

ПАРАЗИТАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

УДК: 619:615.284.32

И.А. ЯТУСЕВИЧ,  
Н.И. ЖУКОВСКАЯ,

УО "Витебская ордена "Знак Почета" государственная академия ветеринарной медицины"

## ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФЕНБЕНДАЗОЛА И ПРИМЕНЕНИЕ ЕГО В ВЕТЕРИНАРНОЙ ПРАКТИКЕ

### АННОТАЦИЯ

*Фенбендазол — препарат, принадлежащий к классу бензимидазолов, обладает широким спектром противопаразитарного действия. Он используется для лечения как крупных, так и мелких животных. Препарат эффективен при различных заболеваниях, вызванных круглыми червями, цестодами, некоторыми видами простейших. Фенбендазол считается безопасным при использовании у молодых, больных, ослабленных, беременных животных. Данный препарат хорошо переносится, не вызывает побочных эффектов в организме животных и не оказывает отрицательного воздействия на организм человека.*

### SUMMARY

*Fenbendazole is a member of the benzimidazole group of anti-parasite compounds, it is highly efficacious broad spectrum product. Fenbendazole is used in both large and small animals. It is useful against roundworms, hookworms and several species of Protozoan. Fenbendazole is considered safe for use in young, sick, debilitated and pregnancy in all species. The medicament is endured well by all species of animals and does not give side effects on animals organism and also human one.*

#### Ятусевич Иван Антонович

— Кандидат ветеринарных наук  
— Доцент кафедры фармакологии и токсикологии Витебской государственной академии ветеринарной медицины

— Автор более 150 научных работ

— Основные интересы связаны с изучением ветеринарных препаратов из группы макроциклических лактонов.

#### Жуковская Нина Игоревна

— 2001 — 2006 гг. — обучение в Витебской государственной академии ветеринарной медицины (окончила с отличием, специальность «Ветеринарная медицина»)

— С 2006 года — аспирант кафедры фармакологии и токсикологии

— Основное направление научной деятельности: фармако-токсикологический анализ препарата пролонгированной формы на основе фенбендазола

— Является соавтором 5 научных статей.

Паразитарные болезни и борьба с паразитами животных с древних времен по настоящее время является актуальным вопросом. Паразитозы наносят животноводству колоссальный экономический ущерб, который складывается из недополучения как молочной, так и мясной продукции, а также прямых потерь, связанных с гибелью молодняка [10, 21].

Данные И.А. Архипова свидетельствуют, что при фасциозе происходит снижение молочной продуктивности на 10—15%, прироста массы тела на 5—15%, настрига шерсти на 10—18%, качества мяса на 100—300 ккал/кг, увеличивается выбраковка печени и падеж животных, особенно овец. Также отмечено, что зараженный молодняк крупного рогатого скота стронгилятами пищеварительного тракта за пастбищный период весит в среднем на 22,5 кг меньше, чем здоровый, при экстенсивности инвазии 21,5%. Но это только единичные примеры [2, 19].

В некоторых хозяйствах Республики Беларусь заражен-

ность гельминтами составляет 90—95%. Даже несмотря на систематическое проведение лечебно-профилактических мероприятий, невозможно полностью ликвидировать многие гельминтозы, так как дикие животные остаются резервуаром и источником инвазии для домашних. Распространению паразитозов животных способствуют благоприятные природно-климатические условия (увлажненные пастбища, наличие биотопов промежуточных хозяев), недостаточный высокий уровень ведения животноводства (отсутствие смены участков пастбищ, несвоевременное применение эффективных средств) и низкое финансовое положение хозяйств [2, 10, 13, 24].

Однако следует отметить, что в последнее время паразиты приобрели способность адаптироваться также к сложным условиям внешней среды. Они могут выживать в экстремальных условиях, расширять спектр хозяев и даже сокращать свой жизненный цикл. Особое значение для животных приобретают случаи совместного паразитирова-

ния, при котором патогенное воздействие на хозяев значительно увеличивается [2, 23].

Поэтому одним из важных вопросов в борьбе с инвазионными заболеваниями является правильный выбор антгельминтных средств. Под этим понятием подразумевается широкий спектр действия препаратов, высокая эффективность, минимум побочных явлений и низкая токсичность, удобство в применении, стабильность при хранении, относительная дешевизна, они также не должны негативно влиять на доброкачественность мяса и молока [16].

В качестве антипаразитарных препаратов применяют большое количество лекарственных средств. Объем ежегодной мировой продажи противопаразитарных препаратов оценивается в \$ 3485 млн. (1995—2000 годы). Из этой суммы на долю различных антгельминтиков приходилось: на авермектины — 35%, бензимидазолы — 10,5%, имидазолтиазолы — 7,5%, другие антгельминтики — 4,7% и эктопаразитоциды — 42,3%. Расход антипаразитарных средств на крупный и мелкий рогатый скот, свиней и лошадей составил 56,3%, на мелких домашних животных (собак и кошек) — 42,3% и на птиц — 1,4% [18].

За последние десятилетия в ветеринарной практике чаще стали использовать лекарственные средства из группы бензимидазолов. Эти соединения обладают широким спектром антгельминтного действия, они достаточно стойкие в лекарственных формах и в течение длительного времени сохраняют свои фармакологические свойства. Механизм их действия основан на связывании тубулина паразитов и нарушении энергетических процессов в клетках. Бензимидазолкарбоматы эффективны не только при нематодозах человека и животных, но и при некоторых трематодозах и цестодозах. Например, в Украине из общего количества закупленных антгельминтных препаратов в 2002 г. удельный вес их составил 74,7% [1, 4].

Такое состояние объясняется наличием на рынке более 40 лекарственных форм на основе бензимидазолов, официально зарегистрированных иностранными и отечественными производителями, а также тем, что стоимость дегельминтизации животных препаратами производных этого класса в полтора-три раза дешевле, чем производными других классов (авермектины, имидазолтиазолы, пиримидины) [5, 6].

В последнее время все чаще ветеринарные специалисты при лечении гельминтозов среди прочих препаратов данной группы отдают предпочтение фенбендазолу. Фенбендазол — 5-фенил-тио-2-бензимидазол-карбомат — это бежевый или коричневатый кристаллический порошок, плохо растворим в воде, хорошо в диметилсульфоксиде. Он синтезирован в начале 70-х гг. и выпускается во многих странах мира. В России панакур начали применять в 80-х гг. в форме гранулята 22,2% [17].

Препарат, введенный перорально, в незначительном количестве всасывается из желудочно-кишечного тракта. Ограниченная его абсорбция, вероятно, связана с низкой растворимостью в воде этого вещества. Резорбированный препарат распределяется по организму, но максимально накапливается в печени, где интенсивно метаболизируется посредством микросомальной оксидации, и жировой ткани. При этом образуются метаболиты фенбендазола — фенбендазол-сульфоксид, который также эффективен как антгельминтик, и фенбендазол-сульфон. Иногда появлялись в незначительных количествах в плазме крови и аммиачные метаболиты. По данным Villner'a с соавт., более быстрое всасывание происходит у моногастрических животных. Степень кишечной абсорбции составляет у крыс 25—50%,

собак — менее чем 20%, кроликов — 70%, овец — 25%, свиней — более чем 33%. Около 40% препарата, поступающего с желчью в просвет тонкого кишечника, реабсорбируется, что продлевает контакт антгельминтика с паразитами [25, 35].

Максимальный уровень в плазме достигается спустя 6—30 часов после применения, который никогда не превышает 1% от введенной дозы, независимо от типа орального применения (паста, суспензия, гранулы, болюсы). При увеличении уровня препарата в плазме крови возрастает антгельминтная активность. У жвачных рубец действует в качестве резервуара, который медленно высвобождает бензимидазолы в остальные части желудочно-кишечного тракта; у моногастрических животных подобного "аппарата" нет, который бы действовал так же и дозировал препарат в течение некоторого времени, что необходимо для большей эффективности. Выделение фенбендазола у большинства животных происходит с фекалиями в неизменном виде и в виде метаболитов, а около 1% выделяется с мочой [25, 27].

Механизм действия препарата заключается в ингибции полимеризации тубулина микроканальцев в клетках кишечника гельминтов (в результате происходит нарушение чувствительности клеток кишечного эпителия). Фенбендазол связывается с бета-тубулином, который препятствует его димеризации с альфа-тубулином и полимеризации олигомеров тубулина в микротубулах. Микротубулы — это необходимый структурный элемент многих органелл, и они необходимы для многочисленных клеточных процессов, включая митоз, синтез белка, энергетический обмен. У млекопитающих тубулин — основополагающий в клеточном метаболизме, а бензимидазолы имеют сильное сходство с тубулином нематод при нормальной температуре тела животных. Этим можно объяснить их избирательное действие в организме животных.

Кроме того, в митохондриях происходит ингибция ферментной фумаратредуктазной системы цикла Кребса паразитов, что мешает синтезу их АТФ, нарушается усвоение глюкозы. Также имеет место повреждение оболочки мышечной ткани и деполяризация нейромышечных ганглиев, что приводит к нарушению энергетического метаболизма, нервно-мышечной иннервации, параличу и в результате — к гибели гельминтов [3, 16, 25].

Что касается противопаразитарного спектра, стоит заметить, что фенбендазол эффективен против широкого круга паразитов, что было отмечено во многих публикациях. Например, И.А. Архипов, М.Б. Мусаев [1] приводят данные относительно антгельминтного действия фенбендазола против аскарид, эзофагостом, трихоцефалюсов, метастронгилюсов, стронгилоидов, а также их личинок у свиней с эффективностью выше 98% в дозе 5—25 мг/кг, а также против параскарисов, оксиурисов, деляфондий, альфортий, стронгилюсов, циатостом, аноплоцефал, диктиокаулюсов у лошадей с такой же эффективностью, для дегельминтизации птицы рекомендуют фенбендазол против аскаридий, гетеракисов в дозе 8 мг/кг в течение 3 дней, в то время как Е. Елисеева [8] советует дозу 50 мг/кг массы в течение 4 дней; для борьбы с капилляриями, сингамусами — дозу 30 мг/кг в течение 3 дней, амидостомами — дозу 20 мг/кг.

По данным М.В. Надькто, Л.Р. Шаповаловой [12], эффективно использовать панакура гранулят 22,5% при дикроцелиозе овец перорально индивидуально однократно в дозе 33,5 мг/кг.

По литературным данным В.А. Пенькевича, А.А. Пенькевича, панакур гранулят является эффективным антгель-

минтиком при нематодозах благородного оленя и кабана. Кроме этого, они установили, что панакур гранулят для зубров в дозе 10 мг/кг массы тела животного (по АДВ) при вольном скармливании в смеси с кормом является эффективным антгельминтиком при диктиокаулезе (ЭЭ=94,2%, ИЭ=99,1%) и стронгилятозах желудочно-кишечного тракта (ЭЭ=83,3%, ИЭ=88,3%) [14, 15].

По сообщениям Н.Ф. Карасева и А.М. Субботина, однократное применение панакура гранулята в дозе 450 мг/кг массы животного эффективно при дипилидиозе собак. Установлены экстенсивность и интензивность — 100% без проявления токсического действия [9].

В литературе имеется информация о низкой эффективности фенбендазола против цестод. В частности, И.Н. Дубина [7] свидетельствует, что однократное применение панакура собакам в обычной терапевтической дозе оказывает низкое воздействие на цестод, особенно на *Echinococcus granulosus* (ИЭ — 48,9%). Для повышения терапевтической эффективности панакура в отношении цестод необходимо прибегать к назначению его в течение трех дней подряд.

Но есть и противоречивые данные относительно этого: Ф.К. Скворцова и Л.Г.Тищенко после проведения целого ряда исследований сообщают, что панакур гранулят (действующее вещество — фенбендазол) обладает терапевтической эффективностью при эхинококкозе собак [9].

Муллярова И.Р. рекомендует панакур 22,2% гранулят в однократной дозе 18 мг/кг при нематодозах лошадей [11], а Суфияров В.М. описывает эффективность панакура 22,2% гранулята при параскаридозе лошадей в дозе 34 мг/кг [22].

По сообщениям зарубежных авторов Р. Хандли, С. Кокквилла и др. [26], известно, что при проведении исследований при гиардиозе телят фенбендазол, назначенный орально в дозе 5 мг/кг однократно в течение 3 дней, может значительно уменьшить количество цист гиардий в фекалиях телят и таким образом сократить продолжительность диарейного синдрома до 4,12 ( $\pm 0,47$ ) дней по сравнению с группой, обработанной салином, — 6,21 ( $\pm 0,81$ ) дней.

Данные из недавних исследований на свиньях показали высокую эффективность (99%) фенбендазола против взрослых стадий чувствительных к препарату *O. dentatum* даже в такой низкой однократной дозе, как 0,25 мг/кг живого веса [30], то есть минимальная эффективная доза против этих видов нематод в 20 (!) раз ниже, чем текущая рекомендуемая терапевтическая доза 5 мг/кг живого веса.

Некоторые производные бензимидазолов, включая фенбендазол, активны против видов *Encerphalitozoon in vitro*. У кроликов фенбендазол используется для лечения этой инвазии и при этом не имеет побочных эффектов [32].

Р.Т. Сафиуллин, А.В. Евенко рекомендуют для молодняка песцов 1—3-месячного возраста и взрослых зверей при смешанной токсокаридозно-токсокарозной инвазии оптимальную лечебную дозу панакура по ДВ 15 мг/кг массы тела 2 дня подряд с кормом, а при одновременной инвазии токсокаридом, токсокар и цестод — 50 мг/кг массы тела 2 дня подряд с кормом. Эффективность лечения в течение 30 дней при токсокаридозе и токсокарозе составляла 100% [20].

В зарубежной литературе сообщается, что при проведении исследований на крысах фенбендазол не обладал противовоспалительной активностью (The Rat Paw Oedema Test), не происходило изменения температуры тела, при назначении фенбендазола крысам, подверженным лихорадке, а также отсутствовала его диуретическая активность [34].

Фенбендазол показал отрицательные результаты в тесте Ames с *Salmonella typhimurium* и в пробах *in vitro* для восстановленной ДНК в гепатоцитах крыс. Отрицательные результаты были показаны *in vivo* с цитогенетическими пробами на китайских хомячках и *in vivo* в *Micronucleus* тесте с использованием костного мозга мышей. Фенбендазол не вызывает мутаций у бактерий или хромосомных aberrаций в двух различных тестах *in vivo*. Он увеличивает митотический индекс клеток HeLa *in vitro* [27].

Учеными было проведено огромное количество исследований по определению эмбриотоксичности фенбендазола. Так, при назначении свиньям 3 мг фенбендазола с кормом ежедневно в течение 1, 2, 3, 4, 7, 10, 13-й и 14-й недели супоросности не было отмечено никаких побочных эффектов у самих свиней и у их помета [28].

Серия опытов на суягных овцах показала, что четырехкратное назначение 15 мг/кг фенбендазола в течение беременности, однократное назначение фенбендазола в дозе 50 мг/кг на 4-й день после осеменения и 15 мг/кг в течение 4 недель беременности не вызывает появления аномалий у суягных животных и их потомства [36].

Жеребым кобылам назначали орально фенбендазол в дозах 10 мг/кг и 25 мг/кг живого веса в день в течение последнего триместра беременности. Другая группа получала однократную дозу 5мг/кг с 1-й по 7-ю неделю беременности. В результате ни одного случая развития побочных эффектов у жеребят не было зафиксировано [29].

Влияние фенбендазола на репродуктивную функцию не было отмечено у жеребцов. Эффекты данного препарата определялись при назначении его однократной оральной дозы 20 мг/кг живого веса. Животные, получившие препарат, были кастрированы через 4, 12, 26, 60 и 72 часа после приема фенбендазола. Никаких отклонений от нормы не было зафиксировано относительно объема семени, количества сперматозоидов и их морфологии, размера и веса семенников и уровня тестостерона в сыворотке крови [33].

При назначении баранам однократной дозы фенбендазола орально в дозе 50 мг/кг, а также при оральном приеме 15 мг/кг ежемесячно в течение 4 месяцев не наблюдалось ухудшения качества семени в течение и после обработки препаратом [36].

Проводились также исследования и по определению воздействия фенбендазола на организм человека. Наблюдения у людей показали, что при применении одной группы 300 мг фенбендазола во время завтрака, а другой 600 мг фенбендазола спустя 12 часов после последнего приема пищи изменений в кровяном давлении, показателях биохимии крови, самооценке, появления каких-либо жалоб со стороны пациентов не наблюдалось [31].

Таким образом, на основании вышеизложенных фактов можно сделать заключение, что фенбендазол обладает широким спектром противопаразитарного действия. Кроме того, препарат в живом организме действует лишь как антгельминтик и не влияет на жизненно важные органы, системы и их функции. Наряду с высокой эффективностью характерной чертой данного соединения является высокая переносимость, что легко решает проблему назначения фенбендазола очень ослабленным, тяжело больным животным в любом возрасте. А токсикологические исследования подтвердили отсутствие у препарата эмбриотоксического, мутагенного, тератогенного и канцерогенного влияния на организм животных и отрицательного воздействия на организм человека.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Архипов И. А., Мусаев М. Б. Выбор антгельминтиков для лечения животных // *Ветеринария*, 2004. — №2. — С. 28—33.
2. Архипов И. А. Эффективность противопаразитарных мероприятий // *Ветеринария*, 1999. — №3. — С. 26—27.
3. Архипов И. А., Сорокина А. В. Профилактика и лечение при паразитозах крупного и мелкого рогатого скота // *Ветеринария*, 2001. — №2. — с. 8—12.
4. Березовський А. В. Аналіз ринку сучасних антигельмінтичних препаратів // *Матер. доп. I Міжнарод. конф. з питань зооветеринарного бізнесу*. — Ялта, 2002.
5. Березовський А. В. Ветеринарне забезпечення: від самостійності до незалежності // *Вет. Медицина України*. — 2001. — № 8. — С. 28—29.
6. Березовський А. В., Галат В. Ф. Сучасні противопаразитарні засоби // *Вет. медицина. Міжвід. темат. наук. зб. Харків*, 2003. — № 82. — с. 90—92.
7. Дубина И. Н. Нематодо- и цестодоцидная активность триантелма // *Практик*, 2004. — №1—2. — С. 97—101.
8. Елисеєва Е. Эффективные средства профилактики паразитозов // *Птицеводство*, 2003. — № 7. — С. 46.
9. Карасев Н. Ф., Субботин А. М. Эффективность универма и панакура гранулята при некоторых гельминтозах собак. / *Ученые записки / Витебская государственная академия ветеринарной медицины*. — Витебск, 2001. — Том 37. — Ч.2. — С. 64—66.
10. Липницкий С. С. Новые виды нематод домашних жвачных / *Ученые записки / Витебская государственная академия ветеринарной медицины*. — Витебск, 1998. — Том 34. — С. 149—150.
11. Муллаярова И. Р. Эффективность альбамелина и панакура при нематодозах желудочно-кишечного тракта лошадей. Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. Выпуск 5, Москва, 26—28 мая, 2004, Материалы докладов научной конференции.
12. Надькыто М. В., Шаповалова Л. Р. Антгельминтики при дикроцелиозе овец // *Ветеринария*, 1997. — № 8. — С. 27.
13. Пенькевич В. А., Кочко Ю. П. Гельминтофауна диких копытных Беларуси // *Ветеринария*, 2002. — № 3. — С. 30—33.
14. Пенькевич В. А., Пенькевич А. А. Применение панакура гранулята при гельминтозах оленей // *Заповед. Белоруссии: Исследования*. — Мн., 1984. — Вып. 8. — С. 127—129.
15. Пенькевич В. А. Эффективность некоторых антгельминтиков при нематодозах дикого кабана // *Вет. наука — производству*. — Мн.: Ураджай, 1998. — Вып. 33. — С. 159—163.
16. Петров В. В. Новая препаративная форма фенбендазола — суспензия Фенбендазен и его токсикологическая оценка / *Ученые записки / Витебская государственная академия ветеринарной медицины*. — Витебск, 2001. — Том 37. — Ч.2. — С. 120—122.
17. Полищук С. В. Лечение гельминтозов панакур гранулятом 22,2% // *Свиноводство, промышленное и племенное*, 2005. — № 1/2. — С. 50—51.
18. Сафиуллин Р. Т. Авермектины на российском ветеринарном рынке // *Российский ветеринарный журнал (сельскохозяйственные животные)*, 2006, №2, — с. 6—8.
19. Сафиуллин Р. Т., Бочаров М. Я., Шальменов М. Ш., Кальменов М. К. Применение болюсов с антгельминтиками при стронгилятозах крупного рогатого скота. *Ветеринария*, 1995. — № 9. — С. 37—38.
20. Сафиуллин Р. Т., Евенко А. В. Эффективность панакура при гельминтозах пушных зверей // *Ветеринария*, 2003. — № 2. — С. 32—34.
21. Сорокина А. В. Программа рационального применения противопаразитарных препаратов фирмы "ВИК — здоровье животных". *Ветеринария*, 2001 — № 8. — С. 11—13.
22. Суфияров В. М. Изучение терапевтической эффективности панакура и эквисекта при параскаридозе лошадей. *Научные труды БНПВЛ, г. Уфа*, 2002. — С. 100—101.
23. Черепанов А. А., Перова Л. А. Новое в теории противопаразитарных мероприятий. *Ветеринария*, 1999. — № 6. — С. 31—33.
24. Ятусевич А. И., Карасев Н. Ф., Стасюкевич С. И., Петрукович В. В., Ятусевич И. А., Карпенкова Н. В. / Эффективность комбитрема при остром и хроническом фасциолезе и сочетанной инвазии фасциолами и стронгилятами желудочно-кишечного тракта жвачных / [brovafar.kiev.ua/articles/article](http://brovafar.kiev.ua/articles/article).
25. Craig R., Reinemeyer & Charles H. Courtney. *Antinematodal Drugs // Veterinary Pharmacology and Therapeutics* — 8<sup>th</sup> ed. / edited by H. Richard Adams.
26. Effects of repeat fenbendazole treatment in dairy calves with giardiasis on cyst excretion, clinical signs and production / R. M. O'Handley [et al.] // *Veterinary Parasitology*. — 2000. — Vol. 89. — P. 209—218.
27. European Medicines Agency, Veterinary Medicines and Inspections // Committee for medical products for veterinary use [Electronic resource]. 2004. — Mode of access: <http://emea.eu.int>. Date of access: 28.02.2007.
28. Evans L. E. (1980) Reproduction, teratogenicity and fertility study in boars treated with fenbendazole. Hoechst-Roussel unpublished report. Submitted to WHO by Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germany.
29. Paul J. W. & Muser R. K. (1981) Use of fenbendazole in horses. *Mod. Vet. Pract.*, 62, 557.
30. Praslicka, J., Varady M., Nansen P., Hennessy D. R., Talvik H., 1997. An in vivo dose-response study of fenbendazole against *Oesophagostomum dentatum* and *Oesophagostomum quadrispinulatum* in pigs. *Int. J. Parasitol.* 27, 403—409.
31. Rupp W. & Hajdu P. (1974) Investigations into the pharmacokinetics and tolerability of HOE 881 in healthy subjects, Hoechst-Roussel unpublished report. Submitted to WHO by Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germany
32. Short C. R., Barker S. A., Flory W. (1988) Comparative drug metabolism and disposition in minor species. *Vet. Hum. Toxicol.*, 30 (supp 1), 2—8.
33. Squires E. L., Amacur R. P., Pickett B. W., Berndtson W. E., Shideler R. K. & Voss J. L. (1978) Effect of fenbendazole on reproductive function in stallions. *Theriogenology*, 9, 447—455.
34. Vogel & Alpermann (1973) Summary of pharmacology HOE 881 dose range of 100 to 300 mg/kg, Hoechst-Roussel unpublished report. Submitted to WHO by Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germany.
35. Villner, Christ & Rupp (1974) Investigations into pharmacokinetics after the intravenous and oral administration of HOE 881-14C in rats, rabbits, dogs, sheep and pigs, Hoechst-Roussel unpublished report. Submitted to WHO by Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germany.
36. Wilkins C. A. (1973) Prufungen von Panacur — Teratological trial. Unpublished report from Hoechst Research Institute, Malelane, Republic of South Africa. Submitted to WHO by Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germany.