

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ไอเวอร์เมคติน เป็นอนุพันธ์ของ avermectins โครงสร้างเป็น macrocyclic lactones ได้จากการหมัก *Streptomyces avermitilis* มีฤทธิ์ฆ่าพยาธิในวงกว้างทั้งภายในและภายนอกร่างกาย ในระยะตัวอ่อนและตัวแก่ และมีความปลอดภัยสูงเมื่อใช้ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมยกเว้นสุนัขบางสายพันธุ์ (Plumb., 1994)

ลักษณะทางฟิสิกส์และโครงสร้างทางเคมี

ไอเวอร์เมคตินมีลักษณะเป็นผงสีเหลืองนวลเป็นสารที่มีโมเลกุลใหญ่และโครงสร้างซับซ้อน (ภาพที่ 2.1)มีส่วนผสมระหว่าง 22, 23 dihydroavermectin B_{1a} (C₄₈H₇₄O₁₄, MW=875.10) ไม่น้อยกว่าร้อยละ 80 และ 22, 23 dihydroavermectin B_{1b} (C₄₇H₇₂O₁₄, MW = 861.07) ไม่มากกว่าร้อยละ 20 ดังนั้นน้ำหนักโมเลกุลจึงอยู่ระหว่าง 872.21 ถึง 875.10 เส้นผ่าจตุศุนย์กลางอนุภาค 0.6 นาโนเมตร (Fink., 1988)

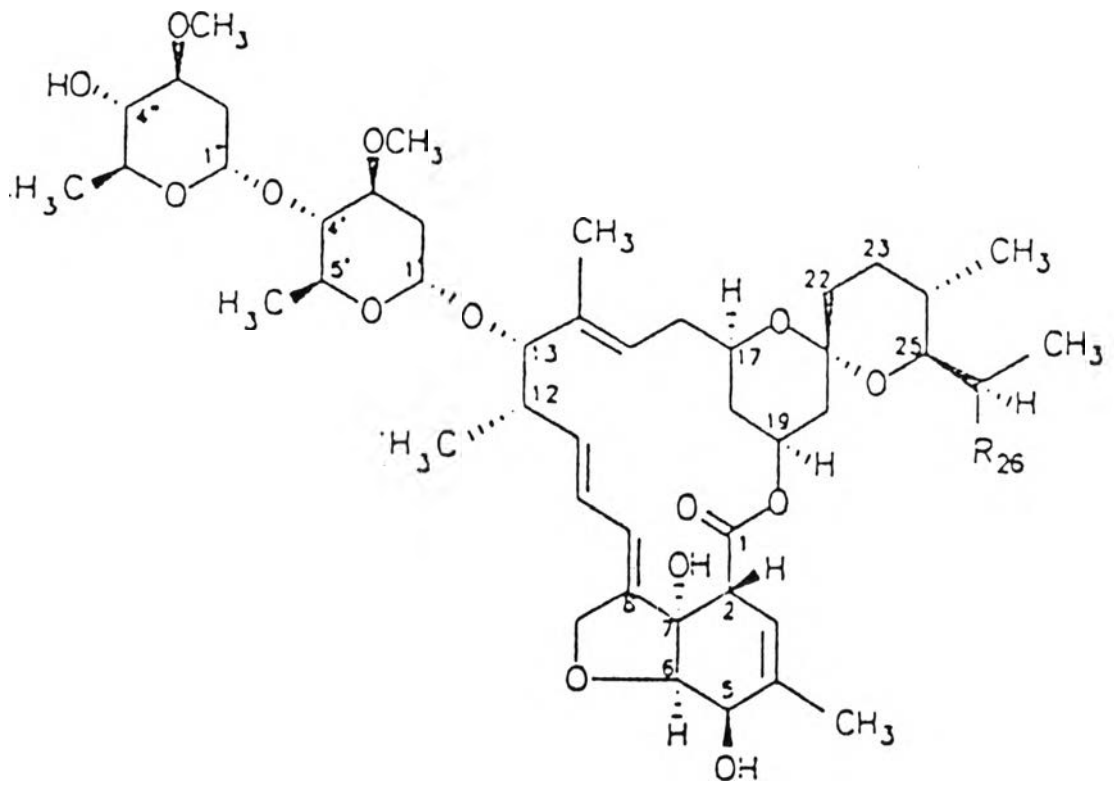
การดูดกลืนแสง : ไอเวอร์เมคตินประกอบด้วย พันธะคู่ 5 พันธะ 2 พันธะนั้นจับกับ 8, 9, 10, 11-diene function สามารถดูดกลืนแสงอุลตราไวโอเล็ต ความยาวคลื่น 245 นาโนเมตร 22, 23 dihydroavermectin B_{1a} เมื่อละลายในเมทานอล สามารถดูดซับความยาวคลื่นสูงสุดที่ 245 นาโนเมตร (Fink., 1988) เมื่อนำไอเวอร์เมคตินมาให้ความร้อน ร่วมกับ acetic anhydride หรือ 1-methylimidazole ใน dimethylformamide ทำให้เกิดการเรืองแสง นำมาใช้วิเคราะห์ระดับยาได้ในระดับนาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (Fisher and Morzik., 1989)

ความสามารถในการละลาย(solubility) : ยาไอเวอร์เมคตินสามารถละลาย (>20 %w/v) ในสารละลายหลายชนิดเช่น alcohol, 1-butanol, methanol, 1- hexanol, ethanol, 2- propanol, 1,2 dichloroethane, chloroform, dichloromethane, dimethylformamide, ethylacetate, dimethyl sulfoxide, acetonitrile, acetone, acetylacetone, methylethylketone, toluene, xylene, diethylether, p-dioxane, tetrahydrofuran แต่ไม่ละลาย(< 0.1% w/v) ในสารละลาย

อิมิตัวของ hydrocarbon เช่น cyclohexane, n-hexane และ isooctane ละลายน้ำได้น้อย เพียง 0.006 - 0.009 ppm (Fink., 1990)

ความคงตัวของยา (stability) : ไอเวอร์เมคตินเมื่ออยู่ในรูปผงค่อนข้างมีความคงตัวสูง สามารถเก็บไว้ที่ 37°C นาน ½ -1 ปี , 40 °C นาน ½ ปี และ 50°C นาน 3 เดือนแต่เมื่ออยู่ในรูปสารละลายไม่คงตัวเมื่อถูกแสง (UV light) ไอเวอร์เมคตินไม่คงตัวในสารละลายที่เป็นกรดและเบส สารละลายที่เป็นกรดเช่นกรดไฮโดรคลอริกจะ hydrolyse ไอเวอร์เมคตินเป็น monosaccharide และ aglycone แต่สารละลายเบสเช่นโซเดียมไฮดรอกไซด์จะ hydrolyse ไอเวอร์เมคติน ได้ ไอโซเมอร์ 2 ชนิดคือ Δ^2 -ivermectin และ 2-epi-ivermectin ถึงแม้ไอเวอร์เมคตินจะไม่คงตัวในสารละลายที่เป็นกรดและเบสแต่จะคงตัวที่ pH 6.3 และเมื่อละลายในสารละลายเช่น methyl alcohol, propylene glycol, glycerol formal, 4-hydroxymethyl-1,3-dioxolane และ 5-hydroxy-1,3-dioxane และป้องกันมิให้ถูกแสงจะมีความคงตัวที่อุณหภูมิห้องและสามารถเก็บไว้ได้นานหลายเดือนโดยไม่เปลี่ยนสภาพ (Fink.,1988)

การเก็บรักษา : ในรูปแบบของยาเตรียมเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้อง 15-30 °C (Plumb.,1994)



รูปที่ 2.1 แสดงลักษณะโครงสร้างทางเคมีของยาไอเวอร์เมคติน

ข้อบ่งใช้ (indication)

ในคน : ใช้รักษาและป้องกันโรค onchocerciasis, lymphatic filariasis และ strongyloidiasis (Greene et al.,1989)

ในม้า : ใช้รักษาและป้องกันโรค pinworms, ascarids, hairworms, lungworms, stomachworms, intestinal threadworms, neck threadworms, bots, summer sores (Plumb., 1994)

ในโค : รักษาและป้องกันโรคพยาธิในทางเดินอาหาร โรคพยาธิในปอด ไร และเหา

ในแพะและแกะ : รักษาและป้องกันโรคพยาธิในทางเดินอาหาร โรคพยาธิในปอด

ในสุกร : รักษาและป้องกันโรคพยาธิในทางเดินอาหาร โรคพยาธิในปอด ไร และเหา

ในสุนัข : ใช้ป้องกันโรคพยาธิหัวใจในสุนัขโดยใช้ขนาด 6 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมกินทุก 1 เดือนแต่บางรายนำมาใช้นอกเหนือจากฉลากยาเพื่อใช้รักษาโรคพยาธิภายในและภายนอก และฆ่าตัวแก่ของพยาธิหัวใจ(microfilaricide) (Plumb.,1994)

ข้อห้ามใช้ (Contraindication) : ไม่ควรใช้ไอเวอร์เมคตินในลูกสุนัขที่อายุน้อยกว่า 6 สัปดาห์และไม่ควรใช้ในสุนัขพันธุ์ Collies (เอกสารประกอบการใช้ ; Plumb.,1994)

ชื่อทางการค้า

Ivomec® สำหรับฉีด ใช้ในโคกระบือ สุกรและสำหรับกิน ใช้ในโคกระบือ

Oramec® สำหรับแพะและแกะ

Heartgard® สำหรับกินใช้ในสุนัข

Eqvalan® สำหรับฉีดในม้า

Zimectrim® สำหรับป้ายลิ้นในม้า

Mectizen® สำหรับกินในคน

ผลิตภัณฑ์ของไอเวอร์เมคตินสำหรับสุนัขมีเฉพาะให้โดยการกินเพื่อป้องกันพยาธิหัวใจ แบ่งเป็น tablet (Heartgard-30 tablet) และ beef-base chewable (Heartgard-30 chewable , Heartgard-30 plus chewable)

Heartgard-30 tablet และ Heartgard-30 chewable ประกอบด้วยไอเวอร์เมคตินเพียงอย่างเดียว มี 3 ขนาดคือ 68 , 136 และ 272 ไมโครกรัมสำหรับ Heartgard-30 plus chewable ประกอบด้วยไอเวอร์เมคตินผสมกับ pyrantel pamoate เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการฆ่าพยาธิในลำไส้ มี 3 ขนาดคือ 68 /57, 136/114 และ 272/228 ไมโครกรัมของไอเวอร์เมคตินต่อมิลลิกรัมของ pyrantel pamoate

สำหรับในประเทศไทยผลิตภัณฑ์ที่ถูกนำมาใช้นอกเหนือจากคำแนะนำ(extralabel use) ในสุนัข ได้แก่ผลิตภัณฑ์ที่แนะนำให้ฉีดในโคกระบือ สุกนำมาให้โดยการกินหรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สุนัข

กลไกการออกฤทธิ์

1. ออกฤทธิ์ต่อ GABA และ chloride channel แบ่งเป็น 3 กลไก

1.1 ไอเวอร์เมคติน ออกฤทธิ์เหมือนเป็น GABA agonist ยับยั้งสัญญาณประสาทของ interneuron และ neuromuscular

1.2 กระตุ้น presynaptic neuron ให้หลั่ง GABA

1.3 กระตุ้นการจับของ GABA กับ receptor (Bennett., 1989; Thomas., 1994)

gamma aminobutyric acid (GABA) กระตุ้นให้ chloride channel เปิดและทำให้ Cl⁻ ผ่านเข้าเซลล์ทำให้ postsynaptic cell มีประจุเป็นลบ เกิด hyperpolarization ทำให้ motoneuron และ muscle cell ไม่ถูกกระตุ้น กล้ามเนื้อเกิดเป็นอัมพาตและตาย

กลไกการออกฤทธิ์ของไอเวอร์เมคติน ผ่าน GABA จะแตกต่างกันออกไปขึ้นกับชนิดของพยาธิ

nematodes และ arthropods ที่ได้รับไอเวอร์เมคตินเป็นอัมพาตและตายเนื่องจาก ไอเวอร์เมคตินมีคุณสมบัติเป็นสารที่มีความชอบต่อไขมันสูง ผ่านผิวหนังพยาธิที่มีโครงสร้างเป็น lipid biophase ภายในเป็นคอลลาเจน ทำให้สารโมเลกุลใหญ่ เช่น ไอเวอร์เมคติน ผ่านเข้าไปได้ (Mckellar and Benchaoui., 1996)

trematodes และ cestodes ไม่ได้รับผลจากการใช้ไอเวอร์เมคตินเนื่องจากพยาธิทั้งสองกลุ่มนี้ไม่ได้ใช้ GABA เป็นสารสื่อประสาท (Campbell and Benz., 1984; Bennett., 1986)

ไอเวอร์เมคตินเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัยต่อสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเนื่องจาก GABA และ GABA receptor พบเฉพาะในสมอง ไอเวอร์เมคตินมีโมเลกุลใหญ่ไม่สามารถผ่านเข้า blood brain barrier ยกเว้นในสุนัขบางพันธุ์เช่น Collies บางตัวที่อาจไวต่อไอเวอร์เมคตินได้ อย่างไรก็ตามพบว่าการจับระหว่างอัลบูมินกับพลาสมาของ Collies ที่ไวต่อไอเวอร์เมคตินไม่แตกต่างจากของ Collies ปกติ (Rohrer and Evans., 1990) แต่ใน Collies ที่แสดงความเป็นพิษต่อไอเวอร์เมคตินจะพบว่า homovanillic acid (HVA) ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ของ dopamine และ 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ของ serotonin มีปริมาณเพิ่มขึ้นในน้ำเลี้ยงสมอง (cerebrospinal fluid) (Vanghn et al., 1989)

2. ไอเวอร์เมคติน มีผลรบกวนต่อการผลิตและการพักของไข่ ในพยาธิภายนอกเช่น เห็บ หมัด (Bennett., 1986) และกุดการสืบพันธุ์ของพยาธิตัวเมียเต็มวัย

3. ยับยั้งการสังเคราะห์ Chitin ใน arthropods

เภสัชจลนศาสตร์ของยาไอเวอร์เมคติน

เภสัชจลนศาสตร์ของยาไอเวอร์เมคตินขึ้นกับวิธีการบริหารยา รูปแบบของยาเตรียม ชนิด และสายพันธุ์ของสัตว์

เมื่อให้กินยาจะถูกดูดซึมได้เร็วกว่าฉีดเข้าใต้ผิวหนังแต่ bioavailability หลังฉีดเข้าใต้ผิวหนังสูงกว่าการกินเนื่องจากเมื่อให้โดยการกินยาจะถูกทำลายในทางเดินอาหารโดยเฉพาะในกระเพาะอาหารทำลายในกระเพาะหมัก (Prichard., 1985) ยามีลักษณะชอบต่อไขมันสูง ยาจึงกระจายอยู่ในร่างกายได้นาน (Mckellar and Benchaoui., 1996) พบปริมาณสูงในตับ และเนื้อเยื่อไขมัน พบได้น้อยในสมองและไม่ผ่านเข้าน้ำไขสันหลัง (Bennet., 1989) มีค่าครึ่งชีวิตยาวนาน ส่วนใหญ่เมตาบอไลส์ในตับโดย oxidative pathway และขับออกทางน้ำดีในรูปเดิม (Plumb., 1994) น้อย

กว่าร้อยละ 2 ขับออกทางปัสสาวะ และสามารถขับออกทางน้ำนมได้ (Borgan and Mackellar., 1988; Toutain et al ., 1988; Bennet., 1989; Chiu and Lu., 1989; Halley., 1989)

ค่าครึ่งชีวิตของยาไอเวอร์เมคตินมีความแตกต่างกันในสุนัขขึ้นกับวิธีที่บริหารยา โดยเมื่อฉีดยาเข้าทางหลอดเลือดดำยามีค่าครึ่งชีวิต 1.6-2 วัน (Fink and Porras.,1989) การกิน 2 วัน (Plumb.,1994)และการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 51.50±21.38 ชั่วโมง (คเชนทร์ สถาพรวงศ์ชัย และคณะ., 2540) นอกจากนี้ค่าครึ่งชีวิตยังมีความแตกต่างกันตามสายพันธุ์ของสัตว์โดยเมื่อฉีดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ ค่าครึ่งชีวิตของยาไอเวอร์เมคตินในสุกรมีค่า 0.5 วัน สุนัข 1.6-2 วัน วัว ควาย แกะ ซึ่งจัดเป็นสัตว์สี่เท้าจะมีค่าครึ่งชีวิตใกล้เคียงกันคือ 2.8 วัน (Lo et.al., 1985)

รูปแบบยาเตรียมมีผลต่อการดูดซึมของยาจากทางเดินอาหารเช่นในสุนัขยาเม็ด Heartgard –30 tablet ใช้เวลาในการดูดซึม 2-4 ชั่วโมง, Heartgard –30 chewable 5.2 ชั่วโมง, Heartgard –30 plus 7.6 ชั่วโมง และสารละลาย ivomec 4.4 ชั่วโมง

การดูดซึมยามีความแตกต่างกันตามชนิดและสายพันธุ์สัตว์ สุนัขสามารถดูดซึมยาจากทางเดินอาหารได้ 95 % ในม้าในรูปแบบยาป้ายลิ้นสามารถดูดซึมได้เกือบ 100% ขณะที่ในแกะการดูดซึมยาในทางเดินอาหารได้ 75% เนื่องจากยาถูกทำลายที่กระเพาะหมัก (Marriner., 1987)

การจับกับโปรตีนในพลาสมา ในสุนัขยังไม่มีรายงาน แต่ในคนยาสามารถจับกับโปรตีนในพลาสมาโดยเฉพาะ albumin ได้ร้อยละ 93 ไอเวอร์เมคตินมีปริมาตรการกระจายตัว 2.4 ลิตรต่อกิโลกรัมในสุนัขเมื่อฉีดเข้าหลอดเลือดดำ(Plumb.,1994)

ฤทธิ์ของยาไอเวอร์เมคตินต่อระบบต่างๆของร่างกาย

1. ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง

ไอเวอร์เมคตินจัดเป็น GABA agonist ซึ่งออกฤทธิ์เพิ่มการยับยั้งสัญญาณประสาทในระบบประสาทส่วนกลางทำให้เกิดอาการม่านตาขยาย เดินเซ คลื่นไส้ อาเจียน ชีพเคร่า ง่วงซึม ในรายที่รุนแรงจะมีอาการชัก และตาย

ไอเวอร์เมคตินจัดเป็นยาที่มีความปลอดภัยในการใช้สูงในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ปกติไม่ทำให้เกิดความเป็นพิษยกเว้นกรณีที่สัตว์มีความผิดปกติของระบบ blood brain barrier ทำให้ไอเวอร์เมคตินผ่านเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้ ซึ่งแตกต่างกันไป ขึ้นกับอายุ สายพันธุ์ การตอบสนองในสัตว์แต่ละตัว ปริมาณยาที่บริหาร

อายุของสัตว์ ในสัตว์ที่มีอายุน้อยเกิดความเป็นพิษได้มากกว่า Lankas และ Gordon (1989) รายงานว่า ในหนูตัวอ่อนสัดส่วนของความเข้มข้นของไอเวอร์เมคตินในสมองต่อพลาสมาสูงกว่าในตัวเต็มวัย ซึ่งเกิดจากการทำงานของระบบ blood brain barrier ในสมองยังทำงานได้ไม่ดีพอ ทำให้ยาสามารถผ่านเข้าสมองได้มากกว่า

สายพันธุ์ของสัตว์ สุนัขพันธุ์ Collies มีความไวต่อ ไอเวอร์เมคติน มาก หากกินขนาด 200 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมเพียงครั้งเดียวจะมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง ม่านตาขยาย เดินเซ ชัก และตาย ในขณะที่สุนัขพันธุ์ Beagle ให้ได้สูงถึง 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยไม่เกิดอาการพิษ (Manon., 1994) Thomas (1994) รายงานว่า ความเข้มข้นของ ไอเวอร์เมคติน ในสมองสุนัขพันธุ์ Collies สูงกว่าสุนัข Beagle มาก ซึ่งเชื่อว่าสุนัขพันธุ์ Collies ยาสามารถผ่านเข้า blood brain barrier ได้ดีกว่า สุนัข Beagle

การตอบสนองของสัตว์แต่ละตัว จากการศึกษาด้านความเป็นพิษของไอเวอร์เมคตินในสุนัขพันธุ์ Collies ซึ่งจัดเป็นพันธุ์ที่มีความไวต่อไอเวอร์เมคตินมากพบว่าแม้แต่ในสัตว์สายพันธุ์

เดียวกันอาจมีการตอบสนองต่อยาแตกต่างกัน โดยพบว่าระดับยาในสมองของตัวที่มีความผิดปกติของตามีระดับยาในสมองสูงกว่าในตัวที่ปกติ (Paul. et.al., 1987)

Tranquilli (1989) ศึกษาระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมากับค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์โดยให้ไอเวอร์เมคติน ขนาด 100 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ในสุนัขพันธุ์ Collies กลุ่มที่ไวต่อไอเวอร์เมคติน และไม่ไวต่อไอเวอร์เมคติน ในกลุ่มที่มีความไวต่อ ไอเวอร์เมคตินมีอาการ เดินเซ และซึมลง เมื่อพิจารณาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่พบความแตกต่างทั้งในด้านการดูดซึม เมตาโบลิซึม และการขับถ่ายออกของยา ความเป็นพิษไม่เกิดจากการเพิ่มการดูดซึมหรือการลดการขับออก เพื่อให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น แต่เกิดจากความแตกต่างของ blood brain permeability ปริมาณ free drug และการขับยา ไอเวอร์เมคติน ออกจากสมอง

ลักษณะอาการทาง CNS

1. อาการฉับพลัน อาการและอาการแสดงที่พบทางคลินิก เป็นผลมาจาก CNS ได้แก่ ม่านตาขยาย อาเจียน ซึม เดินเซ ง่วงซึม สั่น น้ำลายไหล กล้ามเนื้ออ่อนแรง เป็นอัมพาต หมดสติ และตาย (Paul and Tranquilli., 1986; Seward. et al., 1986) สำหรับอาการชัก ไม่ค่อยสัมพันธ์กับความเป็นพิษของไอเวอร์เมคติน

2. อาการเรื้อรัง อาการที่พบเกิดจากกินไอเวอร์เมคตินติดต่อกันนาน ได้แก่ ม่านตาขยาย น้ำหนักลด อาการสั่น เดินเซ เบื่ออาหาร ขาดอาหาร จากการผ่าซาก พบว่า มีอาการเลือดออกในทางเดินอาหาร แต่ไม่มีผลต่อระบบทางโลหิตวิทยา อาการที่พบภายหลังฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (Seward., et al.,1986) ได้แก่ ม่านตาขยาย เพิ่มการหลั่งน้ำลาย ซึมเศร้า เดินเซ และตาย

2. ผลต่อค่าโลหิตวิทยาและค่าเคมีในโลหิต

อัศวิน กิ่งแก้ว และ คณะ (2537) รายงานว่าไอเวอร์เมคตินขนาด 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 10 กิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งร่วมกับการใช้อามิทรานซินิดพ่นในสุนัขที่เป็นโรคไข้เรื้อรัง หมุน ทำการตรวจอาการสุนัขในทางคลินิก ค่าโลหิตวิทยาค่า RBC, hemoglobin, hematocrit,

WBC differential และ WBC count และค่าเคมีในโลหิต หาค่า SGOT SGPT BUN และ Cr เพื่อศึกษาผลข้างเคียงโดยเปรียบเทียบค่าทั้งก่อนและหลังการรักษากับค่าปกติพบว่าค่าโลหิตวิทยาอยู่ในเกณฑ์ปกติ ยาไอเวอร์เมคตินไม่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของปอดของสุนัข

3. ผลต่อระบบสืบพันธุ์

ในสุนัขตัวเมีย เมื่อให้กินไอเวอร์เมคติน 0.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ในระยะ 40 วันแรกของการตั้งท้องไม่ทำให้เกิด teratogenic effect ไม่มีผลกระทบต่อระบบสืบพันธุ์ การฝังตัว สุนัขตัวเมียเมื่อได้รับไอเวอร์เมคตินก่อนและหลังตั้งท้องในวันที่ 10,25,45 และ ให้ซ้ำอีกครั้งหลังคลอดไม่มีผลต่อระบบสืบพันธุ์ในสุนัขเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม(Campell and Benz.,1984)

ผลของไอเวอร์เมคตินต่อการสร้างตัวอสุจิ การปฏิสนธิ และการสืบพันธุ์ในสุนัขหลังกิน ไอเวอร์เมคติน 0.6 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ทุก 1 เดือน นาน 8 เดือน เมื่อตรวจน้ำกาม อ่อนทะ และท่อนำอสุจิไม่พบความผิดปกติ (Campell and Benz.,1984)

4. อื่น ๆ

เมื่อฉีดไอเวอร์เมคตินขนาด 0.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำของ สุนัขไม่มีผลต่อความดันโลหิตและชีพจรของสุนัข และเมื่อให้ผ่านกระเพาะอาหารไม่มีผลเพิ่มการ หลั่งกรด

Roder (1998) รายงานว่าในรายที่เกิดพิษรุนแรงอาจทำให้เกิด bradycardia และกตการ หายใจเนื่องจากการกตการทำงานจากระบบประสาทส่วนกลาง

ผิวหนังบริเวณที่มีการฉีดยาไอเวอร์เมคติน อาจพบอาการบวมบริเวณที่ฉีดยา และยาที่มี ส่วนผสมของ Polysorbate 80 อาจทำให้เกิดภาวะช็อคจากอะนาฟัยแลกซีส (anaphylactic reaction)(Campbell.,1984)

การกลับเป็นซ้ำ ไข่เรื้อนหมุนวนในสุนัขส่วนใหญ่กลับเป็นซ้ำภายใน 6-12 เดือน

การดื้อยา ชื่อ *Demodex Canis* ส่วนใหญ่ดื้อต่อยาอะมิทราสแต่การดื้อต่อไอเวอร์เมคติน ยังไม่มีรายงาน

สุนัขที่มีการติดเชื้อหนอนพยาธิหัวใจระยะตัวอ่อน (microfilariae) ภายหลังได้รับ ไอเวอร์เมคตินอาจทำให้เกิดอาการ อาเจียน น้ำลายออกมาก อุจจาระมีเลือดปน อุจจาระร่วง ซึมลง

(Schlotthauer et al., 1986) และตาย(Jackson. et al.,1986) บางคนพบอาการคัน บวม ต่อม น้ำเหลืองอักเสบ ไข้สูง หัวใจเต้นเร็ว ซึ่งเป็นปฏิกิริยาของร่างกายต่อ microfilariae

ในสุนัขที่มีการติดเชื้อหนอนพยาธิหัวใจระยะตัวแก่ (*Dirofilaria immitis*)ไม่ค่อยพบอาการช็อค อาการที่พบได้แก่ เบื่ออาหาร ซึม อาเจียน และมีไข้ภายหลังได้รับไอเวอ์เมคติน(Bennett., 1986)