

Флураланер как средство контроля блошиной инвазии у собак: рандомизированное, слепое, контролируемое исследование в естественных условиях, проведенное в США

Cheyney Meadows*, Frank Guerino and Fangshi Sun

* Адрес для переписки: cheyney.meadows@merck.com

Источник: Parasites & Vectors, 2014, 7, 375.

Merck Animal Health, Summit, NJ, USA

Резюме

Предпосылки. Новый изоксазолиновый препарат флураланер активен против блох на протяжении 12 недель и против клещей на протяжении 12 недель, как заявлено в инструкции.

Методы. Это слепое многоцентровое исследование на собаках, принадлежащих владельцам, было проведено для оценки эффективности контроля блошиной инвазии путем однократной дачи препарата флураланер внутрь (25–56 мг/кг) в сравнении с контрольной группой, которой трижды давали внутрь спиносад (30–60 мг /кг) с 4-недельным интервалом в сочетании с ошейником с амитразом (9 %). Дома, где содержались животные, рандомизировали (в соотношении 3: 1) в группу флураланера (224 собаки, 118 домов) или в контрольную группу (70 собак, 29 домов). Из животных, содержащихся в одном доме, произвольно выбирали одну собаку не менее чем с 10 живыми блохами на момент осмотра для подсчета блох на всей поверхности тела раз в 4 недели до 12 недели; за всеми собаками наблюдали для оценки безопасности в течение 12 недель. Собаки, получавшие флураланер, получили две дополнительные дозы на 12 и 24 неделе для дальнейшей оценки безопасности и вкусовой привлекательности вплоть до 26 недели.

Результаты. Геометрическое среднее снижение количества блох по сравнению с исходным в группе, получавшей флураланер, через 4, 8 и 12 недель составило 99,7, 99,8 и 99,8 % соответственно, а в контрольной группе, получавшей спиносад, — 44,7, 88,2 и 84,4 %; различия через 4 ($p < 0,0001$) и 12 ($p = 0,0370$) недель были статистически значимыми. В обеих группах было отмечено облегчение симптомов блошиного аллергического дерматита (БАД) по оценке ветеринарными врачами. Самым распространенным нежелательным явлением была рвота, наблюдавшаяся у 7,1 % собак в группе флураланера и 14,3 % собак в контрольной группе. О серьезных нежелательных явлениях, связанных с лечением, не сообщалось.

Выводы. Однократная дача собакам жевательной таблетки флураланера, привлекательной на вкус, обеспечивает безопасный и эффективный контроль блошиной инвазии на протяжении 12 недель, по меньшей мере эквивалентный достигаемому тремя дозами таблеток спиносада. Эффективный контроль блошиной инвазии сопровождался значительным облегчением связанных симптомов БАД.

Ключевые слова: флураланер, блохи, спиносад, эффективность, безопасность, исследование в естественных условиях.

Получено: 15 мая 2014 г. **Принято:** 4 августа 2014 г. **Опубликовано:** 16 августа 2014 г.

Предпосылки

Последние три десятилетия ознаменовались значительными достижениями в лечении и контроле заражения собак эктопаразитами. В 1900-х гг. появились пестициды для местного применения, такие как имидаклоприд и фипронил, представляющие собой удобный способ контроля блошиной инвазии, действующий в течение месяца, при этом фипронил также активен против нес-

кольких видов клещей [1]. Такие местные обработки стали плановой профилактической процедурой в ветеринарии. Эти средства, а также другие, появившиеся позднее в форме одного компонента или сочетания компонентов, уменьшают или устраняют существующую блошиную инвазию, а также убивают большинство блох при повторной инвазии прежде, чем произойдет откладка яиц. Таким образом, это зна-

чительно уменьшает необходимость в дополнительной химической обработке окружающих предметов [2]. Однако эти местные средства против эктопаразитов имеют ограничения, включая необходимость в тщательном нанесении, что иногда представляет сложности для владельцев, возможное снижение эффективности из-за вымывания средства при мытье или плавании, а также беспокойство владельцев по по-

Таблица 1. Демографические характеристики собак, зачисленных в исследование, и распределение по количеству собак в каждом доме			
Характеристики	Распределение	Флураланер, n = 224	Спиносад + амитраз, n = 70
Возраст (лет)	Среднее (СО) Диапазон	5,1 (3,7) 0,2–15,0	5,3 (3,7) 0,3–13,6
Вес (фунтов)	Среднее (СО) Диапазон	37,3 (29,16) 4,4–152,0	38,7 (26,25) 4,6–83,6
Пол	Суки, некастрированные	33 (14,7 %)	14 (20,0 %)
	Суки, кастрированные	82 (36,6 %)	24 (34,3 %)
	Кобели, некастрированные	53 (23,7 %)	9 (12,9 %)
	Кобели, кастрированные	56 (25,0 %)	23 (32,9 %)
Распределение количества собак в домах			
	1	56/118 (47,5 %)	19/39 (48,7 %)
	2	32/118 (27,1 %)	12/39 (30,8 %)
	3	21/118 (17,8 %)	6/39 (15,4 %)
	4	4/118 (3,4 %)	1/39 (2,6 %)
	5	5/118 (4,2 %)	1/39 (2,6 %)

воду воздействия препаратов на членов семьи [3]. В 2007 г. на рынок был выпущен препарат для дачи внутрь (спиносад, Комфор-тис, Elanco) в качестве альтернативного средства уничтожения блох на протяжении месяца после применения [4]. Хотя внутренняя форма спиносада решила многие проблемы, связанные с местными средствами, она не обладала активностью против клещей, кроме того, владельцу приходилось давать животному таблетки ежемесячно.

Флураланер — новый изоксазолиновый инсектицид/акарицид, представляющий собой последнее достижение в области контроля заражения эктопаразитами у собак и обеспечивающий контроль инвазии блохами на протяжении 12 недель и клещами до 12 недель после однократной дачи внутрь. Многоцентровое исследование в естественных условиях, проведенное в Европе, показало, что этот препарат эффективнее фипронила, вводимого трехкратно, для контроля блошиной инвазии, а также эффективен против клещей [5].

Бравекто (ароматизированная жевательная таблетка с содержанием флураланера 13,64 массовых %, Merck Animal Health) — внутренняя форма флураланера и первый препарат, одобренный Управлением по контролю продуктов питания и лекарств США (FDA) (NADA 141–426), обеспечивающий защиту от блох на протяжении 12 недель, а также от 4 распространенных в США родов клещей (*Amblyomma*, *Ixodes*, *Dermacentor* и *Rhipicephalus*) в

минимальной дозе 25 мг/кг. После дачи внутрь с кормом или отдельно флураланер быстро всасывается и проявляет 100 % эффективность против блох и клещей (*Ixodes ricinus*) в течение суток после введения [6, 7]. В последующем в крови сохраняется устойчивая концентрация препарата, гарантирующая эффективность против блох и клещей более 95 % до 12 недель [6, 7]. Безопасность была доказана многократной дачей препарата щенкам в дозе до 280 мг/кг (в 5 раз превышающей рекомендованную дозу) с интервалом 8 недель начиная с 8-недельного возраста, а также колли, чувствительным к ивермектину, в дозах, втрое превышающих одобренную [8, 9].

Настоящее исследование в естественных условиях было проведено в США для подтверждения эффективности однократной дозы флураланера в форме ароматизированной жевательной таблетки на протяжении 12 недель (84 дней) для устранения и контроля блошиной инвазии. Эти результаты сравнивали с результатами, полученными в контрольной группе, где применялся спиносад и ошейник с амитразом. Признаки блошиного аллергического дерматита (БАД) не были критерием включения, однако дополнительные цели включали оценку облегчения симптомов БАД по сравнению с исходными в подгруппе собак, имевших симптомы БАД. Кроме того, оценивалась безопасность и эффективность таблеток флураланера в течение 26 недель (182 дней) на со-

баках, получивших 2 дополнительные дозы с интервалом 12 недель. Кроме того, оценивали контроль клещевой инвазии на основании наблюдения.

Методы

Это исследование с активным контролем, слепое для исследователя, было предпринято для оценки эффективности контроля блошиной инвазии с помощью таблеток флураланера, которые владельцы давали своим собакам, зараженным блохами, самостоятельно. Для сравнения использовали контрольную группу, получившую три последовательные дозы спиносада внутрь с интервалом 4 недели в сочетании с ошейником с амитразом. Протокол исследования соответствовал требованиям надлежащей клинической практики (VICH GL9), международным руководящим принципам биомедицинских исследований на животных, а также был рассмотрен и одобрен комиссией по этике. Перед началом любых действий по отбору в исследование у владельца каждой собаки было получено информированное согласие. Исследование проводилось с августа 2011 г. по июнь 2012 г. на базе 18 ветеринарных клиник в 9 штатах — в Алабаме, Флориде, Канзасе, Луизиане, Мэн, Миссури, Северной Калифорнии, Пенсильвании и Техасе. Исследование в каждой клинике проводил работающий там ветеринарный врач, который был ответственен за соблюдение протокола, контроль взаимодействия с владельцами, осмотр животных, в том числе оценку блошиного аллергического дерматита (БАД) и контроль подсчета блох. Для сохранения надлежащей маскировки информации в соответствии с планом слепого исследования средство для борьбы с блохами, назначенное каждой собаке, распределялось клиническим персоналом, которому была известна схема рандомизации и который не участвовал в сборе данных о количестве блох, клиническом осмотре или оценке БАД. Этот персонал также был ответственен за любые дополнительные меры, необходимые для сохранения маскировки инфор-

мации, такие как снятие ошейника с амитразом с собак из контрольной группы перед их осмотром персоналом, не знавшим схемы рандомизации. После завершения такого осмотра владельцы или сотрудники, знавшие схему рандомизации, снова надевали ошейники на животных.

Зачисление и участие

Для исследования разрешалось брать собак, содержащихся в семьях, имеющих до 5 собак в возрасте не менее 12 недель, весом не менее 4,4 фунтов и с хорошим общим состоянием. Тем не менее допускалось зачисление собак с хроническими заболеваниями (например, эндокринными, сердечно-сосудистыми заболеваниями, судорогами), если их заболевание было стабилизировано до зачисления в исследование. Породных или половых ограничений не было, однако если в доме были щенные или лактирующие суки, участие таких собак в исследовании не допускалось. Также не допускались собаки, контактировавшие с другими свободно гуляющими животными (кроме собак), например кошками. Подобным образом исключались собаки, содержащиеся в одном доме с собакой, не соответствующей критериям включения.

Подсчет блох на всей поверхности тела длительностью не менее 15 минут у всех собак проводил опытный сотрудник, которому не была известна схема рандомизации. Критерием включения было наличие в доме хотя бы одной собаки с по меньшей мере 10 живыми блохами при осмотре на момент набора животных в исследование.

Ветеринарный врач, которому была неизвестна схема рандомизации, отдельно оценивал следующие симптомы БАД (отсутствует, легкий, умеренный или тяжелый): покраснение [10, 11], алопеция [11], папулы [10, 11], шелушение [10], корки [10] и экскориация [11]. При наличии каждого симптома (в легкой, умеренной или тяжелой форме) ветеринарный врач, не знавший схему рандомизации, далее оценивал его анатомическое расположе-

ние и то, характерен ли симптом для БАД. В протоколе не было определения БАД, и ветеринары руководствовались своим опытом и знаниями, чтобы установить, были ли симптомы характерны для БАД. Признаки БАД не были критерием включения или рандомизации.

Ограничения для включения, связанные с применением препаратов для борьбы с блохами в прошлом, основывались на информации о препарате. Для препаратов, применявшихся согласно инструкции раз в месяц, был установлен период вымывания не менее 30 дней, для препаратов, применявшихся раз в 2 недели, — не менее 14 дней, и для препаратов, применявшихся раз в неделю, — 7 дней. Лечение, которое могло повлиять на оцениваемые симптомы БАД (например, стероидами, антигистаминными препаратами, кремы, мази, ванны и т. п.), допускалось, но данные о симптомах БАД, собранные у такой собаки, исключались из итогов и анализа данных о БАД.

Сопутствующее лечение блошиной и/или клещевой инвазии не разрешалось на всем протяжении исследования. Уход за шерстью, мытье, плавание и другая водная активность разрешалась, хотя владельцев собак просили временно снимать ошейник с амитразом перед купанием. Во избежание искажения результатов подсчета блох владельцы просили воздержаться от ухода за шерстью и мытья животных в течение 72 часов перед запланированным по протоколу подсчетом.

Для оценки вкусовой привлекательности таблеток флураланера владельцев просили сначала предложить собаке таблетку саму по себе, например, в руке или в миске. Владелец отмечал, съела ли собака таблетку в течение 1 минуты или 1–5 минут. Если нет, владелец мог принять альтернативные меры, чтобы заставить собаку добровольно проглотить таблетку, например спрятать таблетку(-и) в корме или лакомстве. Если такой способ не срабатывал, владелец мог дать таблетку принудительно или обратиться к исследователю. Вкусовую прив-

лекательность таблеток спиносада не оценивали.

Владельцев просили следить за собаками в течение часа после дачи таблетки, чтобы отметить любые возможные признаки рвоты, кашля, рвотных движений, отрыжки, слюнотечения, избыточного слюноотделения и другие нежелательные симптомы. Кроме того, владельцев просили связаться с клиникой, выдавшей препарат, и получить новую дозу в случае, если у собаки произошла рвота или регургитация в течение часа после дачи таблетки.

Рандомизация и лечение

В каждой клинике, на базе которой проводилось исследование, животных распределяли в группы лечения в соответствии с полноблочным планом рандомизации со временем зачисления в исследование в качестве фактора блокировки. В пределах блоков собак случайным образом распределяли в группу флураланера или контрольную группу, получавшую спиносад + амитраз, в соотношении 3:1. Поскольку признаки блошиной инвазии были критерием включения, а также в связи с наличием множества одобренных средств для борьбы с блохами, мы решили не использовать группу отрицательного контроля. Имеющийся в продаже спиносад был выбран в качестве положительного контроля, так как на момент исследования это был единственный препарат для приема внутрь, одобренный FDA, обеспечивающий уничтожение блох и сохранявший противоблошиную активность в течение месяца. В инструкции к этому препарату не говорится об активности против клещей, и он не является препаратом для борьбы с клещами, зарегистрированным FDA. Так как в некоторых регионах, где производился набор животных, требовались меры против клещей, мы использовали ошейники с амитразом в связи с их доказанной эффективностью против клещей и отсутствием воздействия на блох.

В каждой клинике использовалась своя уникальная таблица рандомизации для распределе-

ния животных в группы лечения; все собаки, живущие в одном доме, получали одинаковое лечение. Таблицы рандомизации также включали схему произвольного выбора основной собаки в доме, на которой было обнаружено 10 и более живых блох на момент зачисления. Основную собаку лечили так же, как и остальных, однако использовали подсчет блох во время 2, 3 и 4 визита с целью оценки эффективности препарата.

Флураланер давали в дозе 25–56 мг/кг. Владельцев просили давать таблетки во время кормления, непосредственно перед тем, как предложить собаке корм. Дополнительные дозы таблеток флураланера давали на 12 и 24 неделе в соответствии с массой тела каждой собаки, определенной во время визитов. Собакам контрольной группы надевали ошейник против клещей с 9 % амитразом и давали таблетки спиносада в дозе 30–60 мг/кг массы тела согласно инструкции. Таблетки спиносада также выдавали на 4 и 8 неделе в соответствии с массой тела, определенной на 4 и 8 неделе. День дачи первой дозы назначенного лечения любой из собак в доме в день первого визита или вскоре после него считали нулевым днем исследования.

Обоснование размера выборки

Вычисление размера выборки основывалось на значительном снижении числа блох по сравнению с исходным через каждый период времени. Вычисление статистической мощности на основании данных предыдущих контролируемых исследований, продемонстрировавших эффективность флураланера против блох, показало, что для демонстрации статистически значимого ($p < 0,05$) снижения числа блох по сравнению с исходным достаточно набрать собак из 10 семей. Для более широкого регионального охвата было запланировано зачислить собак из 100 семей для назначения флураланера и из 33 семей для назначения контрольного лечения (спиносад + амит-

раз). Соотношение 3:1 обеспечивало достаточное количество животных в контрольной группе для сравнения при максимальном повышении эффективности наблюдения за безопасностью в группе флураланера.

Оценка эффективности

Все собаки в исследовании возвращались в клинику для контрольного осмотра раз в 4 недели с 0 по 84 дни, в интервале ± 2 дня на 4 неделе и ± 3 дня при последующих визитах. Персонал всех клиник был обучен процедурам оценки в целях исследования.

С целью маскировки информации для любого персонала, производившего оценку, людям, которым была известна схема рандомизации (владельцы собак или другие сотрудники клиники), снимали противоклещевой ошейник с контрольных собак перед подсчетом блох, оценкой симптомов БАД или клиническим осмотром. Персоналу, которому была известна схема рандомизации, не разрешалось проводить оценку в целях исследования (подсчет блох, оценка БАД, клинический осмотр), для которой требовался слепой метод. Для подсчета блох на всей поверхности тела собак расчесывали специальной гребенкой в течение по меньшей мере 15 минут. Если блохи обнаруживались в последнюю минуту процедуры, ее продолжали еще 5 минут до тех пор, пока блохи не переставали обнаруживаться. Подсчитывали всех живых блох. Персонал клиник также был обучен поиску блох вручную путем осмотра всего тела в течение 5 минут. Во время исследования все присосавшиеся клещи, снятые во время визитов в клинику или самостоятельно владельцами, помещались в герметично закрывающиеся флаконы со спиртом для последующей идентификации опытным специалистом. Собранные данные о клещах были простыми наблюдениями, и ни один из исследуемых препаратов не оценивали на эффективность против клещей. Блох и клещей подсчитывали на основных собаках при всех визитах (недели 0, 4, 8 и 12). На остальных собаках

такую оценку проводили только во время первого визита при зачислении.

Основной критерий эффективности основывался на количестве живых блох у основных собак в качестве экспериментальной единицы на 4, 8 и 12 неделе (дни 28, 56 и 84) по сравнению с исходным количеством. При оценке других переменных (безопасности / нежелательных явлений, оценки симптомов БАД, подсчета и идентификации клещей, вкусовой привлекательности жевательных ароматизированных таблеток флураланера) экспериментальной единицей считалась каждая собака.

Геометрические средние количества живых блох на основных собаках вычисляли отдельно в группе флураланера и контрольной группе через каждый период времени (дни 28, 56 и 84). Процентное снижение в каждой временной точке вычисляли по уравнению

$$\text{Процентная эффективность} = (1 - D_x / D_0) \times 100,$$

где D_0 — геометрическое среднее в исходный момент, а D_x — геометрическое среднее в день x ($x = 28, 56$ или 84).

Геометрические средние результатов подсчета блох преобразовывали перед анализом с помощью уравнения $Y = \log_e(x + 1)$. Данные после логарифмического преобразования анализировали с помощью смешанной линейной модели с повторными измерениями, включая лечение, визит и лечение + визит в качестве фиксированных эффектов и клинику в качестве случайного эффекта, с основными собаками в доме в качестве субъектов для повторных измерений. Для сравнения использовали модель средних значений, полученных методом наименьших квадратов, а затем применялось обратное преобразование для получения геометрических средних количества блох. Для определения степеней свободы знаменателя для проверки гипотезы использовали поправку Кенварда-Роджерса.

В каждой группе лечения сравнивали количество блох до лече-

ния и на 28, 56 и 84 день, а также сравнивали результат подсчета между группами на 28, 56 и 84 дни. Для каждого сравнения использовали двусторонний критерий при уровне значимости $\alpha = 0,05$. Статистический анализ проводили с помощью программного пакета SAS (SAS Institute Inc., Кэри, Северная Каролина, США, версия 9.3).

Лечение считали эффективным через каждый временной период, если среднее число живых блох снижалось на 90 % или более по сравнению с днем 0 и среднее количество на 28, 56 и 84 дни статистически отличалось от количества в день 0 ($p < 0,05$) и было меньше, чем в день 0. Сравнивали процент основных собак, свободных от блох (т. е. с количеством блох = 0) на 28, 56 и 84 дни (недели 4, 8 и 12) в группах, получавших флураланер и спиносад + амитраз, с помощью двустороннего критерия с уровнем значимости $\alpha = 0,05$. Для оценки различий в процентных соотношениях между группами лечения был использован непараметрический асимптотический подход. Для подведения итогов и анализа использовали программу StatXact v9. Все зачисленные в исследование и получившие лечение собаки были включены в анализ клинической безопасности. Собранные данные о клещах представляли собой результаты наблюдения, и ни одно из исследованных средств не оценивалось на эффективность против клещей.

Симптомы БАД оценивали у всех собак в исследовании при каждом визите в клинику. Оценку проводил ветеринарный врач, которому была неизвестна схема рандомизации; он оценивал тяжесть (симптом отсутствует, легкий, умеренный или тяжелый) и анатомическую локализацию следующих симптомов БАД: покраснение, алопеция, папулы, шелушение, корки и экскориация. При наличии симптома ветеринар также указывал, характерен ли он для БАД. И наконец, отмечалось, получала ли собака какие-либо медикаменты (например, стероидные, антигистаминные препараты и т. п.), которые могли повлиять на симптомы

БАД. Наличие признаков БАД у собак, не получавших каких-либо препаратов, мешающих оценке, резюмировали в каждой группе. Подсчитывали число собак с каждым симптомом БАД (легкой, умеренной или тяжелой степени) при зачислении, у которых симптом разрешился (оценка стала «симптом отсутствует») к 12 неделе без каких-либо других лекарств.

Оценка безопасности

Для оценки безопасности за всеми собаками в исследовании наблюдали по меньшей мере до 12 недели (84 день), этот период включал визиты в клинику раз в 4 недели. За собаками, получавшими флураланер, наблюдали до 26 недели включительно, визиты в клинику имели место раз в 4 недели с 12 по 24 неделю, а окончательный визит был назначен на 26 неделю, через 2 недели после последней дозы флураланера. Владельцев просили внимательно наблюдать за собакой после дачи препарата и следить за возможными нежелательными явлениями, которые могли возникнуть в ходе исследования. Владельцев просили записывать все нежелательные явления, неожиданные проблемы со здоровьем или другие наблюдения, включая обнаружение присосавшихся клещей, в специальный дневник.

У всех контрольных собак отбирали кровь и мочу в начале исследования (0 день) и на 12 неделе (84 день). У всех собак, получавших флураланер, кровь и мочу собирали в начале исследования (0 день), на 12 неделе и на 26 неделе. Образцы отправляли в лабораторию для анализа (общий клинический анализ крови, биохимический анализ, в том числе показатели функции печени и почек, и анализ мочи) для определения возможных побочных явлений лечения.

Результаты

За период с августа 2011 г. по декабрь 2011 г. в 18 клиниках было зачислено 294 собаки из 157 домов, среди которых было 118 основных собак, которым был назначен флураланер (плюс дополнительно 106 собак, содержа-

щихся в одном доме с основными), и 29 основных собак, которым был назначен спиносад + амитраз (плюс дополнительно 31 собака, содержащаяся в одном доме с основными). Собаки оставались в исследовании до июня 2012 г. Приблизительно 50 % (56/118 собак, получавших флураланер, и 19/39 контрольных собак), зачисленных в исследование, были единственными собаками в доме. Распределение по возрасту, полу и весу в обеих группах лечения было сходным (табл. 1). Приблизительно 1/3 собак в каждой группе были метисами, наиболее распространенными породами были чихуахуа [6,7 % (15/224) в группе флураланера; 5,7 % (4/70) в группе спиносада + амитраза], джек-рассел-терьер [4,0 % (9/224) и 4,3 % (3/70)], лабрадор-ретривер [4,0 % (9/224) и 2,9 % (2/70)] и боксер [3,1 % (7/224) и 4,3 % (3/70)].

8 % (18/224) из группы флураланера (в том числе 11 основных собак) и 11,4 % (8/70) из группы спиносада + амитраза (включая основных собак) были исключены из оценки результатов на 84 день. Одна дополнительная собака в группе флураланера была удалена по информации от владельца о том, что после дачи первой дозы препарата у нее была рвота; две остальные собаки из этого же дома остались в исследовании.

Все остальные случаи исключения из исследования считались не связанными с лечением и были обусловлены разными причинами, включая ошибку раздачи препарата, раскрытие скрытой информации, нарушения протокола, в том числе неявку на назначенный визит, а также два смертельных случая — один в результате дорожно-транспортного происшествия, а другой в результате эутаназии по причине ухудшения существующей сердечной недостаточности.

Количество блох до лечения было сходным в обеих группах (табл. 2). В обеих группах число блох на основных собаках значительно снизилось ($p < 0,0001$) и эффективность была выше 90 % по сравнению с исходным значением через каждый период времени (табл. 2). Процент основных

Таблица 2. Геометрические средние количества блох на основных собаках, процентное снижение по сравнению с исходным количеством и число собак, свободных от блох, при каждом визите				
	B1 (зачисление)	B2 (день 28)	B3 (день 56)	B4 (день 84)
Число основных собак				
Флураланер	117	113	108	106
Спиносад + амитраз	39	38	34	32
Геометрические средние от количества блох (95 % ДИ)				
Флураланер	32,2 (27,1–38,2)	0,1 (0,0–0,2)	0,1 (0,0–0,1)	0,1 (0,0–0,1)
Спиносад + амитраз	32,6 (23,6–44,9)	1,3 (0,7–2,0)	0,2 (0,0–0,4)	0,1 (0,0–0,2)
p*	0,9469	< 0,0001	0,1766	0,2189
Эффективность (снижение по сравнению с исходным количеством), %				
Флураланер	Н/П	99,7	99,8	99,8
Спиносад + амитраз	Н/П	96,1	99,5	99,6
Основные собаки, свободные от блох, %				
Флураланер	Н/П	91,1	95,4	95,3
Спиносад + амитраз	Н/П	44,7	88,2	84,4
p**	Н/П	< 0,0001	0,1364	0,0370
Н/П означает, что значение или вычисление неприменимо. Сравнения эффективности во время В1 не проводили, и ни одна из основных собак не была свободна от блох во время В1. *P для сравнения модели средних значений, полученных методом наименьших квадратов. **P для сравнения процентных количеств с помощью непараметрического асимптотического подхода.				

собак, свободных от блох, в группе флураланера значительно отличался от такового в группе спиносада + амитраза на 28 и 84 дни ($p < 0,0001$ и $p = 0,0370$ соответственно); однако на 56 день значительных различий не отмечено ($p = 0,1364$).

Значимых связанных с лечением нежелательных явлений в какой-либо из групп отмечено не было. Самым распространенным из сообщенных нежелательных явлений в обеих группах была рвота, процентная частота которой была выше в группе спиносада + амитраза, чем в группе флураланера (табл. 3). Клинически значимых изменений в результатах клинического анализа крови, биохимического анализа крови и анализа мочи в какой-либо из групп обнаружено не было.

В начале исследования (во время визита при зачислении в исследование) в клиниках во Флориде, Миссури, Алабаме, Пенсильвании и Луизиане на 13 собаках в группе флураланера было обнаружено 47 присосавшихся клещей, а на 3 собаках в группе спиносада + амитраза — 11 клещей. Во время 2 визита на одной собаке в группе флураланера был обнаружен мертвый неприсосавшийся клещ, а во время 3 визита на другой собаке в группе флураланера было обнаружено 2 клеща (один живой и один мертвый, оба неприсосавшиеся). Во время 4 визита на од-

ной контрольной собаке был обнаружен живой неприсосавшийся клещ.

В дополнение к 62 присосавшимся клещам, снятым исследователями, 14 клещей было снято владельцами и передано исследователям. Всего на идентификацию было отправлено 76 клещей. Клещи, найденные в этих областях, были отнесены к родам *Ixodes* [82,9 % (63/76) из всех представленных клещей], *Amblyomma* [13,2 % (10/76)], *Dermacentor* [2,6 % (2/76)] и *Rhipicephalus* [1,3 % (1/76)].

Оценка вкусовой привлекательности жевательных таблеток флураланера владельцами была получена для 559 из 621 доз, данных на протяжении исследования. Вкусовая привлекательность всех трех доз была постоянной (табл. 4). Приблизительно 80 % (451/559) доз флураланера собаки съели добровольно в течение 5 минут после предложения, а еще 12,3 % (70/559) доз было съедено вместе с кормом или лакомством. Таким образом, в этом

исследовании 92,5 % доз флураланера было съедено собаками без принуждения.

Разрешение симптомов БАД за период с зачисления до 12 недели (день 84) у собак, не получавших препараты, которые могли бы повлиять на симптомы БАД, кратко представлено в табл. 5. По сравнению с исходным значением, во время 12 недели (84 день) все симптомы БАД в обеих группах значительно уменьшились.

Обсуждение

Однократное введение флураланера не только уменьшало количество блох по меньшей мере с такой же эффективностью, как и трехкратное введение спиносада с интервалом раз в месяц, но и значительно чаще приводило к уничтожению всех блох на собаке к 4 неделе [91,1 % (103/113) свободных от блох собак в группе флураланера и 44,7 % (17/38) в контрольной группе] и при окончательной оценке на 12 неделе [флураланер 95,3 % (101/106) и спиносад 84,4 % (27/32)] после начала исследования.

Эти данные о высокой эффективности флураланера соответствуют данным европейского исследования, в котором контроль блошиной инвазии, включая процентное содержание свободных от блох собак, получавших флураланер, на 4 неделе после лечения, были выше, чем в группе местного применения фипронила/метопрена [5]. Такое быстрое полное уничтожение блох после лечения и сохранение этого статуса не менее 12 недель говорит о том, что флураланер представляет собой значительное достижение в лечении и контроле блошиной инвазии у собак.

Такое снижение количества блох и высокая частота их полного устранения у исследованных

Таблица 3. Частота нежелательных явлений у собак, рандомизированных для назначения ароматизированных жевательных таблеток флураланера или спиносада в сочетании с амитразом		
Нежелательное явление	Флураланер, число собак за 26-недельный период (n = 224)	Спиносад + амитраз, число собак за 12-недельный период (n = 70)
Рвота	16 (7,1 %)	10 (14,3 %)
Снижение аппетита	15 (6,7 %)	0 (0,0 %)
Диарея	11 (4,9 %)	2 (2,9 %)
Сильная вялость	12 (5,4 %)	5 (7,1 %)
Полидипсия	4 (1,8 %)	3 (4,3 %)
Вздутие живота	3 (1,3 %)	0 (0,0 %)

собак отражено в прямой клинической пользе, выраженной в облегчении симптомов БАД. При оценке каждого из отмеченных симптомов БАД у собак, поступивших с симптомами и получивших флураланер, состояние улучшилось на величину от 80 % без применения каких-либо других медикаментов [шелушение (16/20)] до 95 % [корки (21/22)]. В период разработки было решено, что в этом исследовании с целью регистрации оценка симптомов БАД будет ограничена теми, которые могут быть объективно определены исследователями. Соответственно, субъективную оценку зуда по информации от владельцев не проводили. Тем не менее так как зуд и другие симптомы БАД вызываются укусами блох и потому, что оба препарата были эффективны для борьбы с блохами, можно ожидать, что сопутствующие преимущества будут включать снижение зуда. Это исследование было проведено в реальных условиях для оценки таблеток флураланера, даваемых владельцами самостоятельно, в качестве нового подхода к контролю блошиной инвазии у собак.

Исследование было открытым для владельцев и клинического персонала, распределявшего препараты, однако весь персонал, проводивший оценку, не знал схему рандомизации на протяжении всего исследования. Единственной инструкцией, данной владельцам, была дача таблеток перед кормлением и в соответствии с указаниями на упаковке, единственное различие между протоколами лечения было связано с оценкой вкусовой привлекательности жевательных таблеток флураланера. Два сходных

исследования спиносада, только в одном из которых оценивалась вкусовая привлекательность (способом, сходным с нашим протоколом), дали очень сходные результаты оценки эффективности [3, 12]. Результаты этих исследований согласуются с нашими, включая отсутствие зависимости между вкусовой привлекательностью и эффектом.

Во время визита при зачислении на 24 собаках были обнаружены клещи, что указывало на возможность контакта с клещами во время исследования. После лечения было обнаружено несколько клещей, что согласуется с заявленной эффективностью ошейника с амитразом и подтверждает стойкую противоклещевую активность флураланера, показанную в других исследованиях в естественных и лабораторных условиях [5, 7, 13].

Отсутствие серьезных нежелательных явлений (табл. 3) указывает на безопасность обоих средств; самым распространенным нежелательным явлением была рвота, отмеченная у 7,1 % (16/224) собак, получивших три дозы флураланера на протяжении 26 недель наблюдения, и у 14,3 % (10/70) контрольных собак, получивших 3 дозы спиносада на протяжении 12 недель наблюдения.

В других исследованиях противопаразитарных средств для собак в естественных условиях частота рвоты значительно варьировала — сообщалось, что частота достигала 18 и 15 % после дачи таблеток ивермектина и жевательных таблеток ивермектина соответственно и 12 % после однократного местного применения селамектина или дачи внутрь спиносада [12, 14, 15]. Прочие

нежелательные явления обычно были временными и легкими, что подтверждало данные о безопасности спиносада и амитраза и указывало на возможность безопасного применения флураланера для собак. Тщательное наблюдение владельцами, непостоянство нежелательных явлений, связанных с тремя последовательными дозами флураланера в течение 26 недель, и нормальные результаты лабораторных анализов также подтверждают более ранние работы, говорящие о безопасности флураланера для собак [5, 7–9].

Заключение

Результаты этого клинического исследования показывают, что однократное применение ароматизированных жевательных таблеток флураланера для собак, даваемых владельцами самостоятельно, обеспечивает контроль блошиной инвазии по меньшей мере настолько же эффективный, как после 3 последовательных доз таблеток спиносада в сочетании с ошейником с амитразом. С эффективным контролем блошиной инвазии также было связано значительное облегчение симптомов БАД. Показано, что ароматизированные жевательные таблетки флураланера обладают высокой привлекательностью для собак. Это исследование также показало благоприятные показатели безопасности флураланера. Таким образом, исследование показывает, что ароматизированные жевательные таблетки флураланера представляют собой значительное достижение в лечении и контроле блошиной инвазии у собак, обеспечивая эффект на протяжении 12 недель после однократной дозы.

Конфликт интересов

D-ра Meadows, Guerino и Sun — сотрудники компании Merck Animal Health.

Вклад авторов

СМ участвовал в планировании исследования и был ответствен за его координацию и проведение, а также подготовку рукописи. FG предложил концепцию исследования и участвовал в его

Таблица 4. Вкусовая привлекательность трех жевательных ароматизированных таблеток флураланера, даваемых последовательно с интервалом 12 недель

Стадия, на которой собака съела таблетку	Процент употребленных доз			
	1 доза	2 доза	3 доза	Итого
	~D0 (n = 207)	~D84 (n = 188)	~D168 (n = 164)	
Добровольно в течение 1 минуты	158 (76,3 %)	142 (75,5 %)	116 (70,7 %)	416 (74,4 %)
Добровольно в течение 1–5 минут	11 (5,3 %)	15 (8,0 %)	9 (5,5 %)	35 (6,3 %)
Таблетка была спрятана в корме или лакомстве	27 (13,0 %)	17 (9,0 %)	26 (15,9 %)	70 (12,5 %)
Таблетка была дана принудительно	10 (4,8 %)	10 (5,3 %)	13 (7,9 %)	33 (5,9 %)
Таблетка была дана с помощью исследователя	1 (0,5 %)	4 (2,1 %)	0 (0,0 %)	5 (0,9 %)

Таблица 5. Процентные количества собак с симптомами блошиного аллергического дерматита в начале исследования, которые разрешились без других препаратов к последнему визиту		
Симптом блошиного аллергического дерматита	Флураланер	Спиносад + амитраз
Покраснение	89,3 % (50/56)	70,6 % (12/17)
Алопеция	88,2 % (30/34)	80,0 % (8/10)
Папулы	92,3 % (12/13)	100,0 % (7/7)
Шелушение	80,0 % (16/20)	88,9 % (8/9)
Корки	95,5 % (21/22)	100,0 % (7/7)
Экскориация	91,7 % (11/12)	100,0 % (6/6)

планировании. FS участвовал в планировании исследования и проводил статистический анализ. Все авторы прочли и одобрили окончательный вариант рукописи.

Благодарности

Авторы благодарят ветеринарных врачей и персонал клиник за их усилия по набору пациентов и работу с ними. Авторы также благодарят Allyson L. Smith и Carole Therrien, а также персонал Veterinary Consultancy LLC за работу с клиниками, на базе которых проводилось исследование.

Литература

1. Dryden M.W., Payne P.A., Smith V., Hostetler J. Evaluation of an imidacloprid (8.8% w/w)-permethrin (44.0% w/w) topical spot-on and a fipronil (9.8% w/w)-(S)-methoprene (8.8% w/w) topical spot-on to repel, prevent attachment, and kill adult *Ixodes scapularis* and *Amblyomma americanum* ticks on dogs // *Vet Ther* 2006, 7: 173–186.
2. Rust M.K. Advances in the control of *Ctenocephalides felis* (cat flea) on cats and dogs // *Trends Parasitol* 2005, 21: 232–236.

3. Dryden M.W., Ryan W.G., Bell M., Rumschlag A.J., Young L.M., Snyder D.E. Assessment of owner-administered monthly treatments with oral spinosad or topical spot-on fipronil/(S)-methoprene in controlling fleas and associated pruritus in dogs // *Vet Parasitol* 2013, 191: 340–346.
4. Snyder D.E., Meyer J., Zimmermann A.G., Qiao M., Gissendanner S.J., Cruthers L.R., Slone R.L., Young D.R. Preliminary studies on the effectiveness of the novel pulicicide, spinosad, for the treatment and control of fleas on dogs // *Vet Parasitol* 2007, 150: 345–351.
5. Rohdich R., Roepke R.K.A., Zschesche E. A randomized, blinded, controlled and multi-centered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto (fluralaner) against Frontline (fipronil) in flea- and tick-infested dogs // *Parasit Vectors* 2014, 7: 83.
6. Walther F.M., Allan M.J., Roepke R.K.A., Nuernberger M.C. The effect of food on the pharmacokinetics of oral fluralaner in dogs // *Parasit Vectors* 2014, 7: 84.
7. NADA 141–126 Bravecto Fluralaner Chewable Tablets Dogs. [http://www.fda.gov/downloads/animalveterinary/products/approvedanimaldrugproducts/foiadrugsummaries/ucm399075.pdf].
8. Walther F.M., Allan M.J., Roepke R.K.A., Nuernberger M.C. Safety of fluralaner chewable tablets (Bravecto), a novel systemic antipar-

asitic drug, in dogs after oral administration // *Parasit Vectors* 2014, 7: 87.

9. Walther F.M., Paul A.J., Allan M.J., Roepke R.K.A., Nuernberger M.C. Safety of fluralaner, a novel systemic antiparasitic drug, in MDR1^{+/+} Collies after oral administration // *Parasit Vectors* 2014, 7: 86.
10. Medleau L., Clekis T., McArthur T.R., Alva R., Barrick R.A., Jeannin P., Irwin J. Evaluation of fipronil spot-on in the treatment of flea allergic dermatitis in dogs // *J Small Anim Pract* 2003, 44: 71–75.
11. Bonneau S., Skowronski V., Sanquer A., Maynard L., Eun H.M. Therapeutic efficacy of topical hydrocortisone aceponate in experimental flea-allergy dermatitis in dogs // *Aust Vet J* 2009, 87: 287–291.
12. Robertson-Plouch C., Baker K.A., Hozak R.R., Zimmermann A.G., Parks S.C., Herr C., Hart L.M., Jay J., Hutchens D.E., Snyder D.E. Clinical field study of the safety and efficacy of spinosad chewable tablets for controlling fleas on dogs // *Vet Ther* 2008, 9: 26–36.
13. Estrada-Pena A., Ascher F. Comparison of an amitraz-impregnated collar with topical administration of fipronil for prevention of experimental and natural infestations by the brown dog tick (*Rhipicephalus sanguineus*) // *J Am Vet Med Assoc* 1999, 214: 1799–1803.
14. Plue R.E., Jemigan A.D., Acre K.E., Coleman M.W., Currin S.T., Ellis A.J., Lange R.L., Lange R.L., Weiner D.R. Field efficacy, safety and acceptability of ivermectin plus pyrantel in growing and adult dogs. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '92*. Edited by Soll MD. Batavia, IL: American Heartworm Society; 1992: 205–208.
15. Seward R.L., Brokken E.S., Plue R.E. Ivermectin vs heartworm— a status update. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '86*. Edited by Otto GF. Washington, DC: American Heartworm Society; 1986: 1–8.