

Ivermectin, „zázračný lék“ z Japonska: perspektiva lidského použití

[Andy CRUMP](#) *1 a [Satoshi ŌMURA](#) *1†

Střih: Satoshi Ōmura

[Informace o autorovi](#) [Poznámky k článku](#) [Informace o autorských právech a licenci](#) [Odmítnutí odpovědnosti](#)

[Jít do:](#)

Abstrakce

Průkopnický lék ivermektin, dihydroderivát avermektinu, pocházející výhradně z jediného mikroorganismu izolovaného v Kitasato Intitute, Tokio, Japonsko z japonské půdy, byl objeven koncem 70. let 20. století a měl nesmírně příznivý dopad na zlepšení života a blahobytu lidí. miliardy lidí po celém světě. Původně byl zaveden jako veterinární léčivo, zabíjí širokou škálu vnitřních a vnějších parazitů u komerčních hospodářských zvířat a domácích zvířat. Brzy se zjistilo, že je ideální v boji proti dvěma světově nejničivějším a znetvořujícím nemocem, které po staletí sužují chudé na světě v tropech. Nyní se bezplatně používá jako jediný nástroj v kampaních k celosvětovému odstranění obou nemocí. Byl také použit k úspěšnému překonání několika dalších lidských nemocí a stále se pro něj nacházejí nová použití. Tento dokument se podrobně zabývá událostmi souvisejícími s přechodem ivermektinu z obrovského úspěchu ve zdraví zvířat do jeho širokého použití u lidí, což je vývoj, který mnohé vedl k tomu, aby jej popsali jako „zázračný“ lék.

Klíčová slova: avermektin, ivermektin, způsob účinku, onchocerciáza, lymfatická filariáza, léková rezistence

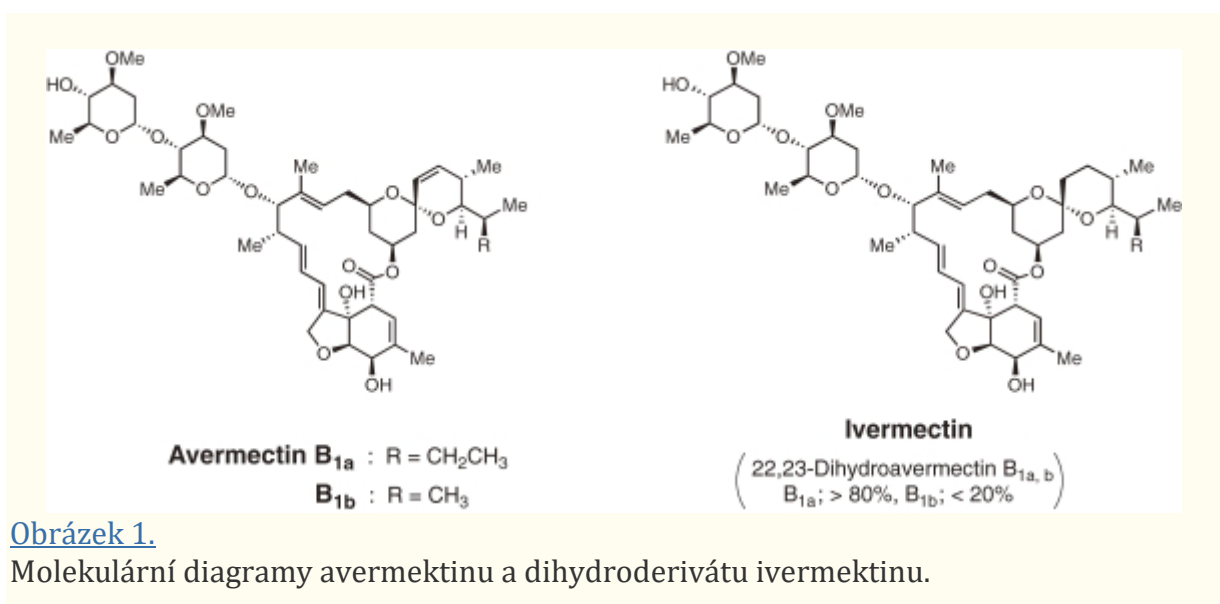
[Jít do:](#)

Úvod

Existuje jen málo léků, které si mohou vážně činit nárok na titul „zázračný lék“, přičemž penicilin a aspirin jsou dva, které měly možná největší příznivý dopad na zdraví a pohodu lidstva. Ale ivermektin lze také považovat za důstojné uchazeče, a to na základě jeho všestrannosti, bezpečnosti a příznivého dopadu, který měl a nadále má celosvětově – zejména na stovky milionů nejchudších lidí světa. Bylo publikováno několik rozsáhlých zpráv, včetně recenzí, které jsme vytvořili, podrobně popisující události stojící za objevem, vývojem a komercializací avermektinů a ivermektinu (22,23-dihydroavermektinu B), jakož i darování ivermektinu a jeho použití v boji proti onchocercióze a lymfatickou filariázu. ¹⁻⁶ Žádný se však podrobně nesoustředil na vzájemně se ovlivňující sled událostí souvisejících s přechodem drogy k lidskému použití.

Když se na konci 70. let poprvé objevil ivermektin, derivát avermektinu (obr. (Obr. 1)¹) byla skutečně revoluční droga, v mnoha ohledech bezprecedentní. Byl to první endektocid na světě, předchůdce zcela nové třídy antiparazitických látek, silně aktivních proti širokému spektru vnitřních a vnějších hlístic a členovců. Počátkem 70. let bylo jedním z nás iniciováno nové mezinárodní partnerství veřejného a soukromého sektoru (Omura, tehdejší vedoucí Antibiotics Research Group v tokijském institutu Kitasato), navazující spolupráci s americkými společnostmi Merck, Sharp a Dohme. (MSD) farmaceutická společnost. V souladu s podmínkami výzkumné dohody výzkumníci z Kitasato Institute izolovali organismy ze vzorků půdy a provedli předběžné *in vitro* hodnocení jejich biologické aktivity. Slibné bioaktivní vzorky byly poté odeslány do laboratoří MSD k dalšímu *testování in vivo* , kde byla nalezena silná a slibná nová biologická aktivita, následně identifikovaná jako způsobená novou sloučeninou, která byla pojmenována „avermektin“. ²) Navzdory desetiletím hledání po celém světě zůstává japonský mikroorganismus jediným nalezeným zdrojem avermektinu. ¹) Extrémně bezpečný a účinnější derivát avermektinu, ivermektin, pocházející z jediného japonského vzorku půdy a výsledkem inovativního mezinárodního výzkumného partnerství s cílem nalézt nová antiparazitika, byl původně představen jako komerční produkt pro zdraví zvířat v roce 1981. je účinný proti širokému spektru parazitů, včetně gastrointestinálních škrkavek, plicních červů, roztočů, vší a

rohovců. ⁷⁻¹²⁾ Ivermektin je vysoce účinný i proti klíšťatům, např. klíštěti ixodidu *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, jednomu z nejvýznamnějších parazitů skotu v tropech a subtropích, který způsobuje obrovské ekonomické škody. Naznačující dopad, v Brazílii, kde je zamořeno přibližně 80 % stáda skotu, dosahují ztráty ročně asi 2 miliardy dolarů. ¹³⁾ Dnes se ivermektin používá k léčbě miliard hospodářských zvířat a domácích zvířat po celém světě, pomáhá zvýšit produkci potravin a kožených výrobků a také udržuje miliardy domácích zvířat, zejména psů a koní, zdravé. Droga „Blockbuster“ v sektoru zdraví zvířat, což znamená, že dosáhla ročních tržeb přesahujících 1 miliardu USD, si tento status udržela více než 20 let. Je tak užitečný a přizpůsobivý, že se také používá mimo označení, někdy nezákonně, například k léčbě rybích vší v odvětví akvakultury, kde může mít negativní dopad na necílové organismy. Má také široké využití v zemědělství. ²⁾



Obrázek 1.

Molekulární diagramy avermektinu a dihydroderivátu ivermektinu.

Ivermektin se ukázal být ještě více „záračným lékem“ v lidském zdraví, zlepšuje výživu, celkové zdraví a pohodu miliard lidí na celém světě od doby, kdy byl poprvé použit k léčbě onchocerciázy u lidí v roce 1988. Ukázalo se, že je ideální v mnoha ohledech, je vysoce účinný a širokospektrální, bezpečný, dobře tolerovaný a může být snadno podáván (jednorázová roční perorální dávka). Používá se k léčbě různých infekcí vnitřních hlístic, včetně onchocerciázy, strongyloidózy, ascariázy, kožních larev migrans, filariáz, gnathostomiázy a trichuriázy, jakož i k perorální léčbě ektoparazitických infekcí, jako je Pediculosis (zamoření vší) a svrab (roztoc zamoření). ¹⁴⁾ Ivermektin je

základním pilířem dvou globálních kampaní na eliminaci nemocí, které by měly brzy zbavit svět dvou z jeho nejvíce znetvořujících a nejničivějších nemocí, onchocerciázy a lymfatické filariózy, které ničí životy miliard chudých a znevýhodněných v tropech. Je pravděpodobné, že během příštího desetiletí bude drogu užívat více než 200 milionů lidí ročně nebo pololetně, a to prostřednictvím inovativní globálně koordinované programy Mass Drug Administration (MDA). Objev, vývoj a nasazení ivermektinu, vytvořeného bezprecedentním partnerstvím mezi nadnárodní farmaceutickou společností Merck & Co. Inc. v soukromém sektoru a institutem Kitasato ve veřejném sektoru v Tokiu, za pomoci mimořádné koalice multidisciplinárních mezinárodních partnerů a nemocí postižených komunit, byl mnohými odborníky a pozorovateli uznáván jako jeden z největších lékařských úspěchů 20. století. ¹⁵⁾ S odkazem na mezinárodní úsilí vypořádat se s onchocerciózou, při níž je nyní ivermektin jediným kontrolním nástrojem, Světová vědecká zpráva UNESCO dospěla k závěru, že „pokrok, kterého bylo dosaženo v boji proti této nemoci, představuje jednu z nejúspěšnějších kampaní v oblasti veřejného zdraví, které kdy byly v rozvojový svět“. ¹⁶⁾

[Jít do:](#)

Onchocerciáza

Původ ivermektinu jako humánního léku je neoddělitelně spjat s onchocerciázou (nebo říční slepotou), chronickým lidským vláknitým onemocněním způsobeným infekcí červy *Onchocerca volvulus*. Paraziti se přenášejí kousnutím infikovaných mušek rodu *Simulium*, které se rozmnožují ve vysoce okysličených, rychle tekoucích řekách a vodních tocích. V lidském těle nevyzrálé larvální formy parazita vytvářejí uzlíky v podkoží, kde z nich dospívají dospělí červi. Po páření mohou samice červů uvolňovat až 1000 mikrofilárií denně po dobu 10–14 let. Ty se pohybují tělem, a když zemřou, způsobují různé stavy, včetně kožních vyrážek, lézí, intenzivního svědění, otoků a depigmentace kůže (obr. (Obr. 2).²). Mikrofilárie také napadají oko, způsobují poškození zraku a ztrátu zraku, přičemž onchocerciáza je druhou nejčastější příčinou slepoty způsobené infekčním onemocněním. ¹⁷⁾ Nemoc způsobuje poškození zraku asi 1–2 milionům lidí, z nichž přibližně polovina oslepne. ¹⁸⁾



[Obrázek 2](#)

Mali: starý muž, oslepený onchocerciázou, s leopardí kůží na nohou a uzly na břiše. Úvěrová linka: WHO/TDR/Crump.

Na počátku 70. let byla nemoc endemická ve 34 zemích: 27 v Africe; 6 v Americe; a 1 na Arabském poloostrově. Světová zdravotnická organizace (WHO) později odhadla, že na celém světě bylo infikováno 17,7 milionu lidí, z nichž asi 270 000 bylo slepých a dalších 500 000 bylo těžce zrakově postižených. Zátěž onchocerciázy byla zvláště extrémní v hyperendemickém pásu napříč subsaharskou Afrikou. Komunity v těchto oblastech vykazovaly vysokou míru

zrakového postižení způsobeného onchocerciázou, v některých oblastech až 40 %, což mělo neměřitelný negativní dopad na zdraví jednotlivců a komunity, snižovalo ekonomickou kapacitu a produktivitu a vedlo k opouštění úrodné zemědělské půdy. ¹⁹⁾

V roce 1973 byla onchocerciasis uznána tehdejším šéfem Světové banky, Robertem McNamarou, jako hlavní nemoc obrovského zdravotního a socioekonomického významu, se kterou je naléhavě potřeba bojovat v západní Africe, a stal se klíčovým činitelem změny. V roce 1974, po mezinárodním uznání dramatických důsledků vyřazení a znetvoření onchocerciázy v Africe, zahájily čtyři agentury OSN, včetně Světové banky, Program kontroly onchocerciázy v západní Africe (OCP). Program pokrýval 1,2 milionu km² a chránil před říční slepotou 30 milionů lidí v 11 zemích.

[Jít do:](#)

Darování drog

Více než deset let byly operace OCP výhradně založeny na rozprašování insekticidů helikoptéry a letadly nad místy rozmnožování vektorových černých mušek za účelem zabíjení jejich larev. Po registraci ivermektinu (vyráběného pod obchodním názvem Mectizan[®]) pro humánní použití v roce 1987, dosud bezprecedentním krokem a s nevídaným nasazením, Mectizan[®] byl darován výrobní společností Merck & Co. Inc. na léčbu onchocerciázy ve všech endemických zemích tak dlouho, jak to bylo potřeba. Výsledný program dárcovství léků byl první, největší, nejdéle běžící a nejúspěšnější ze všech – a ukázal se vzorem pro všechny další, které následovaly. Ivermectin začal být distribuován v roce 1988, přičemž operace byly organizovány prostřednictvím nezávislého programu dárcovství Mectizan (MDP) založeného a financovaného společností Merck. Poté se operace kontroly OCP změnily z výhradní kontroly vektorů na larvicidu kombinovanou s léčbou ivermektinem nebo v některých oblastech na léčbu samotným ivermektinem. Ivermectin se rychle stal lékem volby pro léčbu onchocerciázy díky svým jedinečným a silným mikrofilaricidním účinkům, absenci závažných vedlejších účinků a své vynikající bezpečnosti. Nyní je jediným nástrojem používaným v kampaních na eliminaci onemocnění v dalších 16

afrických zemích, kde se onemocnění vyskytuje, organizované Africkým programem pro kontrolu onchocerciázy (APOC), který zahájil činnost v roce 1996. Jedna roční dávka 150 µg/kg Ivermektin podávaný perorálně může snížit hladinu kožních mikrofilárií na nulu a zásahem do embryogeneze červů může oddálit tvorbu nových mikrofilárií po dobu až dvou let. OCP byl uzavřen v prosinci 2002 poté, co prakticky zastavil přenos nemocí ve všech cílových zemích kromě Sierry Leone, kde operace brzdila občanská válka. Jedna roční dávka 150 µg/kg ivermektinu podaná perorálně může snížit hladinu kožních mikrofilárií na nulu a zásahem do embryogeneze červů může oddálit tvorbu nových mikrofilárií po dobu až dvou let. OCP byl uzavřen v prosinci 2002 poté, co prakticky zastavil přenos nemocí ve všech cílových zemích kromě Sierry Leone, kde operace brzdila občanská válka. Jedna roční dávka 150 µg/kg ivermektinu podaná perorálně může snížit hladinu kožních mikrofilárií na nulu a zásahem do embryogeneze červů může oddálit tvorbu nových mikrofilárií po dobu až dvou let. OCP byl uzavřen v prosinci 2002 poté, co prakticky zastavil přenos nemocí ve všech cílových zemích kromě Sierry Leone, kde operace brzdila občanská válka.

Proces, od objevu aktivity ivermektinu proti onchocerkálním mikrofiláriím až po úspěšný distribuční program od roku 1988, nebyl ani snadný, ani přímý. Úspěchu bylo dosaženo díky průkopnickým a inovativním partnerstvím. Cesta byla složitým podnikem, který zahrnoval vědeckou nejistotu, protichůdné názory, nejednoznačnost, frustraci, individuální inovace a nečekané zvraty. Skutečné objevení ivermektinu bylo mezinárodní týmové úsilí zahrnující jedinečné, průkopnické partnerství veřejného a soukromého sektoru a odhodlání a vizi několika klíčových jednotlivců. Vývoj ivermektinu v lék pro humánní použití také zahrnoval řadu organizačních, individuálních a farmakologických proměnných – spolu s velkým kusem štěstí, vzdělaným vhladem a osobním nasazením.

[Jít do:](#)

Vývoj ivermektinu pro humánní použití

V polovině 70. let se celosvětová komunita zmobilizovala k řešení hlavních problémů opomíjených tropických nemocí. Po zřízení OCP v

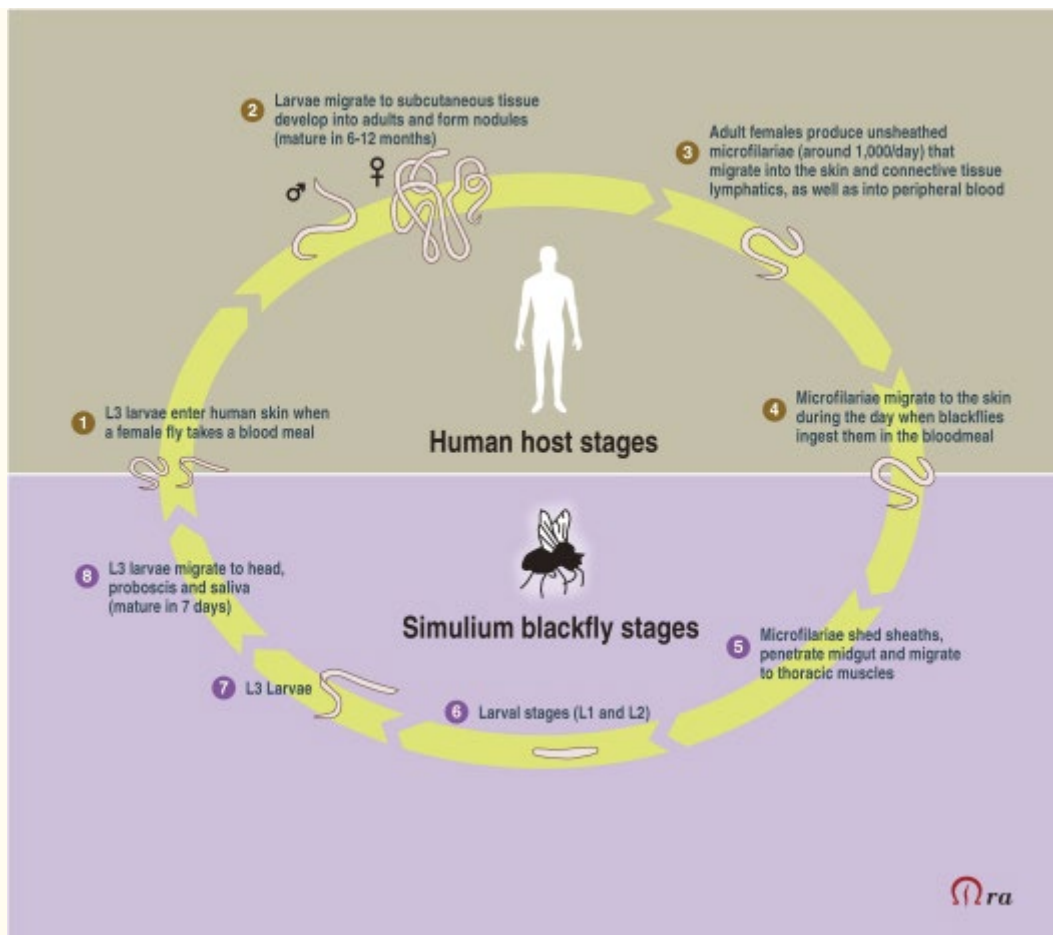
roce 1974 byl v roce 1975 založen Zvláštní program OSN pro výzkum a výcvik v tropických nemocech ([TDR](#)) . závažný problém veřejného zdraví postihující 20–40 milionů lidí v endemických oblastech. Přesně v tuto dobu specializovaný nový model anthelmintického screeningu myší ve výzkumných laboratořích společnosti Merck identifikoval avermektiny v mikrobiálním vzorku zaslaném institutem Kitasato, z nichž by se nejúspěšnějším derivátem stal ivermektin.

V té době nebyly k dispozici žádné bezpečné a přijatelné léky k léčbě onchocerciázy, která sužovala Afriku po staletí, což účinně vedlo k vytvoření OCP a jejího zaměření na kontrolu vektorů. TDR rychle zjistila, že navzdory mnoha farmaceutickým společnostem, jako jsou Bayer, Hoffman-LaRoche, CIBA-Geigy a Rhône-Poulenc, které provádějí směrový screening na filaricidní sloučeniny, žádná společnost nemá zájem vyvíjet vhodná léčiva proti *onchocerca* , protože neexistuje zjevný komerční trh. Ještě horší je, že druhy *Onchocerca* by se u žádného hlodavce nevyvinuly do dospělosti, což znemožnilo screening sloučenin na zvířecím modelu proti cílovému organismu. ²¹⁾ Ukázalo se, že *O. volvulus* mohl infikovat šimpanze (*Pan troglodites*), ale bylo považováno za neetické používat tato zvířata pro nezbytný rozsáhlý výzkum, i když bylo provedeno určité testování sloučenin. ^{22,23)} V důsledku toho se OCP rozhodl věnovat operace leteckému larvicizování pomocí vrtulníků a malých letadel s pevnými křídly. Jednalo se o velmi „vertikální“ program, koordinovaný především Světovou bankou a dalšími agenturami OSN, s mnohamilionovými kontrakty, které byly uděleny vrtulníkové společnosti se sídlem v USA a americké chemické společnosti na insekticidy.

Mezitím, s ohledem na potřeby výzkumu, TDR identifikovala šest specifických oblastí, které vyžadovaly zvláštní pozornost, přičemž objev účinných a bezpečných chemoterapeutických látek byl považován za nejvyšší prioritu. V roce 1975 byly pro léčbu onchocerciázy k dispozici pouze dva léky: diethylkarbamazin (DEC) a suramin. Využití obou bylo velmi neuspokojivé. DEC, o kterém bylo známo, že zabíjí mikrofilárie, způsoboval u lidského hostitele prudké a dokonce nebezpečné hypersenzitivní reakce. Suramin, vyvinutý před 50 lety pro léčbu spavé nemoci, byl jediným lékem zvažovaným pro zabíjení dospělých červů, ale byl vysoce toxický a často způsoboval

těžké a příležitostně smrtelné reakce. Navíc parazitologická léčba pacientů pomocí DEC a suraminu vyžadovala zdlouhavou a nákladnou léčbu pod lékařským dohledem. Proto,²⁴⁾

Na prvním zasedání Vědeckého řídicího výboru TDR pro filariózu v roce 1976 bylo oznámeno, že zaměstnanci programu navštívili 16 velkých farmaceutických společností, ale nenašli žádnou, která by aktivně pracovala na onchocercióze. Neexistoval ani žádný ověřený model pro screening. Výbor souhlasil s tím, že vysoké náklady na údržbu zařízení pro screening léků proti tropickým chorobám významně odrazují od zapojení průmyslu.²⁵⁾ TDR zasáhla, aby tuto situaci napravila, a tím zapojila průmysl do hledání nového léku. *Paraziti O. volvulus* se bohužel mohou plně vyvinout pouze u lidí a několika primátů. Naštěstí nejbližší příbuzný lidskému parazitovi je *O. ochengi*, vyskytující se u skotu, který je omezen na Afriku a který je také přenášen stejným vektorem. Model dobytka *O. ochengi* tak usnadnil experimentální studie v terénu i v laboratoři, které nebyly možné u lidí, což vedlo k detailní znalosti životního cyklu parazita (obr. (Obr. 3).³). Od roku 1977 poskytovala TDR technickou a finanční podporu pro vytvoření komplexního screeningového systému pro onchocerkální filaricidní přípravky. Program identifikoval pět akademických a soukromých výzkumných institucí s technickými kapacitami a vybavením pro primární a sekundární obrazovky: University of Georgia (USA), University of Giessen (Německo), Wellcome Foundation (UK), London School of Hygiene and Tropical Medicine (UK) a University of Tokyo (Japonsko). Společnost TDR poskytla těmto institucím veřejného sektoru přibližně 2,25 milionu USD na primární a sekundární screening sloučenin, přičemž naléhala na farmaceutické společnosti, aby darovaly sloučeniny k testování s příslibem plné důvěrnosti. Kromě toho TDR zavedla jedinečný terciární screening za použití skotu pro sloučeniny vykazující pozitivní výsledky v jakémkoli sekundárním screeningu. Obrazovka založená na James Cook University v Severním Queenslandu v Austrálii byla za cenu téměř 435 000 USD nejlepším prediktorem toho, co by sloučenina udělala u lidí. Skríníngovou sítí prošlo asi 10 000 sloučenin, z nichž mnohé byly dodány předními farmaceutickými společnostmi jako kódované vzorky, včetně několika od společnosti Merck.²⁶⁾



Obrázek 3

Životní cyklus *Onchocerca volvulus*.

Ve skutečnosti role ivermektinu v humánní medicíně skutečně začala v dubnu 1978 ve společnosti Merck, několik let předtím, než se tento lék objevil na trhu Animal Health. Vysoce účinná bioaktivita fermentačního bujónu organismu izolovaného Kitasato Institutem v Tokiu, který byl odeslán do výzkumných laboratoří společnosti Merck v roce 1974, byla poprvé identifikována v roce 1975. Aktivní sloučeniny byly identifikovány mezinárodním multidisciplinárním týmem pro spolupráci jako avermektiny, přičemž následně rafinovaný derivát ivermektinu je označen jako optimální sloučenina pro vývoj. Vědci společnosti Merck pod vedením doktora Williama Campbella zjistili, že lék je účinný proti širokému spektru parazitů hospodářských a společenských zvířat. ¹⁰⁾ Informovaná prognóza výzkumnice společnosti Merck, paní LS Blair, vedla k objevu, že lék je účinný proti kožním mikrofiláriím *Onchocerca cervicalis* u koní. Ty ve skutečnosti nezpůsobily klinické onemocnění, a tak zjištění mělo malý komerční význam. *O. cervicalis* však patří do stejného rodu jako *O. volvulus* po přečtení experimentálních zpráv Dr. Campbell

usoudil, že testování dopadu na druhé by mohlo mít určitou hodnotu. V červenci 1978 poslal ivermektin (jako kódovaný vzorek) spolu s výsledky pokusu na koních na terciární screening skotu v Austrálii podporovaný TDR. Výsledky získané v listopadu 1978 ukázaly, že ivermektin byl „vysoce účinný v prevenci patentových infekcí jak *O. gibsoni*, tak *O. gutturosa*“. To posílilo Campbellovo rostoucí přesvědčení, že ivermektin by byl účinný proti lidské onchocerciáze. Následně v prosinci navrhl Radě pro řízení výzkumu Merck Laboratories, že „ivermektin by se mohl stát prvním prostředkem prevence slepoty spojené s onchocerciázou“ a aby „byly vedeny diskuse se zástupci WHO s cílem určit nejvhodnější přístup k problému – z lékařského, politického a komerčního hlediska“.^{27,28}) Vrcholový management schválil vedení Campbella a financování výzkumu pro zkoumání potenciálního použití ivermektinu u lidí bylo schváleno Dr. Royem Vagelosem, tehdejším prezidentem výzkumných laboratoří.

Reakce TDR na počáteční údaje o ivermektinu byly spíše utlumené, zvláště když se hledal makrofilaricid a zdálo se, že ivermektin má na dospělé červy malý dopad. Koncem roku 1979 navštívil Merck úředník TDR, a přestože setkání vyústilo v technický příspěvek TDR k výzkumu ivermektinu společnosti Merck, neproběhla žádná následná diskuse o spolupráci na vývoji ivermektinu pro použití u lidské onchocerciózy.

Naštěstí pro všechny se v lednu 1980 společnost Merck rozhodla nezávisle přistoupit k zkouškám fáze I (bezpečnostní). Klinické studie s ivermektinem začaly v roce 1981 první fází studie u 32 pacientů v Senegal, po níž následovala další studie v Paříži mezi 20 přistěhovalci ze západní Afriky. Tyto studie byly nezávisle organizovány a financovány společností Merck, přičemž jejich starostlivým a oddaným hnacím motorem byl člen personálu Dr. Mohamed Aziz, dříve z WHO. Doktor Aziz zahájil studii v Senegal s tím, že měl na paměti především bezpečnost. Začalo to velmi nízkou dávkou 5 ug/kg a zjistilo se, že jediná dávka ivermektinu, 30 ug/kg, podstatně snížila počet kožních mikrofilarií. Rovněž bylo zjištěno, že účinek trval nejméně 6 měsíců, přičemž nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky.^{29,30})

Když představitelé společnosti Merck v roce 1982 navštívili TDR a OCP, aby představili výsledky zkoušek Fáze I, každá strana rozpoznala obrovský potenciál a začala seriózně spolupráce.

Důkazy naznačují, že spolupráce mezi těmito hlavními partnery začala ve složitém prostředí vzájemné ostražitosti, podezření a sdílené naděje, že ivermektin se skutečně ukáže jako účinná léčba onchocerciázy. Situaci ještě znásobila skutečnost, že společnost Merck viděla ivermektin jako potenciálně komerční produkt, který by se měl používat pro individuální léčbu pacientů, a neustále hledal návratnost svých investic. Naproti tomu TDR spolu s OCP viděly lék jako nový nástroj na úrovni komunity, který by mohl případně přerušit přenos parazitů, a tím pomoci snížit prevalenci onemocnění v endemických komunitách. TDR a OCP následně považovaly komunitní studie v terénních podmínkách za zásadní krok směrem k programům hromadné léčby, na rozdíl od individuální léčby v nemocnicích zvýhodněné komerčním partnerem. Neustálé vyjednávání o ceně léku nakonec vyústilo v závazek společnosti Merck v červenci 1985 dodávat jej v dostatečném množství a za nejnižší možnou cenu v souladu se zájmy společnosti, což později potvrdilo, že bude k dispozici „... vlády a pacienti za léčbu onchocerciázy nemají žádné náklady“.³¹⁾

Pokud jde o oficiální registraci ivermektinu pro humánní použití, společnost Merck se zaměřením na přístup jednoho pacienta pokračovala sama vpřed a podala žádost francouzským zdravotnickým úřadům v roce 1987 pouze na základě studií prvních 1 206 pacientů s onchocerciózou a očekávala získat schválení později v tomto roce, což následně učinil.^{24, 32)} Společnost Merck ve svém podání uvedla cenu 3 USD za tabletu, což znamená, že léčebná dávka by stála 6 USD, což je mnohem více, než je dostupná částka pro ty, kteří to nejvíce potřebují.

Před registrací se zapojení TDR a OCP podstatně zvýšilo, protože organizovaly terénní studie, včetně extrémně nákladných, rozsáhlých zkoušek účinnosti ivermektinu v komunitních léčebných programech, a neúnavně vedly kampaně za snížení nákladů na léčbu na přijatelnou úroveň. úroveň. Během pokusů o testování účinnosti léku v terénu (zkoušky fáze II začínající v roce 1983) společnost Merck nadále financovala velkou část práce s další finanční podporou od OCP a TDR. Stávající mezinárodní síť TDR naštěstí umožnila společnosti

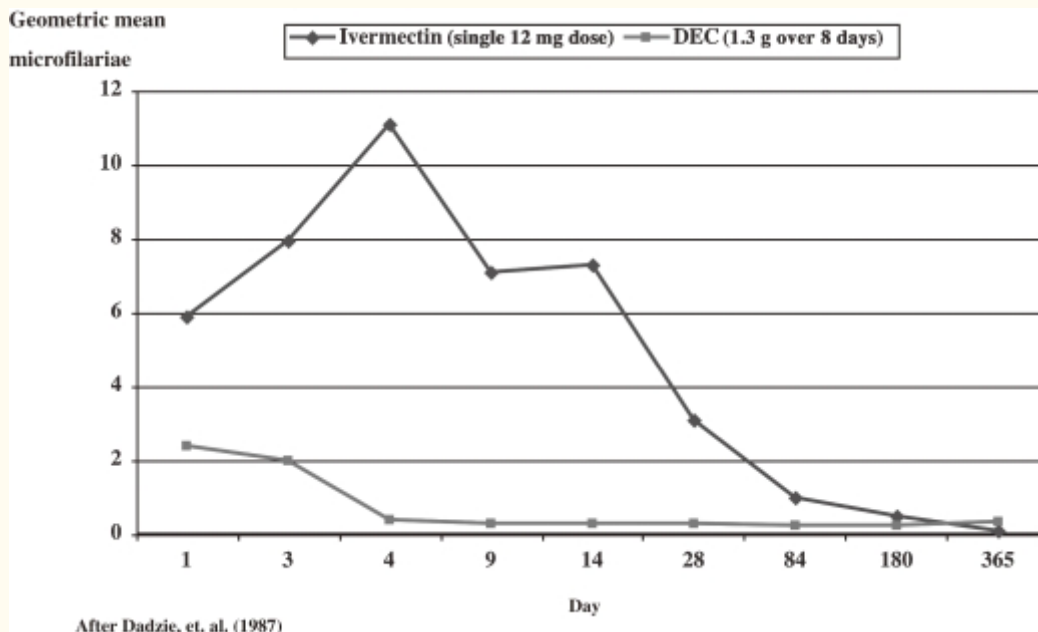
Merck rozvíjet fungující vztahy s výzkumnými pracovníky a institucemi pro provádění aktivit v Africe a Jižní Americe. TDR byla také schopna ovlivnit návrh studijních protokolů,³³⁾ To umožnilo porovnat stupně systémových reakcí pro všechny sloučeniny pomocí společné metriky, což nakonec potvrdilo příslib ivermektinu jako bezpečného a vysoce účinného mikrofilaricidu.

V letech 1987–1989 bylo provedeno třináct studií na komunitní úrovni (fáze IV) s více než 120 000 jednotlivými dávkami ivermektinu. Ze 13 komunitních studií financovala TDR pět v Libérii, Kamerunu, Malawi, Guatemale a Nigérii a celkem utratila 2,35 milionu USD. Během tohoto období TDR vynaložilo 25–35 % svého celkového ročního rozpočtu na veškerou práci na filarióze na ivermektin. OCP financovala osm dalších studií v Ghaně, Mali, Togu, Beninu, Pobřeží slonoviny, Guineji, Burkině Faso a Senegal. Jako společnost soukromého sektoru zůstávají finanční příspěvky společnosti Merck na vývoj ivermektinu pro humánní použití, i když jsou značné, neznámé.

[Jít do:](#)

Výhody ivermektinu pro léčbu onchocerciázy

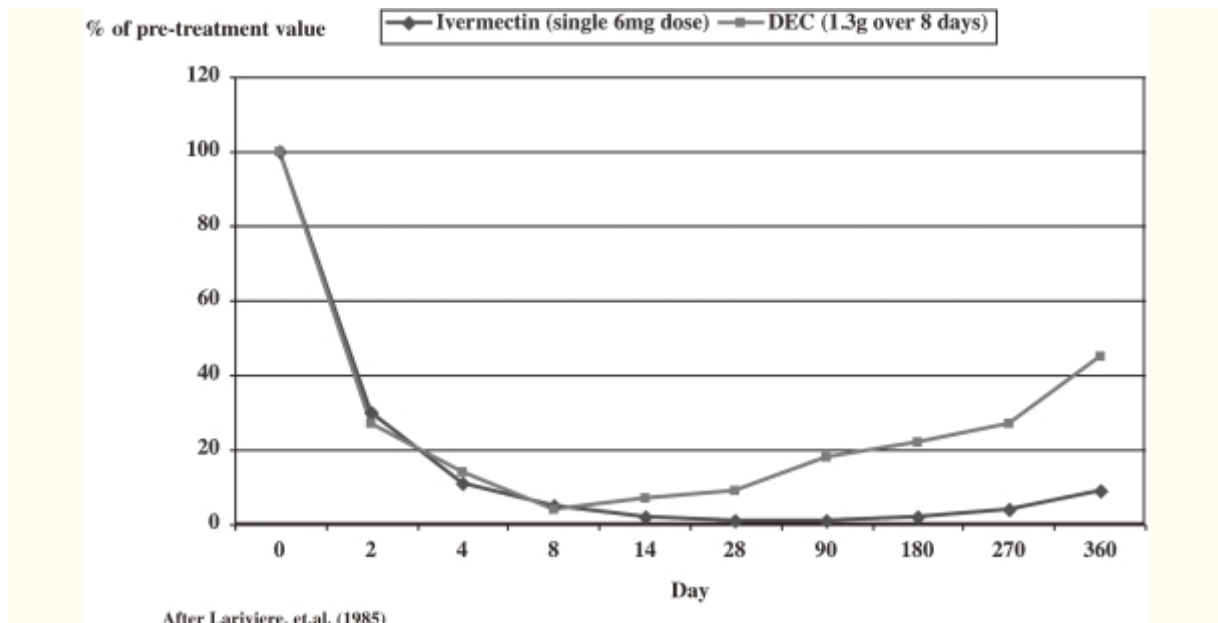
Ukázalo se, že ivermektin je prakticky účelově vytvořený k boji proti onchocerciáze, která má dva hlavní projevy, dermální poškození v důsledku mikrofilárií v kůži a poškození oka způsobené mikrofilárií v oku. Až do příchodu ivermektinu, navzdory jeho nevýhodám, byl DEC lékem volby tradičně používaným k léčbě pacientů s onchocerkální infekcí. DEC působí rychle k odstranění mikrofilárií z přední komory oka a udržuje oko čisté po dobu jednoho roku nebo déle. Rychlost clearance však často způsobuje poškození oka v důsledku přehnané zánětlivé reakce. Naopak se ukázalo, že ivermektin po léčbě mírně zvyšuje mikrofilárie v oku, po čemž následuje postupné snižování, které během šesti měsíců dosahuje téměř nuly, podobně jako DEC (obr.(Obr. 4).⁴). Nejvýznamněji dochází k malému nebo žádnému výslednému poškození oka. Na rozdíl od DEC se má za to, že velká molekulární velikost ivermektinu, makrocyclického laktonu, mu brání v prostupu přes bariéru krev/vodovod, brání mu ve vstupu do přední komory a působí přímo na mikrofilárie.³⁴⁾ Díky tomu je ivermektin ideální léčbou pro pacienty s očním postižením.



[Obrázek 4.](#)

Účinek ivermektinu a diethylkarbamazinu (DEC) na mikrofilárie v přední komoře oka.

Podobně hodnocení dopadu DEC a ivermektinu na dermální mikrofilárie potvrdilo, že obě způsobily téměř úplné vymizení během dvou dnů po léčbě, čímž se během osmi dnů snížila zátěž prakticky na nulu. Ačkoli však obě léčiva dlouhodobě potlačují opětovné objevení se mikrofilárií, je ivermektin lepší, prakticky eliminuje všechny mikrofilárie a udržuje tento stav po dobu přibližně 90 dnů, zatímco účinek DEC odeznívá po více než týdnu (obr. (Obr. 5).⁵). Ivermektin je tedy také ideální léčbou dermálního postižení.³⁵ Kromě toho, že je ivermektin dokonale šitý na míru pro onchocerciázu, stal se „záračným lékem“ i pro jiné nemoci.



[Obrázek 5.](#)

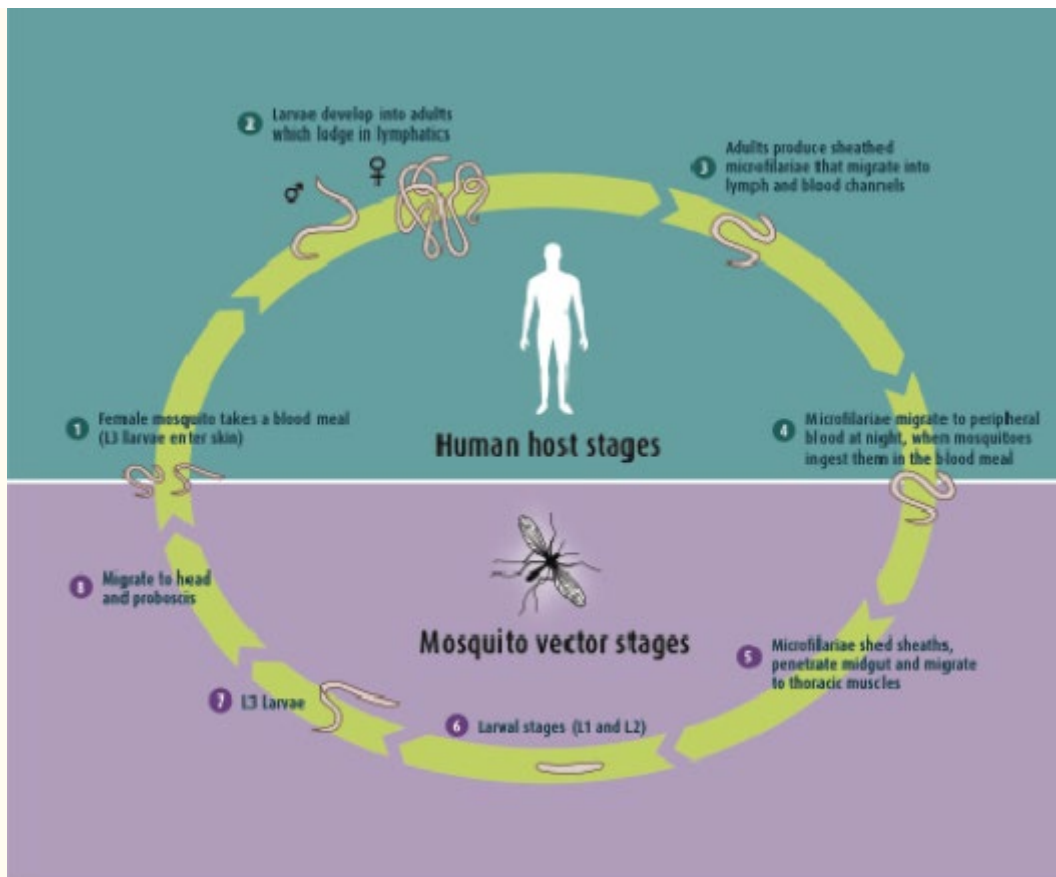
Účinek ivermektinu a diethylkarbamazinu (DEC) na mikrofilárie v kůži.

[Jít do:](#)

Účinnost proti jiným vláknitým onemocněním

Lymfatická filarióza, také známá jako elefantiáza, je další zničující, vysoce oslabující onemocnění, které ohrožuje více než 1 miliardu lidí ve více než 80 zemích. Je nakaženo více než 120 milionů lidí, z nichž 40 milionů je vážně neschopných a znetvořených. Onemocnění je důsledkem infekce vláknitými

červy, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* nebo *B. timori*. Paraziti se přenášejí na člověka kousnutím infikovaným komárem a v lymfatických cévách se vyvinou v dospělého červa, který způsobí vážné poškození a otoky (lymfedém) (obr.(Obr. 6).6). Za hlavní projevy onemocnění jsou zodpovědní dospělí červi, nejviditelnější formy jsou bolestivé, znetvořující otoky nohou a pohlavních orgánů (obr.(Obr. 7).7). Psychologické a sociální stigma spojené s nemocí je obrovské, stejně jako ekonomické ztráty a ztráty produktivity, které způsobuje.



Obrázek 6.
Životní cyklus *Wuchereria bancrofti*.



Obrázek 7.

Ghana: starý muž koinfikovaný onchocerciázou a lymfatickou filariázou. Je slabozraký, na pravé noze má červí uzlík a na levé noze leopardí kůži. Také vykazuje elefantiázu levé nohy a má velkou hydrokélu. Úvěrová linka: WHO/TDR/Crump.

Pokud jde o použití ivermektinu pro lymfatickou filariázu, společnost Merck opět převzala první vedení, přičemž TDR se podílela na organizování, rozšiřování a rozšiřování výzkumu a klinických studií. V polovině 80. let, dlouho předtím, než byl ivermektin schválen pro použití u lidí k léčbě onchocerciázy, společnost Merck také prováděla zkoušky ivermektinu, aby změřila jeho vliv na lymfatickou filariózu a našla optimální léčebné dávky. ³⁶⁾Mezitím TDR prováděla

multicentrické terénní studie v Brazílii, Číně, Haiti, Indii, Indonésii, Malajsii, Papui Nové Guineji, Srí Lance a Tahiti s cílem vyhodnotit ivermektin, existující léčivo pro léčbu, DEC a jejich kombinace. Výsledky ukázaly, že jednodávkový ivermektin a jednodávkový DEC fungovaly stejně dobře jako ostatní. Kombinace, a to i při nízké dávce, se ukázala ještě účinnější, po jednom roce snížila hustotu mikrofilarií o 99 % a po dvou letech o 96 %. ^{20, 37-39)} DEC bylo také zjištěno jako účinné při zabíjení dospělých parazitů.

Navzdory těmto zjištěním zůstal ivermektin několik let neregistrován pro léčbu lymfatické filariázy. Teprve v roce 1998 se francouzské orgány dočkaly registrace. O několik let dříve se také ukázalo, že další lék, albendazol, vyráběný společností SmithKlineBeecham (nyní GlaxoSmithKline – GSK), je účinný při zabíjení nezralých i dospělých červů. Terénní studie skutečně potvrdily, že kombinace albendazolu plus DEC nebo ivermektinu jednou ročně byly 99% účinné při zbavování krve mikrofilarií po dobu nejméně jednoho roku po léčbě. Primárním cílem léčby postižených komunit se tak stala eliminace mikrofilarií z krve infikovaných jedinců tak, aby byl přerušen přenos infekce. To otevřelo vyhlídky na skutečné odstranění nemoci, něco, co bylo eminentně možné díky souhlasu GSK s darováním albendazolu. V roce 1997, po pokroku v diagnostice i léčbě, klasifikovala WHO lymfatickou filariózu jako jednu ze šesti „vymýtitelných“ nebo „potenciálně vykořeněných“ infekčních chorob a požádala členské státy, aby zahájily kroky k odstranění lymfatické filariózy jako problému veřejného zdraví.⁴⁰⁾ Koncem roku 1998, po registraci léku na lymfatickou filariózu, rozšířila společnost Merck svůj program dárcovství ivermektinu na lymfatickou filariózu v oblastech, kde koexistovala s onchocerciózou. Následně v letech 1999/2000 WHO zahájila Globální program k odstranění lymfatické filariózy (GPELF).

Stručně řečeno, vize ivermektinu jako potenciálního léku na lidskou onchocerciázu vycházela z výzkumného týmu společnosti Merck. TDR usnadnilo realizaci této vize prostřednictvím svého počátečního uznání nedostatku účinného nástroje k identifikaci potenciálního anti-*Onchocerca*ficidaridů, její proaktivní zapojení do farmaceutických společností; vytvoření a financování zvířecích modelů a systémů screeningu; a mobilizací a zapojením své mezinárodní sítě výzkumníků

a institucí. Jedinečné postavení TDR jako mezinárodního orgánu s mandátem koordinovat výzkumnou práci a poskytovat finanční prostředky v oblasti tropických nemocí usnadnilo a umožnilo průchod sloučeniny Merck pro použití v terénu v Africe a jinde, což umožnilo předvídatost vědců společnosti Merck a obrovské zdroje věnované společnosti vést k neměřitelným přínosům pro veřejné zdraví.

[Jít do:](#)

Režim akce

Zpočátku se výzkumníci pracující na vývoji ivermektinu domnívali, že blokuje neurotransmitery, působí na GABA-gated Cl⁻ kanály, což vykazuje silné narušení GABA receptorů u bezobratlých a savců. GABA je uznávána jako primární inhibiční neurotransmitter v somatickém nervosvalovém systému hlístic. Následně zjistili, že to byly ve skutečnosti glutamátové Cl⁻ kanály (GluCl⁻), které byly cílem ivermektinu a příbuzných léků. Tento objev otevřel zcela nové spektrum možností, protože tyto kanály, ačkoli hrají zásadní roli u háďátek a hmyzu, nejsou pro obratlovce dostupné. ⁴¹⁻⁴³) Ivermektin, i když paralyzuje tělesnou stěnu a hltanový sval u hlístic, nemá na savce takový dopad, protože nemůže procházet hematoencefalickou bariérou do centrálního nervového systému savců, kde jsou umístěny receptory GABA. Dlouhou dobu se věřilo, že ivermektin je kontraindikován u dětí mladších pěti let nebo u dětí s hmotností nižší než 5 kg, protože panoval strach z neurotoxicity, přičemž lék může být schopen překročit dosud ne zcela vyvinuté krev/mozková bariéra. Objevily se však důkazy, že tomu tak pravděpodobně není. ⁴⁴)

V lidském těle má ivermektin zvláštní a jedinečný účinek, který zůstává nedostatečně pochopen. Imunitní odpověď na filariální infekci je komplexní a zahrnuje systémy typu Th2, které působí proti infekčním L3 larvám a mikrofiláriím, zatímco kombinace Th1 a Th2 drah se podílí na odolnosti proti dospělým červům. Předpokládá se, že samice dospělých červů jsou schopny manipulovat s imunoregulačním prostředím, pravděpodobně *prostřednictvím* hladin interleukinu 10 (IL-10), aby zajistily přežití jejich mikrofilariálních potomků. ⁴⁵) Léčba onchocerkální filariální infekce ivermektinem způsobuje vymizení mikrofilárií z periferních kožních lymfatických cest. Činí tak poměrně

rychle a s dlouhodobým účinkem a zároveň inhibuje dospělé samice červů v uvolňování dalších mikrofilárií. ⁴⁶⁾ Dermální mikrofilariální zátěže se obecně sníží o 78 % během dvou dnů a přibližně o 98 % dva týdny po léčbě. Zůstávají na extrémně nízkých úrovních po dobu asi 12 měsíců, přičemž 70 % samic červů pomalu obnovuje produkci mikrofilárií 3–4 měsíce po léčbě, ale na nevratně omezených 35 % původní produkce. ⁴⁷⁾ Pravidelná léčba následně snižuje výskyt infekce, přerušuje přenos a snižuje nemocnost a invaliditu. Skutečný mechanismus, kterým ivermektin uplatňuje svůj účinek na *onchocercal microfilariae*, však zůstává nejasný. ⁴⁸⁾ Ve vazbě na GUCI - narušuje ivermektin neurotransmisi, která je regulována *prostřednictvím* tyto kanály u nematodů. Ale v kultuře má lék malý přímý účinek na mikrofilárie, když je podáván ve farmakologicky relevantních koncentracích. Nyní se věří, že lék ve skutečnosti narušuje základní rovnováhu hostitel-parazit. Poločas ivermektinu u lidí je 12–36 hodin, zatímco metabolity mohou přetrvávat až tři dny. Vzhledem k tomu, že nejnižší hladiny dermálních mikrofilárií se vyskytují dlouho po tomto časovém rámci, naznačuje to, že ne všechny mikrofilárie postižené ivermektinem jsou usmrceny v prvních několika dnech. To je umocněno zprávami, že mikrofilárie po podání léku migrují do hlubších dermálních vrstev, podkožního tuku, pojivové tkáně a lymfatických uzlin. ⁴⁹⁾ Převládající myšlenkový směr je, že ivermektin ve skutečnosti narušuje schopnost mikrofilárií vyhýbat se lidskému imunitnímu systému, což vede k tomu, že vlastní imunitní odpověď hostitele je schopna překonat nezralé červy a zabít je. ⁵⁰⁾ Nedávno publikovaný výzkum ukázal, že aktivita GUCI - je vyjádřena výhradně ve svalech obklopujících mikrofilariální vylučovací-sekreční (ES) váček, což naznačuje, že jakákoli sloučenina pocházející z ES vezikula je regulována touto aktivitou. Přidání ivermektinu výrazně snižuje množství proteinu (o kterém se předpokládá, že hraje roli v pomoci parazitovi uniknout imunitnímu systému hostitele), který se uvolňuje z ES v mikrofilariích. ⁵¹⁾ Rostoucí množství důkazů podporuje teorii, že rychlá mikrofilariální clearance po léčbě ivermektinem není výsledkem přímého účinku léku, ale *prostřednictvím* potlačení schopnosti parazita vylučovat proteiny, které mu umožňují vyhnout se přirozenému imunitnímu obrannému mechanismu hostitele.

Zvířecí modely přesvědčivě ukázaly, že Th2 reakce vyvolávají ochrannou imunitu jak proti L3 infekčním larvám, tak proti stádiu mikrofilárií, ale že parazité jsou obecně schopni se těmito reakcím vyhnout. To naznačuje, že vývoj účinné vakcíny může být možný, jakmile bude dosaženo komplexnějšího pochopení procesu. ⁵²⁾ Tento přehled může pomoci vysvětlit absenci nebo poměrně pomalý rozvoj lékové rezistence u parazitů u jedinců, z nichž mnozí byli vystaveni více než 20 let pravidelné léčbě ivermektinem.

[Jít do:](#)

Odolnost vůči lékům

Brzy poté, co se jeho používání ve zdraví zvířat rozšířilo, se začala objevovat rezistence na ivermektin, nejprve u malých přežvýkavců, ale výrazněji také u parazitů skotu, zejména *Cooperia* spp. ⁵³⁾ Je dobře známo, že vysoká rezistence vůči ivermektinu se objevuje u volně žijících *Caenorhabditis elegans*. ⁵⁴⁾ Naštěstí, navzdory 30 letům neustálého celosvětového používání, nebyly hlášeny žádné zprávy o rezistenci u psích dirofilárií nebo u koňských parazitů *Strongyloides*. Ještě důležitější je, že navzdory přibližně 22 letům konstantní monoterapie u lidí nebyly žádné přesvědčivé důkazy rezistence u *Onchocerca volvulus* byl dosud nalezen, i když existují náznaky, že se může začít vyvíjet rezistence a že se vybírají rezistentní paraziti. ^{55, 56)}

[Jít do:](#)

Nové obzory

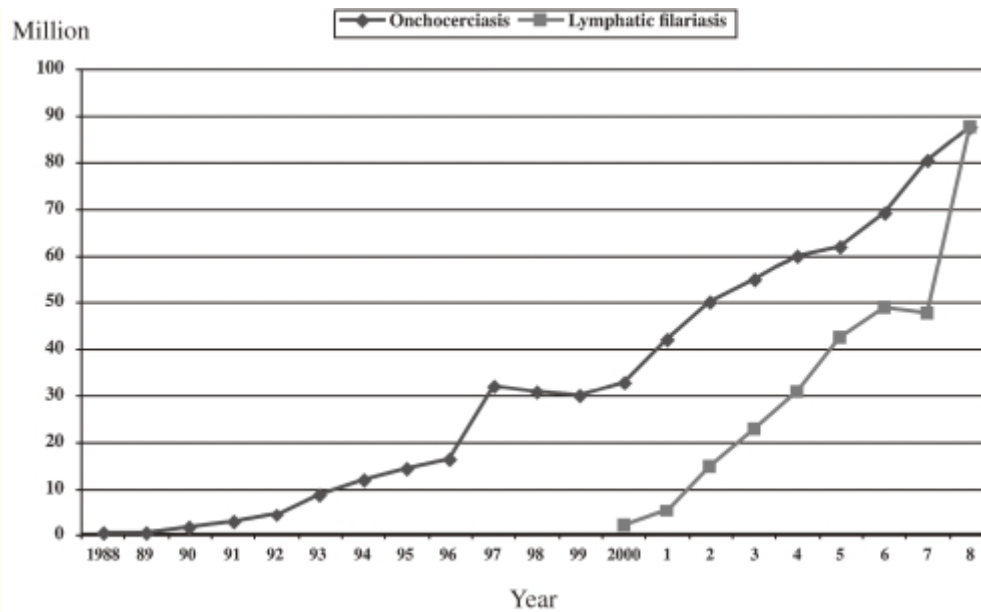
Ivermectin se neustále ukazuje jako překvapivě bezpečný pro lidské použití. Je to skutečně tak bezpečná droga s minimálními vedlejšími účinky, že ji může podávat nelékařský personál a dokonce i negramotní jedinci v odlehlých venkovských komunitách za předpokladu, že prošli základním a vhodným školením. Tato skutečnost přispěla k nepřekonatelnému příznivému dopadu, který má droga na lidské zdraví a blahobyt po celém světě, zejména s ohledem na kampaň v boji proti onchocercióze. ⁵⁷⁾

Dnes se ivermektin celosvětově stále více používá k boji s jinými nemocemi u lidí, jako je strongyloidóza (která infikuje přibližně 35 milionů ročně), svrab (která způsobuje 300 milionů případů ročně), pedikulóza, gnathostomiáza a myiáza – a nové a slibné vlastnosti a použití pro ivermektin a další deriváty avermektinu se stále nacházejí. ⁵⁸⁾ Patří mezi ně aktivita proti další opomíjené tropické nemoci, leishmanióze. ^{59, 60)} Možná ještě větší význam má důkaz, že užívání ivermektinu má přímý i nepřímý příznivý dopad na zlepšení zdraví komunity. Studie dlouhodobé léčby ivermectinem ke kontrole onchocerciázy prokázaly, že užívání léku je navíc spojeno s významným snížením prevalence infekce jakýmkoli hlístovými parazity přenášenými půdou (včetně *Ascaris*, *Trichuris* a měchovce), z nichž většina nebo všechny jsou považovány za hlavní příčiny nemocnosti vyplývající ze špatné výživy a růstu dětí. ⁶¹⁾ Je také známo, že prevalence vši dětské je výrazně snížena u dětí užívajících tablety ivermektinu ⁶²⁾ a že svrab je výrazně snížen v populacích užívajících lék pravidelně. ⁶³⁾ Především se ivermektin osvědčil jako lék volby pro chudé venkovské obyvatelstvo světa. V mnoha znevýhodněných komunitách v tropech jsou střevní červi a parazitární kožní onemocnění extrémně časté a spojené s významnou nemocností. Obvykle koexistují, přičemž mnoho jedinců je infikováno jak ektoparazity, tak endoparazity. ^{64, 65)} Masová léčba polyparazitizovaných populací je považována za nejlepší prostředek kontroly a ivermektin je pro takové zásahy ideálním lékem. Nedávná studie v Brazílii s použitím lokálně vyráběného ivermektinu se zabývala dopadem na vnitřní helminty a parazitární kožní onemocnění. Vědci došli k závěru, že „masová léčba ivermectinem byla účinným a bezpečným prostředkem ke snížení prevalence většiny parazitických onemocnění převládajících v chudé komunitě v severovýchodní Brazílii. Účinky léčby trvaly delší dobu.“ Tato studie také představovala první publikovanou zprávu o lidském lékařském zásahu pomocí ivermektinu, který nebyl vyroben dosud tradičním výrobcem, společností Merck & Co. Inc., patent na lék vypršel v roce 1997. ⁶⁶⁾

Ve skutečnosti obnovený zájem o boj s tropickými nemocemi, včetně zapojení farmaceutického průmyslu, který se v posledních třech desetiletích stále více projevoval a který zachránil životy a zlepšil životní podmínky miliard lidí, zejména chudých a znevýhodněných

témata lze vysledovat až k zavedení ivermektinu pro použití u lidí v roce 1987. Podle nedávné zprávy údaje Mezinárodní federace farmaceutických výrobců a asociací (IFPMA) ukazují, že celosvětový farmaceutický průmysl jen v letech 2000–2007 poskytl více než 9,2 miliardy dolarů na zdravotní zásahy (léky a vybavení), z čehož mělo prospěch 1,75 miliardy lidí na celém světě. ⁶⁷⁾Doposud bezprecedentní darování ivermektinu v roce 1987 lze právem považovat za původ tohoto filantropického výlevu.

Od zahájení programu dárcovství Mectizan darovala společnost Merck více než 2,5 miliardy tablet Mectizan® pro léčbu onchocerciázy, přičemž bylo schváleno více než 700 milionů ošetření. V současné době užívá drogu v Africe, Latinské Americe a Jemenu ročně asi 80–90 milionů lidí prostřednictvím MDA. Dalších 300 milionů ošetření bylo schváleno pro lymfatickou filariázu, přičemž ročně se podá přibližně 90 milionů ošetření (obr. [\(Obr. 8\).8](#)). V současnosti 33 zemí dostává ivermektin pro onchocerciázu a 15 pro lymfatickou filariázu. V důsledku toho byly dosud darovány tablety ivermektinu v hodnotě kolem 4 miliard USD. V roce 2010 se Ekvádor stal druhou zemí v Americe, která zastavila přenos říční slepoty. Očekává se, že přenos onemocnění na západní polokouli bude zastaven do roku 2012 – cíle, kterého bude dosaženo díky dvakrát ročně prováděné MDA s ivermektinem. Lymfatická filarióza je celosvětově eliminována do roku 2020, a pokud vše půjde dobře, onchocercióza může být brzy poté z Afriky odstraněna.



Data sources: Mectizan Donation Program; Merck & Co. Inc.

Postavení 8.

Trend v léčbě ivermektiny schválen (1988–2008).

Od počátků ivermektinu na japonské půdě to byla zatím dlouhá a rušná cesta. Naštěstí, a na rozdíl od postoje pozorovaného u většiny antibiotik, navzdory několika desetiletím monoterapie a občasným suboptimálním odpovědím pozorovaným u některých jedinců, neexistuje žádný nezvratný důkaz, že se u lidských onchocerkálních parazitů vyvíjí rezistence na léky. Není divu, že odborníci na veřejné zdraví po celém světě nyní volají po větším a rozsáhlejší používání ivermektinu, ⁶⁸ označení MDA „záračného léku“ docela jednoduše jako „nevyužívaná strategie veřejného zdraví“. V reakci na to zahájil Kitasato Institute globální spolupráci s cílem prozkoumat všechny vlastnosti a potenciál řady analogů ivermektinu, a to jak jednotlivě, tak v kombinaci, zejména s ohledem na připravenou alternativu, pokud by rezistence na současnou monoterapii ivermektinem někdy ohrozila pokračující kampaně na eliminaci nemocí.

[Jít do:](#)

Potvrzení

Rádi bychom poděkovali Prof. WC Campellovi za jeho cennou, dlouhodobou spolupráci, včetně jeho kritického čtení návrhu tohoto dokumentu a za jeho konstruktivní připomínky.

[Jít do:](#)

Profil

Satoshi Ómura je emeritním profesorem z Kitasato University a zvláštním koordinátorem projektu Drug Discovery Project z Natural Products. Narodil se v roce 1935 a získal titul Ph.D. ve farmaceutických vědách na Tokijské univerzitě v roce 1968 a v chemii na Tokijské vědecké univerzitě v roce 1970. Zastával funkci hostujícího profesora na Wesleyan University v USA, než se vrátil na Kitasato Institute a byl jmenován profesorem Farmaceutické fakulty Sciences, Kitasato University v roce 1975. V letech 1990 až 2008 působil jako prezident Kitasato Institute. Jeho výzkumnými zájmy jsou objevy užitečných sloučenin z mikroorganismů, biosyntéza a hybridní biosyntéza nových makrolidových antibiotik, šlechtění, genetická analýza a mapování *Streptomyces avermectinius*, syntéza nových semisyntetických makrolidů a organická syntéza nových sloučenin. Jeho práce vedla k objevu více než 400 nových chemikálií, z nichž některé se staly předními léky, které zlepšily životy a blahobyt miliard lidí po celém světě. Je držitelem Ceny Japonské akademie (1990), Ceny ACS Nakanishi (2000), Ceny ACS Ernesta Guenthera za chemii přírodních produktů (2005), ICID Hamao Umezawa Memorial Award (2007), Tetrahedron Prize (2010) a mnoha dalších další národní a mezinárodní ocenění. Je členem Německé akademie věd Leopoldina (1992), Národní akademie věd USA (1999), Japonské akademie (2001), Institut de France, Académie des Sciences (2002), Ruské akademie věd (2004) a Čínská akademie inženýrství (2005),



Andy Crump se narodil ve Velké Británii a vystudoval univerzity ve Velké Británii a USA s tituly v biologických vědách a ekologii/etologii. Jeho počáteční biologická výzkumná práce v USA se zaměřila na odolnost vůči chladu a podchlazení u hmyzu, financovaná National Science Foundation jako součást vyšetřování proveditelnosti zmrazení a oživení lidí pro možný let do vesmíru. Následovala výuka a práce na hodnocení dopadů na životní prostředí v USA a několik let

jako výzkumný biolog na Imperial College v Londýně pracoval na projektu podporovaném vládou Spojeného království, který zkoumal chování a biologickou kontrolu much tse-tse. Od té doby cestoval, pozoroval a podával zprávy, žil a pracoval v několika zemích v Evropě, Severní Americe, Africe, Asii a na tichomořských ostrovech.

Během své kariéry věnoval více než 30 let rozvoji odborných znalostí ve všech aspektech komunikace a informačního designu, se zvláštním zájmem o vizuální a kulturní gramotnost. Uskutečnil četné video, foto a novinářské mise v Asii, Africe, Latinské Americe a Oceánii, včetně těch, které podnikl poté, co byl požádán, aby pomohl se zřízením audiovizuálních složek Panos Institute v Londýně (v roce 1988) a TDR Image Library. ve WHO v Ženevě (v roce 1991), posledně jmenovaný se rychle stal předním světovým zdrojem pro statické a pohyblivé obrázky o všech aspektech zanedbaných tropických nemocí. Zkušený autor a producent, jeho práce v oblasti komunikace, zejména v oblasti vědy a zdraví, je rozsáhlá a různorodá. Během svého působení v Panos Institute, více než deset let ve speciálním programu UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Program for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) a pro širokou škálu klientů jeho práce zahrnovala konceptualizaci, výzkum, psaní, skriptování a produkci řada knih, článků, multimediálních produktů a interaktivních balíčků s cílem šířit vědecké informace všem druhům a různým úrovním publika – s využitím široké škály možností šíření, včetně vědeckých časopisů, běžného tisku, referenčních knih, technologických časopisů a audiovizuální média. Zabýval se také fotožurnalistickými prezentacemi, výstavami a různými elektronickými publikačními aktivitami (včetně projektů videa, televize, CD-ROMů a webových stránek). Mezi klienty patřily nevládní organizace, průmysl, akademická obec, několik orgánů OSN, Evropská unie, jeho práce zahrnovala konceptualizaci, výzkum, psaní, skriptování a produkci široké škály knih, článků, multimediálních produktů a interaktivních balíčků s cílem šířit vědecké informace všem druhům a různým úrovním publika – s využitím široké škály možnosti šíření, včetně vědeckých časopisů, běžného tisku, referenčních knih, technologických časopisů a audiovizuálních médií. Zabýval se také fotožurnalistickými prezentacemi, výstavami a různými elektronickými publikačními aktivitami (včetně projektů videa, televize, CD-ROMů a webových stránek). Mezi klienty patřily nevládní organizace, průmysl,

akademická obec, několik orgánů OSN, Evropská unie, jeho práce zahrnovala konceptualizaci, výzkum, psaní, skriptování a produkci široké škály knih, článků, multimediálních produktů a interaktivních balíčků s cílem šířit vědecké informace všem druhům a různým úrovním publika – s využitím široké škály možnosti šíření, včetně vědeckých časopisů, běžného tisku, referenčních knih, technologických časopisů a audiovizuálních médií. Zabýval se také fotožurnalistickými prezentacemi, výstavami a různými elektronickými publikačními aktivitami (včetně projektů videa, televize, CD-ROMů a webových stránek). Mezi klienty patřily nevládní organizace, průmysl, akademická obec, několik orgánů OSN, Evropská unie, s cílem šířit vědecké informace všem druhům a různým úrovním publika – s využitím široké škály možností šíření, včetně vědeckých časopisů, běžného tisku, referenčních knih, technologických časopisů a audiovizuálních médií. Zabýval se také fotožurnalistickými prezentacemi, výstavami a různými elektronickými publikačními aktivitami (včetně projektů videa, televize, CD-ROMů a webových stránek). Mezi klienty patřily nevládní organizace, průmysl, akademická obec, několik orgánů OSN, Evropská unie, s cílem šířit vědecké informace všem druhům a různým úrovním publika – s využitím široké škály možností šíření, včetně vědeckých časopisů, běžného tisku, referenčních knih, technologických časopisů a audiovizuálních médií. Zabýval se také fotožurnalistickými prezentacemi, výstavami a různými elektronickými publikačními aktivitami (včetně projektů videa, televize, CD-ROMů a webových stránek). Mezi klienty patřily nevládní organizace, průmysl, akademická obec, několik orgánů OSN, Evropská unie, a různé elektronické vydavatelské činnosti (včetně projektů videa, televize, CD-ROMů a webových stránek). Mezi klienty patřily nevládní organizace, průmysl, akademická obec, několik orgánů OSN, Evropská unie, a různé elektronické vydavatelské činnosti (včetně projektů videa, televize, CD-ROMů a webových stránek). Mezi klienty patřily nevládní organizace, průmysl, akademická obec, několik orgánů OSN, Evropská unie, *atd* . V roce 2004 se přestěhoval do Tokia a od té doby je zapojen do Kitasato Institute a Kitasato University. V současné době přednáší na Kitasato University, která zavedla vůbec první japonský kurz Science Communication, a také na Keio University, a nadále spolupracuje s mnoha mezinárodními partnery a klienty, včetně

několika agentur OSN, a nadále v tomto procesu vytváří významná mezinárodní partnerství.



[Jít do:](#)

Reference

- 1) Ómura S., Crump A. (2005) Život a doba ivermectinu: Příběh úspěchu . *Nat. Microbiol.* 2 (12), 984–989 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 2) Ómura S. (2008) Ivermectin : 25 let a stále pokračuje . *Int. J. Antimicrob. Zástupci* 31 , 91–98 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 3) Campbell, WC (1992) Geneze antiparazitického léku ivermectin. *In Inventive Minds* (eds. Weber, RJ and Perkins, DN). Oxford University Press, New York, s. 194–214. [[Google Scholar](#)]
- 4) Frost, L., Reich, MR a Fujisaki, T. (2002) Partnerství pro ivermectin: Sociální světy a hraniční objekty. *In Public-Private: Partnerships for Public Health* (ed. Reich, MR). Harvard University Press, Cambridge, Mass., s. 87–114. [[Google Scholar](#)]
- 5) Tavis, LA (1997) Říční slepota: Rozhodnutí společnosti Merck vyvinout a darovat MECTIZAN. *In Moc a odpovědnost: Nadnárodní manažeři a zájmy rozvojových zemí.* University of Notre Dame Press, Indiana, s. 87–113. [[Google Scholar](#)]
- 6) Thylefors B. (2008) Program dárcovství Mectizan . *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 102 (Suppl. 1), 39–44 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 7) Burg RW, Miller BM, Baker EE, Birnbaum J., Currie SA, Hartman R., Kong YL, Monaghan RL, Olson G., Putter I., Tunac JB, Wallick H., Stapley EO, Oiwa R., Ómura S. (1979) Avermektiny, nová rodina silných anthelmintik: produkující organismy a fermentace . *Antimikrobiální. Agenti Chemother.* 15 (3), 361–367 [[bezplatný článek PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 8) Miller TW, Chaiet L., Cole DJ, Cole LJ, Flor JE, Goegleman RT, Gullo VP, Joshua H., Kempf AJ, Krellwitz WR, Monaghan RL, Ormond RE, Wilson KE, Albers-Schönberg G., Putter I. (1979) Avermektiny, nová rodina silných anthelmintik: izolační a

chromatografické vlastnosti . *Antimikrobiální. Agenti Chemother.* 15 (3), 368–371 [[bezplatný článek PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

9) Egerton JR, Ostlind DA, Blair LS, Eary CH, Suhayda D., Cifelli S., Riek RF, Campbell W. (1979) Avermektiny, nová rodina účinných anthelmintik: účinnost složky _{B1A} . *Antimikrobiální. Agenti Chemother.* 15 (3), 372–378 [[bezplatný článek PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

10) Chabala JC, Mrozik H., Tolman RL, Eskola P., Lusi A., Peterson LH, Woods MF, Fisher MH, Campbell WC (1980) Ivermectin, nové širokospektrální antiparazitické činidlo . *J. Med. Chem.* 23 , 1134–1136 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

11) Campbell WC, Fisher MH, Stapley EO, Albers-Schönberg G., Jacob TA (1983) Ivermectin: silné antiparazitické činidlo . *Science* 221 , 823–828 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

12) Burg, RW a Stapley, EO (1989) Izolace a charakterizace produkčního organismu. *In Ivermectin a Abamectin* (ed. Campbell, WC). Springer, New York, s. 24–32. [[Google Scholar](#)]

13) Grisi L., Massard CL, Moya-Borja GE, Pereira JB (2002) Ekonomický dopad hlavních ektoparazitů u skotu v Brazílii . *Veterinární hodina* 21 , 8–10 [[Google Scholar](#)]

14) Ottesen E., Campbell W. (1994) Ivermectin in human medicine . *J. Antimicrob. Chemother.* 34 , 195–203 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

15) Eckholm E. (1989) Dobývání starověké pohromy; říční slepota . *NY Times Mag.* , 20-27 (8. ledna 1989). [[Google Scholar](#)]

16) UNESCO (2005) World Science Report (2005) UNESCO, Paříž, str. 198. [[Google Scholar](#)]

17) WHO (2010) Onchocerciasis (<http://www.who.int/topics/onchocerciasis/en/>).

18) Taylor HR, Pacqué M., Muñoz B., Greene BM (1990) Vliv hromadné léčby onchocerciázy ivermektinem na přenos infekce . *This Week in Science* 250 (5. října), 116–118 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

19) WHO (1995) Onchocerciasis and its control. Zpráva výboru expertů WHO pro kontrolu onchocerciasis Technical Report Series, č. 852 Světová zdravotnická organizace, Ženeva, str. 1--110. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

20) WHO/TDR (1995) Výzkum tropických nemocí: Pokrok 1975–94. WHO, Ženeva, s. 95. [[Google Scholar](#)]

21) Denham, DA a Barrett, J. (1987) Chemoterapie infekcí vláknitými nematody člověka: aspirace a problémy. *In Chemoterapie tropických nemocí: Problém a výzva* (ed. Hooper, M.). John Wiley & Sons. Ltd., s. 45–68. [[Google Scholar](#)]

- 22) Duke BO (1962) Experimentální přenos *Onchocerca volvulus* na šimpanze . *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 56 271 [[Google Scholar](#)]
- 23) Duke BO (1977) Účinky některých léků – pentamidinu, stibokaptátu, Hoechst 33258, F 151, sloučeniny „E“ a Nifurtimoxu – na *Onchocerca volvulus* u šimpanzů . *Tropenmed. Parasitol.* 28 (4), 447–455 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 24) Fujisaki, T. a Reich, M. (1998) Příspěvek TDR k vývoji ivermektinu pro onchocerciázu. TDR, Ženeva (TDR/ER/RD/98,3). [[Google Scholar](#)]
- 25) WHO/TDR (1976) Účast farmaceutického sektoru (TDR/WP/76.30).
- 26) Lucas, AO (2002) Partnerství veřejného a soukromého sektoru: názorné příklady. In *Public-Private Partnerships for Public Health* (ed. Reich M.). Harvard University Press, Cambridge, Mass., s. 19–39. [[Google Scholar](#)]
- 27) Campbell WC (1991) Ivermectin jako antiparazitické činidlo pro použití u lidí . *Annu. Microbiol.* 45 , 445–474 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 28) Sturchio, JL (1992) Rozhodnutí darovat Mectizan: historické pozadí. Merck & Co., Inc. Rahway, New Jersey, USA (nepublikovaný dokument). [[Google Scholar](#)]
- 29) Aziz MA, Diallo S., Diop IM, Larivière M., Porta M. (1982) Účinnost a tolerance ivermektinu u lidské onchocerciázy . *Lancet* 2 , 171–173 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 30) Coulaud JP, Larivière M., Gervais MC, Gaxotte P., Aziz A., Deluol AM, Cenac J. (1983) Léčba lidské onchocerciázy ivermectinem . *Byk. Soc. Pathol. Exot. Filiales* 76 , 681–688 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 31) Telex od Roberta D. Flusse z divize International Public Affairs společnosti Merck & Co. Inc zaslaný řediteli WHO/TDR, Dr. Adetokunbo Lucasovi, dne 20. června 1986.
- 32) Campbell WC (2010) Historie avermektinu a ivermektinu, s poznámkami k historii dalších makrocyclických laktonových antiparazitik. In *Chemoterapie parazitárních onemocnění: makrocyclické laktony* . *Curr. Pharm. Biotechnol.* 11 (v tisku) [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 33) Awadzi K. (1980) Chemoterapie onchocerciázy II: Kvantifikace klinické reakce na mikrofilaricidy . *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 74 (2), 189–197 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 34) Dadzie KY, Bird AC, Awadzi K., Schulz-Key H., Gilles HM, Aziz MA (1987) Oční nálezy ve dvojité zaslepené studii ivermektinu versus diethylkarbamazin versus placebo při léčbě onchocerciázy . *Br. J. Ophthalmol.* 71 , 78–85 [[bezplatný článek PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 35) Larivière M., Aziz M., Weimann D., Ginoux J., Gaxotte P., Vingtain P., Beauvais B., Derouin F., Schultz-Key H., Basset D., Sarfati C. (1985) Dvojité zaslepená studie

ivermektinu a diethylkarbamazinu u pacientů s africkou onchocerciázou s očním postižením . *Lancet* 326 , 174–177 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

36) Diallo S., Aziz MA, Ndir O., Badiane S., Bah IB, Gaye O. (1987) Studie rozmezí dávek ivermektinu při léčbě filariózy způsobené *Wuchereria bancrofti* . *Lancet* (320), 1030. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

37) Kumaraswami V., Ottesen EA, Vijayasekran V. (1988) Ivermectin pro léčbu filariózy *Wuchereria bancrofti* : účinnost a nežádoucí reakce . *JAMA* 259 , 3150–3153 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

38) Ottesen EA, Kumaraswami V., Vijayasekran V. (1990) Kontrolovaná studie s ivermectinem a diethylkarbamazinem u lymfatické filariózy . *N. Engl. J. Med.* 322 , 1113–1117 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

39) Richards FO, Jr., Eberhard ML, Bryan RT, Mcneeley DF, Lammie PJ, Mcneeley MB, Bernard Y., Hightower AW, Spencer HC (1991) Srovnání vysoké dávky ivermektinu a diethylkarbamazinu pro aktivitu proti bancroftovské filarióze . *Dopoledne. J. Trop. Med. Hyg.* 44 , 3–10 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

40) WHO (1997) Rezoluce Světového zdravotnického shromáždění WHA 50.29 (http://www.who.int/lymphatic_filariasis/resources/WHA_50%2029.pdf).

41) Turner, M. a Schaeffer, JM (1989) Způsob působení ivermektinu. In *Ivermectin and Avermectin* (ed. Campbell, W.). Springer-verlag, New York, s. 73–88. [[Google Scholar](#)]

42) Campbell WC (1985) Ivermectin: aktualizace . *Parasitol. Dnes* 1 , 10–16 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

43) Omura, S. (2002) Způsob účinku avermektinu. V makrolidová antibiotika; Chemie, biologie a praxe (2. vydání) (ed. Omura, S.). Academic Press, San Diego, s. 571–575. [[Google Scholar](#)]

44) del Mar Saez-De-Ocariz M., McKinster CD, Orozco-Covarrubias L., Tamayo-Sánchez L., Ruiz-Maldonado R. (2002) Léčba 18 dětí se svrabem nebo kožní larvou migrans pomocí ivermektinu . *klin. Exp. Dermatol.* 27 , 264–267 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

45) Maizels RM, Lawrence RA (1991) Imunologická tolerance: klíčový rys lidské filariózy? *Parasitol. Dnes* 7 , 271–276 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

46) Taylor HR, Greene BM (1989) Status ivermektinu v léčbě lidské onchocerciázy . *Dopoledne. J. Trop. Med. Hyg.* 41 , 460–466 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

47) Plaisier AP, Alley ES, Boatin BA, Van Oortmarsen GJ, Remme H., De Vlas SJ, Bonneux L., Habbema JD (1995) Nevratné účinky ivermektinu na dospělé parazity u pacientů s onchocerciázou v programu Onchocerciasis Control Program in West Africa . *J. Infect. Dis.* 172 , 204–210 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 48) Basáñez M.-G., Pion SD, Boakes E., Filipe JA, Churcher TS, Boussinesq M. (2008) Vliv jednodávkového ivermektinu na *Onchocerca volvulus* : systematický přehled a metaanalýza . *Lancet Infect. Dis.* 8 (5), 310–322 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 49) Duke BO, Soula G., Zea-Flores G., Bratthauer GL, Doumbo O. (1991) Migrace a smrt kožního *Onchocerca volvulus* microfilariae po léčbě ivermektinem . *Trop. Med. Parasitol.* 42 , 25–30 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 50) Mackenzie CD, Geary TG, Gerlach JA (2003) Možné patogenní dráhy v nežádoucích klinických příhodách pozorovaných po podání ivermektinu u pacientů s onchocerciózou . *Filaria J.* 2 (Suppl. 1), S5. [[bezplatný článek PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 51) Moreno Y., Nabhan JF, Solomon J., MacKenzie CD, Geary TG (2010) Ivermektin narušuje funkci vylučovacího-sekrečního aparátu u mikrofilárií *Brugia malayi* . *Proč. Natl. Akad. Sci. USA* 107 (46), 20120–20125 (doi:10.1073/pnas.1011983107). [[bezplatný článek PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 52) Allen JE, Adjei O., Bain O., Hoerauf A., Hoffmann WH, Makepeace BL, Schulz-Key H., Tanya VN, Trees AJ, Wanji S., Taylor DW (2008) Z myší, skotu a lidí : Imunologie a léčba říční slepoty . *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2 (4), e217 (doi:10.1371.pntd.0000217). [[bezplatný článek PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 53) Kaplan RM (2004) Odolnost vůči léčivům u háďátek veterinárního významu: zpráva o stavu . *Trendy Parasitol.* 20 , 477–481 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 54) Dent JA (2000) Genetika rezistence na ivermektin u *Caenorhabditis elegans* . *Proč. Natl. Akad. Sci. USA* 97 , 2674–2679 [[bezplatný článek PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 55) Wolstenholme AJ (2004) Odolnost vůči léčivům u veterinárních helmintů . *Trendy Parasitol.* 20 , 469–476 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 56) Lustigman S., McCarter JP (2007) Ivermektinová rezistence u *Onchocerca volvulus* : Ke genetickému základu . *PLoS Negl. Trop. Dis.* 1 (1), e76 (doi:10.1371/journal.pntd.0000076). [[bezplatný článek PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 57) Ómura, S. a Crump, A. (2009) Komunitně řízená intervence: replikace japonských úspěchů v oblasti zdraví v Africe? *In Inovace pro zdraví všech. Aktualizace globálního fóra o výzkumu zdraví* (6), Globální fórum pro výzkum zdraví, Ženeva, s. 87–90. [[Google Scholar](#)]
- 58) Geary TG (2005) Ivermektin po 20 letech: zrání zázračného léku . *Trendy Parasitol.* 21 (11), 530–532 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 59) dos Santos AR, Falcão CA, Muzitano MF, Kaiser ČR, Rossi-Bergmann B., Férézou JP (2009) Leishmanicidní sloučeniny odvozené od ivermectinu . *Bioorg. Med. chem.* 17 (2), 496–502 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 60) Pitterna T., Cassayre J., Hüter OF, Jung PM, Maienfisch P., Kessabi FM, Quaranta L., Tobler H. (2009) New ventures in the chemistry of avermectins . *Bioorg. Med. Chem.* 17 (12), 4085–4095 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 61) Moncayo AL, Vaca M., Amorim L., Rodriguez A., Erazo S., Oviedo G., Quinzo I., Padilla M., Chico M., Lovato R., Gomez E., Barreto LB, Cooper PJ (2008) Vliv dlouhodobé léčby ivermektinem na prevalenci a intenzitu hlístových infekcí přenášených půdou . *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2 (9), e293 (doi:10.1371/journal.pntd.000293). [[bezplatný článek PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 62) Dunne CL, Malone CJ, Whitworth JA (1991) Terénní studie účinků ivermektinu na ektoparazity člověka . *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 85 , 550–551 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 63) Bockarie MJ, Alexander ND, Kazura JW, Bockarie F., Griffin L., Alpers MP (2000) Léčba ivermektinem snižuje vysokou prevalenci svrabu ve vesnici v Papui-Nové Guineji . *Acta Trop.* 75 , 127–130 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 64) Albonico M., Crompton DW, Savioli L. (1999) Kontrolní strategie pro infekce lidskými střevními nematody . *Adv. Parasitol.* 42 , 277–341 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 65) Heukelbach J. (2004) Ektoparaziti — podceňovaná říše . *Lancet* 363 , 889–891 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 66) Heukelbach J., Winter B., Wilcke T., Muehlen M., Albrecht S., de Oliveira FA, Kerr-Pontes LR, Liesenfeld O., Feldmeier H. (2004) Selektivní masová léčba ivermectinem ke kontrole střevních helmintiáz a parazitární kožní onemocnění u vážně postižené populace . *Býk. Světový zdravotnický orgán.* 82 (8), 559–636 [[bezplatný článek PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 67) Úvodník (2010) *Nat. Microbiol.* 8 , 244 (doi:10.1038/nrmicro2345). [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 68) Speare R., Durrheim D. (2004) Masová léčba ivermectinem: nedostatečně využívaná strategie veřejného zdraví . *Býk. Světový zdravotnický orgán.* 82 (8), 559–636 [[bezplatný článek PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]