

Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 33, No 3 (1982)

Υπεύθυνα σύμφωνα με το νόμο

ΠΡΟΪΚΟΤΗΤΗΣ: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Επισημοί Σωματείο άνεγγορσημένο, άποφ. 110/19.2.1975

οδικοί: Αθηνών.

όρος γ ι τό έτος 1982.

Κυρή κης

ΟΤΗΣ Έκείδεται όπό αίρετής πεντα-ελοδς συντακτικής έπιτροπής (Σ.Ε.) μελών τής Ε.Κ.Ε.

ΝΟΣ ΣΥΝΤΑΞΕΩΣ: Ό Πρόεδρος τής Σ.Ε. Λουκάς Εύσταθίου, Ζαλοκίστα 30, Χαλάνδρι, Τηλ. 6823439

Ενικής Έπ.: Παιπούδς, Μόρμνης, Λαμητριάδης, Μιλάγγης, Αγγελοπούλα - Έκτύπωση: ΕΠΙΤΑΛΟΦΟΣ Α.Β.Ε.Ε. Τηλ. 12 16 Αθήναι, Τ.Κ. 115 13 - 9214820

ΕΚΔΟΣΕΩΣ: Αθήναι

Άριθμοί: 546

Ταχυδρομείο

Εθνικού	δρχ.	500
Εξωτερικού	"	1000
Επιτητών ημεόπαής	"	300
Επιτητών άλλουδαής	"	500
του τεύχους	"	200
κ.λ.π.	"	1000

P.O.B. 546
Central Post Office
Athens - Greece

L. Efsthathiou
Zalokosta 30,
Halandri
Greece

Subscription rates:
Foreign Countries
S.A. 20 per year.



Δελτίον

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ
ΠΕΡΙΟΔΟΣ Β
ΤΟΜΟΣ 33
ΤΕΥΧΟΣ 3

ΙΟΥΛΙΟΣ - ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ
1982

Bulletin

OF THE HELLENIC
VETERINARY MEDICAL SOCIETY

QUARTERLY
SECOND PERIOD
VOLUME 33
No 3

JULY - SEPTEMBER
1982

Έπιτογής και έμβόσηματα άποστέλονται έπ' όνόματι κ. Στ. Μόλαρη Κτην. Ίνστι. Ύγιανής και Τεχνολογίας Τροφήων. Ίερά όδός 75, Τ.Τ. 301 Αθηναι. Μόλιτες έπιστολές κ.λ.π. άποστέλονται στον κ. Α. Εύσταθίου, Κτηνιατρικό Ίνστιτούτο Φυσιολογίας, Άνεπαρταγωγής και Διατροφής Ζώων, Ναυπόλεος 9-25, Άγία Παρασκευή Άττικής.

Avermectins: An entirely new family of endo- and ectoparasiticides

X. ΧΕΙΜΩΝΑΣ

doi: [10.12681/jhvms.21553](https://doi.org/10.12681/jhvms.21553)

Copyright © 2019, X. ΧΕΙΜΩΝΑΣ



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

To cite this article:

ΧΕΙΜΩΝΑΣ Χ. (2019). Avermectins: An entirely new family of endo- and ectoparasiticides. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 33(3), 286–296. <https://doi.org/10.12681/jhvms.21553>

ΑΒΕΡΜΕΚΤΙΝΕΣ: ΜΙΑ ΕΝΤΕΛΩΣ ΝΕΑ ΓΕΝΙΑ ΕΝΔΟ-ΚΑΙ ΕΞΩΠΑΡΑΣΙΤΟΚΤΟΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Χ. ΧΕΙΜΩΝΑΣ*

IVERMECTINS: AN ENTIRELY NEW FAMILY OF ENDO- AND ECTOPARASITICIDES

C.A. HIMONAS*

SUMMARY

Avermectins, a new group of broad spectrum antiparasitic compounds, are macrocyclic disaccharides derived by fermentation from the actinomycete *Streptomyces avermitilis*. A mixture that contains at least 80% 22,23-dihydroavermectin B_{1α} and not more than 20% 22,23-dihydroavermectin B_{1β}, known under the generic name «ivermectin», has been proved to possess the comparatively higher paralyzing effect on parasites than the rest six homologous avermectin compounds. Ivermectin, administered orally or subcutaneously in extremely low dosages (100-200 mcg/kg b.w.), has high levels of broad spectrum activity against a variety of endo-and ectoparasites in several hosts, including all domesticated animals. Actually, the numerous research papers, that were published within the last three years, have shown the high efficacy of ivermectin against adult, immature and larval stages (active or inhibited) of the most important gastrointestinal or extra-intestinal, benzimidazole sensitive or resistant, nematode parasites of cattle, sheep, horses, swine, dog and poultry. Moreover, ivermectin is highly effective against mange mites, lice, cattle warbles, nasal bots, horse bots and a few ticks. In the low antiparasitic dosages used, ivermectin has a remarkable degree of safety to treated animals.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρά τὸ σημαντικό ρόλο ποὺ μποροῦν νὰ παίξουν στὴν καταπολέμηση τῶν παρασίτων τῶν παραγωγικῶν ζώων οἱ ζωοτεχνικὲς μέθοδοι σωστῆς βόσκησης καὶ ὑγιεινῆς ἐκτροφῆς, ἢ πρόληψη τῶν παρασιτικῶν νοσημάτων ἐξακολουθεῖ νὰ βασίζεται σχεδὸν ἀποκλειστικὰ στὴν κατάλληλη χρῆση τῶν ἀντιπαρασιτικῶν φαρμάκων. Τοῦτο, σὲ συνδιασμό μὲ τὴν τεράστια οἰκονομικὴ σημασία τῶν παρασιτώσεων, ἐνίσχυσε κατὰ τὸ πρόσφατο παρελθὸν τὶς σχετικὲς

* — Ἐργαστήριο Ἐφαρμοσμένης Ἑλμινθολογίας & Ἐντομολογίας τῆς Κτηνιατρικῆς Σχολῆς τοῦ Α.Π.Θ.

— Laboratory of Applied Helminthology & Entomology, Veterinary School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece.

επιστημονικές έρευνες σέ τέτοιο βαθμό ώστε ό αριθμός τών αντιπαρασιτικών φαρμάκων νά έχει πολλαπλασιασθεί έντυπωσιακά μέσα στην τελευταία είκοσαετία. Όλο και πιό αποτελεσματικά, όλο και μέ πιό ευρύ φάσμα και δυστυχώς συνήθως όλο και πιό άκριβιά αντιπαρασιτικά φάρμακα έρχονται κάθε τόσο νά ένισχύσουν τό όπλοστάσιο τής κτηνιατρικής επιστήμης.

Έτσι, από τό ένα άκρο, όπου ό κτηνίατρος δέν είχε τί νά χρησιμοποιήσει γιά τή θεραπεία ή τήν πρόληψη και τών πιό κοινών άκόμη παρασιτώσεων, φθάσαμε μέσα σέ είκοσι χρόνια στού σχεδόν έντελώς άλλο άκρο, όπου προβληματίζεται πολλές φορές πιό από όλα νά επιλέξει. Ή σωστή όμως κάθε φορά έπιλογή πρέπει νά βασίζεται στην αξιολόγηση και τόν συγκερασμό πλείστων δσων παραγόντων, όπως τό είδος και ή κατάσταση τής υγείας τών ζώων, τό σύστημα τής έκτροφής, τό είδος ή άκόμη και ή ποικιλία τών υπεύθυνων παρασίτων, ή ειδικότητα τών διαθέσιμων φαρμάκων, τό ύψος και τό εύρος τής άποτελεσματικότητάς τους, ή άπουσία ή μή τοξικότητας, ή τυχόν άρνητική επίδρασή τους στην παραγωγή και σέ τελευταία άνάλυση ή οικονομική επιβάρυνση τής έκτροφής. Όλα αυτά όμως προϋποθέτουν τήν έγκαιρη, σωστή, πλήρη και συνεχή ενημέρωση του κτηνίατρου πάνω σ' ό,τι άφορā τόσο τά ήδη κυκλοφορούντα φάρμακα όσο και εκείνα που πρόκειται νά κυκλοφορήσουν στο έγγυς μέλλον.

Μέ τήν παραπάνω άκριβώς σκέψη, κρίθηκε σκόπιμη ή μέ τό παρόν άρθρο έγκαιρη ενημέρωση τών Έλλήνων κτηνιάτρων σχετικά μέ όλα δσα είναι μέχρι σήμερα γνωστά, από τή διεθνή βιβλιογραφία, γιά μιā έντελώς νέα ομάδα ένδοκαί έξωπαρασιτοκτόνων φαρμάκων, τίς «άβερμεκτίνες» (avermectins).

ΓΕΝΙΚΑ

Οί άβερμεκτίνες είναι μικροβιακής φύσης ούσίες που παράγονται, μετά άπό ζύμωση, στα μυκητόλλια του άκτινομύκητα *Streptomyces avermilitis*. Ό μύκητας αυτός άπομονώθηκε γιά πρώτη φορά από τό έδαφος στην Ίαπωνία (12).

Άπό τό πλήθος τών άρκετών χιλιάδων ούσιών που άπομονώθηκαν μέχρι τώρα από διάφορα μικρόβια και που παρουσιάζουν αξιόλογη φαρμακολογική δραστηριότητα (άντιβιοτικά), ελάχιστες είναι εκείνες που διαθέτουν κάποιες άνθελμινθικές ιδιότητες. Πιό γνωστή από τίς τελευταίες αυτές ούσίες ήταν μέχρι σήμερα ή υγρομυκίνη (hygromycin B-HYGRAMIX 9 τής Elanco). Όπως είναι γνωστό, αυτή, χωρίς νά είναι πράγματι παρασιτοκτόνα, είναι και τό μόνο «άντιβιοτικό» που, χορηγούμενο συνεχώς μέσα στην τροφή ή στο νερό, χρησιμοποιήθηκε στην πράξη σαν άνθελμινθικό, γιά τήν πρόληψη τών νηματωδιάσεων τών πτηνών (*Ascaridia galli*, *Heterakis gallinarum* & *Capillaria obsignata*) και του χοίρου (*Ascaris suum*, *Oesophagostomum spp.* & *Trichuris suis*).

Οί άβερμεκτίνες άποτελούν πράγματι μιā νέα ομάδα φαρμάκων, γιατί διαφέρουν ριζικά από τά λίγα προηγούμενα μικροβιακής φύσης άνθελμινθικά, τόσο σ' ό,τι άφορā τή δομή τους, όσο, που είναι και τό σπουδαιότερο, σ' ό,τι ά-

φορᾶ τὸ εὐρύτατὸ ἀντιπαρασιτικὸ φάσμα τους καὶ τὴν, ἐπιτυγχανόμενη μετὰ τὴν ἐφάπαξ χορήγησή τους, ὕψηλὴ παρασιτοκτόνα δράση τους. Σὲ ἀντίθεση τέλος μετὰ τὰ λοιπὰ ἀντιβιοτικά, οἱ ἀβερμεκτίνες στεροῦνται σημαντικῆς ἀντιβακτηριακῆς καὶ ἀντιμυκητιακῆς δραστηριότητος (11,12).

Χημικὰ οἱ ἀβερμεκτίνες εἶναι μακροκυκλικὸι δισακχαρίτες τοῦ τύπου τῆς a-L ὀλεανδρόζης. Μετὰ βᾶση ὀρισμένες μικροδιαφορᾶς στὴ δομὴ τους, οἱ δισακχαρίτες αὐτοὶ διακρίνονται σὲ 4 μεγάλες ὁμάδες καὶ σὲ 4 μικρᾶς ὁμόλογες ὑποομάδες, τὶς A_{1α}, A_{2α}, B_{1α}, B_{2α} καὶ A_{1β}, A_{2β}, B_{1β}, B_{2β} ἀντίστοιχα (1). Μετὰ ἀπὸ μακροχρόνιες καὶ ἐπισταμένες ἐρευνες, διαπιστώθηκε ὅτι ἀπὸ τὰ 8 αὐτὰ προϊόντα μιὰ χημικὴ παραλλαγὴ τῆς ἀβερμεκτίνης B₁ εἶναι ἐκείνη πού παρουσιάζει τὴ συγκριτικὰ μεγαλύτερη ἀντιπαρασιτικὴ δραστηριότητα. Πιὸ συγκεκριμένα πρόκειται γιὰ ἓνα μίγμα πού περιέχει τουλάχιστον 80% 22,23- διυδροαβερμεκτίνη B_{1α} καὶ ὄχι περισσότερο ἀπὸ 20% 22, 23-διυδροαβερμεκτίνη B_{1β} (22). Τὰ δύο αὐτὰ ὁμόλογα προϊόντα διαφέρουν χημικὰ μετὰξὺ τους μόνο κατὰ μιὰ μεθυλικὴ ὁμάδα. Τὸ μίγμα αὐτό, πού παρασκευάστηκε καὶ συνθετικά, βαφτίστηκε μετὰ τὸ κοινὸχρηστο ὄνομα «ἰβερμεκτίνη» (ivermectin).

Ἡ ἰβερμεκτίνη, χορηγούμενη ἀπὸ τὸ στόμα ἢ παρεντερικὰ σὲ διάφορα εἶδη ζώων καὶ σὲ ἐξαιρετικὰ μικρᾶς ποσότητος, παρουσιάζει ἰσχυρᾶς πράγματι ἀνθελμινθικᾶς (νηματοειδοκτόνης) καὶ ἀρθροποδοκτόνης (ἀκαριοκτόνης, κροτωνοκτόνης καὶ ἐντομοκτόνης) ιδιότητες (13).

Οἱ ἐμπορικᾶς ὀνομασίαις πού προτάθηκαν μέχρι σήμερα ἀπὸ τὴν παρασκευάστρια φαρμακοβιομηχανία Merck Sharp & Dohme εἶναι οἱ Lanomid, Equalan, Ivomec καὶ Limbix. Ἀπὸ δσα μᾶς εἶναι γνωστά, ἡ ἰβερμεκτίνη κυκλοφορεῖ ἤδη στὶς ἀγορᾶς τῆς Ἀγγλίας, Γαλλίας καὶ Ὀλλανδίας σὰν IVOMEC μόνο γιὰ τὰ βοοειδῆ καὶ σ' ἐκείνη τῶν ΗΠΑ, δοκιμαστικά, σὰν EQUALAN μόνο γιὰ τὰ ἵπποειδῆ.

Ἡ πρώτη ἐπιστημονικὴ ἀνακοίνωση σχετικὰ μετὰ τὶς ἀβερμεκτίνες εἶδε τὸ φῶς τῆς δημοσιότητος τὸ 1978, σὲ διάστημα δὲ 3 μόλις χρόνων δημοσιεύτηκαν περισσότερες ἀπὸ 225 ἐργασίες.

Μηχανισμὸς ἀντιπαρασιτικῆς δράσης

Οἱ ἀβερμεκτίνες μπλοκάρουν τὴ νευρομυϊκὴ μεταβίβαση μετὰ ἀποτέλεσμα τῆ μη ἀντιστρεπτῆ παράλυση τῶν παρασίτων, πού δὲν συνοδεύεται ὅμως ἀπὸ ἰσχυρὴ σύσπαση ἀλλὰ οὔτε καὶ ἀπὸ ὑπερβολικὴ χαλάρωση (36). Ἐὰν καὶ δὲν εἶναι ἀπόλυτα βέβαιο, εἶναι πιθανὸν ὅτι τὸ μπλοκάρισμα αὐτὸ συνδέεται ἄμεσα μετὰ τὴν ἀθρόα ἀποδέσμευση γ' ἀμινοβουτυρικοῦ ὀξέος (GABA) στὰ συναπτοσώματα τόσο τῶν κεντρικῶν ὥσθ καὶ τῶν κινητικῶν νευρῶνων τῶν παρασίτων (39). Παράλληλα, φαίνεται ὅτι προκαλοῦνται καὶ ἀνωμαλίαις στὴ λειτουργία (πόλωση) τῶν μεμβρανῶν, δράση πού προσομοιάζει, τουλάχιστον σ' ὅτι ἀφορᾶ τὸ ἀποτέλεσμα, μετὰ ἐκείνη τῆς λεβαμιζόλης (24, 37).

Δοσολογία — Χορήγηση — Μορφή

Έντυπωσιακό είναι το γεγονός των εξαιρετικά χαμηλών δόσεων με τις οποίες επιτυγχάνεται ή υψηλή αντιπαρασιτική αποτελεσματικότητα της ίβερμεκτίνης. Έτσι, ενώ για το σύνολο σχεδόν των μέχρι σήμερα άνθελμινθικών φαρμάκων οι δόσεις υπολογίζονται σε mg/kg ζ.β., στην ίβερμεκτίνη ή άνθελμινθική δοσολογία είναι υποχλιαπλάσια, υπολογιζόμενη σε mg/kg (43).

Αν και στά διάφορα είδη ζώων έχουν δοκιμασθεί διάφορες δόσεις, από τα μέχρι τούδε πειραματικά δεδομένα φαίνεται ότι η άριστη δοσολογία πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 100 και 200 μg. Η δόση μάλιστα των 200 μg είναι εκείνη που συνιστάται και από την παρασκευάστρια φαρμακοβιομηχανία για τα ήδη κυκλοφορούντα ιδιοσκευάσματα των βοειδών και ίπποιδών. Αναλυτικότερα, με κατά κανόνα ίκανοποιητικά, αν όχι άριστα, αποτελέσματα, έχουν δοκιμασθεί κατά είδος ζώου οι παρακάτω δόσεις: μυρηκαστικά 50, 100, 200 & 500 μg χοίρος και ίπποιδη 100, 200, 300 & 500 μg· σκύλος 15, 50, 100, 150, 200 & 1000 μg· πτηνά 50 & 100 μg· κόνικλος 500 μg και τρωκτικά 300 & 500 μg/kg ζ.β..

Σ' ότι αφορά την δόση χορήγησης, άριστα αποτελέσματα, τόσο κατά των ένδο- όσο και κατά των έξωπαρασίτων, έχουν ληφθεί με την χορήγηση της ίβερμεκτίνης από το στόμα, υποδόρια, ενδομυϊκά ή σπανιότερα ακόμη και τοπικά (προκειμένου για έξωπαρασίτα). Παραταύτα, για το κυκλοφορούν ήδη ιδιοσκεύασμα IVOMEC των βοειδών, ή παρασκευάστρια εταιρεία όχι μόνο όριζει σαν μοναδική δόση χορήγησης την υποδόρια έγχυση, αλλά ακόμη περισσότερο απαγορεύει ρητά την ενδοφλέβια και την ενδομυϊκή. Η υποδόρια χορήγηση γίνεται προκειμένου μόν για τα βοειδη κάτω από το χαλαρό δέρμα που βρίσκεται εμπρός ή πίσω από την ώμοπλάτη, προκειμένου δέ για τα ίπποιδη σ' εκείνο του τραχήλου.

Τέλος, σ' ότι αφορά τη μορφή της, ή ίβερμεκτίνη χρησιμοποιείται με τη μορφή ενός διαυγούς άποστειρωμένου διαλύματος, ή περιεκτικότητα του οποίου ποικίλει ανάλογα με το είδος του ζώου. Έτσι στά βοειδη κυκλοφορεί σαν διάλυμα 1%, από το οποίο έγχύεται 1ml/50 kg που άντιστοιχεί στά 200 μg/kg ζ.β.

Αντιπαρασιτικό Φάσμα — Αποτελεσματικότητα

Όπως ήδη αναφέρθηκε, ή αντιπαρασιτική δραστηριότητα των άβερμεκτινών καλύπτει ένα ευρύτατο φάσμα διαφόρων νηματωδών-ένδοπαρασίτων και άρθροπόδων-έξωπαρασίτων των κατοικίδιων ή μη ζώων. Πράγματι, ή ίβερμεκτίνη έχει άποδειχθεί εξαιρετικά αποτελεσματική κατά των ενηλικών, άωρων και προνυμφικών μορφών (ένεργών ή ύποβιοτικών) των σπουδαιότερων γαστροεντερικών ή έξωεντερικών, ευαίσθητων ή άνθεκτικών στις βενζιμιδαζόλες, νηματωδών σκωληκών πλήθους διαφόρων ζώων. Όμοίως αποτελεσματική άποδείχθηκε ή ίβερμεκτίνη κατά των άκάρων της ψώρας, των ψειρών, των προκαλουσών έσωτερικές ή έξωτερικές μυϊάσεις προνυμφών διαφόρων διπτέ-

ριων και μερικων μυγων και κροτωνων (13). Πιο συγκεκριμενα η κατα ειδος ζωου αποτελεσματικότητα εχει ως ακολουθως:

Στα βοοειδη χορηγουμενη απο το στομα η υποδοριως στη δωση των 100-200 μg/kg, η ιβερμεκτινη αποδειχθηκε 98,4% — 99,7% κατα μεσο δρο αποτελεσματικη κατα των ενηλικων και L₄ προνυμφων των νηματωδων *Haemonchus placei*, *Ostertagia ostertagi*, *O. lyrata*, *Trichostrongylus axei*, *T. longispiculatus*, *Cooperia punctata*, *C. pectinata*, *C. mcmasteria*, *Nematodirus spathiger*, *Oesophagostomum radiatum*, *Trichuris discolor* και *Dictyocaulus viviparus*. Κατα του *Trichostrongylus colubriformis* και της *Cooperia oncophora* η αποτελεσματικότητα ηταν γυρω στα 95%, ενω κατα του *Nematodirus helvetianus* ηταν μονο 83% (2,7,20,33,43,46,48). 100% αποτελεσματικη αποδειχθηκε η ιβερμεκτινη κατα των ακαρεων *Psoroptes ovis* και *Sarcoptes bovis*, των ψειρων *Linognathus vituli* και *Haematopinus eurytarnus*, των προνυμφων του *Hypoderma bovis* και *H. lineatum* και της μυγας *Musca autumnalis* (3,5,15,17, 35). Σ' δ.τι αφορα τελος τους κροτωνες, υψηλη αποτελεσματικότητα (100%) παρατηρηθηκε κατα του *Dermacentor albipictus* και *Amblyoma americanum*, μετρια αποτελεσματικότητα (63%-70%) κατα του *Boophilus decoloratus* και *Hyaloma anatolicum* και καμια αποτελεσματικότητα κατα του *Ornithodoros moubata*, του *Rhipicephalus appendiculatus* και του *Amblyoma variegatum* (44).

Στα προβατα, η απο το στομα η υποδορια χορηγηση 100-200 μg/kg αποδειχθηκε πανω απο 95% αποτελεσματικη κατα των ενηλικων και L₄ προνυμφων των νηματωδων *Haemonchus contortus*, *Ostertagia ostertagi*, *O.circumcicta*, *Trichostrongylus axei*, *T. colubriformis*, *Cooperia oncophora*, *Oesophagostomum columbianum* και *Dictyocaulus filaria* και 80% περιπου μονο κατα των *Nematodirus spp.* (11,17,22,27). Σ' δ.τι αφορα τα αρθροποδα, υψηλη αποτελεσματικότητα παρατηρηθηκε κατα του ακαρεος *Psoroptes ovis* και των προνυμφων των μυγων *Oestrus ovis* και *Lucilia cuprina* (23,31,34).

Στα ιπποειδη, η απο το στομα η υποδορια δωση 200-300 κυριως μg/kg αποδειχθηκε 100% αποτελεσματικη κατα της *Parascaris equorum*, 67%-100% κατα των ενηλικων και 94%-96% κατα των προνυμφων του *Oxyuris equi*, 97%-100% κατα των ενηλικων των μεγαλων στρογγυλων (*Strongylus vulgaris* & *S. edentatus*) και κατα των ενηλικων και των προνυμφων των μικρων στρογγυλων (*Triodontophorus spp*, *Oesophagodontus robustus*, *Gyaloccephalus spp*, *Cylicocyclus spp*, *Cyathostomum spp*, *Cylicostephanus spp* & *Poteriostomum spp*), και 97% κατα του *Trichostrongylus axei* (16,25,32). Υψηλη επισης αποτελεσματικότητα (98%) παρατηρηθηκε κατα των μικροφιλαριων της *Onchocerca cervicalis* και κατα των ενηλικων του γενους *Habronema*, ενω η αποτελεσματικότητα ηταν της τάξης των 80%-88% κατα των ενηλικων της *Setaria equina* (11,19,26). Κάποια ενδειξη δραστηριότητας αναφέρθηκε επισης και κατα των μεταναστευουσων προνυμφων του *Strongylus edentatus*, ενω αντιθετα καμια αποτελεσματικότητα δεν παρατηρηθηκε κατα των προνυμφων του *S. vulgaris*, που προκαλουν την σκωληκογενη αρτηριτιδα (θρομβοεμβολι-

κούς κολικούς), μήτε και κατά τῶν κεστωδῶν τοῦ γένους *Anoplocephala* (11, 32). Σ' ὅ,τι ἀφορᾷ τέλος τὰ ἀρθρόποδα, ἀναφέρθηκε 97%-100% ἀποτελεσματικότητα κατά τῶν L₂ καὶ L₃ προνυμφῶν τοῦ *Gasterophilus intestinalis* καὶ *G. nasalis*, *kammia āpolýnw dē drásh katà tήn nymfēn toý Otobius megnini* (16,25,32).

Στὸ χοῖρο, ἡ ὑποδῶρια ἢ ἀπὸ τὸ στόμα χορήγηση 200-300 κυρίως μg/kg ἀποδείχθηκε 99%-100% ἀποτελεσματικὴ κατά τῶν νηματωδῶν *Ascaris suum*, *Metastrongylus spp* καὶ *Stephanurus dentatus*, 86%-99% κατά τοῦ *Hyostrogylus rubitus*, 66%-100% κατά τοῦ *Strongyloides ransomi* καὶ 64%-99% κατά τῶν *Oesophagostomum spp*. Ἀντίθετα δὲν παρατηρήθηκε καμμιά ἀπολύτως δρᾶση κατά τοῦ *Trichuris suis* (40, 41). Σ' ὅ,τι ἀφορᾷ τὰ ἀρθρόποδα παράσιτα τοῦ ζώου αὐτοῦ, ἡ ἰβερμεκτίνη ἀναφέρθηκε σὰν ἐξαιρετικὰ ἀποτελεσματικὴ (99%-100%) κατά τοῦ ἀκάρου *Sarcoptes scabiei v. suis* καὶ κατά τῆς ψείρας *Haematopinus suis* (4,6,30).

Στὸ σκύλο, ἡ ἀπὸ τὸ στόμα χορήγηση 100-200 μg/kg ἰβερμεκτίνης ἀποδείχθηκε 100% ἀποτελεσματικὴ κατά τῶν φυσικῶν μολύνσεων ἀπὸ τὰ νηματώδη *Toxocara canis*, *Toxascaris Leonina* καὶ *Trichuris vulpis* (9,11), καθὼς καὶ κατά τῶν πειραματικῶν μολύνσεων ἀπὸ τὸ *Ancylostoma caninum*, ἂν καὶ γι' αὐτὸ τὸ τελευταῖο ὑψηλὴ ἀνθελμινθικὴ δρᾶση παρατηρήθηκε καὶ μὲ τὴν δόση τῶν 15 μόλις μg/kg (8,21). Μὲ τὴν ἴδια ἐφάπαξ, ἢ, ἀκόμη καλύτερα, μὲ τὴν ἴδια ἀλλὰ γιὰ 5 συνεχεῖς ἡμέρες καθημερινὴ δόση (δηλαδὴ μὲ 500-1000 μg/kg συνολικὰ) παρατηρήθηκε πλήρης ἐξαφάνιση, γιὰ 6 τουλάχιστον ἐβδομάδες μετὰ τὴν θεραπεία, τῶν μικροφιλαριῶν L₁ τῆς *Dirofilaria immitis*, ποὺ κυκλοφοροῦν στὸ περιφερικὸ αἷμα τοῦ σκύλου (καὶ τῆς ἰκτίδας) (10,18). Παρατηρήθηκε ἀκόμη ὅτι οἱ πολὺ ὑψηλές αὐτὲς δόσεις δὲν σκότωναν τὶς ἐνήλικες φιλᾶριες τοῦ εἴδους αὐτοῦ, ἐνὼ παρεμπόδιζαν τὴν περαιτέρω ἀνάπτυξη καὶ τελικὰ τὴν ἐνηλικίωση τῶν προκαρδιακῶν (L₃) μικροφιλαριῶν (10,11).

Στὰ πτηνὰ, ἡ ἀπὸ τὸ στόμα χορήγηση 50-100 μg/kg ἀποδείχθηκε ἰδιαίτερα ἀποτελεσματικὴ κατά τῶν ἐνήλικων σκωλήκων τῆς *Capillaria obsignata* καὶ τῶν ἰσθμίων τῆς *Ascaridia galli* (21). Ἀντίθετα οἱ δόσεις αὐτὲς ἀποδείχθηκαν χωρὶς καμμιά ἀποτελεσματικότητα κατά τοῦ *Heterakis gallinarum*. (11).

Τέλος ἡ ἰβερμεκτίνη, στὴν ὑποδῶρια δόση τῶν 500 μg/kg, ἀποδείχθηκε πολὺ ἀποτελεσματικὴ κατά τοῦ ἀκάρου *Psoroptes cuniculi* τοῦ κονίκλου (45). ἐνὼ στὴν ἀπὸ τὸ στόμα δόση τῶν 300-500 μg ἡ ἀποτελεσματικότητά της ἀναφέρθηκε ὅτι ἀνερχόταν στὰ 80%-90% κατά τῶν ἐνήλικων τῆς *Trichinella spiralis* καὶ στὰ ¹⁰⁰CE τοῦ *Nematospiroides dubius* τῶν τρωκτικῶν (12,14).

Παρενέργειες

Οἱ ἰβερμεκτίνες δὲν μπλοκάρουν τὴ νευρομυϊκὴ μεταβίβαση στὰ θηλαστικά (11). Παραταῦτα οἱ σχετικὲς ἐρευνες ἀποδείξαν τὴν ἀποδέσμευση μεγάλων ποσοτήτων GABA στὰ συναπτοσώματα τοῦ ἐγκέφαλου καὶ μάλιστα τῆς παρεγκεφαλίδας τοῦ μυός, τοῦ ἐπίμουσ καὶ τοῦ σκύλου (38,43). Ἐχει παρατηρη-

θεϊ όμως ότι οι ποσότητες του GABA που απελευθερώνονται με τις χαμηλές ανθελμινθικές δόσεις της ιβερμεκτίνης είναι τόσο μικρές ώστε να μη μπορούν να προκαλέσουν την εκδήλωση οποιουδήποτε τοξικού φαινομένου (28). Στο σημείο αυτό η παρασκευάστρια εταιρεία αναφέρει ότι οι μελέτες των προϋποθέσεων πρόκλησης όξείας τοξίνωσης απόδειξαν το εύρο πράγματι θεραπευτικό εύρος της ιβερμεκτίνης και κατά συνέπεια και τα μεγάλα όρια ασφαλείας της. Η ίδια εταιρεία αναφέρει ακόμη την χωρίς δυσμενείς επιδράσεις δυνατότητα θεραπείας των εγκύων βοοειδών, καθώς επίσης και εκείνων που παρασιτούνται από τις μεταναστεύουσες προνύμφες των υποδερμάτων (άπουσία αναφυλακτικού σόκ).

Η μετά τη θεραπεία συγκέντρωση της ιβερμεκτίνης μέσα στο πλάσμα του αίματος είναι τόσο απειροελάχιστη, ώστε να μην είναι δυνατή ή ανίχνευση της, με τις συνηθισμένες αναλυτικές μεθόδους (42). Αυτό, θεωρητικά τουλάχιστον, σημαίνει και την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας σχηματισμού επικινδύνων καταλοίπων στους ιστούς των θεραπευόμενων ζώων. Παραταύτα όμως, η παρασκευάστρια εταιρεία συνιστά, χωρίς να εκθέτει τους λόγους, την, μετά τη θεραπεία και πριν από τη σφαγή των βοοειδών, άναμνη 21 ημερών. Όμοίως, επειδή οι άβερμεκτίνες είναι ισχυρά λιπόφιλες και υπάρχει φόβος συναπέκκρισής τους με το γάλα (29) συνιστάται η άποφυγή της χρησιμοποίησής τους στα γαλακτοπαραγωγά ζώα ή τουλάχιστον κατά τη διάρκεια των 28 τελευταίων ημερών πριν από τον τοκετό.

Στά βοοειδή μπορεί να προκληθεί, άμέσως μετά τη χορήγηση, άνησυχία, καθώς και επώδυνη τοπική αντίδραση στο σημείο της υποδόριας έγχυσης ή άκόμη και διόγκωση των επιχώριων λεμφογαγγλίων. Σύμφωνα με την παρασκευάστρια εταιρεία, οι αντίδρασεις αυτές είναι πρόσκαιρες και παρέρχονται μόνες τους χωρίς καμμιά περαιτέρω επίπτωση στη γενική κατάσταση της υγείας των ζώων.

Στά ίπποειδή, έχει αναφερθεί η μεταθεραπευτική πρόκληση μιās έλαφρής διάρροιας, χωρίς έντούτοις να άποδειχθεί άν αυτή όφειλόταν ή όχι στη χορήγηση της ιβερμεκτίνης.

Τέλος η παρασκευάστρια φαρμακοβιομηχανία συνιστά την προστασία των ιδιοσκευασμάτων από το άμεσο φως, καθώς επίσης την τήρηση των κανόνων ύγιεινης και άτομικής προστασίας σ' ότι άφορά αυτούς που χορηγούν το φάρμακο και τα παιδιά.

Συμπέρασμα

Άπό τα μέχρι σήμερα έρευνητικά στοιχεία συνάγεται ότι οι άβερμεκτίνες άποτελούν μιá νέα ομάδα φαρμάκων που έχουν ένα άπό τα εύρύτερα ίσως άντιπαρασιτικά φάσματα κατά πλθθος διαφόρων ένδο-και έξωπαρασίτων των ζώων. Έναπόκειται στην περαιτέρω έρευνα και στην καθ' ήμέρα πράξη να καθορίσουν έπακριβως τις προοπτικές της ασφαλούς και άποτελεσματικής χρήσης τους στην καταπολέμηση των παρασιτώσεων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οί άβερμεκτίνες, που είναι μακροκυκλικοί δισακχαρίτες παραγόμενοι με ζύμωση από το μύκητα *streptomyces avermitilis*, αποτελούν μια έντελώς νέα ομάδα φαρμάκων με εύρύτατο αντιπαρασιτικό φάσμα. Το μίγμα δύο χημικών ομολόγων τους, των Β_{1α} και Β_{1β}, που είναι γνωστό με τη κοινόχρηστη όνομασία «ίβερμεκτίνη», παρουσιάζει τη συγκριτικά μεγαλύτερη παραλυτική για τα παράσιτα δραστηριότητα. Η ίβερμεκτίνη, χορηγούμενη ύποδóρια ή άπό το στόμα, σε πολύ χαμηλές δόσεις (100-200 μg/kg), άποδείχθηκε έξαιρετικά άποτελεσματική κατά των ενήλικων, άωρων και προνυμφικών μορφών (ένεργων ή ύποβιοτικών) των σημαντικότερων γαστροεντερικών ή έξωεντερικών, εύαίσθητων ή άνθεκτικών στις βενζιμιδαζόλες, νηματωδών σκωλήκων των βοοειδών, του προβάτου, των ίπποειδών, του χοίρου του σκύλου και των πτηνών. Έξαιρετικά άποτελεσματική άποδείχθηκε επίσης η ίβερμεκτίνη και κατά των ενηλικών ή των προνυμφών διαφόρων έξωπαρασιτών ή μη άρθροπόδων, όπως των άκάρεων της ψώρας, των αίματοφάγων ψειρών, των ύποδερμάτων, των οίστρων, των γαστροφίλων και μερικών μυγών και κροτώνων. Στις χρησιμοποιούμενες θεραπευτικές δόσεις η ίβερμεκτίνη διαθέτει ύψηλά όρια άσφάλειας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Albers-Schonberg G., Arison B.H., Chabala J.C., Douglas A.W., Eskola P., Fisher M.H., Hirshfield, J.M., Hoogsteen K., Lusi A., Mrozik H., Smith J. L., Springer J.P. & Tolman R.L. (1978): Avermectins, a new family of potent anthelmintic agents structure determination. — Prog. Abstr. 18th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. Atlanta: Abstr. No 464.
2. Armour J., Bairden K. & Preston J.M. (1980): Anthelmintic efficiency of ivermectin against naturally acquired bovine gastrointestinal nematodes. — Vet. Rec. **107**: 226-227.
3. Bailey J., Kuhl G., Miller H., Shave H. & Thorpe D. (1981) Scabies research with injectable ivermectin. — 24th Ann. Cattle Feeders Day. S. Dakota St. Univ. 44-47.
4. Barth D. & Brokken E.S. (1980): The activity of 22,23-dihydroivermectin B₁ against the pig louse, *Haematopinus suis*. — Vet. Rec. **106**: 338.
5. Barth D. & Sutherland I.H. (1980): Investigations of the efficacy of ivermectin against ectoparasites in cattle. — Zentrabl. Bakteriол. Parasitol. Infekt. Hyg., I Abt. 267, 319, No 57.
6. Barth D., Sutherland I.H., Roncalli R.A. & Leaning W.H.D. (1980): The efficacy of ivermectin as an antiparasitic agent in the pig. — Proc. 1980 Congr. Int. Pig Vet. Soc., Copenhagen, Denmark: 275.
7. Benz G.W. & Ernst J.V. (1979): Anthelmintic activities of B_{1α} fraction of avermectin against gastrointestinal nematodes in calves. — Am. J. Vet. Res., **40**: 1187-1188.

8. Blair L.S. & Campbell W.C. (1978): Efficacy of avermectins against *Ancylostoma caninum* in dogs. — J. Helminthol. **52**: 305-307.
9. Blair L.S. & Campbell W.C. (1979): Efficacy of avermectins against gastrointestinal helminths in dogs. — Progr. Abstr. 53rd Ann. Meet. Amer. Soc. Parasitol., Chicago, Abstr. No 148.
10. Blair L.S. & Campbell W.C. (1980): Efficacy of ivermectin against *Dirofilaria immitis* larvae in dogs 31, 60 and 90 days after infection. — Am. J. Vet. Res., **41** (12): 2108.
11. Bowen J.M. (1981): The avermectin complex: a new horizon in anthelmintic therapy. — Vet. Med. Small Anim. Clin., **76**: 165-166.
12. Burg R.W., Miller B.M., Baker E.E., Birnbaum J., Currie S.A., Hartmen R., Kong Y-L., Monaghan R.L., Olson G., Putter I., Tunac J.B., Wallick H., Stapley E.O., Oiwa R. & Omura S. (1979): Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organisms and fermentation. — Antimicrob. Agents Chemother. **15**: 361-367.
13. Butler R.W. (1980): Avermectins, a new family of potent antiparasitic agents. Abstr. Papers 24th Conf. Austr. Soc. Parasitol., Adelaide: 27.
14. Campbell W.C., Blair L.S. & Lotti V.J. (1979): Efficacy of avermectins against *Trichinella spiralis* in mice. — J. Helminthol., **53**: 254-256.
15. Centurion C. & Barth D. (1980): On the efficacy of ivermectin versus ticks (*O. moubata*, *R. appendiculatus* and *A. variegatum*) in cattle. — Zentrabl. Bakteriolog. Parasitol. Infek.Hyg., 1 Abt., 267,319 No 58.
16. Craig T.M. & Kunde J.M. (1981): Controlled evaluation of ivermectin in Shetland ponies. — Am J.Vet.Res., **42** (8): 1422-1424.
17. Drummond R.O. (1980): Cattle-*Hypoderma lineatura* animal systemic insecticide test. — Proc. Entomol. Soc. Am., **5**: 216-217.
18. Egerton J.R., Birnbaum J., Blair L.S., Chabala J.C., Conroy J., Fisher M.H., Mrozik H., Ostlind D.A., Wilkins C.A. & Campbell W.C. (1980): 22,23 dihydroavermectin B₁, a new broad spectrum antiparasitic agent. — Br. Vet. J., **136**: 88-97.
19. Egerton J.R., Brokken E.S., Suhayda D., Eary C.H., Wooden J.W. & Kilgore R. L. (1981): The antiparasitic activity of ivermectin in horses. — Vet Parasitol., **8**: 83-88.
20. Egerton J.R., Eary C.H. & Suhayda D. (1981): The anthelmintic efficacy of ivermectin in experimentally infected cattle. — Parasitol. **8**: 59-70.
21. Egerton J.R., Ostlind D.A., Blair L.S., Eary C.H., Suhayda D., Cifelly S., Riek R.F. & Campbell W.C. (1979): Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: efficacy of the B₁ a component. — Antimicrob. Agents Chemother., **15**: 372-378.
22. Egerton J.R., Suhayda D. & Eary C.H. (1978): Comparison of avermectin B_{1a} and B_{2a} fractions as anthelmintics in experimentally infected sheep and cattle. Progr. Abstr. 53rd Ann. Meet. Am. Soc. Parasitol., Chicago: Abstr. No 149.

23. James P.S., Picton J. & Riek R.F. (1980): Insecticidal activity of the avermectins. — *Vet. Rec.*, **106**: 59.
24. Kass I.S., Wang C.C., Walrond J.P. & Stretton A.O.W. (1980): Avermectin B_{1a} a paralyzing anthelmintic that affects interneurons and inhibitory motoneurons in *Ascaris*. — *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **77**: 6211-6215.
25. Klei T.R. & Torbert B.J. (1980): Efficacy of ivermectin (22,23-dihydroavermectin B₁) against gastrointestinal parasites in ponies. — *Am. J. Vet. Res.* **41**: 1747-1750.
26. Klei T.R., Torbert B.J. & Ochoa R. (1980): Efficacy of ivermectin (22,23-dihydroavermectin B₁) against adult *Setaria equina* and microfilariae of *Onchocerca cerviculis* in ponies. — *J. Parasitol.*, **66**: 859-861.
27. Leamaster B.R. & Wescott R.B. (1980): Efficacy of avermectin B_{1a} for treatment of experimentally induced and naturally acquired nematode infections in sheep. — *Abstr. Papers 61st Ann Meet. Conf. Res. Workers Anim. Dis.*, Chicago, Abstr. No 285.
28. Leaning W.H.D., Roncalli R.A., Hotson I.K. and Sutherland I.H. (1979): Evaluation of avermectin B₁ against nematodes of sheep and cattle. — 21st World Vet. Congr., Moscow: 14.
29. Lee P.P. (1981): in Symposium on «The economics of parasitoses in livestock and the role of the avermectins». London. — *Vet. Rec.* **109** (2): 27.
30. Lee P.P., Dooge D.J.D. & Preston J.M. (1980): Efficacy of ivermectin against *Sarcoptes scabiei* in pigs. — *Vet. Rec.* **107**: 503-505.
31. Lueker D. & Cheney J. (1980): Efficacy of avermectin against nematode larvae. *Vet. News, Pa State Univ.*, **80**: 9.
32. Lyons E.T., Drudge J.H. & Tolliver S.C. (1980): Antiparasitic activity of ivermectin in critical tests in equids. — *Am. J. Vet. Res.*, **41**: 2069-2072.
33. Lyons E.T., Tolliver S.C., Drudge H.J. & La Bore D.E. (1981): Ivermectin: Controlled test of anthelmintic activity in dairy calves with emphasis on *Dictyocaulus viviparus*. — *Am. J. Vet. Res.*, **42** (7): 1225-1227.
34. Meleney W.P., Wright F.C. & Guillot F.S. (1980): Identification and control of psoroptic scabies in bighorn sheep (*Ovis aenadensis mexicana*). *Proc. 84th Ann. Meet. U.S. Anim. Health Assoc.*, Louisville: 403:407.
35. Meyer J.S., Simco J.S. & Lancaster J.L., Jr. (1980): Control of face fly larval development with the ivermectin, MK-933. — *Southwest. Entomologist.* **5**: 207-209.
36. Miller D.M. & Dunagan T.T. (1979): Comparative studies of avermectin and levamisole effects on acanthocephalan bodywall potentials. — *Progr. Abstr. 54th Ann. Meet. Amer. Soc. Parasitol.*, Minneapolis, Abstr. No 77.
37. Paul S.M., Skolnick P. & Zatz M. (1980): Avermectin B_{1a}: an irreversible activator of the γ -aminobutyric acid-benzodiazepine-chloride-ionophore receptor complex. — *Biochem. & Biophys. Res. Commun.*, **96**: 632-638.
38. Pong S.-S. & Wang C.C. (1980): The specificity of high-affinity binding of avermectin B_{1a} to mammalian brain. — *Neuropharmacol.*, **19**: 311-317.

39. Pong S.-S., Wang C.C. & Fritz L.C. (1980): Studies on the mechanism of action of avermectin B₁: stimulation of release of γ -aminobutyric acid from brain synaptosomes. - J. Neurochem., **34**: 351-358.
40. Stewart T.B., Marti O.G. & Hale O.M. (1981): Efficacy of ivermectin against five genera of swine nematodes and the hog louse *Haematopinus suis*. — Am.J.Vet.Res., **42** (8): 1425-1426.
41. Stewart T.B., Marti O.G. & Hale O.M. (1981): Efficacy of ivermectin against the swine kidney worn *Stephanurus dentatus*. — Am.J.Vet.Res., **42** (8): 1427-1428.
42. Tolan J.W., Eskola P., Fink D.W., Mrozik H.H. & Zimmerman L.A. (1979): Determination of the avermectins in plasma using HPLC fluorescence detection. Abstr. Papers ACS/CSJ Chem. Congr., Honolulu, ANAL 253.
43. Wescott R.B., Farrell C.J., Gallina A.M. & Foreyt W.J. (1980): Efficacy of avermectin B_{1a} for treatment of experimentally induced nematode infections in cattle. — Am.J.Vet.Res., **41**: 1326-1328.
44. Wilkins C.A., Conroy J.A., Ho P. & O' Shanny W. (1980): Efficacy of ivermectin against ticks on cattle. — Proc. 25th Ann. Amer.Assn Vet.Parasitol., Washington: 18.
45. Wilkins C.A., Conroy J.A., Ho P., O' Shanny W.J., Malatesta P.F. & Egerton J.R. (1980): Treatment of psoroptic mange with avermectins. — Am.J.Vet.Res., **41**:2112-2113.
46. Williams J.C., Know J.W., Baumann B.A., Snider T.G. & Hoerner T.J. (1980): Efficacy of ivermectin against inhibited *Ostertagia ostertagi* Larvae.-Abstr. Papers 61th Ann. Meet. Conf. Res. Workers Anim. Dis., Chicago, Abstr. No 284.
47. Williams M. & Yarbrough G.G. (1979): Enhancement of *in vitro* binding and some of the pharmacological properties of diazepam by a novel anthelmintic agent, avermectin B_{1a}. — Eur. J. Pharmacol., **56**: 273-276.
48. Yazwinski T.A., Williams M., Greenway T. & Tilley W. (1981): Anthelmintic activities of ivermectin against gastrointestinal nematodes of cattle. — Am. J. Vet. Res., **42**: 481-482.