

Lekooporność nicieni żołądkowo-jelitowych kóz.

Część II. Metody zwalczania i zapobiegania inwazji

Marcin Mickiewicz¹, Michał Czopowicz¹, Agata Moroz¹, Olga Szaluś-Jordanow², Tomasz Nalbert¹, Iwona Markowska-Daniel¹, Jarosław Kaba¹

z Samodzielnego Zakładu Epidemiologii i Ekonomiki Weterynaryjnej¹ oraz Katedry Chorób Małych Zwierząt z Kliniką² Instytutu Medycyny Weterynaryjnej SGGW w Warszawie

Resistance to anthelmintics in gastro-intestinal nematodes in goats.

Part II. Methods of control and prevention of infection

Mickiewicz M.¹, Czopowicz M.¹, Moroz A.¹, Szaluś-Jordanow O.², Nalbert T.¹, Markowska-Daniel I.¹, Kaba J.¹, Division of Veterinary Epidemiology and Economics¹, Department of Small Animal Diseases with Clinic², Institute of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

Many health disorders in goats result from infections with intestinal nematodes, however this problem is commonly misdiagnosed by veterinarians. Treatment is based on the use of an effective anthelmintic in a goat-proper dose. In practice, the control of parasitic infections in goat herds is based on the use of antiparasitic drugs: benzimidazoles (albendazole), imidazothiazoles/tetrahydroxypyrimidines (especially levamisole) and macrocyclic lactones (ivermectin, eprinomectin). Unfortunately, only few antiparasitics are registered in Poland for use in goats. This renders veterinarians to extrapolate dosage from cows and sheep, which is however considerably different. Thus, the failure of treatment is the most direct consequence of incorrect protocol of therapy, but growing resistance of nematodes to anthelmintics quickly follows. Furthermore, it is crucial to comply with the Directive 2001/82/WE and assume longer withdrawal periods, when the drug is used in an extra-label pattern. The aim of this article was to present methods of control and prevention of infection with gastro-intestinal nematodes in goats.

Keywords: gastrointestinal nematodes, goats, anthelmintics resistance, benzimidazoles, macrocyclic lactones, levamisole.

Zwalczanie inwazji powodowanych przez nicienie żołądkowo-jelitowe jest w dużej mierze oparte na profilaktycznym lub terapeutycznym stosowaniu leków przeciw pasożytniczych (1). W większości stad w Polsce rutynowo przeprowadza się odrobaczanie dwa lub więcej razy w roku, bez wykonywania wcześniej diagnostyki parazytologicznej pod kątem konieczności leczenia lub jego skuteczności. Przeważnie zabiegi te wykonywane są wiosną na początku sezonu pastwiskowego, aby zapobiec nagromadzeniu larw pasożytów na pastwisku, oraz pod koniec lata, kiedy na pastwisku występuje zwykle wysoki poziom zanieczyszczenia pasożytami. Dodatkowe leczenie wykonuje się, gdy objawy kliniczne stają się ewidentne.

Choroby powodowane przez nicienie żołądkowo-jelitowe są przede wszystkim związane z wypasem zwierząt na pastwisku, co ma ścisły związek z cyklem rozwojowym tych pasożytów (2). Utrzymywanie zwierząt w systemie alkierzowym lub brak dostępu do pastwiska pozwala na skuteczne ograniczenie oraz zapobieganie inwazjom nicieni żołądkowo-jelitowych u kóz (3).

Metody zarządzania pastwiskiem ukierunkowane na zwalczanie pasożytów obejmują systemy rotacyjnego użytkowania pastwisk (4, 5), czystego wypasu (6), wypasu kóz lub owiec wspólnie z innymi gatunkami, np. bydłem lub końmi (7), oraz strategię leczenia zwierząt, a następnie zmiany pastwiska (8, 9).



Dobra opinia wśród właścicieli zwierząt to podstawa sukcesu,

ale jest **coś jeszcze!**

Z naszych badań¹ wynika, że klienci bardzo często rezygnują z usług w miejscu, w którym nie mogą zapłacić bezgotówkowo.

Wyjdź naprzeciw ich potrzebom!

W eService dopasujemy najlepsze rozwiązania płatnicze dla Ciebie i Twoich klientów – **terminal płatniczy to komfort i oszczędność czasu.**

¹ Raport eService i VISA "Jak COVID-19 zmienił zwyczaje zakupowe i płatnicze Europejczyków?"

> Dlaczego warto wybrać eService?



terminal przez 12 mies. za 0 zł w programie Polska Bezgotówkowa



atrakcyjna oferta komercyjna



terminale gotowe do integracji z urządzeniami fiskalnymi



zapewniamy obsługę 24/7 i wsparcie osobistego opiekuna



jesteśmy częścią międzynarodowej grupy EVO Payments i PKO Bank Polski

Skontaktuj się z naszym konsultantem

+48 22 229 29 49

opłaty wg stawek operatora

eService.pl

Powyższa oferta ma charakter informacyjny i nie stanowi oferty handlowej w rozumieniu kodeksu cywilnego.

Skuteczność rotacyjnego systemu użytkowania pastwisk w ograniczeniu nagromadzenia larw inwazyjnych nicieni żołądkowo-jelitowych na pastwisku została wykazana w licznych badaniach (4, 5, 10, 11). Metoda polega na przerwaniu cyklu życiowego pasożytów poprzez przeniesienie zwierząt na nowe pastwisko, zanim z jaj rozwiną się larwy inwazyjne zdolne ponownie zarazić zwierzęta, zwiększając intensywność inwazji (3, 11). Niestety większość właścicieli stad dysponuje ograniczoną liczbą pastwisk i nie może prowadzić wypasu rotacyjnego z odpowiednimi przerwami w użytkowaniu pastwisk. W konsekwencji, w stadach intensywnie zarażonych pasożytami niektórzy właściciele muszą leczyć swoje zwierzęta nawet sześć razy w roku, aby zapobiec poważnym stratom w produkcji i wysokiej śmiertelności. Strategie zwalczania inwazji pasożytniczych opierają się głównie na skutecznie działających lekach przeciw pasożytniczych (12). Gdy leczenie nie jest w pełni skuteczne, przeżywają tylko pasożyty niewrażliwe na leki, które ponownie zarażają stado, co prowadzi do dalszej selekcji pod kątem oporności pasożytów w stosunku do stosowanych leków (13).

Leki stosowane w leczeniu inwazji nicieni żołądkowo-jelitowych z rodziny Trichostrongylidae u kóz

W ciągu ostatnich 50 lat dostępność tanich i skutecznych leków przeciw pasożytniczych doprowadziła do sytuacji, w której zwalczanie pasożytów u małych przeżuwaczy oparto niemal wyłącznie na farmakoterapii (14). W latach 1960–1980 szybki postęp przemysłu farmaceutycznego doprowadził do powstania trzech głównych grup związków chemicznych o szerokim spektrum działania przeciw pasożytniczego: benzimidazoli, imidazotiazoli, tetrahydroksypiryminy i makrocyclicznych laktonów (15). Początkowo wszystkie produkty były dostępne na rynku w postaci leków zawierających pojedyncze substancje czynne. Z czasem w wielu krajach stały się dostępne kombinacje dwóch lub trzech substancji aktywnych z każdej z grup środków przeciw pasożytniczych. W 2009 r. nowa grupa leków o szerokim spektrum działania – pochodne aminoacetonitrylu – pojawiła się na rynku (16). W 2010 r. kolejny nowy środek przeciw pasożytniczy – derkwantel – został wprowadzony do użytku (17). Największą przeszkodą

w komercyjnym opracowywaniu nowych leków przeciw pasożytniczych są ogromne koszty towarzyszące temu procesowi.

Zwalczanie inwazji pasożytniczych w stadach kóz w praktyce opiera się głównie na stosowaniu środków przeciw pasożytniczych należących do ww. trzech grup chemicznych: benzimidazoli, imidazotiazoli/tetrahydroksypiryminy (zwłaszcza lewamizolu) oraz makrocyclicznych laktonów (awermektyn/milbemycyny; 18). Środki przeciw pasożytnicze dzieli się na leki o szerokim albo wąskim spektrum działania, w zależności od tego, czy lek może zabić wiele różnych, czy jedynie wybrane gatunki pasożytów (14, 19).

Benzimidazole

Tiabendazol należący do grupy benzimidazoli został wprowadzony jako pierwszy lek o szerokim spektrum działania w 1961 r. Następnie pojawiły się: parbendazol w 1967 r., oksybendazol w 1973 r., fenbendazol w 1974 r., oksfendazol w 1975 r., albendazol w 1976 r. i rikobendazol w 1987 r. Febantel, netobimina i tiofanat, znane jako probenzimidazole, to inne leki zaliczane do tej grupy. Probenzimidazole ulegają enzymatycznej lub nieenzymatycznej reakcji u leczonego zwierzęcia z wytworzeniem aktywnych związków (20). Spośród wymienionych leków przeciw pasożytniczych fenbendazol, oksfendazol i albendazol są określane jako trzeciorzędowe benzimidazole i mają najwyższą skuteczność w tej grupie. Leki te działają przeciwko przywrom, tasiemcom, nicieniom żołądkowo-jelitowym i niektórym gatunkom nicieni płucnych bydła, owiec i kóz (21, 22). Wszystkie benzimidazole są podawane doustnie, co powoduje dotarcie leku bezpośrednio do żwacza. Żwacz działa jak magazyn tych praktycznie nierozpuszczalnych w wodzie leków, powoli uwalniając substancję chemiczną do trawienia. Niemniej jednak u niektórych zwierząt mogą wystąpić problemy, gdy lek omija żwacz z powodu zamknięcia rynienki przełykowej, co prowadzi do skierowania części dawki do trawienia. W konsekwencji wydalanie leku z organizmu jest szybsze. To fizjologiczne zjawisko może przyczyniać się do niepowodzenia leczenia u przeżuwaczy. Skrócony czas obecności leku we krwi zmniejsza ekspozycję pasożyta na lek, a tym samym skuteczność terapii (23, 24).

Mechanizm działania leków z tej grupy polega na interakcjach z tubuliną, białkiem występującym w mikrotubulach, osoczu i błonach mitochondrialnych pasożytów (25). Leki te działają poprzez hamowanie polimeryzacji mikrotubul, prowadząc do zaburzeń homeostazy wewnątrzkomórkowej w komórkach pasożytów. Zakłócenie polimeryzacji mikrotubul uniemożliwia zachodzenie wielu wewnątrzkomórkowych procesów, takich jak tworzenie wrzeciona mitotycznego podczas podziału komórkowego, utrzymanie struktury komórki, wydzielanie komórkowe i transport składników odżywczych (26). Głównym miejscem wiązania benzimidazoli jest podjednostka beta-tubuliny. W ten sposób środki te hamują tworzenie dimerów i polimeryzację mikrotubuli (27). Śmierć większości pasożytów następuje w przeciągu trzech dni po zastosowaniu leczenia (26).

Tabela 1. Wybrane leki przeciw pasożytnicze stosowane w leczeniu inwazji nicieni żołądkowo-jelitowych u przeżuwaczy (2, 35, 78)

Substancja czynna	Dawkowanie (mg/kg m.c.)			Droga podania
	Kozy	Owce	Bydło	
Albendazol	10	5	7,5	p.o.
Fenbendazol	10	5–10	5–7,5	p.o.
Lewamizol	12	8	8	p.o.
Iwermektyna	0,2–0,4	0,2	0,2	p.o., s.c.
Moksydektyna	0,2–0,4	0,2	0,2	p.o., s.c.
Doramektyna	0,2–0,4	0,2	0,2	p.o., s.c.
Eprinomektyna	1	1	0,5	spot-on

Imidazotiazole/tetrahydropiryminy

Najważniejsze leki z tej grupy, lewamizol, morantel i pyrantel, mają podobne działanie farmakologiczne, mimo że różnią się od siebie pod względem budowy chemicznej. Najczęściej stosowanym lekiem jest lewamizol, który jest syntetyczną pochodną imidazotiazolu. Lek ten został opracowany jako pojedynczy enancjomer. Aktywność przeciw pasożytniczą stwierdzono tylko dla izomeru L. Środek ten jest dostępny na rynku w formie dwóch soli: fosforanu i chlorowodoru (28). Lewamizol jest lekiem przeciw pasożytniczym o szerokim spektrum działania, który okazał się skuteczny przeciwko nicieniom żołądkowo-jelitowym i płucnym, natomiast nie jest aktywny w stosunku do tasiemców i przywr. Lewamizol wraz z innymi lekami z tej grupy powoduje szybki paraliż pasożytów, naśladując działanie acetylocholin (29). Farmakokinetyka lewamizolu u kóz jest znacząco inna niż u owiec. Maksymalne stężenie w osoczu jest równoważne u obu gatunków po podaniu podskórnym lub domięśniowym, ale po podaniu doustnym u kóz stanowi już tylko 59% stężenia maksymalnego osiąganego w osoczu owiec. Późniejszy klirens osoczowy jest od dwóch do czterech razy szybszy, w zależności od drogi podania, przez co okres półtrwania lewamizolu jest znacznie krótszy u kóz niż u owiec (30). Lek ten posiada bardzo wąski margines bezpieczeństwa i należy stosować go ostrożnie. Nawet przy zalecanych dawkach niektóre kozy mogą wykazywać przejściowe objawy niepożądane. Ciężkie działania niepożądane obserwowano po podaniu podwójnej zalecanej dawki (31).

Lewamizol działa jako agonista nikotynowego receptora acetylocholin w połączeniach nerwowo-mięśniowych nicieni, który powoduje ciągłą stymulację mięśni ciała pasożytów, prowadząc do ich paraliżu, a następnie śmierci (32).

Makrocykliczne laktony (awermektyny/milbemycyny)

Leki z grupy makrocyklicznych laktonów zrewolucjonizowały zwalczanie pasożytów u ludzi i zwierząt. Do grupy tej zaliczamy wiele substancji czynnych, takich jak iwermektyna, eprinomektyna, moksydektyna, abamektyna i doramektyna. Leki te są skuteczne w niskich dawkach, posiadają duży margines bezpieczeństwa i zapewniają szerokie spektrum działania przeciwko nicieniom żołądkowo-jelitowym, płucnym oraz stawonogom (33, 34, 35). Makrocykliczne laktony nie wykazują aktywności w leczeniu inwazji powodowanych przez przywry i tasiemce. Warto pamiętać, że nie są skuteczne także w zwalczaniu kokcydii. Iwermektyna, wprowadzona na rynek w 1981 r., była pierwszym lekiem z tej grupy i szybko stała się powszechnie stosowanym środkiem przeciw pasożytniczym u bydła, owiec i kóz. Jej stosowanie u tych gatunków zostało w ostatnich latach ograniczone przez narastającą oporność pasożytów (14). Wśród makrocyklicznych laktonów znajdują się dwie główne grupy chemiczne: awermektyny i milbemycyny.

Do grupy awermektyn należą abamektyna i iwermektyna. Abamektyna była pierwszą odkrytą substancją należącą do grupy makrocyklicznych laktonów. Wyizolowano ją z ekstraktów fermentacyjnych

bakterii należących do gatunku *Streptomyces avermitilis*. Lek ten był od tego czasu szeroko stosowany do zwalczania pasożytniczych nicieni, zwłaszcza u bydła (36) oraz opornych na iwermektynę szczepów *T. circumcincta* i *T. colubriformis* u owiec (37, 38).

Iwermektyna to syntetyczna pochodna abamektyny, przygotowywana z kultur *Streptomyces avermitilis*. Iwermektyna posiada aktywność nie tylko przeciwko nicieniom, ale ma również szerokie spektrum działania przeciwko pasożytom zewnętrznym (34). Iwermektyna jest mniej skuteczna niż abamektyna przeciwko niektórym gatunkom nicieni, w szczególności *Teladorsagia* spp. i *Haemonchus* spp., ale prawdopodobnie ma większy margines bezpieczeństwa (34).

Do grupy milbemycyn należy moksydektyna. Lek ten został wyizolowany w drodze fermentacji *Streptomyces cyanogriseus* (34). Działanie moksydektyny jest długotrwałe ze względu na jej dłuższą trwałość w tkankach zwierząt i wydaje się być najbardziej skutecznym dostępnym lekiem z grupy makrocyklicznych laktonów (39). Moksydektyna wykazuje wyższą skuteczność w leczeniu inwazji nicieni żołądkowo-jelitowych w stosunku do iwermektyny przy zastosowaniu takiej samej dawki (40).

Makrocykliczne laktony wpływają na układ nerwowy pasożytów, wiążąc się z kanałami chlorkowymi bromkowanych glutaminianem i stymulują uwalnianie kwasu γ -aminomasłowego (GABA; 41). Ich działanie polega na blokowaniu możliwości pobierania pokarmu, rozmnażania i poruszania się pasożytów (42). Iwermektyna powoduje u nicieni paraliż mięśni ściany ciała i gardzieli, przez co pasożyty giną z głodu (43). Wydaje się, że różne struktury w organizmach pasożytów mają różną wrażliwość na tę grupę leków przeciw pasożytniczych. Badania iwermektyny wykazały, że mięśnie gardła nicieni są znacznie bardziej podatne na jej działanie niż mięśnie somatyczne (44, 29). Makrocykliczne laktony posiadają bardzo niską zdolność przenikania do płynu mózgowo-rdzeniowego, przez co u ssaków wykazują bardzo szeroki margines bezpieczeństwa (43).

Pochodne amino-acetonitrylu

W 2009 r. na rynek trafił nowy lek przeciw pasożytniczy monepantel, należący do grupy pochodnych amino-acetonitrylu (45, 16, 46, 17). Pochodne amino-acetonitrylu to grupa związków o niskiej masie cząsteczkowej obejmująca ponad 600 związków, które zsyntetyzowano i oceniano pod kątem działania przeciw pasożytniczego (16). Pochodne amino-acetonitrylu mają szerokie spektrum działania przeciwko nicieniom żołądkowo-jelitowym (46). Wykazano również, że są skuteczne przeciwko pasożytom opornym na inne grupy środków przeciw pasożytniczych o szerokim spektrum działania, np. makrocykliczne laktony (17). Monepantel jest skutecznym przeciwko szerokiemu spektrum gatunków nicieni żołądkowo-jelitowych, w tym *Haemonchus* spp., *Teladorsagia* spp., *Trichostrongylus* spp., *Cooperia* spp., *Nematodirus* spp., *Chabertia* spp. i *Oesophagostomum* spp. (16).

Mechanizm działania pochodnych amino-acetonitrylu polega na wywoływaniu hiperpolaryzacji błony

komórkowej mięśni ściany ciała pasożytów, co prowadzi do paraliżu, skurczu spastycznego przedniej części gardła i ostatecznie do śmierci (16).

Farmakokinetyka leków przeciw pasożytniczych u kóz

Ze względu na niewielką liczbę leków zarejestrowanych w większości krajów do stosowania u kóz powszechnie stosuje się te przeznaczone dla owiec. Dotyczy to również leków przeciw pasożytniczych. Bardzo często dzieje się tak, mimo że nie określono ich właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych ani schematów dawkowania dla kóz (47). Powszechnie uznaje się, że dystrybucja w osoczu i metabolizm leków przeciw pasożytniczych są różne u owiec i kóz (48, 49, 50, 51). Kozy szybciej niż owce metabolizują i eliminują z krwi substancje zawarte w lekach przeciw pasożytniczych. Obecność różnic w metabolizmie między tymi gatunkami zwierząt nie była i często nadal nie jest jednak brana pod uwagę w praktyce lekarsko-weterynaryjnej. Z tego powodu bardzo często kozy poddawane są leczeniu przeciw pasożytniczemu, które ze względu na stosowanie dawek odpowiednich dla owiec lub bydła nie jest skuteczne (51, 52). Kozy również rzadziej wykształcają odporność przeciwko nicieniom żołądkowo-jelitowym, przez co dorosłe zwierzęta często wymagają leczenia, podczas gdy dorosłe owce mogą w większym stopniu kontrolować inwazje bez pomocy leków przeciw pasożytniczych (44, 53, 54, 55).

Biologiczne metody zwalczania inwazji nicieni żołądkowo-jelitowych u kóz

Ogólnosiwiatowy wzrost oporności nicieni żołądkowo-jelitowych małych przeżuwaczy na konwencjonalne leki przeciw pasożytnicze (56, 57) i wynikające z tego straty ekonomiczne wskazują na pilną potrzebę wdrożenia alternatywnych metod zwalczania inwazji. Ich celem jest zmniejszenie zarówno liczby pasożytów u zwierząt, jak też liczby form inwazyjnych obecnych w otoczeniu (głównie na pastwiskach; 58).

Istnieją doniesienia o licznych roślinach posiadających właściwości przeciw pasożytnicze oraz grzybach z rodzajów *Duddingtonia*, *Arthrotrichum* i *Monacrosporium* zdolnych do biologicznego zwalczania stadiów wolno żyjących pasożytniczych nicieni zwierząt gospodarskich (59, 60).

Różnorodne rośliny zawierające farmakologicznie czynne związki są od wieków stosowane w leczeniu chorób ludzi i zwierząt (61). Uważa się, że niektóre zioła mogą być pomocne w ograniczaniu inwazji nicieni żołądkowo-jelitowych u przeżuwaczy (62, 63, 64). Występujące w roślinach polifenole, zwłaszcza garbniki, flawonoidy i fenylopropanoidy, posiadają właściwości przeciw pasożytnicze (65) oraz przeciwutleniające i przeciwzapalne (66). Alternatywne metody zwalczania pasożytów mogą więc obejmować łączenie tradycyjnych leków ziołowych oraz farmakologicznie czynnych związków roślinnych w celu wspomoczenia naturalnych procesów prowadzących do samowyleczenia zwierząt (59, 67). Wykazano także, że odpowiednie żywienie wspomaga te procesy u małych przeżuwaczy (68).

Grzyby z rodzajów *Duddingtonia*, *Arthrotrichum* i *Monacrosporium* są określane mianem grzybów nicieniobójczych (60). Różne ziarna zbóż zawarte w pokarmie stanowią bardzo dobre podłoże do ich wzrostu i produkcji zarodników (69). Grzyby te wytwarzają bardzo liczne grubościenne chlamydospory, które posiadają zdolność do przeżycia podczas pasażu przez przewód pokarmowy zwierząt. Wychwytyują one inwazyjne stadia larwalne w wydalanych kale, nie dopuszczając do ich rozprzestrzenienia na pastwisku (60).

Biologiczne metody zwalczania inwazji nicieni żołądkowo-jelitowych mogą wydawać się bardzo atrakcyjną alternatywą dla tradycyjnych chemioterapeutyków. Jednak na skuteczność tych działań wpływa bardzo wiele czynników, w tym odpowiednie dawkowanie naturalnych substancji biologicznie czynnych, właściwe warunki zoohigieniczne, w tym odpowiednia obsada zwierząt, system żywienia, a także poziom zanieczyszczenia pastwisk przez larwy inwazyjne nicieni. Wszystko to powoduje, że w praktyce ich stosowanie jest bardzo ograniczone (5, 70, 71).

Podsumowanie

Większość z preparatów przeciw pasożytniczych, które są stosowane u kóz, nie jest zarejestrowana w naszym kraju do stosowania u tego gatunku zwierząt. Zwalczanie inwazji pasożytniczych w stadach kóz w praktyce opiera się głównie na stosowaniu środków przeciw pasożytniczych należących do trzech grup chemicznych: benzimidazoli (albendazol), imidazotiazoli/tetrahydroksypiryminy (zwłaszcza lewamizolu) oraz makrocyklicznych laktonów (iwermektyna/eprinomektyna). Należy pamiętać, że podawanie takich leków powinno odbywać się zgodnie z dyrektywą 2001/82/WE na zasadzie tzw. kaskady. Dyrektywa ta reguluje również okres karencji, które trzeba przyjąć podczas stosowania preparatów niezarejestrowanych dla danego gatunku zwierząt (dla mleka 7 dni, dla tkanek jadalnych 28 dni; 72). Warto również pamiętać, że kozy szybciej niż owce metabolizują i eliminują z krwi substancje zawarte w lekach przeciw pasożytniczych. Z tego powodu bardzo często kozy poddawane są leczeniu przeciw pasożytniczemu, które – ze względu na stosowanie dawek odpowiednich dla owiec lub bydła – nie jest skuteczne i prowadzi do powstawania szczepów pasożytów opornych na działanie leków (74, 75, 76, 77).

Piśmiennictwo

1. Sangster N.C., Cowling A., Woodgate R.G.: Ten Events That Defined Anthelmintic Resistance Research. *Trends Parasitol.* 2018, **34**, 553–563.
2. Smith M.C., Sherman D.M.L.: *Goat medicine*. 2 ed., Wiley-Blackwell, 2009, 441–464.
3. Waller P.J.: Sustainable nematode parasite control strategies for ruminant livestock by grazing management and biological control. *Anim. Feed. Sci. Technol.* 2006, **126**, 277–289.
4. Thamsborg S.M., Roepstorff A., Larsen M.: Integrated and biological control of parasites in organic and conventional production systems. *Vet. Parasitol.* 1999, **84**, 169–186.
5. Larsen M.: Biological control of nematode parasites in sheep. *J Anim Sci.* 2006, **84**, Suppl: E133–9.
6. Taylor M.A., Hunt K.R., Wilson C.A.: Effectiveness of clean grazing strategies in controlling *Haemonchus contortus* infections in sheep in the United Kingdom. *Vet. Rec.* 1991, **129**, 166–170.
7. Mahieu M., Aumont G.: Effects of sheep and cattle alternate grazing on sheep parasitism and production. *Trop. Anim. Health Prod.* 2009, **41**, 229–239.

8. Githigia S.M., Thamsborg S.M., Larsen M.: Effectiveness of grazing management in controlling gastrointestinal nematodes in weaner lambs on pasture in Denmark. *Vet. Parasitol.* 2001, **99**, 15–27.
9. Domke A.V., Chartier C., Gjerde B., Leine N., Vatn S., Osterås O., Stuen S.: Worm control practice against gastro-intestinal parasites in Norwegian sheep and goat flocks. *Acta Vet. Scand.* 2011, **53**, 29.
10. Colvin A.F., Walkden-Brown S.W., Knox M.R., Scott J.M.: Intensive rotational grazing assists control of gastrointestinal nematodosis of sheep in a cool temperate environment with summer-dominant rainfall. *Vet. Parasitol.* 2008, **153**, 108–120.
11. Colvin A.F., Walkden-Brown S.W., Knox M.R.: Role of host and environment in mediating reduced gastrointestinal nematode infections in sheep due to intensive rotational grazing. *Vet. Parasitol.* 2012, **184**, 180–192.
12. Boa M.E., Thamsborg S.M., Kassuku A.A., Bøgh H.O.: Comparison of worm control strategies in grazing sheep in Denmark. *Acta Vet. Scand.* 2001, **42**, 57–69.
13. Prichard R.K., Hall C.A., Kelly J.D., Martin I.C., Donald A.D.: The problem of anthelmintic resistance in nematodes. *Aust. Vet. J.* 1980, **56**, 239–251.
14. Kaplan R.M.: Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. *Trends Parasitol.* 2004, **20**, 477–481.
15. Harder A., Schmitt-Wrede H.P., Krücken J., Marinovski P., Wunderlich F., Willson J., Amliwala K., Holden-Dye L., Walker R.: Cyclooctadepsipeptides – an anthelmintically active class of compounds exhibiting a novel mode of action. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2003, **22**, 318–331.
16. Kaminsky R., Ducray P., Jung M., Clover R., Rufener L., Bouvier J., Weber S.S., Wenger A., Wieland-Berghausen S., Goebel T., Gauvry N., Pautrat F., Skripsky T., Froelich O., Komoin-Oka C., Westlund B., Sluder A., Mäser P.: A new class of anthelmintics effective against drug-resistant nematodes. *Nature.* 2008, **452**(7184), 176–180.
17. Kaminsky R., Bapst B., Stein P.A., Strehlau G.A., Allan B.A., Hosking B.C., Rolfe P.F., Sager H.: Differences in efficacy of monepantel, derquantel and abamectin against multi-resistant nematodes of sheep. *Parasitol. Res.* 2011, **109**, 19–23.
18. Várady M., Papadopoulos E., Dolinská M., Königová A.: Anthelmintic resistance in parasites of small ruminants: sheep versus goats. *Helminthologia* 2011, **48**, 137–144.
19. Chandrawathani P., Waller P.J., Adnan M., Höglund J.: Evolution of high-level, multiple anthelmintic resistance on a sheep farm in Malaysia. *Trop. Anim. Health Prod.* 2003, **35**, 17–25.
20. McKellar Q.A., Scott E.W.: The benzimidazole anthelmintic agents – a review. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1990, **13**, 223–247.
21. López C.M., Cienfuegos S., Dacal V., Vázquez L., Panadero R., Fernández G., Díaz P., Lago N., Díez-Baños P., Morrono M.P.: Efficacy of anthelmintic control programs against natural *Muellerius capillaris* infection in sheep in the north-west of Spain. Effect on blood gases and pH in venous blood samples. *Parasite.* 2010, **17**, 167–171.
22. Manga-Gonzalez M.Y., Quiroz-Romero H., Gonzalez-Lanza C., Miñambres B., Ochoa P.: Strategic control of *Dicrocoelium dendriticum* (Digenea) egg excretion by naturally infected sheep. *Vet. Med. (Praha).* 2010, **55**, 19.
23. Loukas A., Hotez P.: Chemotherapy of helminth infections. W: Brunton L., ed: *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*, New York, 2006, McGraw-Hill, 1073.
24. Prichard R.K.: Anthelmintics and control. *Vet. Parasitol.* 1988, **27**, 97–109.
25. Prichard R.K.: Anthelmintic resistance in nematodes: extent, recent understanding and future directions for control and research. *Int. J. Parasitol.* 1990, **20**, 515–523.
26. Lacey E., Redwin J.M., Gill J.H., Demargheriti V.M., Waller P.J.: A larval development assay for the simultaneous detection of broad spectrum anthelmintic resistance. W: Boray, J.C., Martin, P.J., Roush, R.T. (Eds.): *Resistance of Parasites to Antiparasitic Drugs*. MSD AgVet, Rahway, 1991, NJ:177.
27. Prichard R.K.: Genetic variability following selection of *Haemonchus contortus* with anthelmintics. *Trends Parasitol.* 2001, **17**, 445–453.
28. Courtney C.H., Roberson E.L.: Antinematodal drugs. W: Adams H.R., ed: *Veterinary pharmacology and therapeutics*; wyd. 7, Ames, Iowa, 1995, Iowa State University Press: 885–932.
29. Sangster N.C., Song J., Demeler J.: Resistance as a tool for discovering and understanding targets in parasite neuromusculature. *Parasitology.* 2005, **131**, Suppl.S:179–90.
30. Myers M.J., Howard K.D., Kawalek J.C.: Pharmacokinetic comparison of six anthelmintics in sheep, goats, and cattle. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2021, **44**, 58–67.
31. Coles G.C., Giordano D.J., Tritschler J.P.: Efficacy of levamisole against immature and mature nematodes in goats with induced infections. *Am. J. Vet. Res.* 1989, **50**, 1074–1075.
32. Rew R.S., Fetterer R.H.: Mode of Action of Antinematodal Drugs. W: Campbell W.C., Rew R.S. (eds): *Chemotherapy of Parasitic Diseases*. 1986, Boston, MA, Springer: 321–37.
33. Egerton J.R., Ostlund D.A., Blair L.S., Eary C.H., Suhayda D., Cifelli S., Riek R.F., Campbell W.C.: Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: efficacy of the Bla component. *Antimicrob Agents Chemother.* 1979, **15**, 372–378.
34. Campbell W.C.: History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012, **13**, 853–865.
35. Bowman D.: *Georgis' parasitology for veterinarians*. 10th Edition, Elsevier Inc., 2013, 159–172.
36. Heinze-Mutz E.M., Pitt S.R., Bairden K., Baggott D.G., Armour J., Barth D., Cramer L.G.: Efficacy of abamectin against nematodes in cattle. *Vet. Rec.* 1993, **132**, 35–37.
37. Leathwick D.M., Moen I.C., Miller C.M., Sutherland I.A.: Ivermectin-resistant *Ostertagia circumcincta* from sheep in the lower North Island and their susceptibility to other macrocyclic lactone anthelmintics. *N Z Vet. J.* 2000, **48**, 151–154.
38. Alka, Gopal R.M., Sandhu K.S., Sidhu P.K.: Efficacy of abamectin against ivermectin-resistant strain of *Trichostrongylus colubriformis* in sheep. *Vet. Parasitol.* 2004, **121**, 277–283.
39. Shoop W.L., Haines H.W., Michael B.F., Eary C.H.: Mutual resistance to avermectins and milbemycins: oral activity of ivermectin and moxidectin against ivermectin-resistant and susceptible nematodes. *Vet. Rec.* 1993, **133**, 445–447.
40. Pomroy W.E., Whelan N., Alexander A.M., West D.W., Stafford K., Adlington B.A., Calder S.M.: Multiple resistance in goat-derived *Ostertagia* and the efficacy of moxidectin and combinations of other anthelmintics. *N Z Vet. J.* 1992, **40**, 76–78.
41. Wolstenholme A.J., Rogers A.T.: Glutamate-gated chloride channels and the mode of action of the avermectin/milbemycin anthelmintics. *Parasitol.* 2005, **131**, Suppl.S85–95.
42. Yates D.M., Portillo V., Wolstenholme A.J.: The avermectin receptors of *Haemonchus contortus* and *Caenorhabditis elegans*. *Int. J. Parasitol.* 2003, **33**, 1183–1189.
43. Crump A., Omura S.: Ivermectin, 'wonder drug' from Japan: the human use perspective. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2011, **87**, 13–28.
44. Geary T.G., Sims S.M., Thomas E.M., Vanover L., Davis J.P., Winterrowd C.A., Klein R.D., Ho N.F., Thompson D.P.: *Haemonchus contortus*: ivermectin-induced paralysis of the pharynx. *Exp Parasitol.* 1993, **77**, 88–96.
45. Ducray P., Gauvry N., Pautrat F., Goebel T., Fruechtel J., Desaulles Y., Weber S.S., Bouvier J., Wagner T., Froelich O., Kaminsky R.: Discovery of amino-acetonitrile derivatives, a new class of synthetic anthelmintic compounds. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, **18**, 2935–2938.
46. Kaminsky R., Ducray P., Jung M., Clover R., Rufener L., Bouvier J., Weber S.S., Wenger A., Wieland-Berghausen S., Goebel T., Gauvry N., Pautrat F., Skripsky T., Froelich O., Komoin-Oka C., Westlund B., Sluder A., Mäser P.: A new class of anthelmintics effective against drug-resistant nematodes. *Nature.* 2008, **452**(7184), 176–180.
47. Hoste H., Sotiraki S., de Jesús Torres-Acosta J.F.: Control of endoparasitic nematode infections in goats. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2011, **27**, 163–173.
48. Bogan J.A., Benoit E., Delatour P.: Pharmacokinetics of oxfendazole in goats: a comparison with sheep. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1987, **10**, 305–309.
49. Dupuy J., Chartier C., Sutra J.F., Alvinerie M.: Eprinomectin in dairy goats: dose influence on plasma levels and excretion in milk. *Parasitol. Res.* 2001, **87**, 294–298.
50. Gokbulut C., Yalinkilinc H.S., Aksit D., Veneziano V.: Comparative pharmacokinetics of levamisole-oxyclozanide combination in sheep and goats following per os administration. *Can. J. Vet. Res.* 2014, **78**, 316–320.
51. Aksit D., Yalinkilinc H.S., Sekkin S., Boyacioğlu M., Cirak V.Y., Ayaz E., Gokbulut C.: Comparative pharmacokinetics and bioavailability of albendazole sulfoxide in sheep and goats, and dose dependent plasma disposition in goats. *BMC Vet. Res.* 2015, **11**, 124.
52. González Canga A., Sahagún Prieto A.M., José Díez Liébana M., Martínez N.F., Vega M.S., Vieitez J.J.: The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species. *Vet. J.* 2009, **179**, 25–37.
53. McKenna P.B.: Gastro-intestinal parasitism and "anthelmintic resistance" in goats. *Surveillance N.Z.* 1984, **11**, 2–4.
54. Watson T.G., Hosking B.C.: Observations on resistance and "self-cure" to nematode parasites exhibited by grazing lambs and Saanen kids. *N.Z. Soc. Anim. Prod.* 1989, **49**, 179–182.
55. Scherrer A.M., Pomroy W.E., Charleston W.A.: A survey of anthelmintic resistance on ten goat farms in the Manawatu region in 1988. *N Z Vet. J.* 1989, **37**, 148–149.
56. Waller P.J.: The development of anthelmintic resistance in ruminant livestock. *Acta Trop.* 1994, **56**, 233–243.
57. Hertzberg H., Bauer C.: Anthelmintic resistance in gastrointestinal *Strongylidae* in sheep and goats: new data on prevalence, epidemiology, preventive measures and alternatives to anthelmintic drugs. *Berl. Munch Tierarztl. Wochenschr.* 2000, **113**, 122–128.
58. Hördegen P., Hertzberg H., Heilmann J., Langhans W., Maurer V.: The anthelmintic efficacy of five plant products against gastrointestinal trichostrongylids in artificially infected lambs. *Vet. Parasitol.* 2003, **117**, 51–60.
59. Mravčáková D., Váradyová Z., Kopčáková A., Čobanová K., Grešáková L., Kišidayová S., Babják M., Dolinská M.U., Dvorožňáková E., Königová A., Vadlejš J., Cieslak A., Ślusarczyk S., Várady M.: Natural chemotherapeutic alternatives for controlling of haemonchosis in sheep. *BMC Vet. Res.* 2019, **15**, 302.
60. Szewc M., De Waal T., Zintl A.: Biological methods for the control of gastrointestinal nematodes. *Vet. J.* 2021, **268**, 105602.
61. Sandoval-Castro C.A., Torres-Acosta J.F.J., Hoste H., Salem A.F., Chan-Pérez J.I.: Using plant bioactive materials to control gastrointestinal tract helminths in livestock. *Anim. Feed Sci. Technol.* 2012, **176**, 192–201.
62. Hoste H., Jackson F., Athanasiadou S., Thamsborg S.M., Hoskin S.O.: The effects of tannin-rich plants on parasitic nematodes in ruminants. *Trends Parasitol.* 2006, **22**, 253–261.

63. Hoste H., Torres-Acosta J.F., Sandoval-Castro C.A., Mueller-Harvey I., Sotiraki S., Louvandini H., Thamsborg S.M., Terrill T.H.: Tannin containing legumes as a model for nutraceuticals against digestive parasites in livestock. *Vet. Parasitol.* 2015, **212**, 5–17.
64. Hoste H., Torres-Acosta J.F.: Non chemical control of helminths in ruminants: adapting solutions for changing worms in a changing world. *Vet. Parasitol.* 2011, **180**, 144–154.
65. Athanasiadou S., Githiori J., Kyriazakis I.: Medicinal plants for helminth parasite control: facts and fiction. *Animals* 2007, **1**(9), 1392–400.
66. Kumar S., Pandey A.K.: Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Scientific World Journal.* 2013: 162750.
67. Mravčáková D., Komáromyová M., Babják M., Urda Dolinská M., Königová A., Petrič D., Čobanová K., Šlusarczyk S., Cieslak A., Várady M., Váradyová Z.: Anthelmintic Activity of Wormwood (*Artemisia absinthium* L.) and Mallow (*Malva sylvestris* L.) against *Haemonchus contortus* in sheep. *Animals (Basel).* 2020, **10**, 219.
68. Hoste H., Torres-Acosta J.F., Quijada J., Chan-Perez I., Dakheel M.M., Kommuru D.S., Mueller-Harvey I., Terrill T.H.: Interactions between nutrition and infections with *Haemonchus contortus* and related gastrointestinal nematodes in small ruminants. *Adv. Parasitol.* 2016, **93**, 239–351.
69. Grønvold J., Wolstrup J., Larsen M., Henriksen S.A., Nansen P.: Biological control of *Ostertagia ostertagi* by feeding selected nematode-trapping fungi to calves. *J. Helminthol.* 1993, **67**, 31–36.
70. Bampidis V., Azimonti G., de Lourdes Bastos M., Christensen H., Du-semund B., Kos Durjaya M., Kouba M., López-Alonso M., López Puente S., Marcon F., Mayo B., Pechová A., Petkova M., Ramos F., Sanz Y., Villa R.E., Woutersen R., Chesson A., Cocconcelli P.S., Rychen G., Wallace J., Galobart J., Innocenti M.L., Brozzi R., Saarela M.: Safety and efficacy of BioWorma® (*Duddingtonia flagrans* NCIMB 30336) as a feed additive for all grazing animals. *EFSA J.* 2020, **18**(7): e06208.
71. Bilotto F., Fusé L.A., Sagües M.F., Iglesias L.E., Fernández A.S., Zegbi S., Guerrero I., Saumell C.A.: Predatory effect of *Duddingtonia flagrans* on infective larvae of gastro-intestinal parasites under sunny and shaded conditions. *Exp. Parasitol.* 2018, **193**, 27–32.
72. Dyrektywa 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, z dnia 6 listopada 2001 r. W sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych, Dz.U. L 311 z 28.11.2001, str. 12.
73. Mickiewicz M., Czopowicz M., Moroz A., Potárniche A.V., Szaluś-Jordanow O., Spinu M., Górski P., Markowska-Daniel I., Várady M., Kaba J.: Prevalence of anthelmintic resistance of gastrointestinal nematodes in Polish goat herds assessed by the larval development test. *BMC Vet Res.* 2021, **17**, 19.
74. Mickiewicz M., Czopowicz M., Górski P., Kaba J.: The first reported case of resistance of gastrointestinal nematodes to benzimidazole anthelmintic in goats in Poland. *Ann. Parasitol.* 2017, **63**, 317–322.
75. Mickiewicz M., Czopowicz M., Moroz A., Szaluś-Jordanow O., Górski P., Várady M., Königová A., Spinu M., Lefkaditis M., Kaba J.: Development of resistance to eprinomectin in gastrointestinal nematodes in a goat herd with pre-existing resistance to benzimidazoles. *Pol. J. Vet. Sci.* 2019, **22**, 753–760.
76. Mickiewicz M., Czopowicz M., Kawecka-Grochocka E., Moroz A., Szaluś-Jordanow O., Várady M., Königová A., Spinu M., Górski P., Bagnicka E., Kaba J.: The first report of multidrug resistance in gastrointestinal nematodes in goat population in Poland. *BMC Vet. Res.* 2020, **16**, 270.
77. Mickiewicz M., Czopowicz M., Moroz A., Potárniche A.V., Szaluś-Jordanow O., Spinu M., Górski P., Markowska-Daniel I., Várady M., Kaba J.: Prevalence of anthelmintic resistance of gastrointestinal nematodes in Polish goat herds assessed by the larval development test. *BMC Vet. Res.* 2021, **17**, 19.
78. Mickiewicz M., Czopowicz M., Moroz A., Witkowski L., Szaluś-Jordanow O., Nalbert T., Markowska-Daniel I., Górski P., Kaba J.: Inwazje pasożytów wewnętrznych najczęściej występujące u kóz w Polsce – diagnostyka i leczenie. *Życie Wet.* 2017, **92**, 665–668.