

Niektóre aspekty stosowania iwermektyny

Zakład Parazytologii i Chorób Inwazyjnych Instytutu Chorób Zakaźnych i Inwazyjnych,
Wydział Weterynaryjny AR, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Pomimo powszechnego stosowania preparatów zawierających iwermektynę do odrobaczania różnych gatunków zwierząt, sporadycznie pojawiają się informacje o występowaniu zatruc. Wobec braku w polskim piśmiennictwie danych o postępowaniu terapeutycznym w tych przypadkach, lekarze podejmujący leczenie zwracali się często o pomoc do Zakładu Parazytologii. Stąd niniejszy artykuł ma na celu przybliżenie niektórych aspektów stosowania iwermektyny, ze szczególnym uwzględnieniem postępowania w przypadku zatruc.

Awermektyny są grupą makrocyclicznych laktanów wyizolowanych z produktów fermentacji promieniowca *Streptomyces avermilitis*. Wiele związków z tej grupy lub ich pochodnych wykazuje silne działanie przeciw pasożytnicze. W zwalczaniu pasożytniczych nicieni i stawonogów znalazła zastosowanie chemiczna modyfikacja awermektyny B1 — iwermektyna, składająca się z dwu homologów, różniących się grupą metylenową. Iwermektyna działa na zakończenia nerwów, w których neurotransmiterem jest kwas gamma-aminomasłowy (GABA), wpływając na uwalnianie GABA z zakończeń nerwowych, jak i wzmacniając jego wiązanie z receptorami błon postsynaptycznych. Efektem nie jest śmierć pasożyta, a jedynie jego paraliż. Dla większości ssaków iwermektyna w dawkach terapeutycznych nie jest toksyczna, ponieważ GABA-ergiczne zakończenia nerwowe znajdują się u ssaków tylko w centralnym układzie nerwowym, gdzie lek nie dociera dzięki istnieniu bariery krew-mózg, ograniczającej przechodzenie iwermektyny.

Iwermektyna wykazuje bardzo silne działanie przeciw pasożytnicze (dawki rzędu $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c.) przeciwko postaciom dojrzałym, larwom wędrującym i larwom wstrzymanym w rozwoju wszystkich części spotykanych gatunków nicieni. Działa również na niektóre stawonogi pasożytnicze, takie jak: roztocza, wszy, kleszcze i larwy gza. Nie działa owicydnie. Jest nieskuteczna przeciwko przywrom i tasiecom.

Iwermektyna przeznaczona jest zgodnie z zaleceniami producenta (Merck, Sharp and Dohme) do odrobaczania bydła, owiec, świń, koni, wielbłądów, reniferów oraz z pewnymi ograniczeniami psów. Stąd też lek konfekcjonowany jest w różnych postaciach, przeznaczonych do stosowania u konkretnych gatunków zwierząt (tab. 1). Wysoka skuteczność iwermektyny powoduje, że czynione są próby zastosowania tego preparatu również u innych gatunków zwierząt (psy, koty, lisy, króliki, nutrie, myszy, szczury, zwierzęta egzotyczne) oraz ludzi. Poza ssakami próbowano go również stosować do odrobaczania ptaków, gadów i ryb.

Kontrowersje budzi powszechność stosowania w Polsce iwermektyny do zwalczania inwazji pasożytów u psów. Z piśmiennictwa wynika, że w odniesieniu do najczęściej występujących inwazji nicieni u psów w Polsce, takich jak: *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina* skuteczna dawka to 200—400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. w iniekcji podskórnej. Bardziej wrażliwe są włosogłówki *Trichuris vulpis* eliminowane przez preparat w dawce 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c., natomiast inwazje tęgoryjców *A. caninum* *U. stenocephala* są usuwane po podaniu w dawkach znacznie

niższych niż 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. W odniesieniu do ektopasożytów niekwestionowaną skuteczność wykazano przeciwko inwazjom *Sarcoptes scabiei* oraz *Otodectes cynotis* (200—400 μg).

Jakkolwiek w przypadku demodekozy uzyskiwane poprawę stanu zdrowia zwierząt, to działanie iwermektyny na *D. canis* jest problematyczne. Brak jest wiarygodnych doświadczalnych badań potwierdzających eliminację tych roztoczy przez iwermektynę (5). Te kontrowersje wydają się potwierdzać fakty samowyleczenia nuzycy (bez stosowania środków farmakologicznych) u psów do 1 roku: około 90% z postacią luszczącą (zlokalizowaną) oraz około 50% z postacią uogólnioną (krostowatą). Iwermektyna z uwagi na nieskuteczność nie powinna być stosowana do eliminacji inwazji pcheł (5).

Z piśmiennictwa wynika, że preparat ten bywa stosowany u psów, lecz brak jest pełnej dokumentacji odnośnie bezpieczeństwa stosowania preparatu u tych zwierząt. Dla psów opracowano leki (Heartgard 30, Cardomec i Cardotec 30), zawierające iwermektynę, konfekcjonowane w postaci tabletek, przeznaczone do zwalczania jedynie inwazji *Dirofilaria immitis*. Preparat podaje się *per os* w dawce 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. w odstępach miesięcznych pod kontrolą lekarza weterynarii. Podawanie psom innych preparatów zawierających iwermek-

Tab. 1. Najczęściej stosowane preparaty zawierające iwermektynę

Nazwa leku	Przeznaczony dla	Postać leku i droga podania	Stężenie substancji czynnej (%)	Dawka leku
Ivomec Injection	bydło	roztwór do iniekcji podskórnej	1	1 ml/50 kg mc
Ivomec Pour-On	bydło	płyn do polewania grzbietu	0,5	1 ml/10 kg mc
Ivomec Injection	owce	roztwór do iniekcji podskórnej	1	0,5 ml/25 kg mc
Oramec	owce	płyn do podawania <i>per os</i>	0,08	2,5 ml/10 kg mc
Ivomec Injection	świnie	roztwór do iniekcji podskórnej	1	1 ml/33 kg mc
Eqvalan Paste	konie	pasta do podawania <i>per os</i>	1,87	1 podziłka na strzykawce/100 lub 114 kg mc
Eqvalan Liquid	konie	płyn do podawania <i>per os</i>	1	1 ml/50 kg mc
Heartgard-30, Cardomec, Cardotek-30	psy	tabletki	tabelka zawiera: 65, 136 lub 272 μg	1 tabletki, tj. 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc co miesiąc

tyną należy uznać za niewłaściwe (5, 10, 14, 18). Tym bardziej celowe jest zachowanie daleko idącej ostrożności przy stosowaniu iwermektyny u psów, bowiem niektóre rasy wykazują szczególną wrażliwość, wyrażającą się ciężkim zatruciem po podaniu powszechnie stosowanej (np. u przezuwaczy) dawki tego leku. Do ras tych należą owczarek szkocki-Collie, owczarek szetlandzki oraz bobtail (1—3, 6—9). Wydaje się, że lista ras psów łatwo ulegających zatruciu iwermektyną nie jest pełna i może ulec rozszerzeniu w wyniku stosowania tego preparatu.

Szczegółowiej poznano i opisano przebieg zatrucia u owczarków szkockich. Objawy kliniczne pojawiają się zwykle po dwóch dniach po podaniu leku i rozwijają się następująco: przyspieszony oddech, ślinotok, wymioty, depresja, osłabiona reakcja na bodźce, rozszerzenie źrenic, ataksja i śpiączka. Zatrucie kończy się najczęściej zejściem śmiertelnym. Poza nadwrażliwością rasową oraz zatruciem wynikającym z przedawkowania leku, wymienianych jest kilka czynników predysponujących do wystąpienia objawów klinicznych. Są to: słabe utrzymanie zwierząt, stosowanie u psów preparatu w formule przeznaczony dla innych gatunków zwierząt np. koni (Eqvalan Paste stosowany *per os*, zawiera stabilizator nie tolerowany przez inne gatunki zwierząt) (14).

U psów iwermektynę podawano najczęściej w pojedynczych dawkach 200 lub 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. podskórnie. Objawy uboczne obserwowano po podaniu dawki terapeutycznej; doświadczalnie można je wywołać podając dawkę niższą — 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. (2). Jednocześnie u większości psów, nawet ras wrażliwych, w doświadczalnych terapiach nie uzyskano objawów zatrucia podając ponad 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. iwermektyny lub stosując lek w dawce 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. przez kilkanaście tygodni (11, 15). Świadczy to o osobniczych różnicach wrażliwości na iwermektynę.

Mechanizm prowadzący do wystąpienia objawów zatrucia nie jest wyjaśniony. Z wcześniejszego piśmiennictwa oraz farmakokinetyki iwermektyny w organizmie wynikało, że przyczyną zatrucia u psów było zwiększone przechodzenie leku przez barierę krew-mózg. Jednak badania doświadczalne przeprowadzone przez Tranquilli i wsp. (19) oraz Rohrerera i Evansa (12) na psach rasy Collie, wrażliwych i niewrażliwych na iwermektynę wykazały, że brak jest różnic w rozpuszczalności i koncentracji leku we krwi, jego absorpcji i clearancu. Natomiast badania Vaughna i wsp. (21) wskazują na pewne zmiany w składzie płynu mózgowo-rdzeniowego u psów Collie wrażliwych na iwermektynę tj. koncentracji kwasu homowanilinowego (metabolit serotoniny), co autorzy wiążą z występowaniem objawów nerwowych.

Rokowanie w przypadku zatrucia iwermektyną powinno być ostrożne. Wobec braku swoistego antidotum, możliwe jest jedynie prowadzenie leczenia objawowego zatrutych zwierząt (6, 9, 16, 22). Postępowanie to obejmuje:

- podawanie płynów wieloelektrolitowych np. Elektrolitowet, Solfin, płyn Ringera;
- parenteralne odżywianie, poprzez podawanie roztworów glukozy;
- terapię witaminową, zwłaszcza witaminy z grupy B;
- osłonowe stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum — najczęściej z grupy penicylin np. ampicyliny, amoksycyliny;
- w celu eliminacji ewentualnych obrzęków np.

płuc, zaleca się podawanie preparatów diuretycznych np. furosemidu lub mannitolu;

- podawanie środków przeciwzapalnych i przeciwwstrząsowych z grupy preparatów kortykosterydowych np. zawierających kortyzon, deksametazon;

- w celu pobudzenia metabolizmu komórek nerwowych, wskazane jest podawanie piracetamu (Nootropil-Polfa), domięśniowo lub dożylnie w dawce 40 mg/kg m.c., podzielonej na 3 części.

Niektórzy autorzy uważają pikrotoksynę za lek pomocny przy zatruciach iwermektyną (1, 3, 16, 22). Pikrotoksyna jest uzyskiwana z pnącza *Anamirta coccinellus*. Będąc antagonistą GABA, pobudza silnie ośrodkowy układ nerwowy, zwłaszcza rdzeń przedłużony, stąd bywa używana szczególnie do pobudzania ośrodka oddechowego. Jest preparatem drgawkotwórczym.

U psów zatrutych iwermektyną podawano pikrotoksynę w powolnym wlewie dożylnym, w stężeniu 0,1% w izotonicznym roztworze dekstrozy. Lek podawano przez 8 minut, co odpowiadało dawce 1 mg/min. Autorzy cytowanych prac stosowali pikrotoksynę 6—9 dnia po podaniu iwermektyny, to jest psom znajdującym się w stanie śpiączki. Efektem zastosowania pikrotoksyny było wystąpienie drgawek, a w przypadkach rokujących pomyślnie — ożywienie i przebudzenie. Towarzyszące przebudzeniu drgawki można eliminować podając tiopental. W tym czasie zwierzętom należy zapewnić całkowity spokój.

Wyniki stosowania pikrotoksyny były różne. Osiągano wyprowadzenie psów ze śpiączki lub psy padały nie odzyskując przytomności, po krótkim okresie pobudzenia. Wydaje się, że te rozbieżne rezultaty są wynikiem mechanizmu działania pikrotoksyny — nie eliminującego przyczyny zatrucia — iwermektyny, a jedynie oddziałującego pobudzająco na komórki nerwowe. Sutherland (18) podważając celowość stosowania pikrotoksyny, podaje jej nieskuteczność jako antidotum iwermektyny w badaniach eksperymentalnych na myszach. Także Button i wsp. (4) stwierdzili nieskuteczność pikrotoksyny jako antidotum w przypadku zatrucia krów awermektyną.

Równie kontrowersyjne wydaje się podawanie diazepamu do eliminacji objawów nerwowych towarzyszących zatruciu. Ponieważ mechanizm działania tej grupy leków, polegający na wzmocnieniu tzw. „efektu GABA-ergicznego”, nakładałby się na „GABA-ergiczne” działanie iwermektyny.

Nieliczni autorzy stosowali fizostygmę uzyskując pewną poprawę. Jednak nie uważają oni fizostygminy za specyficzną odtrutkę na iwermektynę, obserwując zależność efektu działania od stanu klinicznego zatrutych zwierząt (20).

Jak wynika z piśmiennictwa iwermektyna jest skuteczna w eliminacji niektórych inwazji ekto- i endopasożytów u kotów, to jednak brak jest formuły leku przeznaczonego dla tego gatunku zwierząt oraz brak logicznych przesłanek do jego stosowania i pełnej dokumentacji odnośnie bezpieczeństwa użycia (13).

Na uwagę zasługuje również fakt wysokiej wrażliwości na iwermektynę żółwi, nawet w dawkach dużo niższych niż powszechnie stosowane u innych gatunków zwierząt, stąd nie może być używana do odrobaczania tych zwierząt (8, 17). Także u wielu gatunków ryb margines bezpieczeństwa stosowania iwermektyny jest wąski, często dawka terapeutyczna pokrywa się z dawką toksyczną (17).

Powyzsze uwagi nie umniejszaja walorow iwermek-
tyny, ktora z powodzeniem moze byc stosowana u by-
dla, owiec, swin, koni jako wysoce skuteczny i bez-
pieczny lek przeciwpasozytnicy.

Pismienictwo

1. Baker K. P.: Irish vet. J. 39, 74, 1985.
2. Bauck S.: Can. vet. J. 28, 563, 1987.
3. Berninghaus H.: Prakt. Tierarzt 67, 575, 1968.
4. Button C., Barton R., Honey P., Rickford P.: Aust. vet. J. 65, 157, 1988.
5. Campbell W. C.: Use of ivermectin in dogs and cats. w: Campbell W. C. red. Ivermectin and Abamectin, Springer-Verlag, New York, 1989.
6. Easby S. M.: Vet. Rec. 114, 45, 1984.
7. Jerram P. J. S.: N. Z. vet. J. 33, 216, 1985.
8. The Merck Veterinary Manual, Sixth Edition, Merck and Co Inc. Rahway, N. J. 1986.
9. Paul A. J., Tranquilli W. J., Seward R. L., Todd K. S., DiPietro J. A.: Am. J. vet. Res. 48, 684, 1987.
10. Preston J. M.: Vet. Rec. 112, 286, 1983.
11. Pulliam J. D., Perston J. M.: Safety of ivermectin in target animals. w: Campbell W. C. (red.) Ivermectin and Abamectin, Springer-Verlag, New York, 1989.
12. Rohrer S. P., Evans D. V.: Vet. Res. Comm. 14, 157, 1990.
13. Rowley J.: Comp. Animal Practice Pharmacol. 2, 31, 1987.
14. Seward R. L.: J. Am. vet. Ass. 183, 493, 1983.
15. Seward R. L., Blair L. S., Plue R. E., Brokken E. S.: Proc. MSD Agvet Symposium, XXII World Vet. Congr. Perth, 259, 1983.
16. Sivine F., Pdume C., Ansay M.: Vet. Rec. 116, 196, 1985.
17. Soll M. D.: Use of ivermectin in laboratory and exotic mammals and in birds, fish and reptiles. w: Campbell W. C. (red.) Ivermectin and Abamectin, Springer-Verlag, New York, 1989.
18. Sutherland I. H.: Vet. Rec. 116, 223, 1985.
19. Tranquilli W. J., Paul A. J., Seward R. L.: Am. J. vet. Res. 50, 769, 1989.
20. Tranquilli W. J., Paul A. J., Seward R. L., Todd K. S., DiPietro J. A.: J. vet. Pharmacol. Therap. 10, 96, 1987.
21. Vaughn P. M., Simpson S. T., Blagurn B. L., Heddensmysinger R., Hendrix C. M.: Vet. Res. Comm. 13, 47, 1989.
22. Wasak A.: dane niepubl.

Adres autora: prof. dr hab. Jerzy Lech Gundlach, ul. Sowińskiego 8/37, 20-040 Lublin

CHOROBY ZAKAZNE I INWAZYJNE

ZYGMUNT CYGAN

Zakażne martwicowe zapalenie wątroby

Zakład Higieny Weterynaryjnej, ul. Słowicza 2, 20-336 Lublin

Choroba jest ostrą w przebiegu toksoinfekcją wychodzącą z wątroby (4, 10, 21), gdzie gwałtownie namnożony — w wyniku powstałej predyspozycji (rezultat destrukcyjnej wędrówki młodych przywyr *F. hepatica*, wg 17) — beztlenowiec *C. novyi* B wytwarza silne toksyny oddziaływujące poprzez wpływ letalny (powodują nieoczekiwane padnięcia) i nekrotyzujący (zmiany narządowe typu ogniskowej martwicy). Zachorowania występują najczęściej wśród zamotyliczonych owiec, rzadko natomiast w odmotyliczonych stadach. Podobny w swej istocie proces dotyczy niekiedy także bydła, wyjątkowo świń (opisany jako nagła śmierć, ang. sudden death, 2, 5, 22, 23).

Historia

Zakażne martwicowe zapalenie wątroby (ZMZW) zostało po raz pierwszy opisane w Australii (według Sinclaira w 1876 r., cyt. wg 18). Szczegółową jednak charakterystykę choroby, panującej w Tasmanii, podał w 1910 r. Gilruth (wg 9, 10), a następnie Dodd (lata 1918—1921, wg 9). Oni też wykazali związek zachorowań z motylicą oraz wprowadzili nazwę „czarnej choroby” (ang. black disease), trafnie tłumaczącą ciemne zabarwienie tkanki podskórnej u padłego zwierzęcia.

Badania nad etiologią ZMZW rozpoczął w 1927 r. Albiston (cyt. wg 24) wyosabiając ściśle beztlenowy, łatwo zarodnikujący drobnoustrój, ostatecznie ujęty w nowy gatunek *C. novyi* B (Turner 1930 r., wg 14). W tym samym niemal czasie Niemcy Zeissler i Rassfeld (24) wyodrębnili nieznaną dotychczas dużą laseczkę (*C. gigas*), później jednak identyfikowaną z *C. novyi* B (stanowisko Turnera w sprawie przypadków Gigasintoxikation). Badacze ci, nadto Miessner w 1931 r. (wg 10), dowiedli wkrótce patogenetycznych różnic pomiędzy bradsotem północnym i niemieckim (przesądzona odrębność jednostek chorobowych). Z kolei w 1947 r. Anglicy Oakley i wsp. (15) oraz Oakley i Warrack (16) ustalili skład egzotoksyn wytwarzanych przez

C. novyi (co najmniej 8 w czterech serotypach A, B, C i D). Ważne — w aspekcie patomechanizmu ZMZW — były stwierdzenia Edgara i Turnera (1928—1930 r., wg 9) o nosicielstwie zarazka w wątrobie zdrowych owiec (w okręgach zapowietrzonych 7 — 43%). Podstawy natomiast swoistej immunoprofilaktyki opracował Turner w 1930 r. (pierwsza anakultura, wg 14) oraz Tunnicliff i Marsh w 1939 r. (formalizowany toksoid, wg 10).

Występowanie

Zakażne martwicowe zapalenie wątroby spotyka się — na ogół sporadycznie — w Australii, USA i Nowej Zelandii, a także w większości krajów europejskich (w Polsce opisane w 1976 r., wg 6). Fluktuację zachorowań, charakterystyczną dla ZMZW, wytycza szereg różnych uwarunkowań. Enzootie są częstsze w cieplej porze roku (nasza strefa: maj—październik), a nasilają się jeszcze w okolicach zamotyliczonych. Poza tym liczba ognisk wzrasta na terenach podmokłych (tzw. bradsot bagienny, ang. watery bradsot) i nawadnianych pastwiskach (szczególnie dotyczy bydła). Krzywa zachorowań spada natomiast po odmotyliczeniu zwierząt i z nadejściem mrozów (destrukcyjny wpływ zimna na metacerkarie). Mimo sporadyczności choroby powodowane straty mogą być znaczne (według Turnera sięgają 5%—30% padłych owiec w stadzie, cyt. wg 9).

Etiologia

Chorobę wywołuje *C. novyi* B (*C. oedematiens* B), który przedstawia dużą laseczkę (długości nawet 20 μm, wg 13) z zarodnikiem owalnym (ułożonym podbiegunowo w komórce, 6, 7). Jest bezwzględnie beztlenowcem, stąd do rozwoju wymaga środowisk silnie zredukowanych, bez śladów nawet tlenu (niewytwarzanie dysmutazy i katalazy determinuje wrażliwość zarazka