Quarterly of the Horizon of Medical Sciences
Vol. 19, No. 2, Sum 2013
Pages: 71-76

Effect of Verapamil on Ivermectin Concentration of Dog Serum and Cerebro-spinal Fluid

Najafzadeh H.* *PhD*, Avizeh R.[1] *PhD*, Kavousi N.[2] *MD*

*Department of Pharmacology & Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid-Chamran University, Ahvaz, Iran
[1]Department of Clinical Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid-Chamran University, Ahvaz, Iran
[2]Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid-Chamran University, Ahvaz, Iran

Abstract

Aims: Regarding to importance of Ivermectin as a clinical anti-parasite drug, identification of its interaction with other drugs is necessary. At present study, the interaction of Verapamil as an inhibitor P-glycoprotein was evaluated on Ivermectin concentration in serum and cerebrospinal fluid in dog.

Methods: In this experimental study with animal model which was done in faculty of veterinary medicine of Ahvaz in 2011; 10 mixed breed dogs was randomly divided into 2 groups (5 dogs at each group). First group received 0.2mg/kg of Ivermectin for each kilo of body weight and second group received of 3mg/kg of Ivermectin for each kilo of body weight along with verapamil. The level of Ivermectin was detected by HPLC in blood samples 1, 2 and 3 hours and in cerebrospinal fluid 1.5 hours after injection. Statistical analysis was carried out by SPSS 16. Repeated measurement and T-independent test were used for comparison of sample means.

Results: In both groups, the serum concentration of Ivermectin was decreased at second hour and then increased in comparing with first hour. The Ivermectin was not detected cerebrospinal fluid of first group while it was 45.44± 10.91ng/ml in second group.

Conclusion: Serum concentration of Ivermectin increases by intramuscular injection after one hour and Verapamil increases cerebraospinal fluid concentration of Ivermectin.

Keywords: Ivermectin, Verapamil, P-glycoprotein, HPLC, Dog

*Corresponding Author: All requests Should be sent to: najafzadeh@scu.ac.ir
Received: 16 August 2012 Accepted: 18 June 2013

تاثیر وراپامیل بر غلظت آیورمکتین در سرم و مایع مغزی-نخاعی سگ

حسین نجف‌زاده* PhD
گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران
رضا آویزه PhD
گروه آسیب‌شناسی بالینی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران
نرگس کاوسی MD
گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران

چکیده

اهداف: با توجه به اهمیت آیورمکتین به عنوان داروی ضدانگل بالینی، شناخت تداخل این دارو با سایر داروها ضروری به‌نظر می‌رسد. در مطالعه حاضر، تداخل اثر وراپامیل به عنوان مهارکننده گلیکوپروتئین P بر غلظت سرمی و مایع مغزی- نخاعی آیورمکتین در سگ ارزیابی شد.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی با مدل حیوانی، در سال ۱۳۹۰ در دانشکده دامپزشکی اهواز، ۱۰ قلاده سگ نژاد بومی به طور تصادفی به ۲ گروه پنج‌تایی تقسیم شدند. سگ‌های گروه اول آیورمکتین را با دوز ۰/۲میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن و گروه دوم همین دوز آیورمکتین را با ۳میلی‌گرم برای هرکیلوگرم وزن بدن با وراپامیل دریافت کردند. مقدار آیورمکتین ۱، ۲ و ۳ ساعت بعد از تزریق در سرم و ۱/۵ ساعت بعد از تزریق در مایع مغزی- نخاعی به روش HPLC اندازه‌گیری شد. بررسی آماری و تجزیه و تحلیل داده‌های به‌دست‌آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS 16 صورت گرفت. به‌منظور مقایسه نمونه‌ها در ساعات مختلف از آزمون اندازه‌گیری تکراری و در دو گروه از آزمون T مستقل استفاده شد.

یافته‌ها: میانگین غلظت آیورمکتین در سرم سگ‌های هر دو گروه در ساعت دوم نسبت به ساعت اول کاهش و سپس افزایش یافت. آیورمکتینی در مایع مغزی- نخاعی سگ‌های گروه اول شناسایی نشد؛ در حالی که در گروه دوم میانگین غلظت آیورمکتین در مایع مغزی- نخاعی ۴۵/۴۴±۱۰/۹۱نانوگرم‌درمیلی‌لیتر بود.

نتیجه‌گیری: غلظت سرمی آیورمکتین با تجویز داخل عضلانی، بعد از یک ساعت افزایش می‌یابد. وراپامیل موجب افزایش غلظت آیورمکتین در مایع مغزی- نخاعی می‌شود.

کلیدواژه‌ها: آیورمکتین، وراپامیل، گلیکوپروتئین P، HPLC، سگ

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۵/۲۵
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۳/۲۸
* نویسنده مسئول: najafzadeh@scu.ac.ir

مقدمه

آیورمکتین داروی ضدانگلی است که با تاثیر بر گیرنده‌های گابا، نماتودها و انگل‌های خارجی مانند کنه‌ها و جرب‌ها را از بین می‌برد. بعد از تجویز دارو، کمترین مقدار آیورمکتین در مغز و و بیشترین مقدار در کبد، صفرا و چربی باقی می‌ماند. بیش از ۹۸٪ آیورمکتین از طریق مدفوع دفع می‌شود؛ مقداری از آن هم در ادرار ظاهر می‌شود. در حیوانات شیرده، بیش از ۵٪ دوز دارو از طریق شیر دفع می‌شود [۱].

آیورمکتین حلالیت زیادی در لیپیدهای موجود در غشاهای سلولی دارد، بنابراین به‌سادگی می‌تواند وارد سیستم عصبی مرکزی شود؛ اما حضور گلیکوپروتئین P (P-gp) به عنوان ناقل، این دارو را از مایع مغزی- نخاعی به داخل خون برمی‌گرداند تا مانع تجمع و اثر آن روی سیستم عصبی مرکزی میزبان (انسان یا حیوان) شود. این پروتئین در جذب، انتشار و دفع داروها نقش دارد و در برخی از سلول‌ها از تجمع دارو جلوگیری می‌کند. به علاوه، این پروتئین احتمالاً در تداخلات دارویی دخالت چشمگیری دارد [۲، ۳]. از آنجایی که P-gp نقش مهمی در نقل و انتقال مواد اندوژن و اگزوژن از جمله داروها در بافت‌های مختلف بدن دارد، شناخت بیشتر این سیستم از دیدگاه فارماکولوژی اهمیت زیادی دارد. P-gp از طریق هیدرولیز ATP به صورت پمپ عمل کرده و در غشای سلولی اندام‌های مختلف بدن حضور دارد. فعالیت این پمپ در سیستم اعصاب مرکزی از تجمع مواد و داروها جلوگیری می‌کند [۴]. این ناقل به طور عادی در سلول‌های کبدی، کلیه‌ها (توبول پروکسیمال)، غشای صفراوی هپاتوسیت‌ها، غده آدرنال، سمت آپیکال سلول‌های اپی‌تلیال روده، سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌های مغز، بیضه‌ها، جفت، تخمدان، پانکراس حضور داشته و در کبد و کلیه‌ها در دفع مواد دخالت دارد و در روده‌ها از جذب مواد ممانعت می‌نماید. به علاوه مانع تجمع داروهای سیتوتوکسیک ضدسرطانی در سلول‌های سرطانی می‌شود [۵].

تا به حال چندین ماده و دارو به عنوان مهارکننده یا القاکننده P-gp شناسایی شده‌اند. داروهایی مانند وراپامیل، دیگوکسین، وینبلاستین، وینکریستین و سیکلوسپورین به عنوان سوبسترای این پروتئین عمل می‌کنند و ریفامپین به عنوان القاکننده P-gp شناخته شده است [۶]. وراپامیل در درمان آریتمی فوق بطنی، آنژین و فشار خون به‌کار می‌رود. این دارو با مهار کانال‌های کلسیمی فعال- و غیرفعال‌شده از عبور کلسیم از کانال‌های کُند ممانعت کرده و باعث افزایش زمان بازگشت کانال‌ها به حالت عادی می‌شود. ممانعت از ورود کلسیم به میوسیت‌ها خصوصاً در گره‌های سینوسی- دهلیزی و دهلیزی- بطنی به‌میزان قابل توجهی موجب کاهش متوسط ضربان‌های سینوسی- دهلیزی و کاهش هدایت در گره دهلیزی- بطنی می‌شود ولی روی الکتروفیزیولوژی دهلیزی اثری ندارد؛ در نتیجه باعث کاهش ضربان قلب و بلوک‌کردن هدایت دهلیزی- بطنی می‌شود [۱]. وراپامیل همچنین در زمینه زیست سلولی- ملکولی به عنوان مهارکننده پمپ پروتئینی P-gp عمل نموده و از رسیدن بیش از حد دارو به سلول جلوگیری کرده و اثرات سمی

داروها را روی سلول‌ها محدود می‌کند. *الاشماوی* و همکاران نشان می‌دهند که با مهار P-gp در جفت مادر توسط وراپامیل در موش صحرایی، ورود آیورمکتین به جنین افزایش یافته و اثرات تراتوژنیک و سایتوژنیک آیورمکتین بیشتر می‌شود [۷]. *الناهاس* و *الاشماوی* بیان می‌کنند که با مهار P-gp توسط وراپامیل، اثرات جانبی آیورمکتین در موش صحرایی نر، به خصوص روی میوز و باروری افزایش قابل توجهی می‌یابد [۸].

عدم حضور یا کمبود P-gp در سد خونی- مغزی سگ‌های نژاد کالی موجب می‌شود که تجویز آیورمکتین در این نژاد باعث مسمومیت حیوان شود. ولی در سایر نژادها و انسان، حضور P-gp در سد خونی- مغزی سبب می‌شود که برخی از داروها از جمله آیورمکتین با اینکه قابلیت عبور از سد خونی- مغزی را دارند، به داخل خون بازگشت داده شوند و از عوارض آیورمکتین روی سیستم عصبی مرکزی میزبان جلوگیری شود [۲].

آیورمکتین داروی ضدانگل بسیار مناسب و در برخی موارد انتخاب اول است، لذا بررسی تداخل دارویی آن با داروی قلبی- عروقی مهمی مثل وراپامیل اهمیت بالینی دارد. بنابراین در مطالعه حاضر با مصرف وراپامیل به عنوان مهارکننده P-gp قبل از تزریق آیورمکتین، میزان تغییرات غلظت آیورمکتین در سرم و مایع مغزی- نخاعی سگ ارزیابی شد.

روش‌ها

در این مطالعه تجربی با مدل حیوانی، در سال ۱۳۹۰ در دانشکده دامپزشکی اهواز، ۱۰ قلاده سگ نژاد بومی خریداری و بعد از معاینه بالینی، تعیین سن (دامنه سنی ۲ تا ۴ سال) و اندازه‌گیری وزن، به‌مدت ۳ هفته قبل از شروع پژوهش برای جلوگیری از بروز هرگونه بیماری و مشکل خاص قرنطینه شدند. تعیین نمونه با مشورت متخصص آمار و مشابه با سایر مطالعات تجربی انجام شد [۳]. پس از اطمینان از سلامتی، سگ‌ها به طور تصادفی به ۲ گروه پنج‌تایی تقسیم شدند. سگ‌های گروه اول آیورمکتین را با دوز ۰/۲میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت تزریق داخل عضلانی و سگ‌های گروه دوم آیورمکتین را با دوز ۰/۲میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت تزریق داخل عضلانی و همچنین وراپامیل را با دوز ۳میلی‌گرم برای هرکیلوگرم وزن بدن، به صورت خوراکی یک ساعت قبل از آیورمکتین دریافت نمودند. این پژوهش با توجه به مصوبه تحصیلات تکمیلی دانشکده و با رعایت حقوق حیوانات انجام شد.

از همه سگ‌ها ۱، ۲ و ۳ ساعت بعد از تجویز داروها خونگیری و با ایجاد آرام‌بخشی با تزریق کتامین و آسپرومازین به صورت داخل عضلانی، ۱/۵ ساعت بعد از تجویز داروها نمونه‌گیری مایع مغزی- نخاعی انجام شد؛ طی آزمایش و تا ۲۴ ساعت بعد از تجویز داروها حیوانات از نظر بالینی بررسی شدند و هرگونه علایم بالینی ثبت و ارزیابی شد. اندازه‌گیری آیورمکتین در سرم و مایع مغزی- نخاعی با دستگاه HPLC (Knaur؛ آلمان) و توسط آشکارساز فلورسانس انجام گرفت شد [۹، ۱۰]. ابتدا رقت‌های مختلفی از استاندارد خالص آیورمکتین در متانول تهیه شد. ترکیب فاز متحرک متشکل از ۶۶٪ استونیتریل و ۳۴٪ متانول در نظر گرفته شد. منحنی حاصل از تزریق رقت‌های استاندارد و زمان ماندگاری نمونه به وسیله نرم‌افزار تعیین گشت. بهترین دمای گرمخانه ۲۵°C و بهترین سرعت جریان فاز متحرک ۱/۵میلی‌لیتردردقیقه و زمان ماندگاری نمونه ۴/۶دقیقه و طول موج مناسب تحریک ۳۶۵نانومتر و طول موج نشر ۴۷۵نانومتر تعیین شد. نوع ستون Eurospher100-5 C18 بود. ۲۰میکرولیتر از هر نمونه به دستگاه تزریق شد. مقدار آیورمکتین موجود در هر نمونه با استفاده از معادله خط حاصله از نمونه‌های استاندارد و براساس سطح زیر منحنی برای هر نمونه محاسبه شد.

بررسی آماری و تجزیه و تحلیل داده‌های به‌دست‌آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS 16 صورت گرفت. به‌منظور مقایسه نمونه‌ها در ساعات مختلف از آزمون اندازه‌گیری تکراری و در دو گروه از آزمون T مستقل استفاده شد.

نتایج

میانگین غلظت آیورمکتین در سرم سگ‌های گروه اول یک ساعت پس از تزریق ۱۹/۲۴±۲۰۳/۲۲نانوگرم‌درمیلی‌لیتر بود. این غلظت ۲ ساعت پس از تزریق به ۲۲/۵۴±۱۰۹/۸۱نانوگرم‌درمیلی‌لیتر ($p<۰/۰۵$) و ۳ ساعت پس از تزریق به ۲۴/۷۴±۱۷۶/۷۳نانوگرم‌درمیلی‌لیتر رسید که با غلظت ساعت اول تفاوت معنی‌داری نداشت ($p>۰/۰۵$)؛ در حالی که افزایش معنی‌داری نسبت به نمونه ساعت دوم نشان داد ($p<۰/۰۵$).

میانگین غلظت آیورمکتین در سرم سگ‌های گروه دوم یک ساعت پس از تزریق ۲۴/۹۸±۲۱۳/۶۴نانوگرم‌درمیلی‌لیتر بود که این مقدار از نظر آماری با نمونه ساعت اول گروه اول تفاوت معنی‌داری نداشت. غلظت سرمی آیورمکتین در گروه دوم ۲ ساعت پس از تزریق آیورمکتین به ۲۷/۹۴±۱۴۴/۸۴نانوگرم‌درمیلی‌لیتر رسید که با نمونه ساعت اول همین گروه از نظر آماری کاهش معنی‌داری داشت ($p<۰/۰۵$). در نمونه ساعت سوم در گروه دوم، غلظت سرمی آیورمکتین افزایش یافت و به ۳۰/۵۹±۲۴۰/۱۴ نانوگرم‌درمیلی‌لیتر رسید که تفاوت آن نسبت به ساعت دوم و سوم معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$).

آیورمکتینی در مایع مغزی- نخاعی سگ‌های گروه اول شناسایی نشد؛ در حالی که در گروه دوم میانگین غلظت آیورمکتین در مایع مغزی- نخاعی ۱۰/۹۱±۴۵/۴۴نانوگرم‌درمیلی‌لیتر بود. در هیچ یک از سگ‌های مورد مطالعه، هیچ‌گونه علایم بالینی مبنی بر

مسمومیت با آیورمکتین مشاهده نشد.

بحث

در مطالعه حاضر به بررسی تغییرات غلظت سرمی و مایع مغزی- نخاعی آیورمکتین به تنهایی و در حضور وراپامیل در سگ‌های نژاد مخلوط پرداخته شد. از آنجا که حلالیت در چربی این دارو بسیار بالا است، به‌راحتی می‌تواند از سد خونی- مغزی عبور کرده و با همان مکانیسم موثر بر اعصاب انگل، بر سیستم اعصاب مرکزی میزبان نیز اثر گذارد. خوشبختانه وجود پمپ P-gp در سد خونی- مغزی مانع از عوارض عصبی این دارو در دوزهای بالینی می‌شود [۳]. *بارتلز* و همکاران نشان می‌دهند که P-gp در سد خونی- مغزی مانند یک پمپ غشایی باعث خروج ترکیبات سمی داروها از مغز می‌شود [۱۱]. *هندریکس* نیز نشان می‌دهد که حضور P-gp در سد خونی- مغزی مانع نفوذ توکسین‌ها و داروهای مضر به داخل مغز می‌شود [۱۲]. *هوپر* و همکاران مسمومیت شدید با آیورمکتین در ۱۷ قلاده سگ نژاد کالی را گزارش می‌کنند (این نژاد از سگ‌ها فاقد P-gp در سد خونی- مغزی هستند) [۱۳]. از طرفی داروهایی دیگر همچون وراپامیل سوبسترای این پمپ هستند. بنابراین در صورتی که سوبستراهای مختلف P-gp همراه با آیورمکتین تجویز شوند، این تداخل می‌تواند غلظت آیورمکتین در سیستم اعصاب مرکزی را افزایش دهد و احتمالاً باعث بروز مسمومیت با آن شود.

در گروهی از سگ‌ها که آیورمکتین را به‌تنهایی دریافت کردند در نمونه سرم ساعت دوم پس از تزریق، کاهش چشم‌گیری در غلظت آیورمکتین نسبت به ساعت اول و سوم مشاهده شد که این کاهش از نظر آماری معنی‌دار بود. در توجیه این تغییر می‌توان اذعان داشت که با توجه به حلالیت بالای آیورمکتین در چربی، دارو بعد از ورود به خون دارای کینتیک دو قسمتی (دو کومپارتمنت) بوده، به طوری که به صورت موقت خون را ترک کرده و در بافت‌های چربی تجمع پیدا کرده و مجدداً از کومپارتمنت بافت چربی به خون برگشته است [۱۴، ۱۵] و افزایش غلظت را در ساعت سوم نمونه‌گیری باعث شده است. *گونزالس* و همکاران نشان می‌دهند که به علت حلالیت بالای آیورمکتین در چربی، این دارو به طور وسیعی در بدن پخش می‌شود و حجم انتشار بالایی در همه گونه‌ها دارد. این دارو تمایل دارد در بافت چربی و کبد تجمع یابد و این می‌تواند به عنوان منبع دارو عمل کرده و مقادیر آیورمکتین در کبد و چربی را بالا نگهدارد، در حالی که کمترین غلظت را در بافت مغز دارد [۱۶].

با توجه به دوزاژ استفاده شده در این مطالعه یعنی تک‌دوز آیورمکتین به‌مقدار ۰/۲میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت عضلانی، هیچ گونه علایم بالینی به خصوص علایم مرتبط با سیستم عصبی در هیچ یک از سگ‌های مورد مطالعه مشاهده نشد. *میلای* نشان می‌دهد که به دلیل وجود P-gp در سد خونی- مغزی سگ‌ها، لاکتون‌های ماکروسیلیک از جمله آیورمکتین در دوز معمولی پیشگیری‌کننده برای کرم قلب (۱۲۰میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) نمی‌توانند موجب مسمومیت در سگ شوند [۲]. *گوکبولوت* و همکاران با تجویز زیرجلدی و خوراکی آیورمکتین و دورامکتین با دوز ۰/۲میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در سگ، ضمن بررسی فارماکوکینتیک این دارو نشان داده‌اند که تجویز آیورمکتین با دوزاژ فوق می‌تواند برای درمان آلودگی انگلی در سگ‌ها بی‌خطر باشد [۹]. *اراسلان* و همکاران، فارماکوکینتیک فرمولاسیون‌های مختلف آیورمکتین را در سگ ارزیابی کردند. آنها با تزریق زیرجلدی آیورمکتین با دوز ۰/۲میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، نشان می‌دهند که تفاوت زیادی در فارماکوکینتیک فرمولاسیون‌های مختلف وجود ندارد [۱۷].

در تفسیر عدم مسمومیت سگ‌ها و بروز علایم در دوزاژ مذکور می‌توان به نقش تعیین‌کننده P-gp در جلوگیری از افزایش غلظت آیورمکتین در سیستم عصبی مرکزی سگ‌ها اشاره کرد. *میلای* و *مورس* با مطالعه روی ۵۳۶۸ قلاده سگ از نژادهای مختلف در آمریکای شمالی نشان می‌دهند که در سگ‌ها پلی‌مرفیسم ژن کُدکننده P-gp (ABCB1-Delta) وجود دارد، به طوری که موتاسیون در آلل این ژن در برخی نژادها از جمله کالی، شپردهای استرالیایی، ژرمن شفرد و غیره می‌تواند منجر به بروز مسمومیت توسط سوبستراهای P-gp از قبیل آیورمکتین شود [۱۸]. *هان* و همکاران نشان می‌دهند که ایجاد موتاسیون در ژن P-gp در سگ نژاد بردرکالی می‌تواند در عدم تحمل به آیورمکتین نقش داشته باشد [۱۹]. بر عکس برخی مطالعات، در مطالعه *بیسونت* و همکاران بیان شده است که تنها ایجاد موتاسیون در ژن P-gp نمی‌تواند در ایجاد مسمومیت با آیورمکتین دخالت داشته باشد بلکه تداخل‌های دارویی اهمیت زیادی در مسمومیت با آیورمکتین در سگ‌ها به غیر از نژاد کالی دارد [۳].

در مطالعه حاضر در سگ‌های گروه اول که فقط آیورمکتین دریافت کرده بودند، نمونه مایع مغزی- نخاعی، یک‌ساعت‌ونیم پس از تزریق آیورمکتین اخذ شد. در بررسی نمونه با دستگاه HPLC، غلظتی از آیورمکتین در مایع مغزی- نخاعی شناسایی نشد. این عدم شناسایی می‌تواند به این دلیل باشد که حضور P-gp در سد خونی- مغزی مانع از تجمع آیورمکتین شده است به طوری که غلظت آن از محدوده شناسایی دستگاه کمتر بوده است. با این حال مطالعه‌ای برای مقایسه تغییر غلظت آیورمکتین در مایع مغزی- نخاعی در دسترس نیست. در گروه دوم، وراپامیل یک ساعت قبل از تزریق آیورمکتین به صورت خوراکی تجویز شد. الگوی مقدار سرمی آیورمکتین در این گروه مانند گروه اول بود. با این تفاوت که مقدار سرمی در نمونه ساعت سوم در گروه دوم بیشتر از گروه اول بود که شاید به دلیل کاهش دفع آیورمکتین در گروه دریافت‌کننده وراپامیل بوده است.

وراپامیل داروی مهارکننده P-gp محسوب می‌شود و در بسیاری از

مطالعات تداخل اثر این دارو در انتقال سایر مواد به وسیله پمپ P-gp نشان داده شده است. *وانگ* و همکاران از وراپامیل به عنوان مهارکننده فعالیت P-gp استفاده کرده‌اند [۲۰]. در مطالعه‌ایی مشاهده می‌شود که وراپامیل قادر نیست به طور کامل فعالیت P-gp را مهار کند، بلکه فعالیت آن را کاهش می‌دهد [۲۱]. همچنین تجویز همزمان ایرینوتکان (دارویی که در درمان سرطان کولون کاربرد زیادی دارد) به همراه وراپامیل با مهار فعالیت گلیکوپروتئین پی روده‌ای باعث افزایش غلظت پلاسمایی این دارو می‌شود [۲۲]. *لما* و همکاران اثر تجویز طولانی‌مدت و کوتاه‌مدت وراپامیل بر غلظت سرمی و ادراری فکسوفنادین و متابولیت آن آزاسیلکونول که به عنوان سوبستراهای گلیکوپروتئین پی عمل می‌کنند را بررسی کرده و به این نتیجه رسیده‌اند که تجویز کوتاه‌مدت وراپامیل باعث مهار گلیکوپروتئین پی روده‌ای می‌شود و این در حالی است که تجویز طولانی‌مدت آن باعث القا فعالیت گلیکوپروتئین پی می‌شود [۲۳].

با مهار P-gp در بافت کبد و کلیه، احتمالاً دفع آیورمکتین کاهش یافته، بنابراین غلظت سرمی آن در ساعت سوم بعد از تزریق آیورمکتین در گروه دوم (دریافت‌کننده وراپامیل) به همین دلیل نسبت به گروه اول افزایش معنی‌داری داشته است. بنابراین علاوه بر اثر تبادل کومپارتمنتی آیورمکتین، احتمالاً میزان دفع این دارو هم در این مساله دخالت دارد. در بررسی غلظت آیورمکتین در مایع مغزی- نخاعی در گروه دوم مقادیری از آیورمکتین در دستگاه HPLC شناسایی شد، در حالی که در ۲ گروه دیگر غلظتی مشاهده نشد. در تفسیر این مطلب می‌توان بیان کرد که با مهار P-gp در سد خونی- مغزی توسط وراپامیل، بازگشت آیورمکتین از مغز به خون مختل شده است، بنابراین غلظت آن در مایع مغزی- نخاعی افزایش یافته است. مطالعه *ماربیر* و همکاران نشان می‌دهد که با مهار P-gp توسط وراپامیل در سد خونی- مغزی، غلظت و نفوذ داروی دکسترومتروفان از سد خونی- مغزی افزایش یافته و باعث افزایش غلظت این ماده در سد خونی- مغزی می‌شود که نتیجه این مطالعه با مطالعه حاضر همخوانی دارد [۲۴]. همچنین نشان داده شده است که با مهار P-gp توسط وراپامیل در سد خونی- مغزی، عبور مواد از این سد به داخل مغز افزایش می‌یابد [۲۵]. نتیجه این مطالعه هم با مطالعه حاضر همخوانی دارد. *بالنت* و همکاران اثر ریفامپین و فنوباربیتال را بر فارماکوکینتیک آیورمکتین در موش صحرایی را مورد بررسی قرار داده‌اند. آنها ابتدا ریفامپین و فنوباربیتال را به صورت خوراکی تجویز و سپس با تزریق زیرجلدی ۰/۲میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن آیورمکتین، غلظت پلاسمایی، کبدی و روده‌ای آن را ارزیابی کرده و به این نتیجه رسیده‌اند که مصرف این القاگرهای P-gp می‌تواند غلظت آیورمکتین در بدن را تغییر دهد [۲۶].

با این حال مسمومیت با آیورمکتین همچنان اهمیت بالینی خودش را دارد و یافتن رهیافت درمانی می‌تواند به متخصصین کمک نماید، به طوری که *باتز* و همکاران سگ‌های مسموم‌شده با آیورمکتین را با انفوزیون وریدی لیپید مورد درمان قرار داده‌اند [۲۷]؛ ولی نقش P-gp بین عوامل تاثیرگذار در مسمومیت با آیورمکتین به خصوص در سگ و گربه اهمیت بالینی دارد [۲۸]. در مورد تاثیر وراپامیل بر غلظت آیورمکتین در انسان مطالعه‌ایی در دسترس نیست ولی در بررسی که در سال ۲۰۱۳ بر اثرات مغزی سیتریزین (داروی ضدحساسیت) در ۱۳ فرد داوطلب انجام شده است، مشاهده می‌شود که وراپامیل با مهار P-gp عوارض مغزی سیتریزین را افزایش می‌دهد [۲۹].

نتیجه‌گیری

غلظت سرمی آیورمکتین با تجویز داخل عضلانی، بعد از یک ساعت افزایش می‌یابد که نشان‌دهنده جذب موثر این دارو به روش داخل عضلانی است. وراپامیل موجب افزایش غلظت آیورمکتین در مایع مغزی- نخاعی می‌شود که نشان‌دهنده مهار P-gp در سد خونی- مغزی توسط وراپامیل است.

تشکر و قدردانی: پژوهش حاضر به حمایت دانشگاه شهید چمران اهواز انجام شده است. از مسئولان محترم معاونت پژوهشی این دانشگاه تقدیر و تشکر می‌گردد.

منابع

1- Adams HR. Vrerinary pharmacology and therapeutics. 8th ed. Iowa: Iowa State University Press; 2001.
2- Mealey KL. Canine ABCB1 and macrocyclic lactones: Heartworm prevention and pharmacogenetics. Vet Parasitol. 2008;158(3):215-22.
3- Bissonnette S, Paradis M, Daneau I, Silversides DW. The ABCB1-1 Delta mutation is not responsible for subchronic neurotoxicity seen in dogs of non-collie breeds following macrocyclic lactone treatment for generalized demodicosis. Vet Dermatol. 2009;20(1):60-6.
4- Warrington Jill S, Greenblatt DJ, von Moltke L. The effect of age on p-glycoprotein expression and function in the Fischer-344 rat. J Pharmacol Exp Ther. 2004;309(2):730-6.
5- Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Suna ZE, Gottesman M. P-glycoprotein: From genomics to mechanism. Oncogene. 2003;22(47):7468-85.
6- Fardel O, Lecureur V, Loyer P, Guillouzo A. Rifampicin enhances anti-cancer drug accumulation and activity in multidrug-resistant cells. Biochem Pharmacol. 1995;49(9):1255-60.
7- El-Ashmawy IM, El-Nahas AF, Bayad AE. Teratogenic and cytogenetic effects of ivermectin and its interaction with P-glycoprotein inhibitor. Res Vet Sci. 2011;90(1):116-23.
8- El-Nahas AF, El-Ashmawy IM. Effect of ivermectin on male fertility and its interaction with P-glycoprotein inhibitor (verapamil) in rats. Environ Toxicol Pharmacol. 2008;26(2):206-11.
9- Gokbulut C, Karademir U, Boyacioglu M, McKellar QA.

Comparative plasma dispositions of ivermectin and doramectin following subcutaneous and oral administration in dogs. Vet Parasitol. 2006;135(3-4):347-54.
10- Prieto JG, Merino G, Pulido MM, Estevez E, Molina AJ, Vila AL, et al. Improved LC method to determine ivermectin in plasma. J Pharmaceut Biomed Anal. 2003;31(4):639-45.
11- Bartels AL, Kortekaas R, Bart J, Willemsen A, Klerk OL, Vries J, et al. Blood-brain barrier P-glycoprotein function decreases in specific brain regions with aging: A possible role in progressive neurodegeneration. Neurobiol Aging. 2008;30(11):1818-24.
12- Hendrikse NH, Bart J, de Vries EG, Groen HJ, van der Graaf WT, Vaalburg W. P-glycoprotein at the blood- brain barrier and analysis of drug transport with positron-emissien tomography. J Clin Pharmacol. 2001;1:48-54.
13- Hopper K, Aldrich J, Haskins SC. Ivermectin toxicity in 17 collies. J Vet Inter Med. 2002;16(1):89-94.
14- Lespine A, Dupuy J, Alvinerie M, Comera C, Nagy T, Krajcsi P, et al. Interaction of macrocyclic lactones with the multidrug transporters: The bases of the pharmacokinetics of lipid-like drugs. Curr Drug Metabol. 2009;10(3):272-88.
15- El-Tahtawy A, Glue P, Andrews EN, Mardekian J, Amsden GW, Knirsch CA. The effect of azithromycin on ivermectin pharmacokinetics: A population pharmacokinetic model analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2008;2(5):236.
16- Gonzalez Canga A, Sahagun Prieto AM, Jose Diez Liebana M, Martinez NF, Vega MS, Vieitez JJ. The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species. Vet J. 2009;179(1):25-37.
17- Eraslan G, Kanbur M, Liman BC, Cam Y, Karabacak M, Altinordulu S. Comparative pharmacokinetics of some injectable preparations containing ivermectin in dogs. Food Chem Toxicol. 2010;48(8-9):2181-5.
18- Mealey KL, Meurs KM. Breed distribution of the ABCB1-1Delta (multidrug sensitivity) polymorphism among dogs undergoing ABCB1 genotyping. J Am Vet Med Assoc. 2008;233(6):921-4.
19- Han JI, Son HW, Park SC, Na KJ. Novel insertion mutation of ABCB1 gene in an ivermectin-sensitive Border Collie. J Vet Sci. 2010;11(4):341-4.
20- Wang JC, Liub XY, Lu WL, Chang A, Zhang Q, Goh BC, et al. Pharmacokinetics of intravenously administered stealth liposomal doxorubicin modulated with verapamil in rats. Eur J Pharm Biopharm. 2008;62(1):44-51.
21- Mankhetkorn S, Teodori E, Garnier-Suillerot A. Partial inhibition of the P-glycoprotein-mediated transport of anthracyclines in viable resistant K562 cells after irradiation in the presence of a verapamil analogue. Chem Biol Int. 1999;121:125-40.
22- Bansal T, Mishra G, Jaggi M, khar RK, Talegaokar S. Effect of P-glycoprotein inhibitor, verapamil, on oral bioavailability and pharmacokinetics of irinotecan in rats. Eur J Pharm Sci. 2009;36(4-5):580-90.
23- Lemma Gl, Wong Z, Hamman MA, Zaherr NA, Groski JC, Hall SD. The effect of short- and long-term administration of verapamil on the disposition of cytochrome p4503 A and P-glycoprotein substrates. Clin Pharmacol Ther. 2006;79(3):218-30.
24- Marier JF, Deschenes JL, Hage A, Seliniotakis E, Gritsas A, Flarakos T, et al. Enhancing the uptake of dextromethorphan in the CNS of rats by concomitant administration of the P-gP inhibitor verapamil. Life Sci. 2005;77(23):2911-26.
25- Neuhaus W, Stessl M, Strizsik E, Bennani-Baiti B, Wirth M, Stefan Toegel S, et al. Blood-brain barrier cell line PBMEC/C1-2 possesses functionally active P-glycoprotein. Neurosci Lett. 2010;469(2):224-8.
26- Ballent M, Lifschitz A, Virkel G, Mate L, Lanusse C. Pretreatment with the inducers rifampicin and phenobarbital alters ivermectin gastrointestinal disposition. J Vet Pharmacol Ther. 2010;33(3):252-9.
27- Bates N, Chatterton J, Robbins C, Wells K, Hughes J, Stone M, Campbell A. Lipid infusion in the management of poisoning: A report of 6 canine cases. Vet Rec. 2013;172(13):339.
28- Merola VM, Eubig PA. Toxicology of avermectins and milbemycins (macrocylic lactones) and the role of P-glycoprotein in dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2012;42(2):313-33.
29- Conen S, Theunissen EL, Vermeeren A, van Ruitenbeek P, Stiers P, Mehta MA, et al. The role of P-glycoprotein in CNS antihistamine effects. Psychopharmacology (Berl). 2013. [Epub ahead of print]