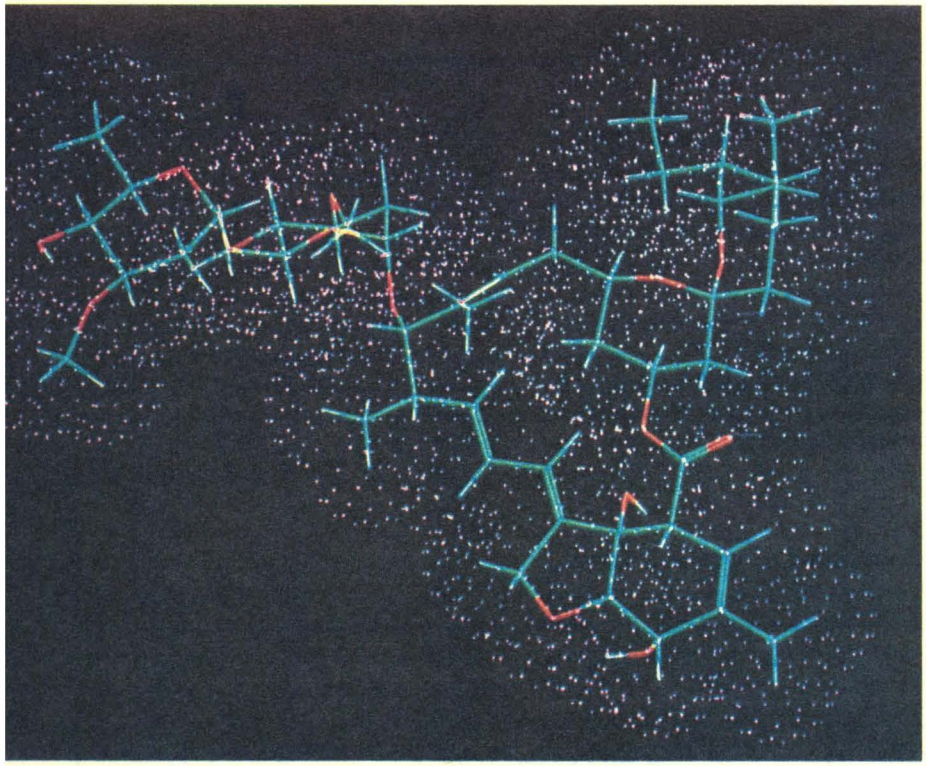


مروری بر کارائی و اختصاصات فارماکولوژیکی داروی ضدانگلی

Ivermectin

قسمت اول

● ترجمه و تلخیص: دکتر محی‌الدین نیرومند
عضو هیأت علمی دفتر طرح و برنامه‌ریزی و هماهنگی امور پژوهشی
وزارت جهاد سازندگی

اشاره

بیماریهای انگلی با تنوع و گسترشی که در تمامی گونه‌های دامی دارند، یکی از مشکلات اساسی دامداری عمده کشورها می‌باشند. حجم داروهای ضدانگلی دامی که به اشکال مختلف خوراکی، تزریقی، اسپری، گردپاشی و غیره مورد استفاده قرار می‌گیرند و همچنین هزینه و مدت زمانی که مصرف مبارزه با این نوع بیماریها می‌گردد، همواره از اهمیت شایان توجهی برخوردار بوده است. استفاده از انواع مختلف فرآورده‌های ضدانگلی و تجمع بقایای این داروها در بافت‌های دامهای مورد درمان باعث ایجاد اثرات سوء در انسان می‌گردد. بهترین شیوه برای بهبود این وضعیت در درجه اول، بهینه‌سازی مدیریت دامداریها و مرغداریها و سایر فارمهای پرورش دام و کاهش میزان ابتلا به این نوع بیماریهاست که خود منجر کاهش مصرف فرآورده‌های ضدانگلی و واردات آنها از خارج از کشور می‌شود و از طرف دیگر گذشته از اتلاف سرمایه و وقت مضرات ناشی از تجمع دارو در بافت‌های بدن نیز به حداقل می‌رسد. یکی از روشهای کاهش حجم داروهای مصرفی استفاده از داروهائی است که در حجم اندک، روی تعداد وسیعتری از انواع انگلهای داخلی و خارجی دامها اثر مؤثری داشته باشد. با توجه به اینکه در چند سال اخیر داروئی به نام Ivermectin توسط کمپانی MSD با ویژگیهای دوز اندک و کاربرد وسیع ساخته و در اغلب کشورها منجمله ایران منتشر گردیده است، مشخصات فنی این فرآورده در مقاله حاضر مورد بررسی بیشتری قرار گرفته و در اختیار دست‌اندرکاران امر پرورش دام قرار می‌گیرد تا بتوانند با آگاهی و دقت نظر بیشتری آنرا مورد استفاده قرار دهند. امید که این اطلاعات در شناخت بهتر دارو مؤثر افتد.

مقدمه

Ivermectin در سال ۱۹۸۱ به عنوان یک داروی ضدانگلی به بازار مصرف عرضه شد. این فرآورده از ترکیبات خانواده Avermectin بوده و مشتقات زیادی دارد. تأثیر Ivermectin بر علیه نماتودها و بندپایان از نظر قدرت و طیف اثر بی‌سابقه است.

اثر مثبت دارو در بهبود فرآورده‌های دارویی و تأمین سلامتی حیوانات دست‌آموز، باعث شده است که این فرآورده، موفقیت تجاری عمده‌ای را کسب نماید. کارآئی Ivermectin در بیماری Onchocerciasis انسان (کوری رودخانه‌ای) آن را به کاندیدای امیدوارکننده‌ای برای کنترل یکی از خطرناکترین بیماریهای مناطق گرمسیری مبدل ساخته است.

جداسازی و شناسایی عامل مولد Ivermectin

از چندین هزار فرآوردهٔ تخمیری که از سال ۱۹۷۸ به بعد به دست آمده فقط چند مورد دارای فعالیت ضد انگلی بوده است. در بین این محصولات می‌توان به Anthelmycin ،Anthelvencin، کمپلکس آنتی‌بیوتیکی S- 15-1 ،Aspiculomycin و Hygromycin B اشاره نمود. تنها، مورد آخر بود که به شکل تجاری مورد مصرف واقع گردید؛ و تا دهه گذشته، در بازار مصرف فرآورده‌های ضد کرمی، ترکیبات سنتتیک غلبه داشت. کشف مشتقات Avermectin این وضعیت را به شدت تغییر داد.

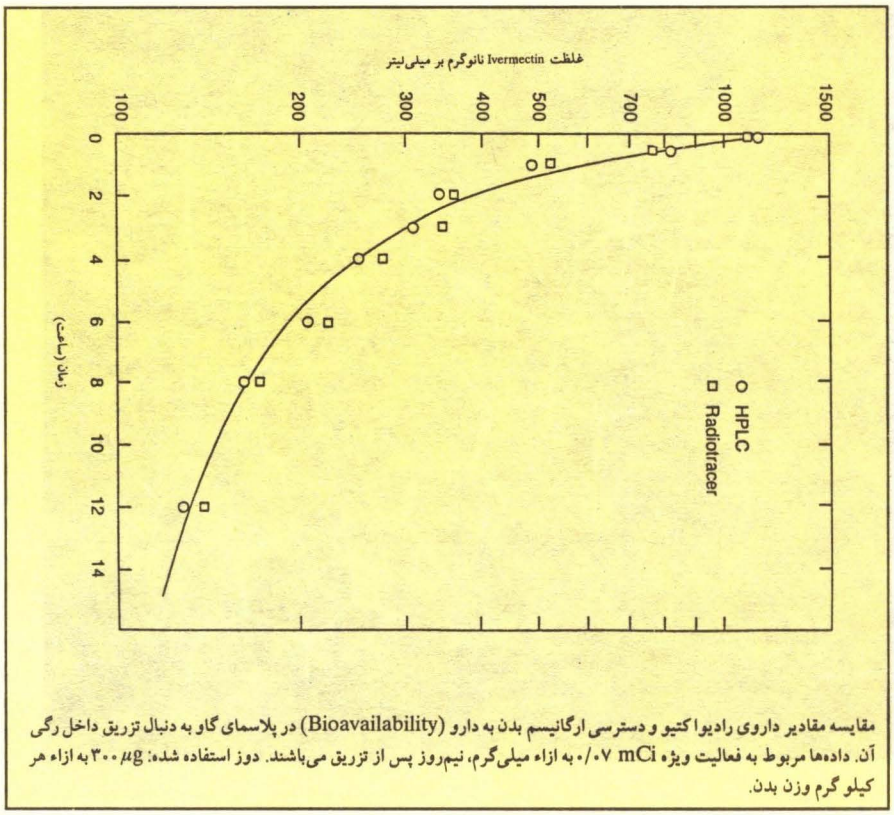
۱- منشاء *Streptomyces avermitilis* و کشف Avermectinها

میکروارگانیسم مولد Avermectinها از نمونه خاک جمع‌آوری شده از زمین بازی گلف در Kawana ژاپن جدا گردید. محققین مؤسسه Kitasato در توکیو به رهبری دکتر Satoshi Omura این کشت را جدا نموده‌اند. کشت‌های مورد بحث از نظر دارا بودن منشأ فعالیتهای جدید، به سرعت مشهور گردیده و در تستهای Screening جدید بکار گرفته شد. یکی از تست‌های جدیدی که توسط آزمایشگاههای تحقیقاتی MSD ابداع شده بود مبتنی بر تجویز مواد مورد آزمایش بر روی موشهای آلوده به *Nematospiroides dubius* بود و تصمیم بر این شدکه همه کشتهای Kitasato در این تست بکار برود.

سویه مولد Avermectin در بین یکی از ۵۰کشت Kitasato قرار داشت. این سویه مؤثر بود ولی‌در آزمایش اول و همچنین تأیید آن کاملاً سمی بود. لیکن در آزمایشات بعدی، این کشت فعالیت خوبی را با مسمومیت کم یا فاقد اثر سمی از خود نشان داد.

۲- رده‌بندی *Streptomyces avermitilis*

تاکسونومی ارگانیسم مولد با استفاده از روش کلاسیک Shirling و Gottlieb (۱۹۶۶) و کلیدهای تاکسونومیک منتشر شده صورت پذیرفت. مطالعات تاکسونومیک کشت مذکور نشان داد که این میکروارگانیسم، گونه Streptomyces است که



مقایسه مقادیر داروی رادیواکتیو و دسترسی ارگانیسم بدن به دارو (Bioavailability) در پلاسمای گاو به دنبال تزریق داخل رگی آن. داده‌ها مربوط به فعالیت ویژه ۰/۰۷ mCi به ازاء میلی‌گرم، نیم‌روز پس از تزریق می‌باشند. دوز استفاده شده: ۳۰۰ μg به ازاء هر کیلو گرم وزن بدن.

اسپوروفورهای آن به شکل فنری درآمده و روی میسلیای هوائی خود شاخه‌های جانبی می‌سازند. این ساختمانهای فنری فشرده هستند ولی با گذشت زمان از روی کشت، از هم باز می‌شوند.

۳- جداسازی Avermectinها

Avermectinها با خارج سازی حلال از میسلیاها و کروماتوگرافی ستونی روی Sephadex LH-20 جداسازی شدند. کارجداسازی Avermectinها به کندی پیش می‌رفت، چون این کار باید همگام با آزمایش روی موش انجام می‌شد. درحین جداسازی، عصاره‌های فعال بوسیله اسپکتروفتومتری مشخص می‌گردید و متخصصین شیمی بزودی دریافتند که فعالیت ضد کرمی این فرآورده با یک طیف جذب ماوراء بنفش خاص رابطه مستقیم دارد. آزمایش فرآورده‌های با غلظت بالا بوسیله کروماتوگرافی لایه نازک (TLC)، وجود چهار جزء فعال را مشخص ساخت که زیر نور ماوراء بنفش پنهان شده‌اند. این آزمایش TLC منجر به جداسازی بعدی و کار بر روی بهبود تخمیر فرآورده گردید. پیشرفت سریع در هر دو زمینه به دنبال پیشرفت این آزمایش فیزیکی فراهم گردید. اصلاحات بعدی آزمایش با استفاده از کروماتوگرافی مایع با پتانسیل بالا (HPLC) منجر به شناسایی و جداسازی نهائی ۸ ترکیب مختلف گردید که شامل Avermectinهای اولیه می‌باشد.

مکانیسم اثر Ivermectin

فعالیت ضد کرمی Avermectinها برای اولین بار در سال ۱۹۷۹ توسط Burg و همکاران، Egerton وهمکاران و Miller و همکاران تشریح گردید، ولی مکانیسم اثر این ترکیبات هنوز نامعلوم مانده است. مشخص نمودن نحوه اثر این مواد بسیار دشوار می‌نماید چراکه Avermectinها با سیستم‌های مدلی مختلفی که عمدتاً روند روشهای قراردادی را داشته‌اند، مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. به عنوان مثال تزریق مستقیم Avermectin به کرم *Ascaris suum* منجر به فلجی سریع می‌شود که این فلجی نه از نوع سُست (Flaccid) است و نه از نوع سفت (Rigid)؛ انکوباسیون نماتود به شکل آزاد یعنی *Caenorhabditis elegans* با Avermectin (AVM) منجر به بروز آهسته فلجی سفت می‌شود و انکوباسیون *Haemonchous contortus* ex vivo با AVM دارای اثر مشهودی نیست. اینکه چرا AVM روی این سه نماتود حساس به AVM به شکلهای متفاوت اثر می‌گذارد مشخص نیست ولی ممکن است این واقعیت منعکس کننده توان دارو در رسیدن به محل اثر خود باشد. شناسایی مکانیسم(های) موجود که از طریق آن ترکیبات Avermectin اثر خود را اعمال می‌کنند توسط چند فاکتور دیگر پیچیده و مغشوش می‌شود. دارو در محلهای متعددی عمل می‌نماید، گونه‌های مختلف انگلی حساسیت‌های مختلفی نسبت به دارو دارند و ترکیبات Avermectin حلالیت ضعیفی در محلولهای آبی دارند.

اثرات Avermectinها بر سیستم‌های مهره‌داران و بی مهرگان مشخص بوده و جداگانه مورد بحث قرار خواهند گرفت. به هر حال مختصرترین توضیح در مورد نحوه اثر Avermectinها این است که این مواد اختصاصاً نفوذپذیری غشاء سلول را نسبت به یون کلر افزایش می‌دهند، با این حال مشخصاً محلهای عمل دیگری هم وجود دارند که Avermectinها از طریق آنها بر میزبان یا ارگانیسم هدف اثر می‌گذارند. به نظر می‌رسد که همه سریهای Avermectinها دارای نحوه اثر مشترکی باشند، بنابراین در این مقاله کل Avermectinها را با علامت‌اختصاری AVM مورداشاره‌قرارخواهیم‌داد.

۱-بی‌مهرگان

۱-۱- مطالعات الکتروفیزیولوژیک

اولین مطالعات طراحی شده برای مشخص نمودن اثر AVM بوسیلهٔ Frix، Wang و Gorio در سال ۱۹۷۹ انجام شد. آنها نشان دادند که وقتی به عضلهٔ متسع کننده خرچنگ 10^{-5}M تا 10^{-6} از AVM تزریق می‌گردد، پتانسیلهای پس‌سیناپسی مهاری به سرعت حذف می‌شوند و به دنبال آن کاهش تدریجی قدرت پتانسیلهای پس‌سیناپسی تحریکی اتفاق می‌افتد. در این فرآورده‌ها، AVM مقاومت ورودی فیبر عضلانی را با افزایش نفوذپذیری نسبت به یون کلر (Cl^-) کاهش می‌دهد. این اثرات بوسیله شستشو از بین نمی‌رود. ولی کاهش هر دو پتانسیل تحریکی و مقاومت ورودی بوسیله پیکروتوکسین (یک آنتاگونیست GABA که روی کانال کلر فعال است) برگشت می‌نماید. فرضیه به این صورت مطرح گردید که پاسخ به AVM ناشی از نفوذپذیری غشاء نسبت به یونهای کلر شاید بخاطر واکنش با محلهای باندشدن GABA یا بوسیله تنظیم آزاد شدن GABA آندوژن بوده است.

سیستم عصبی حرکتی کرم *Ascaris lumbricoides* یک سیستم بسیار عالی جهت مطالعه مکانیسم اثر Avermictinهاست. نرونها، به اندازه کافی بزرگ هستند که بتوان میکروالکترودها را در داخل آنها فرو برد. با استفاده از این مدل، Kass و همکاران در سالهای ۱۹۸۰ تا ۱۹۸۴ نشان دادند که AVM انتقال بین نرونهای داخلی و موتونرونهای تحریکی را در طناب عصبی شکمی مهار می‌کند، همچنین انتقال بین موتونرونهای مهاری و عضله را نیز مسدود می‌سازد در حالی که در روی انتقال پیام عصبی-عضلانی تحریکی بی‌اثر است.

۱-۲- مطالعات بیوشیمیائی

۱-۲-۱- محلهای باندشدن IVM

محلهای ویژه باند شدن AVM روی غشاهای عصبی نماتد غیرانگلی *Caenorhabditis elegans* مشخص گردیده است. باند شدن اختصاصی با یک «ثابت تجزیه ظاهری» برابر با $2/6\times10^{-10}$M قابل اشباع است. تجزیه کینتیک این باند نشان داد که واکنش

بوسیله یک مکانیسم دو مرحله‌ای صورت می‌پذیرد. در ابتدا، یک کمپلکس سریعاً برگشت‌پذیر تشکیل می‌شود، پس از انکوباسیون اضافی، این کمپلکس به یک کمپلکس برگشت‌پذیر آهسته‌تری تبدیل می‌گردد.

گرایش محلهای اختصاصی باندشدن AVM نسبت به دارو در مغز موش ۱۰۰ بار کمتر از مقداریست که در مورد *C. elegans* دیده شده است.

همچنین محلهای باندشدن GABA با گرایش بالا در *C. elegans* مشخص گردید و AVM هیچ اثری روی باند [^{3}H]-GABA نداشته است در حالی که، در موجودات بی‌مهره دیگر، محلهای باندشدن GABA حساس به AVM مشاهده گردید. Lummis و Sattelle در سال ۱۹۸۵، یک محل باندشدن GABA را در عصاره طناب عصبی سوسک *Periplaneta americana* پیدا کردند. Abalis و Eldefrawi در سال ۱۹۸۶ گزارش کردند که AVM به عنوان یک آگونیست نسبی روی محل باندشدن GABA عمل نموده و با Muscimol [^{3}H] از نظر باندشدن با غشاهای عصبی زنبوران عسل رقابت می‌کند.

۲-۲-۱- میزان مصرف کلُر

عمل AVM روی مصرف کلُر در عضله ران سوسک آمریکایی *Periplaneta americana* که AVM به آن تزریق شده بود مورد مطالعه قرار گرفت. AVM مصرف کلُر توسط بافت را در غلظت‌هایی به کمی 10^{-8}M تحریک نمود. مصرف کلر تحریک شده با AVM بوسیلهٔ پیکروتوکسین و تا حدود کمی Bicucullin methiodide مورد رقابت قرار می‌گیرد. AVM در میزان 10^{-7}M، باعث می‌شود عضله ران نتواند به محرکات خارجی پاسخ دهد. تصور می‌شود این ممانعت به علت افزایش مصرف کلُر بوسیله عضله ران باشد. از این نتایج مشخص می‌شود که AVM کانال کلُر روی غشاء پلاسمایی را باز می‌کند.

۳-۲-۱- آزاد شدن استیل‌کولین

Nicholson و همکاران در سال ۱۹۸۸، آزادشدن استیل‌کولین پیش‌سیناپسی ایجاد شده بوسیله AVM را در یک فرآورده Synaptosomal سیستم عصبی مرکزی سوسک اندازه گیری کردند. AVM باعث آزاد شدن یک ماده رادیواکتیویته می‌شود که تصور می‌شود استیل‌کولین باشد. محققین عقیده دارند که در سیستم عصبی مرکزی حشرات، AVM دریچه‌ای برای کانال یون کلُر پیش‌سیناپسی ایجاد نموده و باعث جریان یافتن یونهای کلُر بخارج گردیده آن هم با غیر قطبی شدن پایانه عصبی باعث آزاد شدن ماده میانجی عصبی می‌شود.

۴-۲-۱- تداخل با پروتئینهای باند شونده با رتینول

مکانیسم اثر جدیدی از AVM بوسیله Sani و Vaid در سال ۱۹۸۸ پیشنهاد گردید. وی نشان داد که AVM اختصاصاً به پروتئین باندشونده با رتینول که از کرمهای انگلی خانواده Filarioidea جداشده بسته می‌شود. بسیار جالب‌توجه است که AVM هیچ‌گونه گرایشی نسبت به پروتئین‌های باندشونده با رتینول جدا شده از ارگانیسم میزبان و همچنین اسیدرتینوئیک بافت‌های هر دوی میزبان یا انگل نشان نمی‌دهد.

۵-۲-۱- مهار سنتز کیتین

گزارش شده که AVM رشد قارچ را از طریق مداخله در متابولیسم کیتین مهار می‌نماید. گواه این نتیجه، اطلاعات بدست آمده از عصاره گرفته شده با متانول از کشت *Streptomyces avermitilis* است. نمونهٔ مورد مطالعه، ورود N- استیل‌گلوکزآمین به داخل کیتین را مهار نموده و تولید کیتین در میگوی آب شور را کاهش داده و کیتیناز خالص شده را مهار نمود. این نتایج با استفاده از AVM خالص شده تأیید نمی‌گردد. طبق گزارشات بعدی مشخص گردید که فعالیت ضدقارچی بخاطر وجود Oligomycin و یک Polyene در عصاره بوده است.

۲- مهره‌داران

Avermectinها ترکیبات ضدانگلی بسیار موفقی هستند چراکه بدون تأثیر بر روی میزبان قادر به از بین بردن انگلها هستند. بسیاری از گزارشات موجود در مورد اثرات AVM در مهره‌داران، غلظت‌های AVM را بسیار بیشتر از چیزی ذکر می‌کنند که بتوان در خارج از آزمایشگاه به آن دسترسی داشت. به این دلیل، اثرات AVM در گونه‌های غیرهدف مهره‌دار الزاماً نمی‌تواند به مکانیسم اثر دارو بر ضد گونه‌های هدف غیرمهره‌دار مرتبط باشد.

۱-۲- آزاد شدن میانجی عصبی تحریک شده بوسیله AVM

AVM، رها شدن GABA آندوژن (درونی) سیناپتوسومهای قشر مغز موش صحرائی را با EC50 حدود 2×10^{-6}M تحریک می‌کند. این پاسخ نسبتاً اختصاصی به نظر می‌رسد چون گلوتامات آندوژن آزاد نمی‌شود. با استفاده از برشهای مغزی تهیه شده از ناحیهٔ هسته‌های دمدار، Ishiko، Inagake و Takaon در سال ۱۹۸۵، AVM را وارد بافت نموده یک اثر مهاری بر آزاد شدن دوپامین را نشان دادند.

۲-۲- محلهای باندشدن AVM

حداقل ۴ آزمایشگاه تحقیقاتی، باندشدن اختصاصی [^{3}H]AVM با غشاهای عصبی تهیه شده از مغز سگ و موش صحرائی را مورد مطالعه و تحقیق قرار داده‌اند. Pong و Wang در سال ۱۹۸۲ سیناپتوسومهای تهیه شده از مغز سگ را مورد استفاده قرار داده و باندشدن اختصاصی AVM را با «ثابت تجزیه ظاهری» KD برابر با $1/2\times10^{-9}$M مشخص نمودند. این باند محکم قابل اشباع بوده و تراکم محلهای باند به میزان 1/54 Pmol/mg پروتئینی تخمین زده شد. نتایج آزمایشات مشخص می‌سازد که عمل باندشدن، اختصاصی بوده و گرایش به محلهای باند شدن با فعالیت ضد کرمی مرتبط است. محلهای باندشدن دارو در مغز سگ به طور ناهمگن توزیع شده‌اند بطوریکه بیشترین تراکم در مخچه است. این قسمت از مغز منطقه‌ای است که بالاترین تراکم محل بسته شدن GABA را داراست).

۳-۲- مصرف یون کلُر

فرآورده‌های نروسیناپتوسومال، یک سیستم الگوئی را برای مطالعه جریان کلُر به بافت عصبی بوجود می‌آورد. محققین بخوبی به این مسئله پی برده‌اند که GABA جریان یافتن یون کلُر بداخل بافت‌های نرونی را تحریک می‌کند. Soderlund و همکاران (۱۹۸۷) گزارش کرده‌اند که در نروسیناپتوسومهای موش صحرائی AVM محرک ضعیفی برای مصرف کلر در غیاب GABA است. همچنین این ماده به عنوان مهار کننده مصرف کلرِ تحریک شده بوسیله GABA عمل می‌نماید. بر عکس، وقتی محققین از بافت مغز موش معمولی استفاده کردند، AVM تنها به صورت یک آنتاگونیست غیر رقابتی مصرف کلُر تحریک شده با GABA عمل نمود.

سم شناسی Ivermectin

مطالعات مسمومیت حاد با Ivermectin بطور خوراکی در موش معمولی، موش صحرائی و میمون نشانگر وجود اختلافات بارز بین‌گونه‌ای از نظر حساسیت بوده که ضمن این مطالعات همچنین مشخص شد که جوندگان حساسیت خاصی به مسمومیت CNS با Ivermectin دارند.

این نتیجه گیری مبتنی بر این مشاهدات است که دوزهای ۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم در موش معمولی و دوزهای کمی بالاتر در موشهای صحرائی باعث بروز علائم درمانگاهی اثر دارو شده‌اند (لرزش عضلانی و عدم تعادل)، که همین دوز در مطالعات بالینی در تعدادی از گونه‌های دیگر دامی و انسان فاقد هر گونه اثرات سوء بوده است. بعلاوه، در یک مطالعه در مورد مسمومیت غذائی حاد میمونها ثابت شد که حداقل دوز سمی در این گونه حیوانی ۲/۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم یا تقریباً ۱۰ برابر دوز مسموم کننده برای انسان است که این دوز در میمون منتج به رسیدن عیار دارو در پلاسما به میزان ۵/۵ برابر بالاتر از مقداری می‌شود که در انسان با تجویز ۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم از دارو حاصل می‌گردد. دوزهای تا حد ۲۴/۰ میلی‌گرم در میمون، تنها افزایش خفیفی در اثرات سمی مشاهده شده ایجاد کرد (نظیر استفراغ، اتساع مردمک چشم و تعریق)، که نشانگر یک منحنی صاف منطبق با دوز تجویز شده در این گونه حیوانی است.

این مسئله که یک دوز بسیار بالاتر Ivermectin در کودکی که حدود ۸/۰ میلی گرم بر کیلوگرم از این ماده را بطور خوراکی مصرف کرده بود، علائم بالینی مشابه با علائم میمون را نشان داد و اینکه این اثرات به سرعت برگشت نمود، نشان دهنده این واقعیت است که میمونها، و نه موشها، مناسبترین مدل جهت پیشگیری اثرات سمی حاد Ivermectin در انسان است.

Ivermectin به طور وسیع در انسان برای درمان Onchocerciasis با دوز خوراکی ۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم بدون هیچگونه اثرات سوء مربوط به دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد. بعلاوه، گزارشات بسیار محدودی از مشاوره پزشکی افراد دریافت کننده ۰/۲

میلی‌گرم برکیلوگرم در روز برای ۲ روز متوالی وجود دارد که خود مؤید این است که این دارو هیچگونه اثرسوئی ندارد.

فارماکوکینتیک Ivermectin

در واقع خواص فارما کوکینتیکی Ivermectin مربوط به عملکرد مکانیسم فیزیولوژیک گونه‌های دامی است که دارو در آنها مورد مطالعه قرار می‌گیرد. Ivermectin بر علیه انگلها در طیف وسیعی از میزبانان منجمله گاو، گوسفند، سگ، خوک و اسب مؤثر می‌باشد. مروری بر اختصاصات Ivermectin بیانگر اثرات فورمولاسیون و روش تجویز آن بر روی خواص فارما کوکینتیکی در دامها می‌باشد. ذیلاً فارما کوکینتیک دارو در گاو بطور خلاصه توصیف می‌شود.

فارماکوکینتیک Ivermectin در گاو

از نظر تجاری، Ivermectin عمدتاً برای درمان گاو بکار می‌رود. مطالعات در مورد نحوه دسترسی سیستم بدن دام به دارو با استفاده از فورمولاسیونهای قابل تزریق داخل عروقی و زیر جلدی انجام یافت. برای اندازه گیری خواص فارما کوکینتیک Ivermectin در داخل بدن، ترکیب نشان‌دار شده با تریتیوم در یک محلول ۰/۰۷mCi/mg که دارای فعالیت ویژه در غلظت ۱۰/۰mg/ml بود ساخته شد. حلال این فرآورده دارای ۶۰٪ (v/v) پروپیلین گلیکول و ۴۰٪ (v/v) گلیسرول فورمال حاوی ۵٪پلی‌وینیل‌پیرولیدون بود.

این محلول به شکل داخل سیاهرگی با دوز منفرد ۳۰۰μg/kg وزن بدن به گاو تزریق شد.

نتایج فارما کوکینتیک Ivermectin در شماء ۱ به تصویر کشیده شده است. نتایج این بررسی مؤید آن است که Ivermectin هیچگونه متابولیتی در پلاسما بجا نمی‌گذارد. این امر در مطالعه دسترسی ارگانیسم بدن به دارو (Bioavailibility) مهم است چرا که داروی دست نخورده و سالم باید از متابولیت‌ها و فرآورده‌های واسطه‌ای ترکیبات مشابه، براحتی قابل تمیز و تشخیص باشد. این حالت انتخابی بودن برای Ivermectin از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است چون ساختمان آن بقدری پیچیده است که تغییرات ساختمانی و پروسه‌های تبدیل زیادی‌اتفاق می‌افتد.

متابولیسم دارو و بقایای آن در بافت‌ها

Ivermectin به عنوان یک فرآوردهٔ ضدانگلی در دامهای مورد مصرف انسان بطور گسترده بکار می‌رود. در مورد داروهائی نظیر این دارو، غلظت بقایای فرآورده‌های داروئی در بافت برای مصرف کنندگان دارای جنبه ایمنی پراهمیتی است. برای تخمین ظرفیت سمی بودن بقایای بافتی Ivermectin و بقایای آن، مطالعاتی در روی دامهای هدف (گاو،گوسفند و خوک) صورت گرفت که آن از داروی نشاندار شده بوسیلهٔ رادیوا کتیو استفاده گردید. مطالعات متابولیک مقایسه‌ای در یک حیوان آزمایشگاهی به نام موش صحرائی و همچنین میکروزمهای کبدی گونه‌های مختلف حیوانی صورت پذیرفت.

بقایای بافتی Ivermectin در گاو و گوسفند

بقایای بافتی اغلب به عنوان رادیوا کتیویته تام در بافت یا مایعات بدن پس از تجویز داروی نشان دار شده با رادیوا کتیو مورد آزمایش قرار می‌گیرد. بقایای بافتی دارو مجموعه‌ای از اشکال آزاد دارو، متابولیت‌های آن یا داروی متصل به بافت می‌باشد.

بقایای Ivermectin در بافت‌های دام اساساً شکل آزاد دارو بوده و مقدار کل رادیو اکتیویته در بافت‌های قابل مصرف (کبد،کلیه، عضله و چربی) در گاو، گوسفند، خوک و موش صحرائی با حلالهای آلی قابل جداسازی است. در این مورد باید اذعان نمود که بقایای متصل به بافت در مورد Ivermectin مطرح نیست.

مطالعات بقایای بافتی در حیواناتی که با یک دوز منفرد به میزان ۰/۳ تا ۰/۴ میلی‌گرم وزن بدن بطور زیرجلدی (در گاو و خوک)، داخل شکمبه‌ای (گاو و گوسفند) یا خوراکی (موش صحرائی) از فرآورده به آنها تجویز شد صورت گرفت. دامها ۱ تا ۲۸ روز پس از مصرف دارو ذبح گردیدند. حدود ۲۵ نمونه بافتی و مایع بدن از گونه‌های مورد آزمایش جمع‌آوری و از نظر توزیع مواد رادیوا کتیو دار آزمایش شدند. ادرار و مدفوع معمولاً در کل مدت مطالعه جمع‌آوری و از نظر وجود مواد رادیوا کتیویته مورد آزمایش قرار می‌گرفتند. مواد رادیوا کتیویته در بافت‌ها و مدفوع بوسیله احتراق مایعات هموژنیزه نمونه‌ها و بدنبال آن شمارش با دستگاه Scintillator مورد ارزیابی قرار گرفتند.

مواد رادیوا کتیو در پلاسما و سایر مایعات مستقیماً بوسیله Scintillator موردآزمایش قرار گرفتند. جدول شماره ۱ نشان دهندهٔ مقادیر بقایای بافتی ۴ گوساله نر اخته شده ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ روز پس از دریافت یک دوز منفرد زیر جلدی Ivermectin به میزان ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد. در بین ۲۵ بافت و نمونه مایع تجزیه شده، بافت مغز، پائین‌ترین میزان بقایای داروئی (۴ قسمت در بیلیون ۷ روز پس از مصرف دارو) را نشان داد. از بافت‌های قابل مصرف، کبد و چربی نشانگر بالاترین میزان بقایای داروئی بود با نیم عمر تخلیه به ترتیب ۴/۸ و ۷/۶ روز.

ارزیابی Ivermectin در بافت‌های قابل مصرف دام به طریق شیمیائی

برای هر داروی دامی، یک آزمایش شیمیائی جهت نشان دادن الگوی کاهش مقادیر دارو در بافتهای قابل مصرف در زمانی مناسب پس از تجویز دارو لازم است. در مورد Ivermectin، این آزمایش یک آزمایش ویژهٔ آنالیزی بود. از آنجائیکه Ivermectin فرآورده پرقدرتی است، بنابراین مقدار تجویز شده بسیار ناچیز (حدود ۰/۲ میلی‌گرم/کیلوگرم) بوده و بدان جهت، بقایا حتی بلافاصله پس از تجویز دارو در حد قسمت در بیلیون (ppb) است. بعلاوه مقدار بی‌تأثیر ۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مطالعات ایمن بودن دارو برای دامها، منجر به این امر می‌شود که بقایای قابل اغماض و ناچیز ۱۰ تا ۲۰ قسمت در بیلیون برای بسیاری از

جدول شماره ۱- مقادیر بقایای رادیوا کتیو تام قسمت در بیلیون (ppb) در بافتها و مایعات بدن گاو به طور زیرجلدی [^{3}H] Ivermectin بمیزان ۰/۳mg/kg وزن بدن دریافت کرده بود.

نمونه بافتی	ایام پس از مصرف دارو			
	۷	۱۴	۲۱	۲۸
شیردان	۴۴	۱۷	۱۰	۱
غدد فوق کلیه	۲۹	۶	۷	۲
صفرا	۲۷۳	۵۴	۲۲	۱
مغز استخوان	۹۲	۲۱	۲۳	۹
مغز	۴	۱	۰	۰
روده کور	۳۳	۹	۳	۰
قولون	۴۴	۱۱	۹	۰
چربی	۲۷۰	۸۳	۶۹	۲۹
قلب	۴۱	۸	۳	۰
روده باریک	۲۲	۵	۶	۱
کلیه	۶۸	۶	۷	۲
کبد	۷۸۲	۵۵	۶۸	۱۱
ریه	۶۶	۱۲	۴	۱
غده لنفاوی	۴۱	۱۳	۲۰	۶
عضله	۲۳	۲	۴	۰
لوزالعمده	۸۳	۱۶	۹	۱
پلاسما	۴۵	۱۱	۶	۳
شکمبه	۳۴	۱۰	۱۰	۲
مایع شکمبه‌ای	۷	۱	۰	۰
طحال	۳۸	۸	۵	۳
تیموس	۶۴	۲۱	۹	۱
تیروئید	۵۸	۱۶	۸	۶
زبان	۲۷	۴	۴	۰
محل تزریق	۷۰	۲۸	۳۳	۳۹

بافت‌ها تعریف شود. از آنجائیکه یک روش آنالیزی قابل قبول، باید اطلاعات قابل اعتمادی را در سطح بقایای ناچیز این دارو فراهم آورد، روش آنالیتیکی فعلی باید حد ردیابی حدود ۱۰ برابر پائین‌تر از مقدار جزئی را دارا باشد.

برای دسترسی به یک روش با حساسیت و میزان اعتماد کافی، احساس شد که تنها روش کروماتوگرافی دارای ویژگیهای مورد نیاز باشد. دستگاههای ردیاب‌ماوراء بنفش در آن زمان برای ردیابی مقادیر بسیار جزئی دارو به اندازهٔ کافی حساس نبودند. خوشبختانه Tolan و همکاران در سال ۱۹۸۰ واکنش معطرسازی را ابداع نمودند که منجر به کشف یک مشتق فلورسنت با حساسیت مطلوب شد؛ که در پلاسما ۰/۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر تخمین زده شد. جداسازی دارو از بافت و به دنبال آن تشکیل مشتق فلورسنت بوسیله یک روش اصلاح شده، اساس این روش آنالیتیکی است که بطور موفقیت آمیز برای تعیین مقادیر باقی مانده دارو در بافت‌های قابل مصرف بسیاری از گونه‌های دامی بکار می‌رود. حساسیت این روش ۱ نانو گرم /گرم تخمین زده می‌شود.

مشتق فلورسنت بوسیلهٔ محققین دیگری برای آنالیز Ivermectin در پلاسما مورد استفاده قرار گرفته است. باابداع و توسعهٔ ردیابهای ماوراء بنفش حساستر، روشهای تعیین Ivermectin در پلاسما با استفاده از

روش آشکارسازی ماوراء بنفش با حساسیت ۲ نانوگرم/میلی لیتر گزارش شده است.

ایمنی Ivermectin در دامهای مورد درمان

به عنوان بخشی از برنامهٔ کلی توسعه Ivermectin مطالعات ایمنی‌دارو روی دامها در بسیاری از کشورها انجام شد. این فرآورده از نقطه‌نظر تحمل دارونی و قابلیت دسترسی به دارو توسط سیستم موجود زنده (Bioavailability) بررسی شد.

ایمنی Ivermectin در گاو

مسمومیت حاد ناشی از Ivermectin که به طریق زیرجلدی در دوزهای تا ۸/۰ میلی گرم/کیلوگرم به گاو تزریق شده بود مورد تحقیق قرار گرفت. گوساله‌هائی که به آنها ۸/۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از دارو تزریق شده بود، دچار عدم تعادل شده و ۲۴ ساعت پس از تزریق زمینگیر شدند. این گوساله‌ها دچار ضعف عمومی حرکتی، افزایش تنفس، فاسیکولاسیون عضلانی، اتساع مردمک چشم و سفتی عضلات منبسط کننده اندامهای حرکتی شدند. یکی از گوساله‌های مورد تحقیق ۳ روز پس از تزریق دارو تلف شد، ۲ رأس گوساله مورد ذبح ترحمی قرار گرفته و چهار گوساله بهبود یافتند. تغییرات حاصل شده در قند خون، ازت اوره، فسفاتاز قلیائی، لاکتات دی‌هیدروژناز، سدیم، پتاسیم، هماتوکریت و هموگلوبولین نشانگر اختلال وضعیت فیزیولوژیک کاهش مصرف آب در گاوهای در حال نزع مورد مطالعه بود. کاهش غلظت‌های آهن سرم ۱ روز پس از درمان نشان دهندهٔ ویژگیهای یک سندرم مسمومیتی بود ولی مقادیر پارامترهای ذکر شده ۷ تا ۱۰ روز بعد به حد طبیعی خود رسید. هیچگونه تغییرات ویژه بافت شناسی قابل رویت در ارتباط با مسمومیت با Ivermectin مشاهده نشد.

ایمنی Ivermectin در گوسفند و بز

سندرم حاد مسمومیت با این دارو در گوسفند مشاهده نشده است. گوسفندانی که به آنها مقدار ۸/۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم از Ivermectin محلول در پروپیلن گلیکول تجویز شده بود، ۳ ساعت پس از تجویز دچار عدم تعادل، حرکت ناهموار، تکیه روی دیوارهای جایگاه، پیچ‌خوردن پاها بهم، عدم تعادل در حرکت و افتادن روی زمین بودند. همگی این گوسفندان افسرده بوده و یکی از آنها دچار رفلکس عصبی و زمینگیری شد. ۲۴ ساعت بعد بهبودی قابل ملاحظه‌ای بوجود آمد و فقط عدم تعادل و افسردگی بسیار خفیفی باقی مانده بود و ۳ روز پس از تزریق حال آنها کاملاً طبیعی بود. ۲ رأس گوسفند به عنوان شاهد حجم معادلی از آنرا حلال پروپیلن گلیکول دریافت نمودند که در آنها علائم قابل مقایسه‌ای بروز نمود و یکی از دامها تلف شد. هیچگونه تغییرات بافت‌شناسی در کالبد گشائی در خاتمه آزمایش دیده نشد. گوسفندانی که ۴/۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم Ivermectin در حلال پروپیلن گلیکول در این آزمایش (و در آزمایش دیگری در آفریقای جنوبی) دریافت کرده بودند نیز دارای افسردگی و عدم تعادل در حرکت بودند. گوسفندانی که در آفریقای جنوبی مورد آزمایش قرار گرفتند همچنین دچار هموگلوبینوری شدند که این علامت در گوسفندان شاهدی که معادل آن مقدار ماده حلال را دریافت کرده بودند نیز دیده شد. این پدیده به حلال پروپیلن گلیکول ارتباط داده شد و به عنوان یکی از علائم مسمومیت حاد با Avermectin در گوسفندان تلقی نگردید.

محیط زیست و استفاده از Ivermectin

تحلیل جزئیات اثرات Ivermectin بر محیط زیست، بخشی از برنامه کلی توسعه Ivermectin به عنوان یک داروی ضد انگل برای دامهای مولد غذا بود. این مطالعات تحلیلی، برای تعیین اینکه آیا استفاده از Ivermectin در دامها منتج به اثرات مُضر یا نامطلوب در محیط خواهد شد یا نه انجام گرفت. در طی این پژوهش، خواص فیزیکی Ivermectin، تحرُک آن، توزیع و پایداری آن در خاک و آب مورد کنکاش قرار گرفت. در مطالعات دیگری نیز، اثرات دارو روی پاره‌ای از ارگانیسم‌هایی که از نظر محیطی دارای اهمیت هستند مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعات به همراه الگوی استفاده بالینی Ivermectin در گاو، گوسفند و خوک، وسیله‌ای را فراهم ساخت که با آن بتوان جنبه‌های محیطی Ivermectin را تعیین نمود.

الف- دفع Ivermectin

Ivermectin پس از مصرف در دامها در نتیجهٔ دفع وارد محیط می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند عمده مقدار دفع شده آن از طریق مدفوع صورت می‌گیرد. مطالعات انجام یافته با HPLC نشان داد که بخش اعظمی از دارو در مدفوع به همان شکل اولیه دفع شده و بقیه از متابولیت‌های آن تشکیل می‌شود.

ب- بار محیطی Ivermectin

مقدار Ivermectin وارد شده به محیط از طریق الگوی مصرف این فرآورده در دامهای مولد غذا قابل پیشگوئی است. بنابراین، بار محیطی این فرآورده با دوز، تعداد موارد استفاده، میزان دفع و غیره مشخص می‌گردد. میزان تعیین شده استفاده از دارو ۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم در گاو و گوسفند می‌باشد. این دامها معمولاً در مرتع، جایگاههای کوچک مستقل یا مراکز پرورش بزرگ تجاری نگهداری می‌شوند. عمدتاً، دامها فقط یک بار دارو دریافت می‌کنند ولی ممکن است سالانه ۳ تا ۴ بار در طی برنامه‌های کنترل انگل دارو دریافت نمایند. مدفوع حاصله از دامها معمولاً در امر زراعت به عنوان کود مورد استفاده قرار می‌گیرد. از آنجائیکه مراکز تجاری پرورش دام بیشترین مقادیر کود دامی مصرفی در کشاورزی راتولید می‌کنند، تعیین الگوی مصرف ویژه این فرآورده در آنها نیز بالاترین بار محیطی Ivermectin توسط دامها باشد. مطالعات نشان می‌دهند که مقدار محاسبه شده Ivermectin در خاک براساس اعلام آژانس حفاظت محیط زیست آمریکا، در حد قسمت در تریلیون تا قسمت در بیلیون می‌باشد.

ج- ترکیب با خاک

انتشار و حرکت یک ماده شیمیایی در محیط بستگی به خواص فیزیکی و شیمیائی آن دارد. مطالعات انجام یافته نشانگر نامحلول بودن Ivermectin در آب و تمایل آن به ترکیب با خاک می‌باشد.

د، در خاک و تجزیه بوسیله نور

ترکیب شدید با خاک و ضعف حرکت این ماده در خاک باید منتج به تجمع Ivermectin در خاک شود. برای تعیین ظرفیت تجمع دارو، پایداری Ivermectin تحت شرایط مختلف آزمایشی مورد بررسی قرار گرفت. طبق نتایج بدست آمده، نیمهٔ عمر تجزیه دارو بسته به شرایط محیطی بسیار متغیر است. در شرایط آزمایشگاهی یا بیرون از آن در ماههای زمستان، Ivermectin در مدفوع یا آمیخته خاک، به آهستگی تجزیه می‌شود و نیمه عمر آن بین ۹۰ تا ۲۴۰ روز است. به عکس، در تابستان این ماده به سرعت تجزیه شده و نیمه عمر آن ۱۴-۷ روز می‌باشد. ضمناً این دارو به وسیله نور خورشید سریعاً از بین می‌رود بطوریکه نیمهٔ عمر آن در برابر تابش نور ۳ ساعت می‌باشد. این نتایج نشان میدهندکه Ivermectin در مراکزپرورش دام که در معرض نور خورشید قرار دارند تجمع پیدا نخواهند کرد.

هـ- مسمومیت نسبت به کرمهای خاکی

مسمومیت Ivermectin نسبت به کرم خاکی *Eisenia foetida* در شرایط کنترل شده آزمایشگاهی مورد مطالعه قرار گرفت. این ترکیب در غلظتهای ۱۲ تا ۲۰۰ قسمت در میلیون به خاک اضافه شد. پس از ۲۸ روز تکرار مرتب این عمل، LC50، ۳۱۵ قسمت در میلیون تعیین گردید. حد بی‌تأثیر دارو ۱۲ قسمت در میلیون بود.

و- مسمومیت حاد نسبت به ارگانیسم‌های آب شیرین

Chlorella pyrenoidosa که یک کلروفیت آبزی تک سلولی غیر متحرک است، برای تعیین سمیت Ivermectin نسبت به آلگها مورد استفاده قرار گرفت. وقتی *C. pyrenoidosa* در معرض غلظت‌های ۱ تا ۱۰ قسمت در میلیون Ivermectin برای ۱۴ روز قرار گرفت، هیچ تغییری در رشد سلولی، میانگین میزان رشد ویژه یا زمان استراحت (Lag phase) مشاهده نشد. تنها اثر قابل مشاهده روی ما گزیمم مقدار سلول در هر میلی‌لیتر بود. بنابراین، در این غلظت‌های نسبتاً بالا، Ivermectin تنها اثر ملایمی روی اختصاصات رشد این آلگ داشته است.

ادامه در شماره آینده