

Clinical pharmacology
of anthelmintics in the
small animal medicine

Literature review

Z. Karancsi
Á. Jerzsele
E. Szénási
K. Kiss

1. Állatorvostudományi Egyetem,
Gyógyszertani és Méregtani Tanszék
H-1078 Budapest, István utca 2.

*e-mail: karancsi.zita@univet.hu

2. Csömöri Állatorvosi Rendelő
H-2141 Csömör, Árpád utca 25.

3. Újdiósgyőri
Állategészségügyi Központ
H-3532 Miskolc, Győri kapu 115.

Féregellenes szerek klinikai farmakológiája társállatokban

Irodalmi összefoglaló

Karancsi Zita*¹, Jerzsele Ákos¹, Szénási Enikő², Kiss Kornél³

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők áttekintő ismeretet adnak a kisállatpraxisban használt féregellenes hatóanyagcsoportokról (benzimidazolak, imidazotiazolak, tetrahidropirimidinek, izokinolinok, makrociklikus laktonok, oktadepszipeptidek és arzénvegyületek), és az ezekre jellemző parazitaellenes spektrumról. Kitérnek az egyes vegyületcsoportok farmakokinetikai és farmakodinámiai tulajdonságaira, ismertetik a társállatokban lehetséges mellékhatásokat. Bemutatják a jelenleg javasolt megelőző és gyógyító protokollokat, végezetül külön ismertetik a szívférgesség kezelésére javasolt eljárásokat.

SUMMARY

The anthelmintic treatment of companion animals is a recurrent, everyday topic in small animal practice, either it is prevention of infestation or treatment. The public health issues of the parasitic infestation and the owners' demand require up-to-date knowledge from the veterinarian in aspects of both preventive and therapeutic treatments. The authors present the recommended usage of anthelmintic agents in the small animal practice, based on the current literature. Avoiding the zoonotic infestations, the practitioners must inform owners, and use the most appropriate drug for prevention and treatment. The authors give an overview of the different anthelmintic groups, including benzimidazoles, tetrahydropyrimidines, imidazothiazoles, isoquinolines, macrolides, octadepsipeptides and organic arsenic compounds. They briefly describe the mode of action, the anthelmintic spectrum, the appropriate dose, administration routes and the side effects of the drug groups. The authors detail the accepted anthelmintic guidelines in small animals. Furthermore, provide a treatment protocol in *Dirofilaria immitis* infestation, which has an increasing significance in Hungary.

KISÁLLAT

A társállatok parazitaellenes kezelése – legyen szó megelőzésről vagy kezelésről – a mindennapi állatorvosi tevékenység szerves része, annál is inkább, mert a legújabb ajánlások a társállatok élethosszig tartó, az állat korát, szaporodási helyzetét, egészségügyi állapotát, az utazási, etetési szokásokat és az adott állat környezeti körülményeit figyelembe vevő kezelést javasolnak (43). Az ajánlásoknak való megfelelés, ill. a parazitózisok közegészségügyi vonatkozásainak figyelembevétele megköveteli az állatorvos naprakész ismereteit, mind a megelőző, mind a terápiás elvek alkalmazásában. Jelen cikk a féregellenes szerekkel kapcsolatos tudnivalókat foglalja össze.

A társállatok parazitaellenes kezelése a mindennapi állatorvosi tevékenység szerves része

Társállatokban leginkább galand- és fonálféreg-ellenes szereket használnak

Az alkalmazott féregellenes szerek társállatokban főként a galandféreg (Cestoda), valamint a fonálféreg (Nematoda) ellen kifejlesztett hatóanyagok (1. táblázat). A galandféreg közegészségügyi szempontból is jelentősek (15), külön kiemelve az *Echinococcus*-fajokat, amelyek harmadik stádiumú lárvái az emberknél akár halálos kimenetelű lárvális cisztodózist idézhetnek elő. Szintén a galandféreg közé tartozó *Dipylidium*-fajoknak az ember a végleges gazdája is, így megtelepedhetnek immungyenge betegeken vagy gyermekeken (34, 37). A fonálféreg közül is számos parazita képes az embert megfertőzni (pl. orsóféreg, kampósféreg).

1. TÁBLÁZAT. Összefoglaló táblázat az egyes hatóanyagok féregellenes spektrumáról
„x” – egymást követő napokon történő kezelések száma a terápia alatt

TABLE 1. Summary chart of the spectrum of anthelmintic drugs
„x” – number of consecutive administrations during the therapy

	Fonálféreg		Galandféreg		
	<i>Toxocara, Toxascaris, Uncinaria, Ancylostoma</i>	<i>Trichuris vulpis</i>	<i>Taenia</i> spp.	<i>Echinococcus</i> spp.	<i>Dipylidium caninum</i>
Ivermektin	+	-	-	-	-
Moxidektin	+	+	-	-	-
Szelamektin	+	-	-	-	-
Milbemicin	+	+ (3x)	-	-	-
Emodepszid	+	+	-	-	-
Levamisol	+	+	-	-	-
Pirantel	+	-	-	-	-
Prazikvantel	-	-	+	+	+
Oxibendazol	+ (1-3x)	-	-	-	-
Fenbendazol	+ (1-3x)	+ (3x)	+ (3x)	-	-
Flubendazol	+ (1-3x)	+ (3x)	+ (3x)	-	-

A modern féregellenes szerek, az előírásaiknak megfelelően, biztonságosan alkalmazhatók

A modern féregellenes szerek, az előírásaiknak megfelelően, biztonságosan alkalmazhatók. Egy féregellenes szer hatékonyságát a benne található hatóanyag hatásmechanizmusa és farmakokinetikája, valamint a gazdaállat egészségi állapota, ill. az adott parazita életmódja határozza meg. Napjainkban sokféle hatékony és különféle hatásmechanizmusú féregellenes szer érhető el, azonban ezek az anyagok pontos, felelősségteljes használatot igényelnek. Az alul- és túladagolás kerülendő, hiszen a kis adag nem éri el a kívánt hatást, és a rezisztencia kialakulásának esélyét növeli, míg a túladagolás toxikus hatásokat, mérgezéseket eredményezhet. Az újabb, biztonságosabb szerek elterjedésével napjainkban ez utóbbi eset egyre ritkább.

BENZIMIDAZOLOK

A benzimidazolok elsősorban a mikrotubulusok polimerizációjának gátlását okozzák, de egyéb, a férgekre specifikus biokémiai folyamatokat is elnyomnak, így az e szerekkel kezelt állatokban a férgek a sejtosztódás zavara és az energiatermelő folyamatok károsodása miatt pusztulnak el (20). Mivel a folyamat időigényes, fontos, hogy a hatóanyag megfelelő ideig maradjon a kezelt állat bélcsatornájában. A benzimidazolok széles terápiás sávval rendelkeznek, hiszen a paraziták tubulinjaihoz 100–400-szor jobban kötődnek, mint az emlősökéihez; másrészt az emlősök mikrotubulus polimerizációja jóval gyorsabb, mint a parazitáké (12). Lehetséges mellékhatások csak tartós túladagolás esetén jelentkeznek; ilyenkor hányás, hasmenés, vagy intenzív szőrhullás figyelhető meg, súlyos esetben májkárosodás is kimutatható. Az albendazol esetében a csontvelő károsodása is megfigyelhető, amely anaemia, leukopaenia formájában mutatkozik (35). Ez a hatóanyag társállatok kezelésére nem javasolt.

A benzimidazolok többsége kiváló fonálféreg-ellenes hatékony-ságú a bélcsatornában élő, kifejlett alakok esetében

A benzimidazolok többsége a használati útmutató szerinti időtartamban való alkalmazás esetén kiváló fonálféreg-ellenes hatékony-ságú a bélcsatornában élő kifejlett alakok esetében, továbbá hatékony bizonyos galandféregek (*Taenia* spp.) ellen is. A kisállatpraxisban használatos benzimidazolok kizárólag szájon át alkalmazandó hatékony készítmények, amelyek tabletták, paszták, szuszpenziók formájában érhetőek el. A benzimidazolok rosszul szívódnak fel szájon át történő alkalmazást követően, ellenben a lipidek elősegítik felszívódásukat (24). Mivel kiürülésük gyors, a teljes hatás kialakulásához, húsevőkben fenbendazol esetében három egymást követő napon, flubendazol esetében két vagy három, míg mebendazol esetében öt napon át szükséges ezeket a szereket alkalmazni, ellentétben a hosszabb bélcsatornával rendelkező növényevőkkel, ahol egyszeri adagolás általában elegendő. Kivételt képeznek ez alól a kombinációs készítmények (pl. pirantellel), amelyeknél a szinergista hatás miatt elegendő – a kezelendő állat életmódja alapján elvégzett egyedi rizikóbecslés szerinti gyakorisággal – az állat megfelelő időszakonként történő egyszeri kezelése (25).

Echinococcus-fajok ellen a kisállatorvoslásban engedélyezett benzimidazolok nem kellően hatékonyak

Az állatorvoslásban leggyakrabban használt benzimidazolok a mebendazol, az oxibendazol, a fenbendazol és előanyaga (inaktív formája) a febantel, továbbá a flubendazol, az albendazol és a tiabendazol. Az oxibendazol spektruma csak a fonálféregre terjed ki, míg a mebendazol a flubendazol, a fenbendazol, ill. a febantel a fonálféreg mellett a *Taenia*-galandféreg ellen is hatásosak. Az *Echinococcus*-fajok ellen a kisállatorvoslásban engedélyezett benzimidazolok nem kellően hatékonyak, ezért célzott galandféreg-ellenes kezelés, ill. rutin féregtelenítés során azok prazikvantellel való kombinációját kell alkalmazni. A tiabendazol gomba- és atkaellenes hatása is kiemelendő (7), így hazánkban helyileg, fülcsepp formájában alkalmazzák.

A fenbendazol és febantel spektruma széles, fonál- és *Taenia*-galandféreg ellen is hatékony, három egymást követő napon alkalmazva (*Toxocara canis*, *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala*, *Toxascaris leonina*, *Trichuris vulpis*,

Taenia spp., *Oslerus osleri* – ez utóbbi ellen 7 napig kell alkalmazni) 50 mg/ttkg szájon át adott adagban, naponta egyszer. Az ESCCAP (*European Scientific Counsel Companion Animal Parasites*) ajánlása alapján a fenbendazolt vemhes állatokban a megszülető kölykök *Toxocara canis* okozta fertőzöttségének csökkentésére a vemhesség negyvenedik napjától 25–50 mg/ttkg adagban kell alkalmazni, az ellés utáni második hétig naponta, majd a későbbiekben a kölyökkutyákat hasonló dózisban kéthetente kell kezelni a szoptató anyaállattal együtt (9, 14, 43). A fenbendazol *Giardia duodenalis* okozta fertőzések ellen is gyakran alkalmazott hatóanyag. Kutyák és macskák kezelésére 50 mg/ttkg szükséges legalább 3–5 napon keresztül az egysejtű kórokozó ellen (42). Erre a célra alkalmazhatók a febantel-pirantel kombinációk is. A febantel aktív metabolittá, fenbendazollá történő átalakulása elsősorban a májban megy végbe, majd szintén hatékony fenbendazol-szulfoxiddá (oxfendazol) alakul, végül inaktív fenbendazol-szulfon formává metabolizálódik, amely az epével ürül.

IMIDAZOTIAZOLOK

Az imidazotiazolok a paraziták nikotin típusú kolinerg receptorait stimulálják, ezáltal gyors és tartós izomösszehúzódnást okoznak, ami a férgek görcsös bénulásához (spasztikus paralízis) vezet. Nagyobb adagai bénítják a férgek energiatermelő enzimrendszerét is. Az imidazotiazolok közül féregellenes hatása az L-tetramizolnak van, amely levamizol néven ismert. A levamizolt kiváló felszívódás jellemzi, ezáltal bizonyos vándorló és hipobiotikus lárvák ellen is hatékony; a májban metabolizálódik és az epével ürül (22). Szűk terápiás sávja miatt használata nem terjedt el a kisállatgyógyászatban. Kizárólag orsó- és kampósférgek ellen hat. Ostorférgek és galandférgek nem érzékenyek a levamizolra. Macskák és bizonyos kutyafajták, mint a kuvasz, különösen érzékenyek. A mérgezés paraszimpatikus idegrendszeri tünetekben manifesztálódik, mint nyálzás, hányás, hasmenés, bradikardia, hörgőszűkület, ataxia (27), amelyek jelentkezésekor ellenanyagként atropin adható. Kutyákban a korábban alkalmazott adagja 5–10 mg/ttkg volt szájon át.

TETRAHIDROPIRIMIDINEK

Az ugyancsak fonálféreg-ellenes hatású tetrahidropirimidinek közül a mindennapi kisállatpraxisban a pirantel vegyület sóit, leggyakrabban embonátsójt használják, különböző gyári készítmények komponenseként, leggyakrabban benzimidazollal kombinálva. Spektruma fonálférgek ellen széles (*Toxocara* spp., *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma* spp., *Uncinaria stenocephala*), főként a bélben jelen lévő adultok és fiatal fejlődési alakok érzékenyek a hatóanyagra. A vastagbélben élő ostorférgekre (*Trichuris vulpis*), továbbá a szövetek között vándorló lárvák ellen nem hat, mivel szájon át alkalmazva nem szívódik fel (17).

Hatásmechanizmusa hasonló az imidazotiazolokéhoz, kolinerg hatású szer, a paraziták izmainak depolarizációja révén, görcsös bénulást idéznek elő (12). Kizárólag *per os* alkalmazható, biztonságos szer, köszönhetően a gyomor-bélcsatornából történő rossz felszívódásának. Ennek következtében a fiatal állatok is biztonsággal kezelhetők, akár kéthetes kortól. Mellékhatásként ritkán hányás, hasmenés és nyálzás fordulhat elő (21).

A pirantel kutyában javasolt adagja 5 mg/ttkg, ami megfelel 14,4 mg pirantel-embonátnak. A macskákban alkalmazott 20 mg/ttkg-os pirantel-bázisra vonatkoztatott adag 57,5 mg pirantel-embonátnak felel meg. A pirantel-embonát legtöbbször kombinációkban jelenik meg prazikvantellel vagy benzimidazolokkal, szűk spektruma miatt. Önállóan pirantel-embonátot tartalmazó készítményt csak fiatal állatoknál javasolt alkalmazni kéthetes kortól 2 hetente 12 hetes korig, de legalább a választást követő 2 hétig (43).

A pirantel széles fonálféreg-ellenes spektrummal rendelkezik

IZOKINOLIN-SZÁRMAZÉKOK

A prazikvantel galandféreg ellen a leghatékonyabban alkalmazható szer

Az izokinolin-származékokhoz sorolható prazikvantel egyrészt a férgek kültakaróját (tegumentumát) károsítja, másrészt a kalcium sejtbe történő beáramlásának fokozása révén tartós izomösszehúzódnást idéz elő, amely a galandféreg görcsös bénulásához vezet. A vegyület szájon át kiválóan felszívódik, a májban teljes metabolizmuson megy keresztül, majd az epével ürül (12, 22). Galandféreg ellen a leghatékonyabban alkalmazható szer, *Echinococcus*-fajok esetén 10 mg/ttkg, míg *Dipylidium*- és *Taenia*-fajoknál 5 mg/ttkg adagban. Szűk spektruma miatt kombinációs, szájon át adható készítményekben, ill. rácsepegető oldat formájában érhető el. Nagy terápiás indexének köszönhetően biztonságos, nehezen túladagolható. Mellékhatások általában csak ismételt, több tízszeres dózis alkalmazásakor jelentkeznek, hányás, hasmenés és étvágytalanság formájában (11). Kumulációra nem hajlamos, hosszútávú toxicitás nem jellemző rá. Galandféreg elleni kifejezett hatékonyságának köszönhetően jelenleg ez az egyetlen elfogadott szer *Echinococcus*-fajok ellen (43).

Az epsziprantel kémiaileg rokon vegyület, szájon át alkalmazva nem szívódik fel, így csak a bélben fejti ki hatását. A prazikvantel-tartalmú szereknél biztonságosabb, de kevésbé hatékony (1). Jelenleg Magyarországon nem elérhető.

MAKROCIKLIKUS LAKTONOK

A makrociklikus laktonok, a férgek közül kizárólag fonálféreg ellen hatnak, ugyanakkor kifejezett és lárva stádiumú izeltlábúakat is képesek elpusztítani

A makrociklikus laktonokon belül két hatóanyagcsoportot különböztetnek meg, az avermektineket, ide tartozik az ivermektin, doramektin, eprinomektin, szelamektin és abamektin; valamint a milbemicineket, amelybe a milbemicin-oximot és a moxidektint sorolják.

A nematodák idegrendszerében a glutamát-mediált kloridion-csatornák receptoraihoz kötődnek, hiperpolarizációt idéznek elő, ezáltal bénulást okozva a féregben (12). A férgek közül kizárólag fonálféreg ellen hatnak (pl. *Toxocara*-, *Toxascaris*-, *Uncinaria*-, *Ancylostoma*-, *Capillaria*-, *Angiostrongylus*-, *Spirocerca*-, *Dirofilaria*-fajok), ugyanakkor kifejezett és lárva stádiumú izeltlábúakat (pl. bolhát, tetveket, rühatkákat, szórtüszőatkákat) is képesek elpusztítani, amely tulajdonságuk miatt *endektocid*eknek is nevezik őket.

Lipofil vegyületek, farmakokinetikájuk kedvező. Bőrről felszívódnak, megfelelő segédanyagok használatával ezért *spot on* készítmények gyakori hatóanyagai. Kiváló megoszlásuk miatt a szövetekben kialakuló koncentráció általában nagyobb a vérplazmában mérhetőnél, így pl. a moxidektin bizonyos vándorló és hipobiotikus fonálféreglárva ellen is hatékony (21). Átjutnak a vér-agy gáton, de jól működő védekező mechanizmus révén, a P-glükoprotein-pumpa megfelelő működése esetén nem jön létre mérgező hatás. Azokban az állatokban, amelyekben a P-glükoprotein nem működik megfelelően (ABCB-1-, azaz régebbi nevén MDR-1-génmutációval rendelkező egyedek), az ivermektin akár 30–60-szor nagyobb koncentrációt ér el az agyban, így az már mérgezést okozhat. Bizonyos kutyafajták eltérő mértékben érzékenyek. Leggyakrabban skótjuhászok esetében fordul elő a mutáció, ritkábban ausztrál juhászkutyák, még ritkábban egyéb juhászkutyák is érzékenyek lehetnek. A mérgezés legfőbb tünetei depresszió, izomgyengeség, hányás, ataxia, vakság, kóma, súlyos esetben akár elhullás. Az említett kutyafajták esetében ezek a tünetek már az ivermektin terápiás adagjának (0,1–0,2 mg/ttkg) alkalmazásakor is jelentkeznek, míg az egészséges egyedekben csak többszörös túladagolás esetén fordulnak elő (26). Amennyiben potenciálisan érzékeny fajta kerülne kezelésre, érdemes előtte genetikai vizsgálatot és/vagy próbakezelést végezni folyamatosan emelkedő adaggal (0,05 mg/ttkg-ról emelve 0,2 mg/ttkg-ra, több napon keresztül). A kutyafajtákon kívül egyes hüllő- és madárfajok szintén érzékenyen reagálhatnak a hatóanyagokra.

Egyes fajtákban a gyakoribb ABCB-1-génmutáció miatt alkalmazásuk kockázatosabb

A makrociklikus laktonok a zsírszövetben kumulálódnak, hatásuk hosszú ideig eltarthat

A szelamektin, moxidektin és milbemicin-oxim biztonságosan adható szerek az ABCB-1-gén mutánsoknál is, amennyiben a gyártó által meghatározott gyakoriságban történik az adagolás (13).

Mivel a makrociklikus laktonok a zsírszövetben kumulálódnak, hatásuk hosszú ideig, akár több hétig is eltarthat (különösen a rácsepegtető készítmények esetében). Belsővel aktívan ürülnek, ezért folyamatosan pusztítják a bélcsatornában lévő férgeseket is.

Szelamektin hatóanyagú *spot on* készítmény vemhes kutyák és macskák kezelésére is alkalmas. Ellés előtt a negyvenedik, ill. a tizedik napon, valamint ellés után a tizedik és negyvenedik napon alkalmazva megakadályozza az orsóféreg lárváinak transzplacentáris és galaktogén terjedését. A szelamektin eltérő mértékben szívódik fel a bőrről kutyák és macskák esetén, ezért az adott fajra törzskönyvezett készítményt kell használni (30, 18). Hatékony a *Dirofilaria immitis* harmadik stádiumú lárvai ellen is. A szelamektin az egyedüli bolhaellenes hatékonysággal is rendelkező endektocid.

Eprinomektint prazikvantelel, fipronillal és metoprénnel kombináltan galandféreg, fonálféreg és ektoparaziták ellen alkalmaznak fertőzött macskák kezelésére, rácsepegtető oldat formájában (19).

Moxidektint tartalmazó *spot on* készítmény kutyák, macskák és vadászgörcsre számára is rendelkezésre áll a hazai praxisokban. Jelentőségét növeli, hogy használható *Angiostrongylus vasorum* (francia szívféreg), *Crenosoma vulpis* (tüdőféreg), *Spirocerca lupi* (nyelőcsőféreg), *Toxocara canis* (orsóféreg), *Ancylostoma caninum* (kampósféreg), *Uncinaria stenocephala* (kampósféreg), *Toxascaris leonina* (orsóféreg) valamint *Trichuris vulpis* (ostorféreg) ellen, ill. szívféregesség és bőrféregesség megelőzésére (39). *Dirofilaria repens* fertőzöttség esetén fél-egy éven át tartó kezeléssel a kifejlett alakok is elpusztíthatók („slow kill”), de használata nem javasolt erre a célra, mivel ez a rezisztens törzsek kiszelektálásához és idült kórképek kialakulásához vezethet (43). Ezen kívül hatékony külső paraziták (tetvek, rüh- és szőrtüszőatkák) ellen is.

Az ivermektin kutyákban tüdőféregesség, orrféregesség, macskákban tüdőféregesség ellen sikeresen alkalmazható

Az ivermektin kutyákban tüdőféregesség, orrféregesség, macskákban tüdőféregesség ellen sikeresen alkalmazható. Szívféregesség megelőző kezelésére szánt ivermektint és pirantelt tartalmazó tableta jelenleg csak külföldön érhető el (32). A készítmény alkalmas az L3-L4 stádiumú alakok elpusztítására. Az ivermektin szívféregességet megelőző adagja 0,006 mg/ttkg, ami ABCB-1-génmutációval rendelkező állatokban is biztonságos, használata kisállatokban csak abban az esetben indokolt, ha más készítmény valamely okból ellenjavalt.

A milbemicinek közül a milbemicin-oximot számos forgalomban lévő készítmény tartalmazza, amelyek prazikvantelel kombinálva kutyákban alkalmasak kifejlett galand- és fonálféreg okozta kevert fertőzések kezelésére, valamint szívféregesség megelőzésére (33). Átlagos adagja 0,5–1 mg/ttkg, havonta. Használata *Dirofilaria immitis*-szel igazoltan fertőzött kutyában nem biztonságos a hirtelen nagy számban elpusztuló mikrofiláriák okozta anafilaxiás sokk miatt. Ilyen esetben lassabban ható ivermektin, szelamektin vagy moxidektin tartalmú készítmény használata javasolt (23).

Nagy jelentőségük van a *D. immitis* fertőzések megelőzésében, mind kutyák, mind macskák esetében

A makrociklikus laktonoknak nagy jelentőségük van a *D. immitis* fertőzések megelőzésében, mind kutyák, mind macskák esetében. Védekezés előtt azonban fontos diagnosztikai tesztet végezni, mivel a makrociklikus laktonok hónapokra negatív mikrofilária tesztek eredményeznek, azaz okkult dirofilariosis alakul ki (40). Kezelés előtti negatív eredmény esetén az állatot a szűnyogszezon előtt és után legalább egy hónappal javasolt kezelni a hatóanyagokkal. Az ivermektin és a moxidektin a már jelen lévő kifejlett férgeseket is képes elpusztítani („slow kill”) (38), de erre a célra önmagukban nem alkalmazhatók a korábban említett veszélyek miatt.

OKTADEPSZIPEPTIDEK

Az egyetlen jelenleg használt oktadepszipeptid az emodepszid, amely egy fél-szintetikus antibiotikum. Hatásmechanizmusának alapja, hogy gátolja a jelátvitelt a szinapszisokban, így a férgek testfalizomzatában és a garatjukban lévő G-proteinhez kapcsolt receptorokhoz történő kötődés révén a férgek petyhüdt bénulását okozza (12).

Féregellenes spektruma viszonylag szűk, kizárólag fonálféreg-ellenes hatása ismert. Az emodepszid nagy előnye, hogy ellene rezisztencia még nem alakult ki, továbbá biztonságos szer, azonban ABCB-1-génmutációval rendelkező állatoknál akár másfél-kétszeres túladagolásnál is heves izgalmi tünetek (remegés, görcsök, mozgászavarok) léphetnek fel (8, 40). Fontos megjegyezni, hogy bár macskáknak adható vemhesség idején is, törzskönyvezési speciális toxicitási vizsgálatok során egerekben és patkányokban kimutattak teratogén hatást, így fokozott figyelemmel kell eljárni a kezelés során, ha az állat tulajdonosa vagy gondozója várandós.

Kettős hatóanyagú készítményekben használják, macskák esetében általában prazikvantellel, míg kutyaánál toltrazurillal kombinálják, előbbiekénél spot on, utóbbiaknál *per os* gyógyszerformában. Nem érzékeny egyedeknél a toxikus hatás ritka, mellékhatásként hányás, hasmenés, nyálzás, szőr hullás jelentkezhet, de ezek a tünetek általában kezelés nélkül elmúlnak.

Az emodepszid javasolt adagja szájon át 1 mg/ttkg, míg rácsepegtető oldat formájában 3–15 mg/ttkg. Ez utóbbi alkalmazás esetén azonban figyelni kell arra, hogy a készítmény tisztálkodás során történő szájon keresztüli felvétele mérgező lehet a nagyobb hatóanyag-koncentráció miatt.

ARZÉNVEGYÜLETEK

Az arzénszármazékok csoportjába a roxarzon, nitarzon, karbarzon, melarzomin és a tiacetarzamid tartozik. A melarzomin és tiacetarzamid-nátrium kutyában és más húsevő fajokban szívférgesség kezelésében, mint adulticid (kifejlett férgek elpusztítására alkalmas) szerek vehetők igénybe. Hatásukat a szulfhidril-tartalmú enzimek károsítása által fejtik ki (21, 31).

A melarzomin a szívférgesség kezelésére használt legfontosabb vegyület, adagja 2,5 mg/ttkg *im.* (gerinc melletti tömeges izomba, L3–L5 csigolyák magasságában), 2 vagy 3 alkalommal a szívférgesség súlyosságának függvényében. Az AHS (American Heartworm Society) egyértelműen a 3 kezelés mellett foglal állást. A készítmény kis terápiás indexű, háromszoros túladagolásnál már súlyos mellékhatásokat vagy elhullást okozhat (12). A mellékhatások kivédése céljából az első injekció után 1 hónapos várakozás következik, mivel jelentős lehet a féregpusztulás, ami a beadást követő első 20 napban túlérzékenységi reakciót, thromboemboliát és tüdőemboliát okozhat, így alkalmazásakor ajánlott a szigorú mozgáskorlátozás, kórházi felügyelet, valamint gyógyszeres előkezelés (prednizolon, ill. klopidozól alkalmazása). A további ismétlődő kezelések, az első beadást követő harmincadik és harmincegyedik napon történnek. Negyedik stádiumú szívférgességben (*vena cava*-szindróma) azonban tilos a melarzomint magába foglaló protokoll önálló alkalmazása a *vena cava cranialis*ban található férgek miatt.

A szerves arzénvegyületek, mint a melarzomin, a szerves arzénnél jóval kevésbé mérgező, de mellékhatásként jelentkezhet hányás, hasmenés, mivel általános sejtméregként a gazdaállat bélhámsejtjeit is károsítják, valamint az elpusztuló férgek miatt felléphet nehezített légzés, köhögés is. Könnyen túladagolhatók, ilyenkor bénulós tünetek, vakság, majd elhullás jelentkezhet (28).

A melarzomin a szívférgesség kezelésére használt legfontosabb vegyület

JAVASOLT FÉREGELLENES KEZELÉSEK TÁRSÁLLATOKNÁL

A társállatok esetében prazikvantel-pirantel-fenbendazol/febantel, valamint a milbemicin prazikvantel kombinációit alkalmazzák

A féregtelenítési protokollokat egyedre szabottan kell kialakítani, a tartási körülmények és etetési szokások alapján

Társállatoknál a zoonotikus paraziták elleni küzdelemben létfontosságú a rendszeres, akár élethosszig tartó féregellenes kezelés (36). Mivel az egyféle hatóanyagot tartalmazó – pontos oktani diagnózis esetén egyébként célszerűen és hatásosan alkalmazható – készítmények között nincs olyan, amely minden tekintetben megfelel a korszerű anthelmintikus kezeléssel szemben támasztott követelményeknek, az utóbbi három évtizedben előtérbe került a két vagy három hatóanyagot tartalmazó anthelmintikus kombinációk forgalomba hozatala. Széles spektrumú kezelésre alkalmasak a prazikvantel-pirantel-fenbendazol/febantel hármas, valamint a milbemicin-prazikvantel kettős kombinációt tartalmazó állatgyógyászati törzskönyvezett készítmények. Ezekből a készítményekből elegendő az alkalmankénti egyszeri kezelés, amelynek gyakoriságát az állat életmódja szerint kell meghatározni (25). Az egy hatóanyagot – flubendazol vagy fenbendazol – tartalmazó készítmények önmagukban csak fiatal állatoknál használatosak, ahol galandféreg-fertőzöttséggel még nem kell számolni.

Az ESCCAP ajánlása alapján a féregtelenítési protokollokat egyedre szabottan kell kialakítani, a tartási körülmények és etetési szokások alapján (43). Eszerint kutyáknál négy, macskáknál két kockázati kategóriát különböztetnek meg: Kutya: „A” – bent tartott, más állatokkal nem érintkező egyed; „B” – bent tartott, más állatokkal találkozó egyed, aki nem vadászik, és nem szedi fel más állatok bélsarát; „C” – bent tartott, vadászó, vagy nyers hússal rendszeresen táplált egyed, de nem szedi fel más állatok bélsarát; „D” – szabadon tartott, más állatok bélsarát felszedi, hozzájuthat nyers húshoz. Macska: „A” – kizárólag bent tartott egyed; „B” – szabadban tartott egyed (2. táblázat). Általánosságban elmondható, hogy kutyáknál az első két kategóriánál elegendő az évi négyszeri kezelés, míg a kockázatosabb csoportoknál havonta javasolt féregellenes szert alkalmazni. Macskáknál évi négyszeri kezelés szükséges a nagyobb kockázatú kategóriában, de ez a protokoll a kisebb kockázat esetén is elfogadott és ajánlott. Kölyökkutyák esetén az élet második hetét követően kéthetente javasolt féregellenes szereket alkalmazni választás után két hétig, majd havonta 6 hónapos korig (1. ábra). Ez 2, 4, 6, és 8 hetesen történhet pirantel, flubendazol vagy fenbendazol tartalmú készítménnyel, később kombinációs készítményekkel. Kölyökmacskákban az élet harmadik hetétől kéthetente javasolt a választás utáni második hétig kezelni fenbendazol-, flubendazol- vagy piranteltartalmú endoparazitikummal, később havonta, 6 hónapos koráig az előbbieken felsorolt szájon át alkalmazott szerekkel vagy emodepszidet, makrociklikus laktont tartalmazó *spot on*nal (35, 41).

Vemhes kutyáknál javasolt makrociklikus lakton tartalmú készítményekkel történő kezelés, a vemhesség 40. és 50. napján, valamint ellés után 14 nappal (2. ábra). Felmerülhet fenbendazol használata is, viszont ezt a vemhesség 40. napját követően naponta kell adagolni az ellés utáni második hétig (43). Macskáknál transzplacentáris átjutás nincs, így vemhes állatokban elég a vemhesség végétől emodepszid vagy makrociklikus lakton tartalmú *spot on* alkalmazása a lárvák galaktogén átjutásának megelőzése céljából (6, 43).

Külön kiemелendő a szívférgesség kezelése. A fertőzésnek négy szakasza van: az elsőben az állat még tünetmentes, vagy enyhe tüneteket mutat, de az antigénteszt elvégzése pozitív eredményt ad; a második szakaszban a szív jobb kamrája megnagyobbodik, rendellenes légzési hangok, szívzöreje hallható, köhögés, fáradékonyság, enyhe proteinuria jelentkezik. A harmadik stádiumban egyértelmű szív- és légzőszervi tünetek vannak, amelyeknek röntgenvizsgálattal felismerhető jelei is megmutatkoznak. A negyedik szakasz a cavalis szindróma, ahol a kifejlett férgek miatt hirtelen állapotromlás, hemoglobinaemia,

hemoglobinuria figyelhető meg (4). Mivel a férgek 6–7 hónap alatt fejlődnek adultokká, a szívférgességet igazoló tesztek fél évesnél fiatalabb kutyákban minden esetben negatívak lesznek (16). Endémiás területen lévő állatok esetén azonban a megelőző kezelést már 8 hetes kortól célszerű elkezdeni (29).

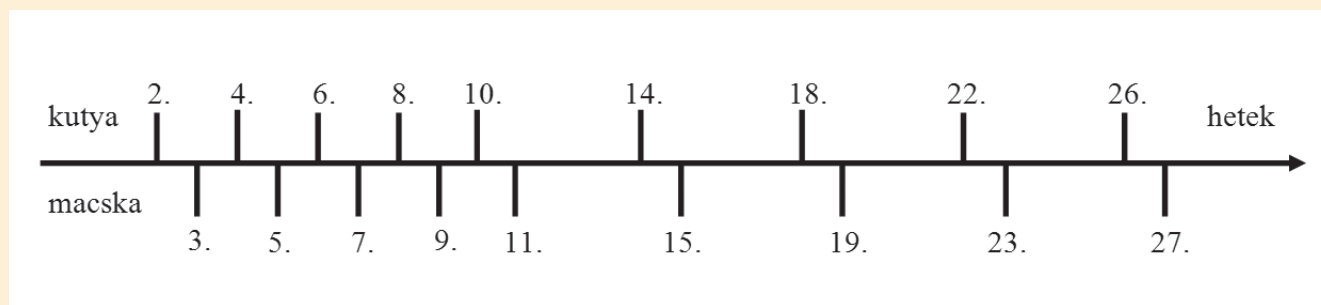
2. TÁBLÁZAT. Javasolt kezelési gyakoriság az egyes rizikócsoportokban

TABLE 2. Recommended treatment protocol in different risk group

Kezelési protokoll						
	Rizikócsoport	Tartás	Más állattal érintkezés	Nyers táplálék, vadászó	Bélsárevés	Javasolt kezelési gyakoriság
Kutya	A	Bent	-	-	-	3 havonta
	B	Bent	+	-	-	3 havonta
	C	Bent	+	+	-	havonta
	D	Kint	+	+	+	havonta
Macska	A	Kizárólag bent				javasolt 3 havonta
	B	Kint is, vagy csak kint				3 havonta

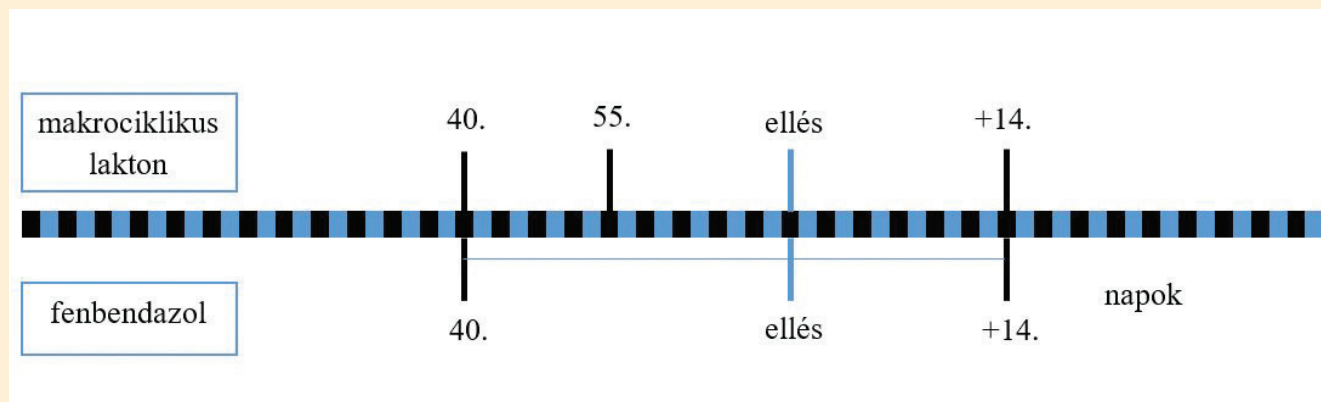
1. ÁBRA. Fiatal állatok javasolt féregellenes kezelése az élet első heteiben

FIGURE 1. Recommended deworming appointments in young animals during the first weeks of life



2. ÁBRA. Kutyák féregellenes kezelése vemhesség során és ellés után 63 napos vemhességgel számolva

FIGURE 2. Deworming protocol of dogs during pregnancy and after parturition with 63-day long pregnancy



3. ÁBRA. Ostorféreg-fertőzöttség
kutya végbelében
fotó: DR. JAKAB CSABA

FIGURE 3. Whipworm infestation in
the rectum of the dog
photo: DR. CSABA JAKAB



4. ÁBRA. Orsóféregek kutya
vékonybelében
fotó: DR. JAKAB CSABA

FIGURE 4. *Toxocara spp.* in the
small intestine of the dog
photo: DR. CSABA JAKAB



A makrociklikus laktonok a férgek fejlődési szakaszait tekintve az L4 stádiumú lárvák élettartamának kb. első feléig megfelelően hatásosak, míg a melarzomin kizárólag az kifejlett egyedek ellen hatékony, így kimutatható egy ún. érzékenységi szakadék (susceptibility gap), ahol a gyógyszerek nem, vagy csak alig hatnak a férgekre. Ez áthidalható kéthónapos makrociklikus laktonnal végzett kezeléssel a melarzomin előtt, amely meggátolja a fiatalabb férgek kifejlődését, a nem érzékeny férgek pedig ezalatt melarzominra érzékeny adultokká válnak (5). A terápiás protokoll további elemei a négy héten át naponta adandó doxiciklin (3), valamint a havonta alkalmazandó moxidectin spot on, amely kb. 12 hónapig mikrofilária-mentessé teszi az állatot. A doxiciklin-kezelés jelentősége

**A szívférgesség
kezelése összetett, kellő
körültekintést igénylő
feladat**

a túlérzékenységi reakció csökkentésében rejlik azáltal, hogy a *D. immitis* petefészkében található *Wolbachia pipiensis* szimbióta baktériumokat elpusztítja (10), amelyek kifejezett antigenitása hozzájárul a féregpusztulás során jelentkező túlérzékenységi reakciók súlyosságához. Doxyciklin alkalmazásakor kevesebb mikrofilária jelenik meg a vérben, amelyeknek gyors pusztulása súlyos túlérzékenységi reakciót okozna, különösen a hatékonyabb makrociklikus laktonok (pl. moxidektin) alkalmazásakor. A moxidektin a milbemicin-oximnál lassabban pusztítja az L1 stádiumú lárvákat, ezáltal szintén szerepet játszik a túlérzékenységi reakció kivédésében, mivel kísérleti körülmények között sem okozott nemkívánatos hatást mikrofiláriákkal súlyosan fertőzött állatoknál, szemben a milbemicin-oximmal (23, 29). Hasonló következtetésre jutott BAGI és mtsai a milbemicin-oximmal kapcsolatban természetesen fertőzött kutyánál (2). A szelamektin elsősorban a harmadik stádiumú lárvák ellen hatékony, továbbá hatása lassan alakul ki, így a lárvák tömeges elpusztulása miatti esetleges anafilaxiás reakcióval gyakorlatilag nem kell számolni. Az adultok elpusztításához ismételt melarzomin adása szükséges a makrociklikus laktonok alkalmazását követő hatvanadik, kilencvenedik és kilencvenegyedik napon. Fontos megjegyezni, hogy a negyedik stádiumú szívférgesség esetén, melarzomin kezelés előtt a felnőtt férgek műtéti eltávolítása is szükségszerű beavatkozás (10, 29).

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők ezúton mondanak köszönetet DR. JAKAB CSABÁNAK a kéziratban szereplő felvételek rendelkezésre bocsájtásáért.

IRODALOM

- ARRU, E. – GARIPPA, G. et al.: Efficacy of epsiprantel against *Echinococcus granulosus* infection in dogs. *Res. Vet. Sci.*, 1990. 49. 378–379.
- BAGI F. – VÖRÖS K. – TÚRI Á.: A kutyák szívférgessége megálapításának és komplex gyógykezelésének előzetes tapasztalatai 38 eset kapcsán. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2017. 139. 203–213.
- BAZZOCCHI, C. – MORTARINO, M. et al.: Combined ivermectin and doxycycline treatment has microfilaricidal and adulticidal activity against *Dirofilaria immitis* in experimentally infected dogs. *Int. J. Parasitol.*, 2008. 38. 1401–1410.
- BOWMAN, D. – ATKINS, C.: Heartworm Biology, Treatment, and Control. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 2009. 39. 1127–1158.
- BOWMAN, D. – DRAKE, J.: Examination of the “susceptibility gap” in the treatment of canine heartworm infection. *Parasit. Vectors*, 2017. 10. (Suppl 2) 513.
- Böhm, C. – PETRY, G. et al.: Prevention of Lactogenic *Toxocara cati* infections in Kittens by Application of an Emodepside/Praziquantel Spot-on (Profender®) to the Pregnant Queen. *Parasitol. Res.*, 2015. 114. (Suppl 1) S175–184.
- DE SOUZA, C. – CORREIA, T. et al.: Miticidal efficacy of thiabendazole against *Otodectes cynotis* in dogs. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.*, 2006. 15. 143–146.
- ELMSHÄUSER, S. – STRAEHLE, L. C. et al.: Brain penetration of emodepside is increased in P-glycoprotein-deficient mice and leads to neurotoxicosis. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2015. 38. 74–79.
- EPE, C.: Intestinal Nematodes: Biology and Control. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 2009. 39. 1091–1107.
- FARKAS R. – VÖRÖS K.: A kutyák szívférgessége. *Kamarai Állatorvos*, 2015. 10. 20–31.
- FROBERG, H.: The toxicological profile of praziquantel in comparison to other anthelmintic drugs. *Acta Leiden*, 1989. 57. 201–215.
- GÁLFI P. – CSIKÓ Gy. – JERZSELE Á.: *Állatorvosi Gyógyszertan III.* Robbie-Vet Kft. Budapest, 2015. 318–352.
- GEYER, J. – JANKO, C.: Treatment of MDR1 Mutant Dogs with Macrocytic Lactones. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2012. 13. 969–986.
- JACOBS, D. E.: Control of *Toxocara canis* in puppies: a comparison of screening techniques and evaluation of a dosing program. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 1987. 23–29.
- JÁNOSI M.: A kutyák és macskák szerepe a humán parazitózisok előfordulásában. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 1992. 47. 542–543.
- KASSAI T.: Ragadozók szívférgessége. In: KASSAI T.: *Helminthológia.* Medicina Könyvkiadó. Budapest, 2003. 188–192.
- KOPP, S. – KOTZE, A. et al.: Pyrantel in small animal medicine: 30 years on. *Vet. J.*, 2008. 178. 177–184.
- KRAUTMANN, M. – NOVOTNY, M. et al.: Safety of selamectin in cats. *Vet. Parasitol.*, 2000. 91. 393–403.
- KVATERNICK, V. – KELLERMANN, M. et al.: Pharmacokinetics and metabolism of eprinomectin in cats when administered in a novel

- topical combination of fipronil, (S)-methoprene, eprinomectin and praziquantel. *Vet. Parasitol.*, 2014. 202. 2–9.
20. LACEY, E.: The role of the cytoskeletal protein, tubulin, in the mode of action and mechanism of drug resistance to benzimidazoles. *Int. J. Parasitol.*, 1988. 18. 885–936.
21. LANUSSE, C. E. – ALVAREZ, L. I. et al.: Antinematodal drugs. In: RIVIERE J. E. – PAPICH, M. G. (szerk.): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics (9th edition)*. Wiley-Blackwell. Iowa, 2009. 1054–1090.
22. LANUSSE, C. E. – VIRKEL, G. L. et al.: Anticestodal and Antitrematodal drugs. In: RIVIERE J. E. – PAPICH, M. G. (szerk.): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics (9th edition)*. Wiley-Blackwell. Iowa, 2009. 1095–1101.
23. MCCALL, J. V. – ARTERB, R. et al.: Safety and Efficacy of 10% imidacloprid + 2,5% moxidectin for the treatment of *Dirofilaria immitis* circulating microfilariae in experimentally infected dogs. *Vet. Parasitol.*, 2014. 206. 86–92.
24. MCKELLAR, Q. A. – GALBRAITH, E. A. et al.: Oral absorption and bioavailability of fenbendazole in the dog and the effect of concurrent ingestion of food. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 1993. 16. 189–198.
25. MEHLHORN, H. – HANSER, E. et al.: Synergistic effects of pyrantel and the febantel metabolite fenbendazole on adult *Toxocara canis*. *Parasitol. Res.*, 2003. 3. S151–153.
26. MEROLA, V. M. – EUBIG, P. A.: Toxicology of avermectins and milbemycins (macrocyclic lactones) and the role of P-glycoprotein in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 2012. 42. 313–333.
27. MONTGOMERY, R. D. – PIDGEON, G. L.: Levamisole toxicosis in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1986. 189. 684–685.
28. MOORE, S. – MARIANI, C. et al.: Compressive myelopathy and progressive neurologic signs associated with melarsomine dihydrochloride administration in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 2013. 49. 389–393.
29. NELSON, C. T. – MCCALL, J.: Current Canine guidelines for the prevention, diagnosis, and management of heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in dogs 2014. Triennial Symposium of the American Heartworm Society <http://www.heartwormsociety.org>
30. NOVOTNY, M. – KRAUTMANN, M. et al.: Safety of selamectin in dogs. *Vet Parasitol.*, 2000. 91. 377–391.
31. PAGE, S. W.: Antiparasitic drugs. In: MADDISON, J. E. – PAGE, S. W. – CHURCH, D. B. (szerk.): *Small Animal Clinical Pharmacology (2nd edition)*. Saunders Elsevier. 2008. 198–242.
32. POLLONO, F. – POLLMEIER, M. et al.: The prevention of *Dirofilaria repens* infection with ivermectin/pyrantel chewables. *Parassitologia*, 1998. 40. 457–459.
33. RINALDI, L. – PENNACCHIO, S. et al.: Helminth control in kennels: is the combination of milbemycin oxime and praziquantel a right choice? *Parasit. Vectors*, 2015. 8. 30.
34. SAHIN, I. – KÖZ, S. et al.: A Rare Cause of Diarrhea in a Kidney Transplant Recipient: *Dipylidium caninum*. *Transplant Proc.*, 2015. 47. 2243–2244.
35. STOKOL, T. – RANDOLPH, J. et al.: Development of bone marrow toxicosis after albendazole administration in a dog and cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1997. 210. 1753–1756.
36. STULL, J. W. – CARR, A. P. et al.: Small animal deworming protocols, client education, and veterinarian perception of zoonotic parasites in western Canada. *Can. Vet J.*, 2007. 48. 269–276.
37. SZWAJA, B. – ROMAŃSKI, L. et al.: A case of *Dipylidium caninum* infection in a child from the southeastern Poland. *Wiad Parazytol.*, 2011. 57. 175–178.
38. TAYLOR, M. A. – COOP, R. L. et al.: *Dirofilaria immitis* In: TAYLOR, M. A. – COOP, R. L. – WALL R. L. (szerk.): *Veterinary Parasitology (3rd edition)*. Blackwell Publishing. Oxford, 2007. 356–442.
39. TRAVERSA, D.: Pet roundworms and hookworms: A continuing need for global worming. *Parasit. Vectors*, 2012. 5. 91.
40. VÖRÖS K. – BECKER Zs. – ARANY-TÓTH A. – GYURKOVSY M. – FARKAS R.: Okkult *Dirofilaria immitis* szívférgesség kutyában. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2017. 139. 675–685.
41. WEBER, J. K.: Intoxication in a MDR1-negative Rough Collie after the administration of Profender® tablets for dogs (emodepsid plus praziquantel). *Kleintierpraxis*, 2014. 59. 435–442.
42. ZAJAC, A. M. – LABRANCHE, T. P. et al.: Efficacy of fenbendazole in the treatment of experimental *Giardia* infection in dogs, *Am. J. Vet. Res.*, 1998. 59. 61–63.
43. ESCCAP guidelines 2017: URL: <https://www.esccap.org/guidelines/>

Közlésre ér.: 2017. dec. 21.