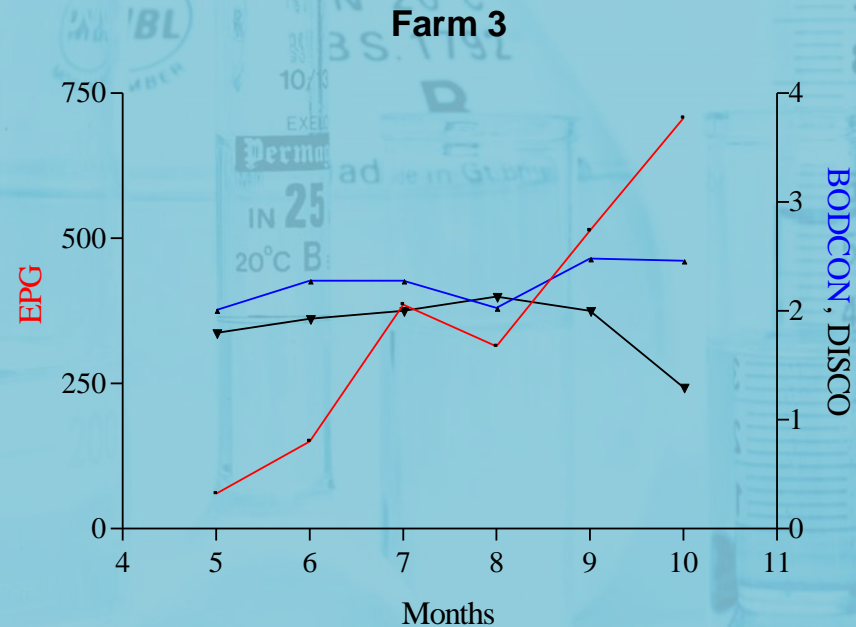
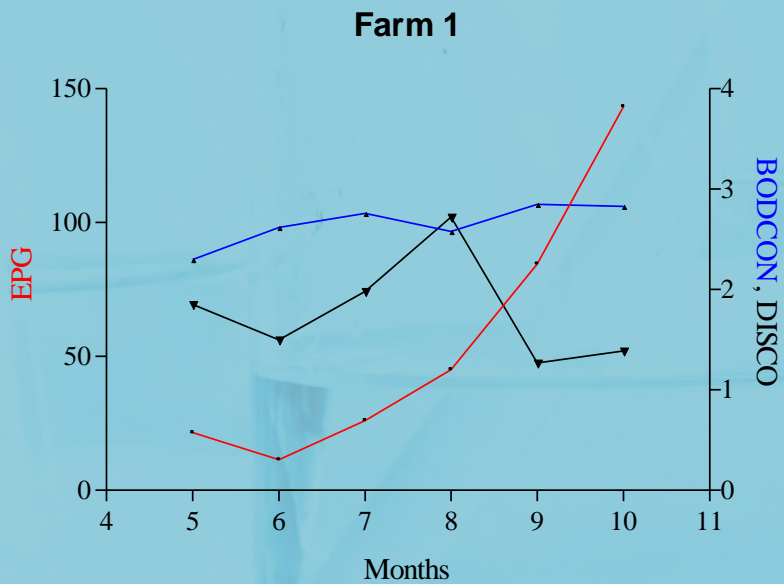
- vhodné chovateľské a pastevné metódy
- striedanie pasienkov
- nižšia intenzita chovu
- výživa
- košarovanie
- striedanie rôznych zvierat na pasienku HD/ovce
- oddelený chov oviec a kôz

# PREDCHÁDZANIE VZNIKU REZISTENCIE

- Intenzifikácia chovu (počet/koncentrácia zvierat na pasienku (ha)
- veľkosť pasienkov
- ohradené/nehrazené
- zmena pasienkov počas pastevej sezóny
- parazitostatus zvierat - množstvo infekčných lariev na pasienku - reinfekcia - selekčný tlak antihelmintika



# PREDCHÁDZANIE VZNIKU REZISTENCIE



# PREDCHÁDZANIE VZNIKU REZISTENCIE

- opatrenia pri presunoch zvierat
- presuny v rámci republiky
- dovoz zvierat zo zahraničia (Nový Zéland)
- karanténa
- zvieratá musia byť účinne odčervené





# PREDCHÁDZANIE VZNIKU REZISTENCIE

- Pravidelné vyšetrenie na prítomnosť rezistentných kmeňov
- in vivo (test redukcie počtu vajíčok v truse)
- in vitro (špecializované pracoviská)
- výber vhodného antihelmintika
- neúčinné antihelmintikum → neefektívna investícia



## 4 ALTERNATÍVY A MOŽNOSTI RIEŠENIA

# ALTERNATÍVY A MOŽNOSTI RIEŠENIA

- Použiť liečivo s iným mechanizmom účinku
- BZ rezistencia → použiť ivermektín
- pri nedodržaní pravidiel je účinok len dočasný a rezistencia sa vyvinie aj na nové liečivo
- použitie úzkospektrálneho antihelmintika
- rafoxanid, klosantel - niesú registrované pre použitie na našom trhu
- účinok dočasný

# ALTERNATÍVY A MOŽNOSTI RIEŠENIA

- použitie dvoch (troch) liečív s odlišným mechanizmom účinku
- BZ a Levamizol/Tetramizol a IVM
- Triton (Merial)
- vhodné pri prítomnosti multirezistentných kmeňoch parazitov
- riešia situáciu len dočasne

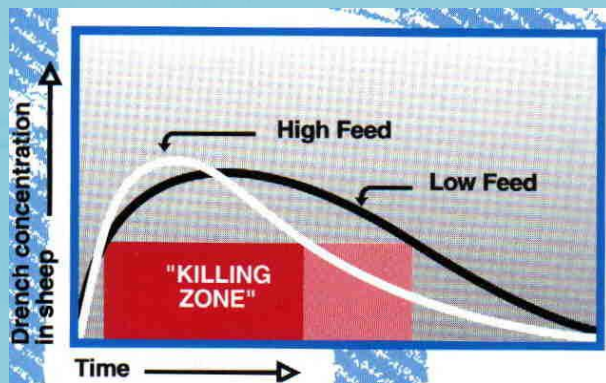


# ALTERNATÍVY A MOŽNOSTI RIEŠENIA

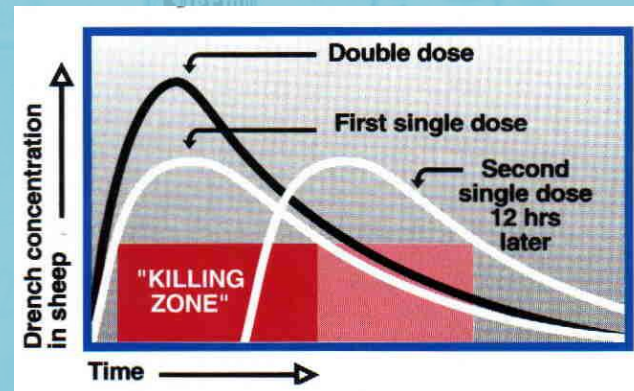
- Použitie nových liečív s odlišným mechanizmom účinku
- ivermektín zavedený do praxe v prvej polovici 80-tych rokov
- viac ako 20 rokov nebolo na trhu antihelmintikum s novým mechanizmom účinku
- Bayer – r. 2006 emodepsid (psy, mačky)
- Novartis r. 2010: monepantel - Zolvyx

# ALTERNATÍVY A MOŽNOSTI RIEŠENIA

- Zlepšiť účinnosť prostredníctvom vyššej dostupnosti liečiva v organizme
- ovplyvnenie farmakokinetiky liečiva v hostiteľovi



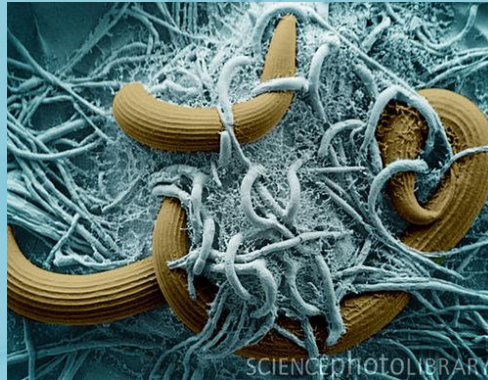
Úprava kŕmnych dávok



Rozdelenie liečebných dávok

# ALTERNATÍVY A MOŽNOSTI RIEŠENIA

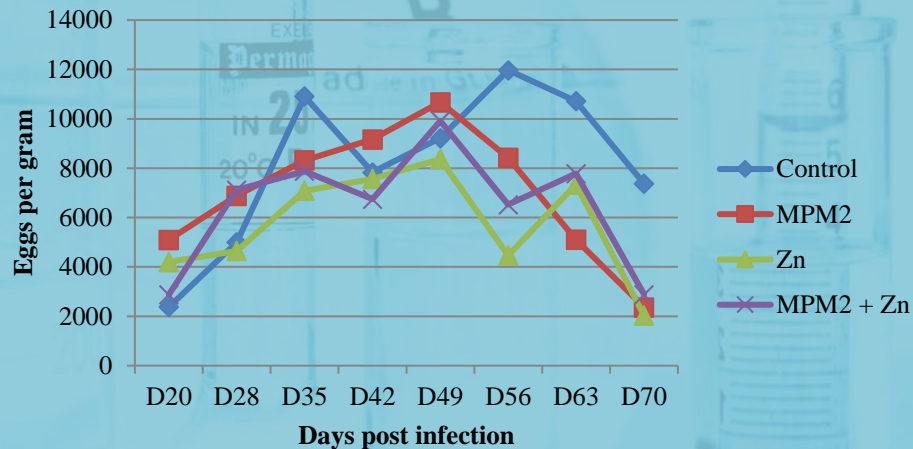
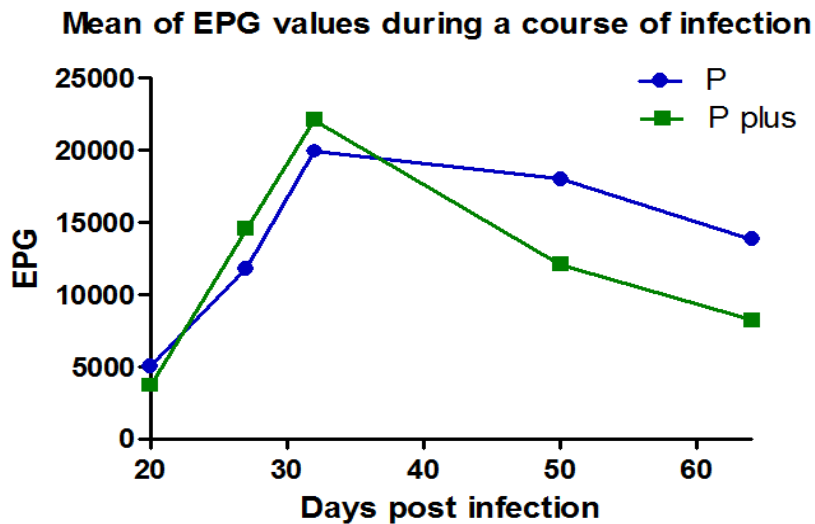
- Nechemoterapeutická kontrola parazitov
- použitie húb (fungi), ktorých mycélium dokáže znížiť koncentráciu infekčných lariev na pastve



- použitie prírodných látok obsahujúcich taníny s antihelmintickým účinkom
- Suplementácia proteínmi
- Suplementácia stopovými prvkami (Zn, Se, Cu)

# ALTERNATÍVY A MOŽNOSTI RIEŠENIA

použitie prírodných látok (zmes rastlín s liečivými účinkami) na infekciu parazitom *H. contortus* u jahniat



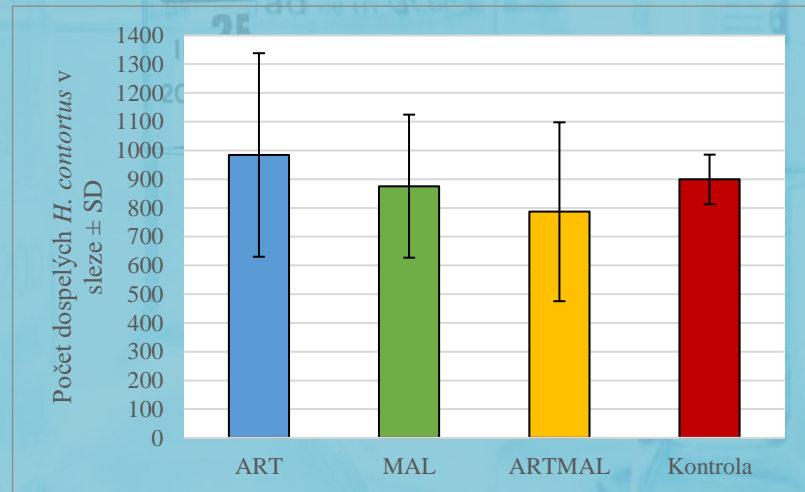
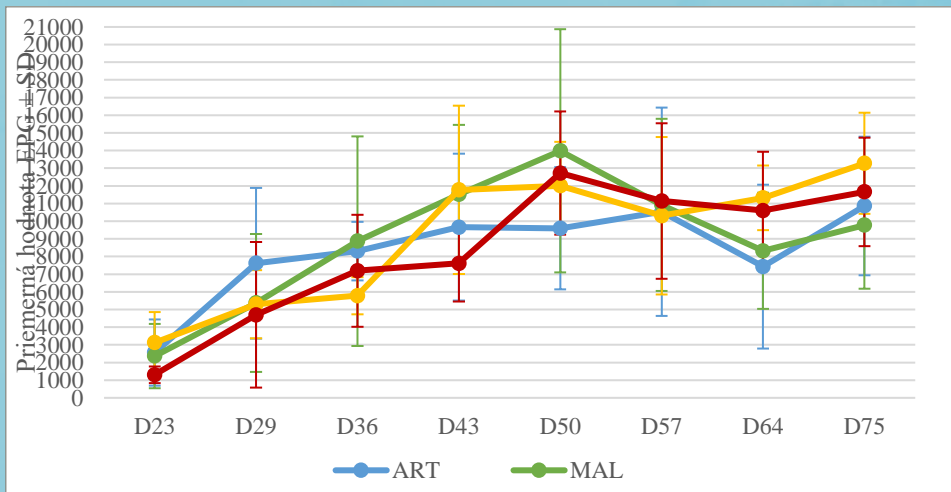


# ALTERNATÍVY A MOŽNOSTI RIEŠENIA

## Slez lesný a palina pravá

Redukcia produkcie vajčiek na D75 v skupine ART 6,81 % (v D64 29,92 %), v skupine MAL 16,12 % (v D64 21,50 %), ARTMAL vyššie hodnoty ako v kontrolnej skupine

Redukcia celkového počtu adultov v sleze iba v skupine ARTMAL 12,46 % ( $p > 0,05$ )

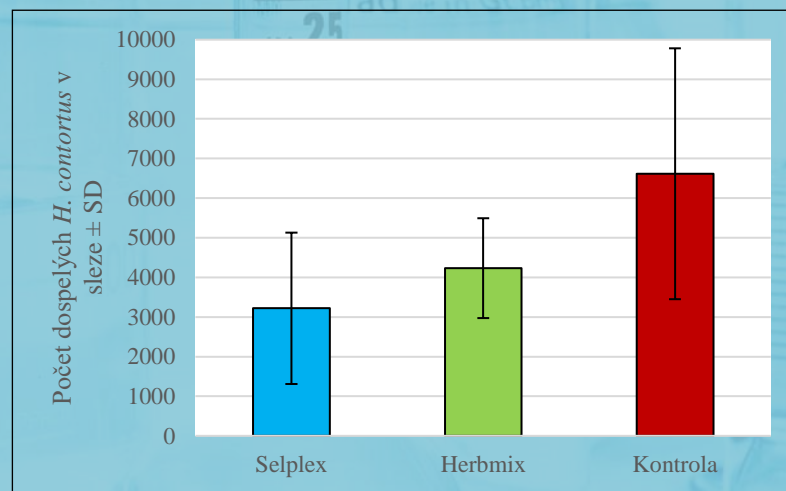
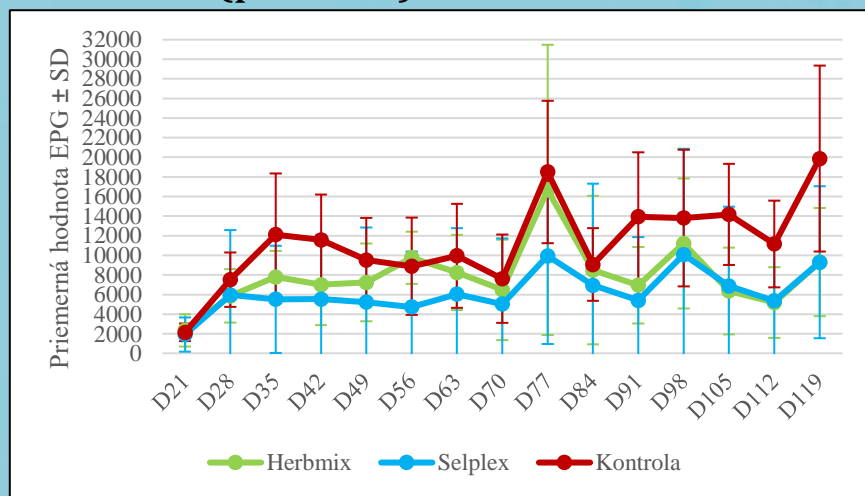


# ALTERNATÍVY A MOŽNOSTI RIEŠENIA

## Herbmix a Selplex

Redukcia produkcie vajíčok na D119 v skupine Selplex 53,23 % ( $p > 0,05$ ) a v skupine Herbmix 53,15 % ( $p < 0,05$ )

Redukcia celkového počtu adultov v sleze v skupine Selplex 51,31 % a v skupine Herbmix o 36,04 % ( $p > 0,05$ )

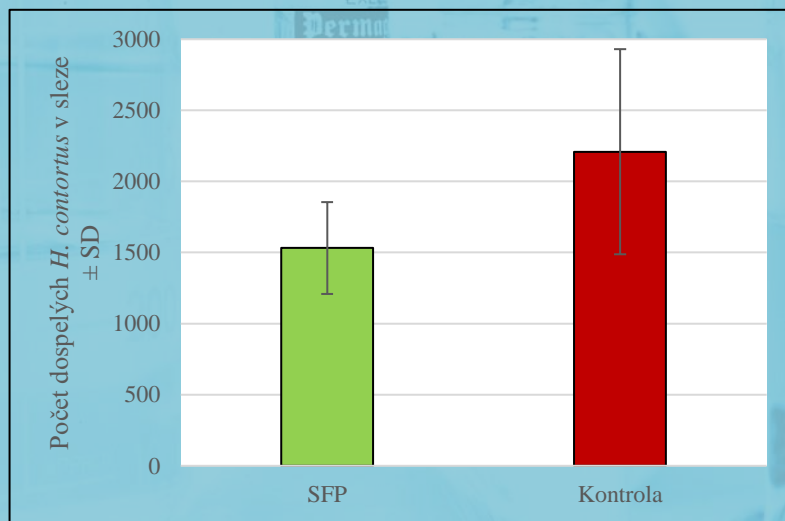
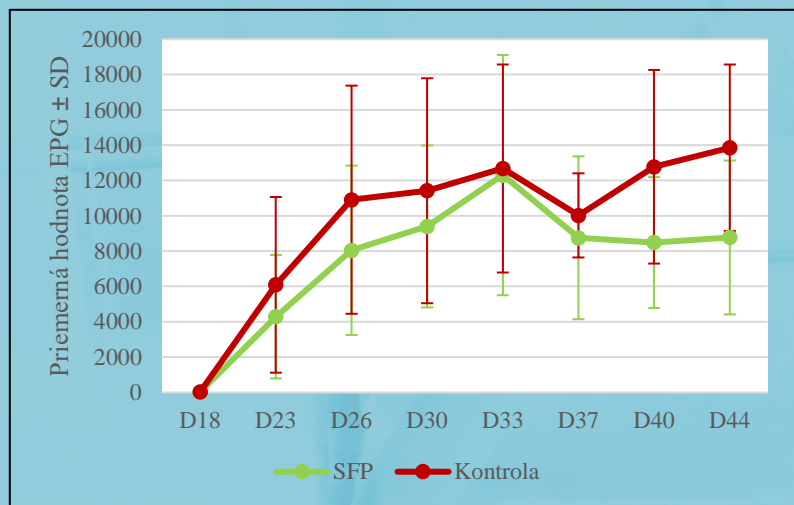


# ALTERNATÍVY A MOŽNOSTI RIEŠENIA

## Vičenec vikolistý (SFP)

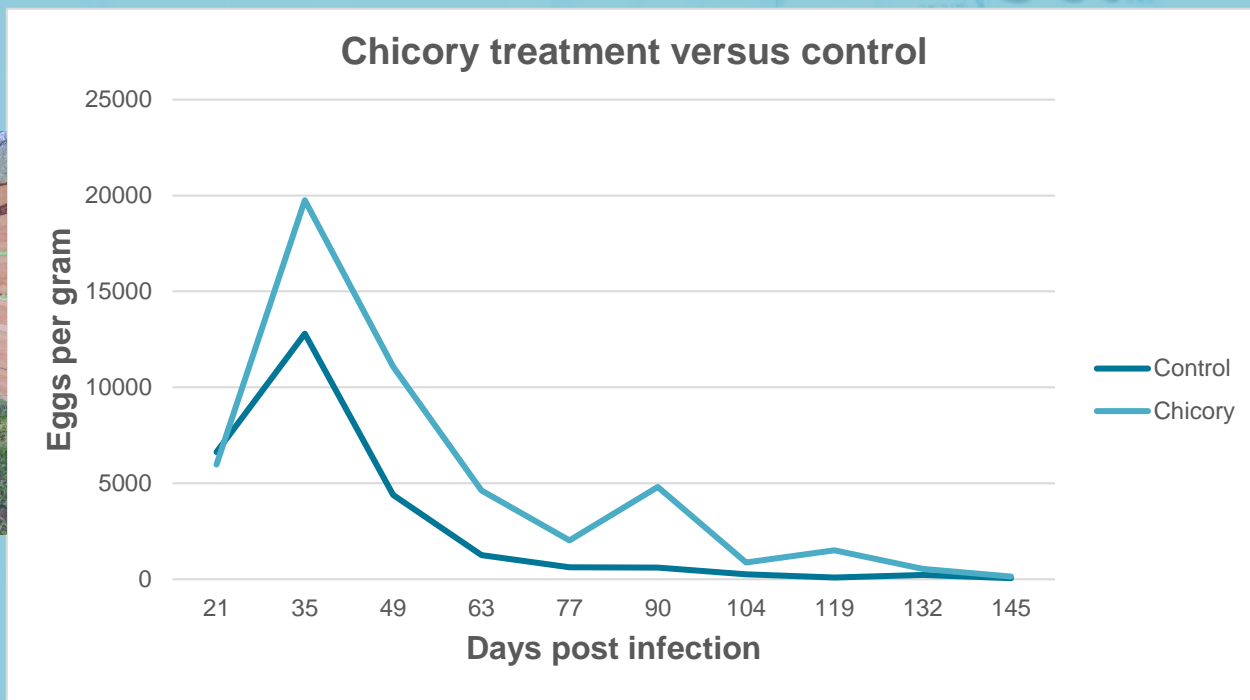
Signifikantná redukcia produkcie vajíčok 36,7 % na D44 ( $p < 0,05$ )

Signifikantná redukcia celkového počtu adultov v sleze 30,6% ( $p < 0,05$ )



# ALTERNATÍVY A MOŽNOSTI RIEŠENIA

## Čakanka (*Cichorium intybus*) versus kontrola (2023)



# ALTERNATÍVY A MOŽNOSTI RIEŠENIA

## Čakanka versus zinok (nano) versus kontrola (2024)





Ďakujem Vám za pozornosť



INSTITUTE OF  
PARASITOLOGY SAS  
KOŠICE