



Дорамектин – ефективність доведена!

Doramectin – a reliable defender against animal parasitic diseases

*І. В. Краснянчук,
паразитолог,
ветлікар НЕБЗК
Інституту
фізіології
ім. О. О. Богомольця
НАН України*

Івермектин – один із найкращих препаратів для контролю найрізноманітніших паразитарних хвороб. Він має широкий спектр активності та високий коефіцієнт безпеки. Понад 18 мільйонів людей у всьому світі застосовують івермектин для лікування. Лікарські форми включають у себе оральні, підшкірні та препарати для зовнішнього (місцевого) застосування.

Протипаразитарна дія препарату залежить від виду та стадії розвитку збудника. Основним механізмом дії препарату вважається його вплив

на глутамат-залежні хлорні канали рецепторів безхребетних. Крім того, мішенями для препарату можуть бути як клітини підшлункової залози, так і рецептори, чутливі до амінобутирової кислоти.

З огляду на те, що деякі організми мають набуту стійкість до івермектинів (завдяки мутаціям, що відбулись в їх *p*-глікопротеїнах та глутамат-залежних хлорних каналах), на даний час тривають дослідження по вдосконаленню та поліпшенню івермектинів або через режим управління синтезом, або через технічну можливість

отримання інших макроциклічних лактонів. Тому, перед тим, як створювати покращені терапевтичні засоби, потрібно з'ясування фармакологічної дії івермектинів.

І в цій ситуації на допомогу прийшла сучасна генетика. Роботи з геномом *Streptomyces avermitilis* дозволили виділити ген *aveC*, розшифрувати його первинну структуру, встановити біосинтетичну послідовність та пролити світло на регуляторний механізм біосинтезу авермектину. З'ясувалося, що цей ген кодує невідому до того часу механістичну функцію, яка відіграє вирішаль-



ну роль у біосинтезі дорамектину (авермектину СНС-В1). Однак, при отриманні дорамектину шляхом ферментації, супутнім продуктом був небажаний аналог авермектину – СНС-В2. Незважаючи на те, що визначення кластеру гену авермектину дозволило визначити основні параметри більшості шляхів біохімічного синтезу, механізм визначення утворення співвідношення авермектину СНС-В1:СНС-В2 продовжував залишатися неясним.

Шляхом інсерції (хромосомних вставок) та певних неспорідних видів мутацій було отримано покращений aveC ген у ДНК *Streptomyces avermitilis*. Наступна інтеграція даного гену в хромосомний апарат *Streptomyces avermitilis* продемонструвала успішне застосування методів біоінженерії для значного покращення ферментативної продуктивності комерційно важливого препарату. Це дало свої результати: був отриманий штам зі збільшеною продукцією бажаного аналогу дорамектину (авермектину СНС-В1).

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ НА ТВАРИНАХ

Порівняльне дослідження фармакокінетики Дорамектину та

його попередника – Івермектину було проведено на конях. Для цього було відібрано 2 групи статевозрілих коней, метисів, по 5 тварин у кожній. Препарати було введено перорально в дозі 0,2 мг/кг. Для визначення кінетики препарату було проведено хроматографічний аналіз плазми крові з 0 по 75-й день. Таким чином, із високим рівнем достовірності ($p < 0,05$) було встановлено, що незначні концентрації Дорамектину та Івермектину спостерігаються на 30-й і 20-й день відповідно. Обидва препарати показали схожі моделі абсорбування та досягли пікової концентрації в плазмі крові при незначних розбіжностях у часі. Період напіввиведення у Дорамектину був значно довшим, порівняно з Івермектином (статистично достовірно, ($p < 0,05$)). Концентрація та тривалість знаходження Дорамектину в плазмі на 30% вища за показники Івермектину. Таким чином було зроблено висновок, що пероральне застосування Дорамектину згідно із фармакокінетикою, стерпності та антигельмінтного ефекту більш тривале, ніж Івермектину.

Згодом було проведено дослідження на предмет наявності та тривалості концентрації в плазмі

крові тварин материнських молекул Дорамектину при пероральному та внутрішньом'язовому застосуванні коням у дозі 0,2 мг/кг живої ваги. Незважаючи на те, що пікової концентрації препарат досягав швидше при пероральному застосуванні, цей результат має низьку статистичну достовірність. Але при внутрішньом'язовому введенні Дорамектину можна констатувати більш тривалий час зберігання належної концентрації.

Фармакокінетика та метаболізм Дорамектину у рогатої худоби розглядався в дослідях залежно від шляху та місця введення речовини в організм, утворення депо та виділення з фекаліями. Біологічний період напіввиведення івермектинів із плазми крові у корів та овець майже однаковий, але у зв'язку із більш швидким розповсюдженням препарату в організмі, плазмовий кліренс вищий в овець. Однак підшкірний спосіб введення препарату подовжує період знаходження препарату в плазмі крові, а також створює депо речовини в підшкірному жирі та печінці.

При лікуванні паразитарних хвороб собак (демодекоз, дирофіляриоз тощо) успішним було застосування Дорамектину один-два рази на тиждень, у вигляді під-

Турбота про тих, хто нам довіряє



DORAMEC
розчин для ін'єкцій

протипаразитарний препарат
1 мл препарату містить діючу речовину дорамектин 10 мг



Agrimatco

ПрАТ «Агриматко-Україна»: Київська обл., м. Вишневе, Івано-Франківська, Чернівецька, Закарпатська, Хмельницька, Рівненська, Волинська обл.: 067-249-38-93. Черкаська, Дніпропетровська, Кіровоградська, Запорізька, Чернігівська обл.: 067-230-72-00. Донецька, Луганська, Харківська, Полтавська, Сумська обл.: 067-233-13-38. Херсонська, Миколаївська, Одеська, Вінницька обл. та АР Крим: 067-508-07-96

www.agrimatco.ua

Регіональні представництва:

шкірних ін'єкцій або перорального застосування препарату. Варто врахувати, що застосування макроциклічних лактонів може викликати небажані неврологічні ефекти у порід собак, чутливих до групи івермектинів (наприклад, коллі, шелті, бобтейли). Тому збільшення дози препарату до терапевтичної повинно бути поступовим та дуже обережним. Лікування має відбуватися під постійним моніторингом спеціаліста: окрім мікроскопічних (зіскрібки шкіри раз на 3-4 тижні, дослідження проб крові на наявність личинок філярій тощо), повинні проводитися розширені клінічні та біохімічні дослідження. Встановлено, що ефективною є пероральна доза 0,2-0,6 мг/кг/добу в поєднанні із щотижневим застосуванням ектоцидів.

ФАРМАКОЛОГІЯ ПРЕПАРАТУ

Фармакокінетичні властивості препаратів тісно пов'язані з їхньою фармакологічною ефективністю. Фармакокінетика препаратів івермектинового ряду загалом характеризується повільними процесами всмоктування, широким розповсюдженням по організму, низьким рівнем метаболізму та повільною екскрецією. Кінетичні процеси в організмі варіюють залежно від шляху введення, форми випуску, віку тварини та загального стану організму. У зв'язку з тим, що препарат виводиться переважно з жовчю, його вміст у фекаліях довшо буде виявлятися при підшкірному, ніж при пероральному введенні. Водні розчини Дорамектину скорочують період лікувальної дії препарату на організм. Зв'язування Дорамектину під час проходження його в травному каналі також знижує його біодоступність та виведення з фекаліями.

Органічні розчинники, які входять до складу форми препарату для підшкірного введення, подовжують час всмоктування Дорамектину в кровотік з місця ін'єкції. Тому для створення ін'єкційної форми препарату для підшкірного введення розчинники мають пройти ретельний добір на безпечність та ефективність.

Дорамек П.Д., діюча речовина якого дорамектин, – макроциклічний лактон, напівсинтетич-



ний похідний групи авермектинів. Легко резорбується з місця введення, діє з високою ефективністю і не має негативного впливу на організм тварини. Фармакокінетичні особливості дорамектину забезпечують збереження терапевтичних концентрацій препарату у крові тварин і тривалий час захищають від реінвазії. Пролонгована дія вдвічі триваліша порівняно з іншими препаратами, що містять івермектини. В якості допоміжних речовин, що підсилюють дію дорамектину, застосо-

вують бутилгідрокситолуен, бензиловий спирт та кунжутну олію.

Бутилгідрокситолуен, що входить до складу препарату, використовують у фармацевтичній, косметичній та харчовій промисловості як антиоксидант та стабілізатор. Він входить до складу в/в та в/м ін'єкційних розчинів, назальних спреїв, капсул, таблеток, мазей, ректальних та вагінальних лікарських форм у концентраціях 0,0009–0,5%. Належить до групи Б. Як антиоксидант для жирів та стабілізатор є нетоксичною та неалергенною сполукою у дозі до 125 мг/кг живої маси. При пероральному застосуванні у ЛП добре всмоктується в ШКТ, в організмі метаболізується до кон'югатів глюкуроніду та виводиться із сечею.

Бензиловий спирт застосовується в фармакології як консервант та антисептик для знезараження олійних розчинів препаратів для внутрішньом'язового введення. Речовина нетоксична, при потрапленні на слизові оболонки виявляє знеболюючий ефект. Міститься в натуральних ефірних оліях (гвоздичній, жасминовій), перуанському бальзамі тощо.

Сезамова олія є більш стабільною порівняно з іншими оліями й більш повільно гіркне, що пояснюється антиоксидантними властивостями деяких її компонентів. Європейська Фармакопея дозволяє додавати до олії антиоксиданти.

Дорамек П.Д. є найбільш ефективним та безпечним сучасним препаратом, в якому вдало поєднуються широта спектру, властива івермектиновому ряду, більша тривалість дії, порівняно з попередниками, та відсутність резистентності у збудників паразитарних хвороб до даного антигельмінтика.

Також приємно здивує ціна.

