



**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ
Департман за ветеринарску медицину**



Валентина Балић

Дипломски рад

**Значај рационалне употребе антихелминтика у
контроли гастроинтестиналних паразита код оваца**

Нови Сад, 2026.



**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ
Департман за ветеринарску медицину**



**Кандидат:
Валентина Балић**

**Ментор:
др Зорана Ковачевић,
ванредни професор**

**Значај рационалне употребе антихелминтика у
контроли гастроинтестиналних паразита код оваца**

Дипломски рад

Нови Сад, 2026.

**КОМИСИЈА ЗА ОЦЕНУ И ОДБРАНУ
ДИПЛОМСКОГ РАДА**

Др Зорана Ковачевић, ванредни професор - Ментор

за ужу научну област фармакологија и токсикологија

Пољопривредни факултет, Нови Сад

Департман за ветеринарску медицину

Др Миодраг Радиновић, редовни професор– Председник комисије

за ужу научну област Болести животиња и хигијена анималних производа

Пољопривредни факултет, Нови Сад

Департман за ветеринарску медицину

Др Ненад Стојанац, редовни професор– III члан

за ужу научну област област судска и управна ветеринарска медицина

Пољопривредни факултет, Нови Сад

Департман за ветеринарску медицину

Значај рационалне употребе антихелминтика у контроли гастроинтестиналних паразита код оваца

КРАТАК САДРЖАЈ

Овчарска производња представља значајну грану сточарства у многим земљама, укључујући и Републику Србију, где има важну економску и социјалну улогу. Један од најчешћих здравствених проблема у овчарству представљају паразитске инфекције, посебно гастроинтестиналне паразитозе које изазивају различите врсте нематода. Ове инфекције могу довести до значајних губитака у производњи, смањења прираста, пада производње млека, лошијег искоришћавања хране и општег погоршања здравственог стања животиња.

У овом дипломском раду је приказан значај гастроинтестиналних паразита код оваца, њихова распрострањеност, начин преношења и утицај на здравље и продуктивност животиња. Посебна пажња посвећена је најважнијим врстама паразита које се јављају у дигестивном тракту оваца, као и факторима који могу да утичу на појаву и интензитет инфекције у условима савремене сточарске производње.

У даљем делу рада разматрају се антихелминтици као основно фармаколошко средство у контроли паразитских инфекција код оваца. Описане су основне групе антихелминтика, њихов механизам деловања и значај у смањењу инфестације паразитима. Посебно је истакнут проблем неправилне и прекомерне употребе ових лекова, који може довести до развоја резистенције код паразита, што представља један од највећих изазова у савременој ветеринарској медицини и сточарској производњи.

Посебно поглавље у оквиру овог дипломског рада посвећено је принципима рационалне употребе антихелминтика, који подразумевају правилну дијагнозу паразитских инфекција, адекватан избор фармацеутске формулације, тачно дозирање и планирану примену у складу са здравственим стањем стада. Такође је указано на значај интегрисаног приступа у контроли паразита, који обухвата

комбинацију фармаколошких мера, правилно управљање пашњацима и примену превентивних мера у циљу смањења ризика од инфекције.

У оквиру резултата овог дипломског рада је приказано да рационална употреба антихелминтика има кључну улогу у очувању здравља стада, смањењу економских губитака и спречавању развоја резистенције паразита. Примена савремених стратегија контроле паразита може значајно допринети унапређењу производње у овчарству и одрживом управљању здрављем животиња.

Кључне речи: гастроинтестинални паразити, рационална употреба, антихелминтици, дозирање, планирана примена, фармаколошке мере, резистенција, здравље животиња.

Značaj racionalne upotrebe antihelmintika u kontroli gastrointestinalnih parazita kod ovaca

SUMMARY

Sheep production represents an important branch of livestock farming in many countries, including Serbia, where it has a significant economic and social role. One of the most common health problems in sheep farming is parasitic infections, particularly gastrointestinal parasitoses caused by various species of nematodes. These infections can lead to significant production losses, reduced weight gain, decreased milk production, poorer feed utilization, and overall deterioration of the animals' health status.

This paper presents the importance of gastrointestinal parasites in sheep, their distribution, modes of transmission, and their impact on animal health and productivity. Special attention is given to the most important parasite species occurring in the digestive tract of sheep, as well as to the factors that influence the occurrence and intensity of infection under conditions of modern livestock production.

The following part of the paper discusses antihelmintics as the primary means of controlling parasitic infections in sheep. The main groups of antihelmintics, their mechanisms of action, and their importance in reducing parasite infestation are described. Particular emphasis is placed on the problem of improper and excessive use of these drugs, which can lead to the development of parasite resistance, representing one of the major challenges in modern veterinary medicine and livestock production.

A separate chapter of the paper is dedicated to the principles of rational use of antihelmintics, which include proper diagnosis of parasitic infections, appropriate selection of the drug, accurate dosing, and planned application in accordance with the health status of the flock. The importance of an integrated approach to parasite control is also highlighted, including a combination of pharmacological measures, proper pasture management, and the application of preventive measures aimed at reducing the risk of infection.

The results and discussions presented in this paper indicate that the rational use of anthelmintics plays a key role in maintaining flock health, reducing economic losses, and preventing the development of parasite resistance. The application of modern parasite control strategies can significantly contribute to the improvement of sheep production and the sustainable management of animal health.

Keywords: gastrointestinal parasites, rational use, anthelmintics, dosage, planned administration, pharmacological measures, resistance, animal health.

Садржај

1.0. УВОД.....	1
2.0. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ.....	3
2.1. Гастроинтестиналне паразитозе оваца.....	3
2.2. Епизоотиологија и последице паразитских инфекција код оваца.....	6
2.2.1. Клинички знаци и патологија.....	8
2.3. Антихелминтици у контроли гастроинтестиналних паразита.....	12
2.4. Резистенција на антихелминтике.....	14
2.5. Рационална употреба антихелминтика и надзор над њиховом употребом.....	19
2.5.5. Стратегије засноване на рефугији.....	22
2.5.6. Комбинација и ротација антихелминтика.....	23
3.0. ЦИЉ И ЗАДАЦИ ИСТРАЖИВАЊА.....	24
3.1. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА.....	24
3.2. ЗАДАЦИ ИСТРАЖИВАЊА.....	24
4.0. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	25
5.0. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА СА ДИСКУСИЈОМ.....	26
5.1. Промет антихелминтичких лекова у ветеринарској медицини.....	26
5.2. Анализа резултата у контексту рационалне примене антихелминтика.....	34
6.0. ЗАКЉУЧЦИ.....	36
7.0. ЛИТЕРАТУРА.....	37

1.0. УВОД

Овчарска производња представља важан сегмент сточарске производње у Републици Србији, како са економског, тако и са социјалног и традиционалног аспекта. Овце су значајан извор меса, млека и вуне, а њихово гајење је посебно заступљено у брдско-планинским и руралним подручјима где друге гране пољопривреде имају ограничене могућности развоја. Поред доприноса локалној економији и одрживом развоју села, овчарство има важну улогу у очувању агроекосистема и традиционалних начина производње. Међутим, продуктивност овчарске производње често је ограничена различитим здравственим проблемима, међу којима паразитске болести заузимају значајно место.

Паразитске инфекције, посебно оне изазване гастроинтестиналним нематодама, спадају међу најчешће и економски најзначајније болести оваца. Ове инфекције су широко распрострањене у различитим климатским и производним условима и могу довести до смањења прираста, слабијег коришћења хране, пада производње млека и општег погоршања здравственог стања животиња. У тежим случајевима долази и до повећане смртности, нарочито код јагњади и младих категорија. Учесталост ових инфекција зависи од више фактора, као што су начин држања животиња, услови исхране, хигијена на фарми, климатски услови и примена одговарајућих мера контроле паразита.

Једна од основних мера у контроли гастроинтестиналних нематода код оваца јесте примена антихелминтика. Ови лекови имају кључну улогу у смањењу нивоа инфестације паразитима и очувању здравственог статуса оваца. Међутим, њихова неправилна, прекомерна или нерационална употреба може довести до развоја резистенције паразита на лекове, што представља све већи проблем у савременој сточарској производњи. Из наведених разлога је рационална употреба антихелминтика од изузетног значаја, подразумевајући правилну дијагностику, избор одговарајућег препарата, адекватно дозирање и планирану примену у оквиру интегрисаних програма контроле паразита.

Услед свега наведеног, постоји потреба да се детаљније сагледа значај рационалне примене антихелминтике у савременом овчарству, као и последице њихове неадекватне употребе. Научни значај ове теме се огледа у бољем разумевању динамике паразитских инфекција и механизма развоја резистенције, што може допринети унапређењу стратегије контроле гастроинтестиналних нематода. Са практичног аспекта, резултати и разматрања у овом раду могу помоћи произвођачима и ветеринарима у доношењу ефикаснијих одлука у управљању здрављем стада, смањењу економских губитака и унапређењу укупне производње у овчарству.

2.0. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

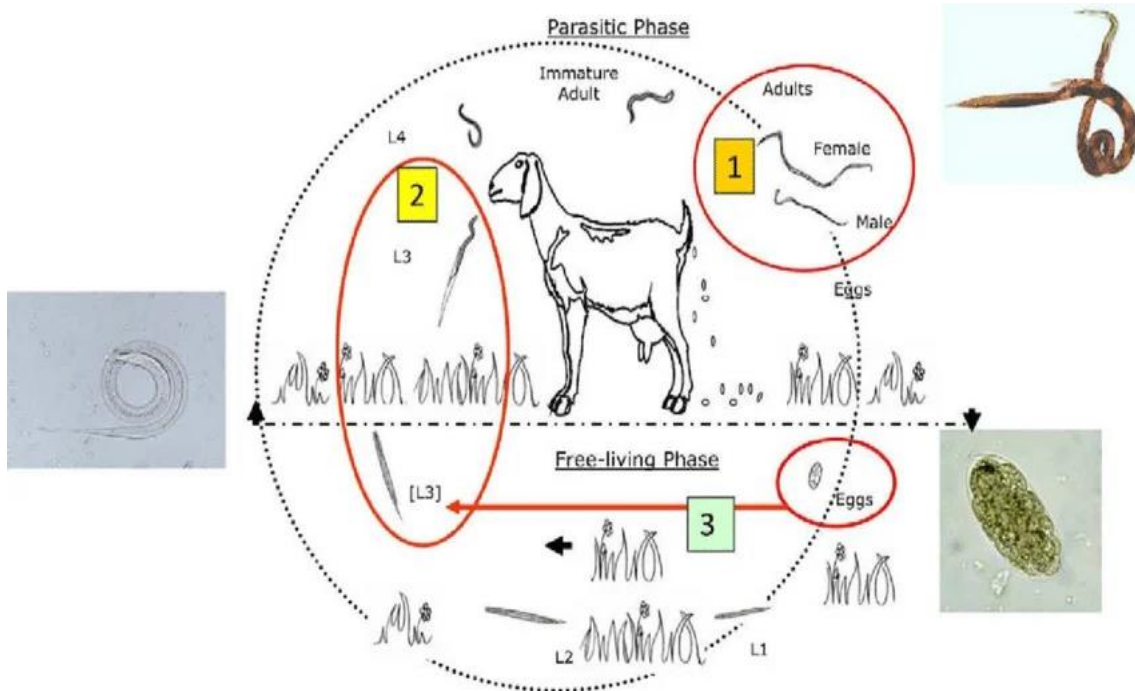
2.1. Гастроинтестиналне паразитозе оваца

Гастроинтестиналне паразитозе представљају један од најзначајнијих здравствених и економских проблема у овчарској производњи. Многобројни фактори доприносе појави, одржавању и ширењу ових инфекција, укључујући пашни начин држања, заједничку испашу животиња различитих власника и старосних категорија, као и повољне климатске услове за развој паразита (1).

Гастроинтестиналне паразитозе представљају групу болести код оваца узрокованих различитим врстама паразита локализованих у дигестивном тракту, првенствено у бурагу, сиришту и цревима. Најважнији узрочници припадају групи гастроинтестиналних нематода, међу којима се издвајају родови *Haemonchus* (нпр. *Haemonchus contortus*), *Trichostrongylus*, *Teladorsagia* (*Ostertagia*), *Nematodirus*, *Cooperia*, *Bunostomum* и *Oesophagostomum*. Поред нематода, гастроинтестиналне паразитозе обухватају и одређене цестоде као што је *Moniezia spp.*, као и протозое рода *Eimeria* које изазивају кокцидиозу. Ови паразити могу изазвати разне клиничке и субклиничке поремећаје, укључујући анемију, дијареју, губитак тежине и смањене производне перформансе код оваца (2,3).

Интензитет инфекције гастроинтестиналним паразитима зависи од великог броја фактора ризика који укључују старост животиња, имунитет стада, густину насељености, начин држања и испаше, као и климатске и сезонске услове. Младе животиње, посебно јагњад, осетљиве су на инфекцију с обзиром да њихов имунолошки систем још није у потпуности развијен. Топла и влажна клима погодује развоју и опстанку инфективних ларви на пашњацима, док неадекватно управљање пашњацима и честицама или неправилна употреба антихелминтика може додатно повећати ризик од ширења инфекције и појаве резистенције паразита на лекове (2,3). Такође, нутритивни статус животиња и општи услови држања значајно утичу на способност оваца да се одупру настанку и развоју паразитских инфестација (1,4).

Животни циклус већине гастроинтестиналних нематода код оваца је директан, што значи да није потребан прелазни домаћин. Одрасли паразити живе у дигестивном тракту оваца и полажу јаја која се излучују фецесом на пашњак. У спољашњој средини, под повољним условима температуре и влаге, из јаја се развијају ларве које пролазе кроз више развојних стадиона (Л1, Л2 и инфективни стадион Л3). Инфективне ларве доспевају на траву и бивају унесене у организам овце током испаше, након чега се развијају у одрасле паразите у гастроинтестиналном тракту и циклус се понавља. Код неких врста може доћи до феномена хипобиозе, односно привременог заустављања развоја ларви у организму домаћина, што омогућава паразитима да преживе неповољне услове и развој наставе када услови постану повољнији (4,5).



Слика 1. Животни циклус *N. contortus* код малих преживара. (1) Излегање јаја и еволуција ларви од стадијума 1 до стадијума 3 узастопним митарењем. (2) Уношење заразне лаве (L3s) од стране малих преживара на пашњаку. (3) Размножавање одраслих црва унутар малих преживара и излучивање јаја. Извор: Hoste et al. (2015).

Разумевање састава паразитске популације, фактора који утичу на интензитет инфекције и животног циклуса ових паразита од кључног је значаја за планирање ефикасних програма контроле у овчарској производњи. Савремени приступ подразумева комбинацију правилног управљања пашњацима, праћење нивоа инфекције дијагностичким методама и рационалну употребу антихелминтика како би се смањио притисак селекције на развој резистенције.

2.2. Епизоотиологија и последице паразитских инфекција код оваца

Епизоотиологија паразитских инфекција код оваца обухвата проучавање распрострањености, начина преношења и фактора који утичу на појаву и одржавање паразита у популацији животиња. Гастроинтестиналне паразитозе код оваца су широко распрострањене у различитим производним системима, а њихова учесталост је посебно изражена у условима интензивне испаше и у регионима са повољним климатским условима за развој инфективних стадијума паразита. Температура, влажност, сезонске промене, густина животиња на пашњацима и начин управљања стадом значајно утичу на динамику инфекције и степен контаминације пашњака паразитским јајима и ларвама (2,3).

Важан епизоотиолошки фактор представља и старосна структура стада. Јагњад и младе животиње су подложније инфекцијама јер још увек немају развијен довољан имунитет на гастроинтестиналне паразите. С друге стране, одрасле овце могу бити носиоци паразита без изражених клиничких знакова и на тај начин представљају значајан извор инфекције за млађе категорије животиња. Поред тога, неправилна или учестала примена антихелминтика може довести до селекције резистентних популација паразита, што додатно компликује контролу инфекције на нивоу стада (3,5).

Паразитске инфекције код оваца имају значајне здравствене последице које се огледају у оштећењу гастроинтестиналног тракта, смањеној способности варења и апсорпције хранљивих материја, као и у појави анемије, пролива, слабљења организма и општег пада кондиције животиња. Код појединих паразита, као што су крвосисне нематодe, долази до значајног губитка крви и протеина, што може довести до тешких клиничких стања, нарочито код младих животиња. Дуготрајне и нелечене инфекције могу довести до повећане осетљивости на друге болести и смањене продуктивности стада (2,4).

Поред здравственог значаја, паразитозе код оваца имају и изражене економске последице. Смањење прираста, лошије искоришћење хране, пад

производње млека и вуне, као и повећани трошкови лечења и превенције представљају директне економске губитке за произвођаче. Индиректни губици огледају се у смањеној репродуктивној способности, већој смртности јагњаци и потреби за додатним ветеринарским интервенцијама. У условима интензивне производње, ови губици могу значајно утицати на укупну економску исплативост овчарске производње, што паразитске инфекције чини једним од кључних здравствених и производних проблема у савременом овчарству (5,6).

Повезивање здравствених и економских последица паразитских инфекција указује на значај правовремене дијагностике, контроле и рационалне употребе антихелминтика. Правилно управљање пашњацима, редовно праћење степена инфекције и примена интегрисаних мера контроле могу значајно смањити штетне ефекте паразита и допринети очувању здравља животиња и стабилности производње (3,4).

2.2.1. Клинички знаци и патологија

Тежина клиничких знакова паразитизма и оштећења гастроинтестиналног тракта зависи од старости домаћина, расе, претходног имунолошког искуства и нутритивног стања. Излагање осетљивих јагњаци умереном до високом броју инфективних ларви на пашњаку обично доводи до развоја клиничких симптома паразитизма, осим ако се оптерећење паразитима не контролише применом антихелминтичких препарата.

2.2.1.1. Теладорсагиоза

Клинички знаци акутне инфекције *Теладорсагијом (тип I)* код јагњаци обухватају воденасту дијареју, дехидрацију, губитак апетита и успорен раст. Патолошке промене укључују хиперпластични гастритис, при чему је абомасална слузокожа често задебљана и едематозна, а на површини абомазалних набора видљиви су бројни уздигнути чворићи. У случају тешке инфекције, хиперпластични чворићи могу се спојити, формирајући карактеристичан изглед „мароканске коже“ (7).

Ларве које развијају унутар желудачних жлезда шири лумен жлезда и истежу ћелијску облогу, што доводи до замене зрелих функционалних паријеталних и пептичких ћелија недиференцираним ћелијама. Како инфекција напредује, суседне непаразитизоване жлезде такође постају погођене, паријеталне ћелије се замењују нефункционалним и недиференцираним ћелијама, а рН вредности абомазалних секрета се повећава. Пропуштање макромолекула и протеина кроз оштећену слузокожу доводи до хипопротеинемије, хипоалбуминемије и повећаних концентрација пепсиногена у плазми (7).

Субакутни или хронични облик инфекције (тип II теладорсагиоза) повремено се јавља код оваца и свиња које су у смештају током зиме и раног пролећа. Ово је последица масовног изласка хипобиотских (заробљених) ларви које су стечене у јесен и презимиле у желудачним жлездама. Погођене животиње често показују повремену дијареју, постепен губитак кондиције и телесне тежине (7).

2.2.1.2. Хемонхоза

Многе болести могу изазвати анемију код оваца. Једна од њих је хемонхоза, болест изазвана нематодом *Haemonchus contortus*. Она се сматра једним од најважнијих узрока анемије код малих преживара свих старосних група у многим земљама широм света (8).

Патофизиологија гастроинтестиналних паразитоза и повезани клинички знаци првенствено су повезани са анемијом и хипоалбуминемијом. Обим и последице анемије и хипоалбуминемије зависе од оптерећења паразитима, њиховог стадијума развоја, старости и величине заражене овце и одговора домаћина. Хемонхоза се може категоризовати у континуум од три фазе, укључујући хиперакутну, акутну и хроничну (8).

Акутни ток, карактерише се умереним оптерећењем, на пример нематодом *H. contortus* (око 2.000–20.000 паразита по животињи), што доводи до блажег губитка крви и спорије развијајуће анемије у поређењу са хиперакутном формом болести. Код акутне хемонхозе, овце показују клиничке симптоме повезане са анемијом и хипопротеинемијом, као што су летаргија, слабост, убрзано дисање и рад срца, као и бледе слузокоже. У почетку се запажа смањење вредности хематокрита (PCV), али у првих 14 дана инфекције долази до компензаторне еритропоезе, док се делимична компензација компензација и привидан опоравак могу јавити током шест недеља након инфекције (9).

Код хроничне или субклиничке форме, овце уносе мањи број ларви и инфекције могу проћи непримећено. Хронична инфестација се обично јавља у срединама које нису погодне за развој инфективних ларви током мање повољних периода у сезонски ендемским зонама или тамо где постоје ефикасне мере контроле за спречавање акутне гастроинтестиналне хелминтозе (10).

Патолошке промене у сиришту код заражених оваца су комплексне. Најраније промене укључују губитак површинског слоја слузокоже, иако се јавља хиперплазија слузних ћелија, уз присуство бројних крварења и проширених крвних судова. Мастоцити и еозинофили инфилтрирају ламину проприју као одговор на паразитску инвазију, а нивои имуноглобулина А у слузокожи се повећавају. У

каснијој фази, епителни слој се делимично обнавља, али остаје едем слузокоже и субмукозе (11).

Варење је нарушено услед промена у саставу ћелија абомасалне слузокоже, што смањује ефикасност дигестије. Ове промене обухватају губитак паријеталних ћелија које луче киселину, хиперплазију жлезда желудачних јама уз смањену продукцију муцина и повећање броја слузних ћелија у врату желуца. Пошто паријеталне ћелије регулишу судбину других ћелија слузокоже и синтетишу факторе раста, њихов губитак доводи до смањења лучења желудачне киселине, повећања рН вредности, као и развоја хипергастринемије и хиперпепсиногенемије (11).



Слика 2. Паразити *Haemonchus contortus* у сиришту оболелог јагњета, показујући карактеристичан црвено-бели увијени изглед „берберског штапа“. Слика професора К. Г. Томпсона, Универзитет Маси, Нови Зеланд (11).

2.2.1.3. Интестинална трихостронгилоза

Иако се цревна инфекција паразитима рода *Trichostrongylus* најчешће испољава као хронична болест са постепеним пропадањем код свиња и оваца током ране зиме, код јагњади се крајем лета може јавити и у акутном облику. Клинички знаци обухватају анорексију, смањен прираст телесне масе, као и различите степене хипоалбуминемије и хипофосфатемије. Код теже погођених животиња често је присутна тамно обојена дијареја, док руно постаје разређено, а вуна ломљива (12).

Макроскопске промене обухватају ентеритис праћен појачаним лучењем слузи, упалом проксималног дела танког црева и хипертрофијом слузокоже дуоденума и јејунума. Цревне ресице су често скраћене и деформисане, а код тешких инфекција може доћи и до њихове потпуне атрофије. Активност ензима четкасте ивице ентероцита је смањена, што додатно нарушава варење (12).

Цревне крипте су проширене и издужене, док је ламина проприја задебљана и изразито инфилтрирана инфламаторним ћелијама. Ларве у развоју и одрасли паразити локализују се непосредно испод површинског епитела, изазивајући десквамацију и оштећење ћелија, као и цурење протеина плазме у цревни лумен. Са развојем отпорности на инфекцију *T. vitrinus*, лезије постају ограниченије и локализоване, при чему се жаришта атрофије ресица („лезије отисака прстију“) налазе окружена релативно очуваном слузокожом (13).

2.2.1.4. Друге хелминтозе

Абомасални паразит *Trichostrongylus axei* може изазвати катарални гастритис праћен ерозијом слузокоже. Врсте *Cooperia curticei*, *Strongyloides papillosus* и *Bunostomum trigonocephalum* повремено се налазе у танком цреву

приликом некропсије, али су обично присутне у малом броју и немају значајнији патогени ефекат. Међутим, код јаких инфекција могу довести до ентеритиса, ерозије слузокоже и локалних крварења (13).

Moniezia expansa је најчешћа пантљичара код младих јагњади у Великој Британији. Иако достиже значајну дужину (око 0,5–0,7 m), њена патогеност је ниска, а паразит се обично елиминише у року од неколико месеци (13).

Главне нематодне дебелог црева су *Oesophagostomum venulosum*, *Chabertia ovina* и *Trichuris ovis*. Оне су најчешће присутне у малом броју и изазивају минимална оштећења. *O. venulosum* се храни малим деловима ткива, при чему може оставити ситне улцерације на цревној слузокожи. Насупрот томе, тропска и суптропска врста *Oesophagostomum columbianum* је патогенија, јер њене ларве продиру дубље у слузокожу и доводе до формирања локализованих фибробластних чворића. *Chabertia ovina* може изазвати ентеритис када је присутна у већем броју, што доводи до настанка едема и ситних крварења у зиду дебелог црева (12).

2.3. Антихелминтици у контроли гастроинтестиналних паразита

Контрола гастроинтестиналних паразита код оваца у великој мери се заснива на примени антихелминтика, односно лекова који делују на различите развојне стадијуме паразита. Ови препарати имају значајну улогу у смањењу нивоа

инфекције у стаду, побољшању здравственог стања животиња и очувању производних резултата. У пракси се најчешће користе антихелминтици из неколико главних група: бензимидазоли (нпр. албендазол, фенбендазол), имидазотиазоли и тетрахиdropиримидини (нпр. левамизол и пирантел), макроциклични лактони (ивермектин, моксидектин, дорамектин) и, у новије време, аминокетонска једињења као што је моне-пантел. Свака од ових група има специфичан механизам деловања и спектар активности против одређених врста гастроинтестиналних нематода (2,3).

Бензимидазоли представљају једну од најстаријих и најшире коришћених група антихелминтика у ветеринарској медицини. Њихов механизам деловања заснива се на везивању за β -тубулин у ћелијама паразита, чиме се омета формирање микротубула. Последица тога је поремећај у транспорту хранљивих материја и метаболичким процесима у паразиту, што доводи до његовог угинућа. Ови лекови делују на више развојних стадијума нематода у гастроинтестиналном тракту, али је њихова ефикасност у многим регионима смањена због појаве резистенције паразита (2,5).

Имидазотиазоли, међу којима је најпознатији левамизол, делују на нервно-мишићни систем паразита. Они функционишу као агонисти никотинских ацетилхолинских рецептора, што доводи до континуиране деполаризације нервних ћелија и спастичне парализе паразита. Парализовани паразити се затим избацују из организма домаћина путем перисталтике црева. Ова група лекова је посебно ефикасна против одраслих стадијума многих гастроинтестиналних нематода код оваца (3,7).

Макроциклични лактони, као што су ивермектин, моксидектин и дорамектин, представљају једну од најзначајнијих група антихелминтика у савременој ветеринарској пракси. Њихов механизам деловања заснива се на утицају на глутамат-зависне хлоридне канале у нервном и мишићном систему паразита. Отварањем ових канала долази до повећаног уласка хлоридних јона у ћелије, што изазива хиперполаризацију, парализу и угинуће паразита. Ови лекови имају широк спектар деловања и често се користе у програмима контроле паразита код оваца, али се и код ове групе све чешће бележи појава резистентних популација паразита (2,5,6).

Новија група антихелминтика, представљена леком моне-пантелом, развијена је као одговор на растући проблем резистенције на старије лекове. Механизам деловања овог једињења заснива се на деловању на специфичне никотинске ацетилхолинске рецепторе паразита који се разликују од оних на које делују старије групе антихелминтика. Захваљујући томе, моне-пантел показује ефикасност и против одређених популација нематода које су развиле резистенцију на друге лекове (5,6).

Иако су антихелминтици основа контроле гастроинтестиналних паразита, њихова примена мора бити рационална и заснована на епизоотиолошким подацима и дијагностичким резултатима. Неправилна употреба, недовољно дозирање или сувише честа примена лекова могу убрзати развој резистенције паразита, што представља један од највећих изазова у савременом овчарству. Због тога се све више препоручује интегрисани приступ контроли паразита који укључује правилно управљање пашњацима, праћење инфекције лабораторијским анализама и селективну примену антихелминтика (3,7,6).

2.4. Резистенција на антихелминтике

Отпорност на антихелминтике се описује као смањена делотворност ових лекова на популацију паразита која је иначе осетљива на њих. До тога долази зато што се, услед честе и поновљене примене истог лека, повећава учесталост алела гена који омогућавају преживљавање паразита у присуству антихелминтика (14).

Бројни паразити од значаја за ветеринарску медицину поседују генетске предиспозиције које им омогућавају развој отпорности на антихелминтичке лекове. Појава резистенције представља један од кључних изазова у савременој производњи пашних животиња на глобалном нивоу. За све значајне класе антихелминтика документовано је постојање различитог степена резистенције код гастроинтестиналних нематода (15).

Један од кључних принципа у успоравању развоја резистенције јесте одржавање дела популације паразита који нису изложени деловању антихелминтика (рефугија). Поред тога, доследна примена карантинских мера, као и употреба комбинација антихелминтика различитих механизма деловања, представљају значајне стратегије у превенцији појаве отпорности (15).

Савремени приступ контроли нематода подразумева интегрисане мере, при чему се употреба антихелминтика не посматра као једина опција. Уместо тога, све више се наглашава значај одрживих стратегија, које укључују селекцију генетски отпорнијих раса и јединки, оптимизацију исхране, адекватан менаџмент пашњака, биолошке методе контроле (укључујући примену нематофагних гљива), имунизацију, као и употребу фитотерапијских средстава са антихелминтичким дејством. Ови приступи доприносе смањењу употребе синтетичких хемијских препарата и имају мањи негативан утицај на животну средину (15).

Очување ефикасности нових класа антихелминтика може се постићи њиховом применом у комбинацији са старијим лековима, под условом да је њихова делотворност и даље задовољавајућа, чиме се смањује селективни притисак на развој резистентних сојева паразита (15).

Гастроинтестиналне нематодне код малих преживара поседују више генетских особина које убрзавају развој ове отпорности. Једна од кључних је брза еволуција нуклеотидних секвенци и веома бројна популација која настаје због велике плодности сваке јединке, што доводи до високог нивоа генетичке разноврсности. Поред тога, структура њихових популација омогућава значајан проток гена, односно лако ширење између различитих стада, при чему кретање домаћина има важну улогу у том процесу. Због тога ови паразити имају способност

да се релативно брзо прилагоде деловању лекова, а гени одговорни за отпорност могу се даље ширити са једне фарме на другу заједно са зараженим животињама (16).

Механизам деловања и појаве резистенције на антихелминтике повезан је са различитим молекуларним и биохемијским процесима код паразита. На пример, код резистенције на бензимидазоле важну улогу има β -тубулин, док су код резистенције на ивермектин значајни ензими као што је пропионил-естераза, као и ген за П-гликопротеин. Ови механизми могу да се разликују између различитих врста хелмината (17).

Истраживања која су спроведена на слободноживућој нематоди *Caenorhabditis elegans* су показала да је за настанак резистенције на ивермектин неопходна мутација три гена који кодирају глутаматом контролисане хлоридне канале. Међутим, такав механизам још увек није јасно потврђен код сојева рода *Haemonchus*, што указује на то да различите популације хелмината могу имати различите путеве развоја резистенције (18).

Биохемијска поређења осетљивих и резистентних сојева често дају неуједначене резултате, што отежава поуздано препознавање резистентних популација. Лабораторијски *in vitro* тестови, као што су тест излегања јаја или развоја ларви, могу помоћи у откривању резистенције пре појаве клиничких знакова болести. Ипак, у тренутку када се резистенција детектује овим методама, значајан део паразита у популацији већ је постао отпоран (19).

Због тога су потребни осетљиви молекуларни тестови који би могли да открију резистенцију у њеним најранијим фазама. Проблем је што још увек немамо довољно сазнања о молекуларним и биохемијским механизмима који стоје иза ове појаве, па је самим тим тешко развити такве дијагностичке алате. Додатну потешкоћу представља велика генетичка разноврсност у популацијама *Haemonchus contortus*, где поједине јединке већ могу носити гене који омогућавају преживљавање после примене антихелминтика (20).

Брза појава и ширење резистенције указују на то да је главни покретачки фактор селекциони притисак изазван третманом, а не појава нових мутација. Уз то,

стратегије преживљавања хелмината унутар и ван домаћина, изузетна плодност врсте *Haemonchus*, неравномерна расподела ларви на пашњацима и честа примена антихелминтичких третмана доприносе томе да паразити релативно брзо развијају отпорност на лекове (20).

С клиничке тачке гледишта, важно је разумети да је отпорност на антихелминтике генетска особина која се фенотипски испољава тек када учесталост алела за отпорност у популацији достигне висок ниво. На пример, резистенција на бензимидазоле није могла бити откривена у стандардним фенотипским тестовима (као што су тест излегања јаја или смањења броја јаја у фецесу) све док више од 25% гастроинтестиналних нематода није било резистентно (21). Из наведеног разлога је превенција отпорности усмерена на успоравање акумулације алела отпорности, а стратегије које успоравају развој резистенције треба применити рано, пре него што се појаве клинички знаци смањене ефикасности лека. Најбоље резултате постиже се праћењем пракси које обезбеђују одржавање адекватног нивоа „рефугија“, дела популације паразита који није изложен леку и стога избегава селекцију за отпорност и истовремено повећавају шансу да третман уништи делимично резистентне паразите (22). Један од приступа који интегрише овакве принципе представљен је у програму познатом као „Smart Drenching“. Овај приступ користи савремена сазнања о физиологији домаћина, фармакокинетици антихелминтика, биологији паразита, динамици генетске селекције за отпорност и тренутном статусу резистенције на фарми како би се развиле стратегије које максимизују ефикасност третмана и истовремено смањују селекциони притисак за настанак отпорности (22).

Истовремено коришћење два антихелминтика из различитих класа представља једну од стратегија за успоравање развоја резистенције. Рачунарски модели показују да ако се ова метода примени од самог увођења лекова, пре него што се појави било каква селекција за отпорност, појава значајне резистенције може бити спречена и до 20 година, колико је трајао моделовани временски период. Међутим, у популацијама у којима су алели за отпорност већ присутни, ова стратегија вероватно неће бити довољно ефикасна. С обзиром на то да је селекција за отпорност на све главне класе антихелминтика већ приметна у готово свим популацијама гастроинтестиналних нематода, тренутно не можемо у потпуности спречити развој резистенције ослањајући се само на примену комбинације лекова.

Ипак, комбиновано лечење и даље пружа значајне користи. Примена антихелминтика различитих хемијских класа у исто време може имати синергистички ефекат, што доводи до клинички значајног повећања ефикасности у поређењу са појединачним лековима. Овај ефекат је најизраженији када је ниво резистенције низак, док у случајевима високог нивоа отпорности на оба лека синергистички ефекат ретко доводи до прихватљивог терапијског исхода (23).

Супротно томе, исти модел је показао да ротација лекова, било са сваким третманом, годишња ротација или ротација на сваких 5–10 година, доводи до високог нивоа отпорности већ у року од 15–20 година. Због тога традиционална препорука о годишњој ротацији лекова треба да буде преиспитана (23). Ротација лекова је раније предложена на основу претпоставке да би се отпорни црви могли заменити осетљивим, односно да би фреквенција алела за отпорност могла значајно да опадне, ако су резистентни паразити слабији од осетљивих и ако се контраселекција врши применом лека из друге хемијске класе. Међутим, докази да паразити код којих се развила резистенција имају смањен фитнес или да се заиста дешава реверзија у природним условима су веома ограничени (24). Ипак, концепт ротације се често погрешно сматра ефикасном стратегијом за превенцију отпорности, што у пракси није тачно. Због тога неки водећи стручњаци за паразитологију малих преживара сада препоручују прекид редовне ротације. Уместо тога, саветује се да се лек користи све док је ефикасан, а тек када његова делотворност опадне, прелази се на други лек. Главни разлози за ову препоруку су: ограничен број ефикасних лекова, што чини правилну ротацију тешко остваривом на многим фармама, и постепени развој отпорности који омогућава лакше праћење и управљање проблемом на нивоу фарме (24).

Већина стручњака за паразитологију данас сматра да је одржавање адекватног нивоа рефугијума кључни фактор у успоравању селекције отпорних паразита. Рефугијум представља део популације паразита који остаје осетљив на антихелминтике и тако „разређује“ учесталост алела за отпорност. Што је рефугијум већи, успорава се еволуција отпорности. Код гастроинтестиналних нематода малих преживара, које имају директан животни циклус, рефугијум чине: паразити у домаћинима који нису подвргнути третману, паразити у животињама које нису лечене конкретним леком, и стадијуми слободног живота у окружењу у тренутку примене лечења. Дуго година се практиковало масовно лечење свих

животиња, али се ова стратегија се показала неодрживом. Данас се све више примењује селективни приступ, при којем се лек даје само животињама које имају потребу за третманом. Ова метода је добро усклађена са природном динамиком домаћина и паразита: оптерећење паразитима је неравномерно распоређено, при чему 20–30% животиња носи око 80% црва. Лечење животиња са ниским оптерећењем мало доприноси контроли паразита, али истовремено елиминише важан део рефугијума, што убрзава еволуцију отпорности (24,25).

2.5. Рационална употреба антихелминтика и надзор над њиховом употребом

Ветеринарски лекови се примењују у терапијске и профилактичке сврхе. Њихова примена може бити рационална и ирационална, у зависности од начина употребе и поштовања стручних смерница. Према дефиницији светске здравствене организације (WHO), рационална употреба лекова подразумева да пацијенти примају лекове који одговарају њиховим клиничким потребама, у одговарајућим дозама прилагођеним индивидуалним карактеристикама, током адекватног временског периода и уз минималне трошкове за појединца и друштво. У области ветеринарске медицине, рационална примена лекова има значајне предности,

укључујући повећање терапијске ефикасности, смањење ризика од појаве нежељених ефеката, ограничење присуства резидуа лекова у производима животињског порекла, као и допринос сузбијању развоја антимикробне резистенције (26,27).

Рационалан приступ терапији код примене антихелминтика подразумева пажљиву процену здравственог стања животиња различитих врста, као и правилан избор одговарајуће терапијске стратегије. Приликом одлучивања о третману неопходно је узети у обзир однос трошкова и користи, што је посебно важно код животиња које се користе у производњи хране. Поред тога, значајно је водити рачуна о ефикасности и безбедности примене антихелминтика, уз минималну појаву нежељених ефеката и што мање присуство резидуа у намирницама животињског порекла. Избор одговарајућег антихелминтика зависи од индивидуалних карактеристика животиње и прописане терапије. Приликом прописивања лека потребно је навести врсту животиње, њену старост, а по потреби и расу, дозу лека у формулацијама доступним на локалном тржишту, као и трајање терапије. Поред фармаколошког третмана, важну улогу у обезбеђивању успешне и рационалне терапије имају и препоруке у вези са исхраном, условима држања и општом негом животиња (27).

Као главно средство за контролу гастроинтестиналних нематода код малих преживара су се деценијама користили комерцијални препарати, то укључује лекове из групе бензимидазола као што су албендазол, фенбендазол и триклабендазол, макроцикличних лактона попут ивермектина, моксидектина и еприномектина, као и имидазотиазола чији представници су левамизол и тетраамизол. Међутим, њихова ефикасност све више опада услед развоја антихелминтичке резистенције, која је пријављена код свих класа лекова, угрожавајући здравље и продуктивност животиња у различитим деловима света. Иако се сматра да је резистенција природан феномен који настаје услед ретких мутација, улога ветеринара се пре свега огледа у брзини њеног развоја и ширења. Тако су главни фактори који доприносе развоја резистенције висока учесталост третмана, профилактички масовни третмани, субдозирање, континурана употреба једног лека и лоше управљање пашњацима (28).

Рационална употреба антихелминтика код оваца подразумева неколико основних принципа: примену лекова на основу дијагностичких налаза, као што је одређивање броја јаја паразита у фецесу (FEC тест), избегавање пречесте примене истог антихелминтика, правилно одређивање телесне масе животиња како би се избегло недовољно дозирање, ротацију фармаколошких група антихелминтика ради спречавања развоја резистенције, примену селективног третмана (eng. targeted selective treatment), при чему се лече само најинфицираније животиње у стаду (29).

Међутим, упркос препорукама о рационалној примени лекова, у ветеринарској пракси се често бележи прекомерна и неправилна употреба антимикуробних средстава, као и антихелминтика, како код животиња намењених производњи хране, тако и код кућних љубимаца. Таква пракса може довести до развоја антимикуробне и антихелминтске резистенције. Резистенција може бити урођена (интринзична) или стечена. Стечена резистенција најчешће настаје као последица широко распрострањене и ирационалне употребе лекова, док је урођена резистенција повезана са природним структурним или функционалним карактеристикама микроорганизама или паразита, које им омогућавају толеранцију на одређени лек или групу антимикуробних супстанци (30).

Рационална употреба антихелминтика има за циљ очување ефикасности лекова, смањење селекционог притиска на паразите и унапређење одрживости овчарске производње (31).

Анализа података о промету ветеринарских лекова, укључујући антихелминтике, представља важан алат за праћење начина и обима њихове употребе у ветеринарској медицини. У Републици Србији, подаци о промету ветеринарских лекова прикупљају се и објављују од стране Агенције за лекове и медицинска средства Србије (32).

Рационална употреба антихелминтика не подразумева само правилан избор лека и дозирање, већ и систематско праћење њихове ефикасности у пракси, односно надзор резистенције паразита на антихелминтике. Надзор омогућава праћење ефикасности примењених лекова на фармама и благовремено откривање појаве резистенције, што је од великог значаја за прилагођавање стратегија контроле паразитских инфекција. Једна од најчешће коришћених метода у процени ефикасности антихелминтика је тест редукције броја јаја паразита у фецесу (eng.

Fecal Egg Count Reduction Test, FECRT), који омогућава процену успешности третмана и рано откривање резистенције (33).

Бројна истраживања указују да учестала и неконтролисана примена антихелминтика, без адекватног праћења и процене њихове ефикасности, значајно доприноси развоју резистенције код гастроинтестиналних нематода код домаћих животиња (5). Појава резистенције забележена је у многим деловима света и представља озбиљан проблем у сточарској производњи, јер доводи до смањене ефикасности терапије, повећаних економских губитака и ограничених могућности контроле паразитских инфекција (34). Увођење систематског надзора, који укључује редовно праћење паразитолошког статуса животиња и процену делотворности примењених лекова, омогућава рационалнију употребу антихелминтика. Такође, надзор доприноси бољем планирању терапијских мера, примени селективног третмана животиња и смањењу непотребне употребе лекова, чиме се успорава развој резистенције и продужава ефикасност доступних антихелминтика (35).

2.5.5. Стратегије засноване на рефугији

Термин рефугија означава проценат популације различитих развојних стадијума паразита на пашњаку или у домаћинима који избегне излагање антихелминтика. У пракси, стратегије засноване на рефугији имају за циљ да оставе одређен број паразита нетретираним, како би се успорило ширење резистенције. Приликом стандардног третмана одређеног стада животиња са прописаном дозом, једини паразити који ће преживети јесу управо они резистентни који ће се након тога размножавати и преносити гене резистенције на потомство, док ће они осетљиви бити елиминисани. То фаворизује селекцију опторних паразита и њихово ширење. Због тога примена рефугије нуди могућност остављања одређеног броја осетљивих паразита у популацији, како би се омогућило очување осетљивих алела.

На тај начин долази до укрштања резистентних и осетљивих сојева и разблаживања учесталости резистентних генотипова унутар одређене популације паразита (36).

2.5.6. Комбинација и ротација антихелминтика

Комбинација антихелминтика подразумева употребу лекова из различитих хемијских група у циљу успоравања развоја резистенције. У поређењу са појединачним ефектом антихелминтика, њиховом комбинованом применом добија се синергистички ефекат, што доводи то значајног повећања ефикасности лечења. Примена ове стратегије код гастроинтестиналних нематода оваца је пожељна из два разлога, са једне стране да омогући одрживу контролу нематода у присуству резистенције, а са друге да одложи развој резистенције на одређене активне супстанце код врста код којих још није евидентна. Ова стратегија је делотворна само уколико је ниво резистенције низак, док при високим нивоима вероватно неће довести до жељене ефикасности. Коришћење једног лека без ротације током одређеног времена се сматра високим фактором ризика за развој антихелминтичке резистенције, те се ова стратегија може користити за превенцију њеног развоја. Због тога постоје одређене препоруке да се различите групе лекова смењују на сваке једне до две године, са циљем да се продужи ефикасност сваког од њих и овозмогућавајући враћање осетљивости код нематода када антихелминтик није у употреби (37).

3.0. ЦИЉ И ЗАДАЦИ ИСТРАЖИВАЊА

3.1. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

Циљ овог истраживања јесте да се стекне систематичан увид у промет антихелминтичких лекова који се користе у контроли гастроинтестиналних паразита код оваца у Републици Србији, као и да се процени да ли је њихова употреба у складу са принципима рационалне примене антихелминтика и савременим научним сазнањима. Анализа података о промету омогућиће боље сагледавање начина и обима примене ових лекова у ветеринарској пракси, као и идентификацију потенцијалних проблема повезаних са њиховом прекомерном или неселективном употребом.

3.2. ЗАДАЦИ ИСТРАЖИВАЊА

У складу са постављеним циљем, задаци овог истраживања су:

Анализирати податке о промету антихелминтичких лекова у ветеринарској медицини у Републици Србији на основу званичних извештаја „Агенције за лекове и медицинска средства Србије“, приказати структуру промета антихелминтика по појединим фармаколошким групама регистрованим за употребу код оваца, сагледати заступљеност појединих група антихелминтика у контроли гастроинтестиналних паразита код оваца, анализирати добијене резултате у контексту принципа рационалне употребе антихелминтика и савремених терапијских препорука, указати на потенцијалне ризике повезане са нерационалном применом антихелминтичких лекова, укључујући могућност развоја резистенције паразита.

4.0. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Истраживање је спроведено као дескриптивна, аналитичка студија заснована на анализи података о промету ветеринарских лекова у Републици Србији. Као извор података коришћени су подаци доступни на званичном сајту Агенције за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС).

Предмет анализе били су подаци о промету ветеринарских лекова, са посебним освртом на антихелминтичке лекове који се користе у контроли гастроинтестиналних паразита код оваца. За прикупљање и обраду података коришћена је званична публикација Агенције за лекове и медицинска средства Србије „Промет ветеринарских лекова 2023“, у којој су приказани подаци о промету ветеринарских лекова достављени од стране носилаца дозволе за лек, односно произвођача, представника и заступника.

У анализу су укључени антихелминтици регистровани за употребу код преживара, при чему је посебна пажња посвећена структури и заступљености појединих фармаколошких група антихелминтика. Подаци о промету су систематизовани и груписани у складу са фармаколошком класификацијом лекова.

Анализа података спроведена је применом описне методе, а резултати су приказани табеларно и описно. Добијени резултати интерпретирани су у контексту принципа рационалне употребе антихелминтика, као и савремених препорука за одрживу контролу гастроинтестиналних паразита код оваца.

5.0. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА СА ДИСКУСИЈОМ

На основу анализе података о промету ветеринарских лекова у Републици Србији за 2023. годину, извршена је идентификација и систематизација антихелминтичких лекова регистрованих за употребу код преживара, са посебним освртом на лекове који се користе у контроли гастроинтестиналних паразита код оваца. Подаци су анализирани према фармаколошким групама антихелминтика, као и према њиховој заступљености у укупном промету ветеринарских лекова.

5.1. Промет антихелминтичких лекова у ветеринарској медицини

Анализом података утврђено је да антихелминтички лекови представљају значајан део промета ветеринарских лекова намењених за употребу код преживара. У оквиру анализиране године, у промету су били заступљени лекови из више фармаколошких група које се користе у контроли гастроинтестиналних паразита код оваца.

Утврђено је да су најзначајније фармаколошке групе антихелминтика које су идентификоване у анализи: бензимидазоли, макроциклични лактони, имидазотиазоли, салициланилиди, комбиновани антихелминтички препарати. (Табела 1.)

Табела 1. Антихелминтици са највећим прометом у ветеринарској медицини у Републици Србији у 2023. години (АТЦвет класификација) – примена код оваца

АТЦвет код	Фармаколошка група	Међународни незаштићени назив лека	Облик (јачина)	Паковање	Промет
QP52AC11	Бензимидазоли	Албендазол	Таблета (250mg)	Бочица 1x60	1.649
QP52AC11	Бензимидазоли	Албендазол	Таблета (600mg)	Блистер 5x10	5.475
QP52AC11	Бензимидазоли	Албендазол	Прашак (100mg/g)	Кеса 500g	741
QP52AC11	Бензимидазоли	Албендазол	Суспензија (100mg/ml)	Боца 1l	8
QP52AC11	Бензимидазоли	Фенбендазол	Таблета (250mg)	Блистер 5x10	3.518
QP54AA04	Макроциклични лактони	Еприномектин	Ињекциони - раствор (20mg/ml)	100ml	69
QP54AA01	Макроциклични лактони	Ивермектин	Ињекциони-раствор (10mg/ml)	Бочица 1x50ml	9618
QP54AA01	Макроциклични лактони	Ивермектин	Ињекциони-раствор (10mg/ml)	Бочица 1x100ml	39.382
QP54AA01	Макроциклични лактони	Ивермектин	Ињекциони-раствор (10mg/ml)	Бочица 24x100ml	102
QP52AE01	Имидазотиазоли	Левамизол	Ињекциони-раствор (75mg/ml)	Бочица 1x100ml	9.011
QP52AE01	Имидазотиазоли	Левамизол	Ињекциони-раствор (75mg/ml)	Бочица 1x50ml	693

Добијени резултати указују да је у пракси контроле гастроинтестиналних паразита код оваца у 2023. години доминантна била употреба макроцикличних лактона, пре

свега ивермектина, који бележи убедљиво највећи промет у односу на друге групе антихелминтика. Овакав налаз је у складу са чињеницом да макроциклични лактони поседују широк спектар деловања и високу ефикасност, али истовремено поставља питање рационалности њихове употребе, имајући у виду ризик од развоја антимикуробне, односно антипаразитске резистенције (38,39).

Са аспекта принципа рационалне терапије, препоручује се ограничена и циљана употреба антихелминтика, заснована на дијагностици (копролошки прегледи) и процени стварне потребе за третманом, а не на рутинској и масовној примени (38). Уочена висока употреба ивермектина може указивати на прекомерно ослањање на једну фармаколошку групу, што је у супротности са савременим препорукама које наглашавају ротацију антихелминтика различитих механизма деловања у циљу успоравања развоја резистенције (39,40).

Бензимидазоли, иако најзаступљенији по броју различитих фармацеутских облика и препарата, показују мањи укупан промет. Ово може указивати на њихову постепену замену ефикаснијим или практичнијим препаратима, али и на могућу већ постојећу резистенцију паразита на ову групу лекова, што је документовано у бројним студијама. Ипак, са становишта рационалне употребе, бензимидазоли и даље имају значајну улогу у стратегијама ротације лекова и интегрисаног управљања паразитима (39).

Имидазотиазоли (левамизол) показују умерен ниво примене, што је у складу са њиховом улогом као алтернативне терапијске опције. Њихова употреба је посебно значајна у условима појаве резистенције на макроцикличне лактоне и бензимидазоле, што додатно потврђује потребу за разноврсношћу терапијских приступа (40).

Савремене терапијске препоруке наглашавају концепт интегрисане контроле паразита (eng. Integrated Parasite Management), који подразумева комбинацију фармаколошких и нефармаколошких мера, укључујући управљање пашњацима, селективну терапију (eng. targeted selective treatment) и праћење ефикасности лекова (38,39). У том контексту, структура промета уочена у овом истраживању указује на недовољну примену ових принципа у пракси.

Гастроинтестиналне хелминтозе представљају један од најзначајнијих здравствених проблема у овчарској производњи широм света. Паразитске

инфекције изазване нематодама гастроинтестиналног тракта доводе до смањеног прираста, пада производње млека, смањене репродуктивне способности и повећаног морталитета животиња, што резултира значајним економским губицима у сточарству (3). Утврђено је да најзначајнији паразити који инфицирају овце припадају родовима *Haemonchus*, *Teladorsagia*, *Trichostrongylus*, *Cooperia* и *Nematodirus* (2,3). Контрола ових паразита у савременој сточарској производњи у великој мери се заснива на примени антихелминтика. Међутим, дуготрајна и често неконтролисана примена антихелминтика довела је до развоја резистенције код бројних врста паразита. Резистенција на антихелминтике данас представља један од највећих изазова у савременој ветеринарској паразитологији. Према наводима Карлана и Vidyashankar, резистенција на бензимидазоле, али и на друге групе антихелминтика, широко је распрострањена у многим земљама света (5). Посебно је изражена код врсте *Haemonchus contortus*, која је позната по способности брзог развоја резистенције на различите класе антихелминтика. Слични проблеми забележени су и у бројним европским земљама. Истраживања спроведена у Великој Британији показала су високу учесталост резистенције гастроинтестиналних нематода код оваца на бензимидазоле и левамизол, што је последица њихове дуготрајне и честе примене у пракси (2). Такође, студије спроведене у Француској, Немачкој и Шпанији указују да је резистенција на бензимидазоле широко распрострањена код врста *Teladorsagia circumcincta* и *Haemonchus contortus* (29). У скандинавским земљама, као што су Норвешка и Шведска, забележен је нешто мањи степен резистенције, што се делимично објашњава строжим програмима контроле паразита и рационалнијом употребом антихелминтика (29). Ови програми укључују редовно праћење паразитолошког статуса стада, селективно третирање животиња и ограничену употребу антихелминтика током године.

Развој резистенције најчешће је последица неправилне употребе антихелминтика. Честа профилактичка примена лекова без претходне дијагностике, примена недовољних доза и недовољна ротација различитих група антихелминтика представљају главне факторе који доводе до селекције резистентних популација паразита (2,4). Према наводима Taylor-а и сарадника (2016), континуирана употреба истог антихелминтика током више година значајно повећава ризик од развоја резистенције у популацији паразита (2).

Због тога рационална употреба антихелминтика има велики значај у савременој контроли паразитских инфекција код оваца. Овај приступ подразумева

примену лекова само када је то заиста неопходно и на основу резултата лабораторијских анализа. Једна од најчешће коришћених метода за процену ефикасности терапије је тест редукције броја јаја у фецесу (eng. Fecal Egg Count Reduction Test – FECRT), који омогућава процену ефикасности одређеног антихелминтика и благовремено откривање појаве резистенције (1).

Поред рационалне употребе лекова, савремени приступ контроли паразита укључује и концепт селективног третирања животиња. Овај приступ подразумева лечење само оних јединки које имају висок степен инфекције или показују клиничке знаке болести, док се остатак стада не третира. На тај начин се одржава такозвана *refugia* популација паразита која није изложена антихелминтицима и која смањује притисак селекције на развој резистентних сојева (4).

Добијени резултати овог истраживања указују на значајну заступљеност одређених антихелминтика у промету ветеринарских лекова, што може указивати на њихову честу употребу у пракси. Висока заступљеност ивермектина и његових комбинација може указивати на то да се ова група лекова често користи у терапији гастроинтестиналних паразитоза код оваца у Републици Србији. Међутим, управо таква честа употреба може представљати потенцијални ризик за развој резистенције уколико се лекови не користе у складу са принципима рационалне терапије.

Због тога је од великог значаја континуирано праћење ефикасности антихелминтика у ветеринарској пракси, као и едукација ветеринара и одгајивача оваца о правилној употреби ових лекова. Интегрисани приступ контроли паразита, који укључује фармаколошке мере, правилно управљање пашњацима и редовну паразитолошку дијагностику, представља најефикаснији начин контроле гастроинтестиналних хелминтоза код оваца.

Иако макроциклични лактони, посебно ивермектин, представљају основу терапије гастроинтестиналних паразита код оваца, њихова доминантна и потенцијално прекомерна употреба није у потпуности у складу са принципима рационалне фармакотерапије. Неопходно је увођење стратегија рационалне примене, укључујући ротацију антихелминтика, селективно лечење и редовно праћење резистенције, како би се очувала ефикасност доступних лекова и обезбедила одржива контрола паразита у овчарској производњи.

Због тога је у савременој ветеринарској пракси од великог значаја рационална и контролисана примена антихелминтика, заснована на правилној

дијагностици, процени ризика од паразитских инфекција и примени одговарајућих програма контроле паразита. Редовно праћење промета и употребе ветеринарских лекова може пружити значајне информације о трендовима у терапији паразитских болести и допринети унапређењу стратегија контроле паразита у сточарској производњи.

Табела 2. Регистрациони статус и индикација антихелминтика присутних у промету за примену код оваца (према АТСvet класификацији и SPC-у)

АТСvet код	Међународни незаштићени назив лека (INN)	Облик (јачина) и паковање лека	Регистрован за примену оваца (да/не)	Индикација (према SPC-у)
QP52AC11	Албендазол	Орална суспензија (100mg/ml)	да	гастроинтестиналне и плућне хелминтозе код оваца, пантљичаре и одрасли облици метиља
QP52AC11	Албендазол	таблете (250 mg), паковање 1x 60	да	инфекције нематодама, цестодама и трематодама
QP52AC11	Албендазол	Таблета (600 mg) 5x10	да	инфекције нематодама, цестодама и трематодама
QP52AC11	Албендазол	орални прашак (100 mg/g), паковање 1x500 g	да	гастроинтестиналне и плућне нематодозе, трематодне
QP52AC11	Фенбендазол	Панакур боли 250 5x10	да	инфекције гастроинтестиналним и плућним нематодама
QP54AA04	Ивермектин	Ињекциони раствор-раствор (10mg/ml)	да	ендо- и ектопаразитске инфекције код оваца
QP52AE01	Левамизол	Ињекциони раствор 75mg/ml	да	Гастроинтестиналне и плућне нематодне

SPC (енг. *Summary of Product Characteristics*) – Сажетак карактеристика лека

Поред фармаколошке терапије, рационална контрола гастроинтестиналних паразитоза подразумева и примену нефармаколошких мера, као што су правилно управљање пашњацима, ротација пашњака и редовно праћење здравственог стања стада. Комбиновање фармаколошких и менаџментских мера омогућава ефикасну контролу паразита уз смањење ризика од развоја резистенције и негативног утицаја на животну средину (30).

Подаци приказани у Табели 2. указују на регистрациони статус и основне терапијске индикације антихелминтика који су били присутни у промету у Републици Србији током 2023. године, а који се користе у контроли паразитских инфекција код оваца. Анализа је заснована на АТСvet класификацији ветеринарских лекова, као и на подацима из сажетака карактеристика лекова (SPC), који представљају званичне документе у којима су наведене индикације, начин примене и друге важне информације о леку.

На основу приказаних резултата може се уочити да су сви наведени лекови регистровани за примену код оваца, што указује на њихову значајну улогу у терапији и превенцији паразитских инфекција код ове врсте домаћих животиња. Паразитске болести код оваца представљају један од најзначајнијих здравствених проблема у сточарској производњи, јер могу довести до смањења продуктивности, губитка телесне масе, смањене производње млека и вуне, као и до повећаног морталитета код јагњади. Због тога је правилна и благовремена примена антихелминтика од великог значаја за одржавање здравља и производних способности животиња.

У Табели 2. су заступљени представници различитих фармаколошких група антихелминтика, међу којима се издвајају бензимидазолски деривати, као што су албендазол и фенбендазол. Ови лекови имају широк спектар деловања против различитих врста хелминта, укључујући гастроинтестиналне нематодне, плућне нематодне и поједине врсте трематодне и цестодне. Захваљујући својој ефикасности и релативно доброј безбедности примене, бензимидазоли се већ деценијама широко користе у ветеринарској медицини. Њихова доступност у различитим фармацеутским облицима, као што су таблете, прашкови и суспензије, омогућава лакшу примену у пракси, посебно у условима фармског узгоја где је неопходно третирати већи број животиња у кратком временском периоду.

Поред бензимидазола, у табели је приказан и левамизол, који припада групи имидазотиазолских антихелминтика. Левамизол делује углавном против гастроинтестиналних и плућних нематода, а карактерише га брз почетак деловања и добра ефикасност у терапији ових паразитских инфекција. У ветеринарској пракси се често користи у програмима контроле паразита код преживара, нарочито у случајевима када је потребно брзо смањити паразитско оптерећење код животиња.

Такође је заступљен и ивермектин, који припада групи макроцикличних лактона и одликује се снажним антипаразитским деловањем против широког спектра ендо- и ектопаразита. Лекови из ове групе имају важну улогу у савременим програмима контроле паразита код домаћих животиња, јер делују не само против гастроинтестиналних нематода већ и против одређених ектопаразита, чиме се постиже шири терапијски ефекат.

Анализа индикација наведених у табели показује да се већина ових лекова примењује у лечењу гастроинтестиналних и плућних нематодоза код оваца, које представљају најчешће паразитске инфекције код ове врсте животиња. Ове болести могу значајно утицати на здравље стада и економску исплативост производње, због чега је њихова контрола један од важних сегмената ветеринарске праксе у овчарству.

Упркос широкој примени антихелминтика, све већи значај у последњим деценијама има и проблем развоја резистенције паразита на ове лекове. Учестала и неконтролисана примена антихелминтика може довести до смањења њихове ефикасности, што представља озбиљан изазов у савременом узгоју животиња. Због тога је неопходно спроводити рационалну примену ових лекова, засновану на правилној дијагностици паразитских инфекција, праћењу епизоотиолошке ситуације и примени адекватних програма контроле паразита.

Сумирајући добијене резултате, може се закључити да антихелминтици приказани у табели представљају значајну групу ветеринарских лекова који се користе у контроли паразитских инфекција код оваца у Републици Србији. Њихова доступност, регистрованост и доказана ефикасност чине их важним средствима у очувању здравља животиња и унапређењу сточарске производње.

5.2. Анализа резултата у контексту рационалне примене антихелминтика

Анализа података о промету антихелминтичких лекова у ветеринарској медицини у Републици Србији указује на изражену неравномерну заступљеност појединих фармаколошких група ових лекова. Добијени резултати показују да највећи удео у укупном промету имају лекови из групе макроцикличних лактона, односно препарати који садрже ивермектин, који чине више од половине укупног промета антихелминтика. Овако висок степен заступљености једне фармаколошке групе може указивати на честу и интензивну примену ових лекова у ветеринарској пракси.

Са аспекта рационалне примене антихелминтика, доминантна употреба једне групе лекова може представљати потенцијални фактор ризика за развој резистенције паразита. Гастроинтестиналне нематодне код преживара, укључујући овце, показују способност релативно брзог развоја резистенције на антихелминтике у условима учестале и неконтролисане примене истих активних супстанци. Управо из тог разлога савремене стратегије контроле паразита наглашавају значај рационалне и одговорне употребе антихелминтичких лекова.

У савременим ветеринарским препорукама све већи значај има концепт интегрисане контроле паразита, који подразумева комбинацију фармаколошких и нефармаколошких мера у циљу одрживе контроле паразитских инфекција. Овај приступ обухвата неколико кључних принципа: примену антихелминтика само када је то неопходно, ротацију различитих фармаколошких група лекова, селективно третирање животиња са највећим паразитским оптерећењем, као и редовно праћење ефикасности терапије.

Посебан значај у спречавању развоја резистенције има ротација антихелминтика различитих механизма деловања. Уколико се у пракси дуготрајно користи само једна група лекова, као што резултати овог истраживања указују за имидазотиазоле, повећава се селективни притисак на популацију паразита, што може довести до постепеног смањења ефикасности терапије.

Насупрот томе, релативно мања заступљеност бензимидазола и имидазотиазола у промету може указивати на ограниченију примену ових лекова у односу на друге фармаколошке групе. Иако ови лекови имају значајну улогу у терапији паразитских инфекција код преживара, њихова мања заступљеност у промету може бити последица различитих фактора, као што су цена лекова, доступност на тржишту, терапијске навике ветеринара или фармера, као и специфичности паразитских инфекција које се јављају у одређеним производним системима.

Значајну улогу у контроли паразита имају и комбиновани антихелминтички препарати, који садрже више активних супстанци различитих механизма деловања. Ови лекови могу бити посебно корисни у условима мешовитих паразитских инфекција, јер омогућавају шире деловање на различите врсте паразита. Међутим, и њихова примена мора бити заснована на принципима рационалне употребе лекова, како би се избегла непотребна експозиција паразита већем броју активних супстанци.

У контексту контроле гастроинтестиналних паразита код оваца, рационална примена антихелминтика подразумева и примену дијагностичких метода, као што су паразитолошке анализе фецеса и процена степена паразитског оптерећења. Ове методе омогућавају циљану и оправдану примену антихелминтика, чиме се смањује ризик од прекомерне употребе лекова.

Резултати овог истраживања указују на значај континуираног праћења промета ветеринарских лекова и анализе образаца њихове употребе. Подаци о промету лекова могу представљати важан индикатор начина примене антихелминтика у ветеринарској пракси и допринети идентификацији потенцијалних проблема повезаних са њиховом нерационалном употребом.

На основу добијених резултата може се закључити да је неопходно унапређење стратегија рационалне примене антихелминтика у ветеринарској медицини у Републици Србији, са посебним освртом на одрживу контролу гастроинтестиналних паразита код оваца. Ово подразумева едукацију ветеринара и узгајивача животиња, примену савремених дијагностичких метода, као и спровођење мера које доприносе смањењу ризика од развоја резистенције паразита на антихелминтичке лекове.

6.0. ЗАКЉУЧЦИ

На основу анализе података о промету ветеринарских лекова у Републици Србији током 2023. године може се закључити да су антихелминтици значајно заступљени у терапији гастроинтестиналних хелминтоза код оваца. Највећу заступљеност показују препарати на бази ивермектина, као и левамизола и албендазола, док је фебендазол присутан у нешто мањој мери.

Добијени резултати указују да се у ветеринарској пракси и даље у великој мери користе традиционалне групе антихелминтика за контролу гастроинтестиналних паразита код оваца. Овакав образац употребе у складу је са подацима из научне литературе и истраживањима спроведеним у другим европским земљама, где су ове групе лекова такође међу најчешће коришћеним у терапији паразитских инфекција код оваца.

С обзиром на честу и дуготрајну употребу антихелминтика, посебно је важно нагласити значај њихове рационалне примене. Неправилна и прекомерна употреба ових лекова може довести до развоја резистенције гастроинтестиналних паразита, што представља озбиљан проблем у савременој ветеринарској медицини и сточарској производњи.

Рационална употреба антихелминтика, која подразумева правилно дозирање, селективно третирање животиња и редовно праћење ефикасности терапије, има велики значај у очувању ефикасности постојећих лекова и у успешној контроли паразитских инфекција код оваца.

Потребна су даља истраживања како би се детаљније испитала учесталост примене појединих антихелминтика у пракси, као и степен развоја резистенције гастроинтестиналних паразита код оваца у Републици Србији.

7.0. ЛИТЕРАТУРА

1. Pavlović, I., Caro-Petrović, V., Stanojević, S., Zdravković, N., Stanojević, S., Pavlović, M., ... & Kureljušić, J. (2022). Program kontrole gastrointestinalnih helminata malih preživara u lancu proizvodnje od odgajivača do potrošača.
2. Taylor MA, Coop RL, Wall RL. *Veterinary Parasitology*. 4th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2016
3. Zajac, A. M., Conboy, G. A., Little, S. E., & Reichard, M. V. (2012). *Veterinary Clinical Parasitology*. Wiley-Blackwell, Chichester.
4. Hayward, A. D., Garnier, R., Watt, K. A., Pilkington, J. G., Grenfell, B. T., Matthews, J. B., ... & Graham, A. L. (2014). Heritable, heterogeneous, and costly resistance of sheep against nematodes and potential feedbacks to epidemiological dynamics. *The American Naturalist*, 184(S1), S58-S76
5. Kaplan, R. M., & Vidyashankar, A. N. (2012). An inconvenient truth: global worming and antihelmintic resistance. *Veterinary parasitology*, 186(1-2), 70-78.
6. Roeber, F., Jex, A. R., & Gasser, R. B. (2013). Impact of gastrointestinal parasitic nematodes of sheep, and the role of advanced molecular tools for exploring epidemiology and drug resistance-an Australian perspective. *Parasites & vectors*, 6(1), 153.
7. Fox, M. T. 1997 Pathophysiology of infection with gastrointestinal nematodes in domestic ruminants: recent developments. *Veterinary Parasitology*, 72, 285–308
8. Besier, R.B.; Kahn, L.P.; Sargison, N.D.; van Wyk, J.A. *Diagnosis, Treatment and Management of Haemonchus contortus in Small Ruminants*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2016; Volume 93, ISBN 9780128103951
9. Salman, S.K.; Duncan, J.L. The Abomasal Histology of Worm-Free Sheep given Primary and Challenge Infections of *Haemonchus contortus*. *Vet. Parasitol.* 1984, 16, 43–
10. Fox, M.T. (1997) Pathophysiology of infection with gastrointestinal nematodes in domestic ruminants: recent developments. *Veterinary Parasitology*, 72, 285–308
11. Coop, R. L. and Holmes, P. H. 1996 Nutrition and parasite interaction. *International Journal for Parasitology*, 26, 951–62.
12. Redman-White, C. (2025). Animal health: Resistance to antimicrobials and antihelmintics. In *Reference Module in Food Science* (pp. 1-43). Elsevier.
13. Coles, G. C. (2005). Antihelmintic resistance—looking to the future: a UK perspective. *Research in veterinary science*, 78(2), 99-108.
14. Blouin, M. S., Yowell, C. A., Courtney, C. H., & Dame, J. B. (1995). Host movement and the genetic structure of populations of parasitic nematodes. *Genetics*, 141(3), 1007-1014.

15. Lubega, G. W., & Prichard, R. K. (1991). Beta-tubulin and benzimidazole resistance in the sheep nematode *Haemonchus contortus*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 47(1), 129-137.
16. Blackhall, W. J., Liu, H. Y., Xu, M., Prichard, R. K., & Beech, R. N. (1998). Selection at a P-glycoprotein gene in ivermectin-and moxidectin-selected strains of *Haemonchus contortus*. *Molecular and biochemical parasitology*, 95(2), 193-201
17. Maingi, N., Bjørn, H., & Dangolla, A. (1998). The relationship between faecal egg count reduction and the lethal dose 50% in the egg hatch assay and larval development assay. *Veterinary Parasitology*, 77(2-3), 133-145.
18. Otsen, M., Hoekstra, R., Plas, M. E., Buntjer, J. B., Lenstra, J. A., & Roos, M. H. (2001). Amplified fragment length polymorphism analysis of genetic diversity of *Haemonchus contortus* during selection for drug resistance. *International journal for parasitology*, 31(10), 1138-1143.
19. Anderson, T. J., Blouin, M. S., & Beech, R. N. (1998). Population biology of parasitic nematodes: applications of genetic markers. *Advances in parasitology*, 41, 219-283.
20. Mortensen LL, Williamson LH, Terrill TH, Kircher RA, Larsen M, Kaplan RM. Evaluation of prevalence and clinical implications of antihelmintic resistance in gastrointestinal nematodes in goats. *J Am Vet Med Assoc*. 2003 Aug 15;223(4):495-500. doi: 10.2460/javma.2003.223.495. PMID: 12930089.
21. Van Wyk, J. A. (2001). Refugia-overlooked as perhaps the most potent factor concerning the development of antihelmintic resistance.
22. Sréter, T., Molnár, V., & Kassai, T. (1994). The distribution of nematode egg counts and larval counts in grazing sheep and their implications for parasite control. *International Journal for Parasitology*, 24(1), 103-108.
23. World Health Organization. (2002). Promoting rational use of medicines: core components (No. WHO/EDM/2002.3). World Health Organization.
24. Budde, J. A., & McCluskey, D. M. (2023). *Plumb's veterinary drug handbook*. John Wiley & Sons.
25. Jackson F, Pomroy WE, Prichard RK, von Samson-Himmelstjerna G, Silvestre A et al., 2006, The detection of antihelmintic resistance in nematodes of veterinary importance, *Vet Parasitol*, 136, 167–85
26. ШТРБАЦ, Ф., КРЊАЈИЋ, С., СТОЈАНОВИЋ, Д., & ПАТАЈАЦ, Р. (2023). САВРЕМЕНЕ СТРАТЕГИЈЕ КОНТРОЛЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИХ НЕМАТОДА КОД ОВАЦА. *Veterinary Journal of Republic of Srpska/Veterinarski Zurnal Republika Srpske*, 23.
27. Marks SL, Kook PH, Papich MG, Tolbert MK, Willard MD (2018). ACVIM consensus statement: Support for rational administration of gastrointestinal protectants to dogs and cats. *J Vet Intern Med*, 32:1823–1840

28. Aguerre S., Jacquet P., Brodier H., Bournazel J. P., Grisez C., Prevot F., Michot L. (2018): Resistance to gastrointestinal nematodes in dairy sheep
29. Coles, G. C., Jackson, F., Pomroy, W. E., Prichard, R. K., von Samson-Himmelstjerna, G., Silvestre, A., ... & Vercruysse, J. (2006). The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary parasitology*, 136(3-4), 167-185.
30. Rose, H., Rinaldi, L., Bosco, A., Mavrot, F., De Waal, T., Skuce, P., ... & Morgan, E. R. (2015). Widespread anthelmintic resistance in European farmed ruminants: a systematic review. *The Veterinary Record*, 176(21), 546.
31. J. F. Kenyon F., Targeted flock/herd and targeted selective treatment approaches in the control of gastrointestinal nematodes of small ruminants. *Veterinary Parasitology*, 2012.
32. Ambaw YG et al. Therapeutic efficacy of common anthelmintics used in the control of gastrointestinal nematodes in sheep. *Veterinary and Animal Science*. 2025
33. European Medicines Agency. Guideline on the Summary of Product Characteristics for Anthelmintics. EMA; 2007
34. Gaba S, Cabaret J, Chylinski C, Sauvé C, Cortet J, Silvestre A. Targeted treatment strategies for gastrointestinal nematodes in sheep. *Veterinary Parasitology*. 2012.
35. Ambaw YG et al. Therapeutic efficacy of common anthelmintics used in the control of gastrointestinal nematodes in sheep. *Veterinary and Animal Science*. 2025.
36. Hodgkinson J. E., Kaplan R. M., Kenyon F., Morgan E. R., Park A. W., Paterson S., Babayan S. A. (2019): Refugia and anthelmintic resistance: concepts and challenges. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 10:51-57
37. Fissiha W., Kinde M. Z. (2021): Anthelmintic resistance and its mechanism: A review. *Infection and Drug resistance*, 14:5403-5410.
38. Besier, R.B.; Kahn, L.P.; Sargison, N.D.; van Wyk, J.A. *The Pathophysiology, Ecology and Epidemiology of Haemonchus contortus Infection in Small Ruminants*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2016; Volume 93, ISBN 9780128103951
39. Dargie, J.D.; Allonby, E.W. Pathophysiology of Single and Challenge Infections of *Haemonchus contortus* in Merino Sheep: Studies on Red Cell Kinetics and the "Self-Cure" Phenomenon. *Int. J. Parasitol.* 1975, 5, 147–157.
40. Food and Agriculture Organization – Integrated parasite management in livestock

