

# **Эффективность аfoxоланера при лечении генерализованного демодекоза у собак**

Frédéric Beugnet<sup>1\*</sup>, Lénaïg Halos<sup>1</sup>, Christa de Vos<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Merial S.A.S., 29 avenue Tony Garnier, 69007 Лион, Франция

<sup>2</sup> Clinvet International (Pty) Ltd, почтовый ящик 11186, 9321 Университас, ЮАР

\* автор для направления корреспонденции

Frederic.beugnet@merial.com

**Efficacy of oral afoxolaner for the treatment of canine generalised demodicosis.**

Frédéric Beugnet, Lénaïg Halos, Christa de Vos. PARASITE, 2016, 23, 14

## Резюме

Эффективность пероральной терапии жевательными таблетками, содержащими аfoxсоланер 2,27% м/м (Фронтлайн НексгарД®, Мериал), при приеме внутрь оценивалась у 8 собак с генерализованным демодекозом и сравнивалась с эффективностью лечения 8 собак комбинацией имидаклоприд/моксидектин (Адвокат®, Bayer) при местном применении. Аfoxсоланер применялся в рекомендованной дозе (не менее 2,5 мг/кг) на 0, 14, 28 и 56 день. Местное применение комбинации имидаклоприд/моксидектин происходило в те же моменты времени в рекомендованной концентрации.

Клиническая оценка и глубокие кожные соскобы проводились каждый месяц для оценки влияния на число клещей и купирование клинических симптомов. Относительное сокращение числа клещей составило 99.2%, 99.9% и 100% соответственно на 28, 56 и 84 день в группе, получавшей аfoxсоланер, по сравнению с 89.8%, 85.2% и 86.6% на 28, 56 и 84 день в группе, получавшей имидаклоприд/моксидектин.

Состояние кожи собак также значительно улучшилось с 28 по 84 день в группе, получавшей аfoxсоланер. Сокращение числа клещей было значительно большим на 28, 56 и 84 день в группе, получавшей аfoxсоланер, по сравнению с группой, получавшей имидаклоприд/моксидектин. Результаты исследования показали, что аfoxсоланер при пероральном применении был эффективен для лечения собак с генерализованным демодекозом в течение двухмесячного периода.

**Ключевые слова:** *Demodex canis*; демодекоз; лечение; аfoxсоланер; Фронтлайн НексгарД®; собака

## 1. Введение

Демодекоз – это паразитарное заболевание кожи собак, вызываемое размножением клещей вида *Demodex canis* (Leydig, 1859 [17, 29]). Небольшое число клещей может считаться естественным компонентом фауны кожи собак, но их размножение может привести к серьезному заболеванию.

Заражение щенков клещами происходит в первые дни жизни при прямом контакте с кожей их матери [18, 19]. Три морфологически различающихся типа *Demodex* были описаны у собак. Их обозначили как *Demodex canis* (опистосома средней длины), *Demodex injai* (длинная опистосома) и *Demodex cornei* (короткая опистосома) [28]. Ведутся дискуссии о том, относятся ли эти типы к стадиям развития, ответу хозяина и естественной изменчивости, или к отдельным видам [25]. При сравнении митохондриальной 16S рДНК (Sastre и др., 2012), пришли к заключению, что *Demodex canis* и *D. injai* относятся к двум разным видам с генетически расстоянием, составляющим 23.3% по данным исследования. Но клещ *Demodex* с коротким телом, обозначаемый как *D. cornei*, оказался морфологическим вариантом *D. canis* [28]. Позднее в 2012, Rojas и др., при использовании гена, кодирующего цитохромоксидазу I, и 16S рДНК пришли к разным заключениям. По данным генетического расстояния и дивергентности они сочли *D. canis*, *D. injai* и *D. sp. cornei* полиморфными особями одних видов [25]. Окончательное общее согласие относительно таксономии требует молекулярного исследования, и до его проведения *Demodex canis* рассматриваются только как достоверно определенные виды [24]. Опубликованные данные указывают на сходную эффективность описываемых лекарственных препаратов вне зависимости от морфологического типа *Demodex* [18, 19].

Демодекоз собак дерматологами классически подразделяется на два клинических проявления: очаговый и генерализованный демодекоз. Очаговая форма проявляется в виде гнездовой алопеции и легкой эритемы у молодых собак. Она может самопроизвольно исчезнуть без лечения. Генерализованная форма демодекоза более тяжелая и может даже приводить к гибели в случае осложнения вторичной бактериальной инфекцией. Она может развиваться из очаговой формы или возникнуть самопроизвольно у молодых и взрослых собак, особенно у тех, которые находятся в тяжелых стрессовых условиях или имеют фоновые заболевания [12]. Установление очаговой формы по сравнению с генерализованным демодекозом является предметом споров [18, 19]. По последним данным комиссии экспертов демодекоз считается очаговым при наличии не более четырех очагов диаметром до 2,5 см [12, 18, 19]. Тем не менее, врач должен учитывать породу и состояние каждого животного, т.е. 3 очага диаметром 2 см у молодых чихуахуа могут считаться генерализованным демодекозом, в то время как 5 очагов диаметром 3 см определяются как очаговый демодекоз у английского мастиффа. Генерализованный демодекоз собак часто встречается в практической работе и характеризуется пятью и более пораженными зонами или изменениями, покрывающими все тело, и/или пододемодекозом, поражающим две и более лапы. Пораженные области характеризуются наличием эритемы, комедонов, алопециями, фолликулярными папулами и пустулами и шелушением. При данном заболевании обычно возникает лимаденопатия, и часто появляется вторичная инфекция. Хотя у некоторых молодых собак с ранней генерализованной формой происходит самоизлечение, нет возможности клинически подтвердить, у кого из животных будет прогрессирование заболевания до более тяжелого состояния [23]. Считается, что генерализованный демодекоз у молодых взрослых собак связан с иммунной недостаточностью, обусловленной генетическими факторами. Для снижения распространенности заболевания у чистопородных собак было рекомендовано избегать разведения собак с генерализованным демодекозом. В соответствии с последними международными рекомендациями по лечению было рекомендовано, чтобы каждая собака, которой требуется акарицидная терапии, была стерилизована [12, 18].

Диагностика обычно основана на клинических симптомах и подтверждается наличием клещей в глубоких соскобах кожи. Хотя клещи *Demodex* являются частью естественной микрофлоры, редко случается находить клещей даже при выполнении глубоких соскобов кожи. При обнаружении клеща следует предполагать данное заболевание и провести дополнительные кожные соскобы. Обнаружение больше одного клеща скорее всего свидетельствует о клинической форме демодекоза [12, 18, 19].

Генерализованный демодекоз является заболеванием, очень трудно поддающимся эффективной терапии. Зарегистрировано очень мало препаратов, эффективность которых различается [18].

Амитраз (Эктодекс®, Митабан®), применяемый местно посредством орошения или с помощью губки, одобрен для лечения генерализованного демодекоза собак во многих странах в течение нескольких десятилетий [6]. Было описано несколько протоколов на основе амитаза, в которых он

применяется в разных концентрациях и с разной частотой. Имеются данные по эффективности, протоколы по лечению требуют времени, и они могут быть связаны с вопросами безопасности. В последнее время показали эффективность лекарственные формы для местного применения, содержащие амитаз в комбинации с инсектицидом метафлумитазоном (ПроМерис Дуо®) или инсектицидом-акарицидом фипронилом и регулятором развития насекомых S-метропреном (Сертифект Спот Он®) [8, 11]. Простота их применения повышает приверженность владельцев животных и таким образом повышает число успешных результатов терапии. Тем не менее, вопросы безопасности ограничивают применение как ПроМериса Дуо®, так и Сертифекта®, в особенности риск возникновения пусковых реакций по типу эксфолиативной пузырчатки [3, 21].

Протоколы, основанные на ежедневном или еженедельном пероральном и подкожном введении макроциклических лактонов, включающие ивермектин, дорамектин и моксидектин в высоких дозах, обладают разной эффективностью, но обладают также потенциальным токсическим действием, особенно у собак, являющихся носителями мутаций гена MDR-1 (недостаточность Р-гликопротеина), в особенности у собак породы колли [20]. Ежедневное пероральное применение милбемицина оксима в минимальной дозе, составляющей 0,5 мг/кг (Интерцептор®), используется в разных странах для лечения демодекоза собак [15]. Он показал хорошие результаты, но затраты, связанные с его покупкой, особенно для лечения собак больших пород, являются ограничивающим фактором его использования. Моксидектин в комбинации с инсектицидом имидаклопридом (Адвокат®, Bayer) представляет собой лекарственную форму для местного применения, эффективность которой для лечения демодекоза была показана в нескольких исследованиях [10, 14, 21]. Показание было зарегистрировано в некоторых странах Европы и, таким образом, препарат используется в качестве положительного контроля в исследованиях по оценке эффективности новых продуктов, соответствуя рекомендациям комитета по регистрации. Однако показатели эффективности значительно различаются в полевых условиях, и оказалось, что он более эффективен у молодых собак с более легкими формами данного заболевания [18]. Применение раз в 2 недели или раз в неделю показало лучшие результаты, чем применение раз в месяц [18, 19].

Какой бы противопаразитарный препарат ни выбрал ветеринарный врач, продолжительность терапии демодекоза обычно составляет 3 месяца и более.

В последнее время новый класс инсектицидов/акарицидов - изоксазолины, показал очень хорошую эффективность против блох и клещей [27]. Недавно была подтверждена эффективность флураланера (Бравекто®), молекула которого относится к этой группе, против демодекоза собак [9]. Флураланер применялся однократно перорально в минимальной дозе, составляющей 25 мг/кг, состояние собак оценивалось в течение 3 месяцев по показателям эффективности, исходя из числа клещей и выраженности клинических поражений. После однократного перорального применения флураланера в жевательных таблетках число живых клещей в кожных соскобах сократилось на 99.8% на 28 день и на 100% на 56 и 84 день. Статистически значимое ( $P \leq 0.05$ ) меньшее число клещей было отмечено на 56 и 84 день у собак, получавших флураланер, по сравнению с теми, которые получали имидаклоприд/моксидектин.

Афоксоланер – это другой изоксазолин, применяемый раз в месяц для защиты собак от блох и клещей (Фронтлайн НексгарД®) [6, 13, 27]. Он применяется в минимальной дозе, составляющей 2,5 мг/кг, и сравнительные исследования показали, что применение три раза в месяц привело, по крайней мере, к сходным результатам по сравнению с флураланером, применяемым в относительно более высокой дозе (25 мг/кг) против блох и клещей [1, 2]. Исходя из этих наблюдений и согласно данным ветеринарных врачей, опробовавших этот препарат, целью настоящего исследования является оценка эффективности перорального применения афоксоланера (Фронтлайн НексгарД®) против генерализованного демодекоза собак.

## **2. Материалы и методы**

### **Методы исследования и терапия**

Методы и условия проведения данного исследования были утверждены местным этическим комитетом по обеспечению благополучия животных в соответствии с надлежащей клинической практикой в соответствии с Европейским агентством по оценке ветеринарных лекарственных препаратов (CVMP/VICH GL9, июль 2000; CVMP/VICH GL19, июль 2001) [5]. Все собаки принадлежали частным владельцам, которые подписали согласие на включение собак в исследование.

В исследовании применялся рандомизированный блочный метод. 16 включенных собак были распределены по полу в убывающем порядке по числу клещей, определенному до применения

препарата (-2 день) у каждой отдельной собаки, а затем определены в восемь блоков по две собаки в каждой. Затем собаки были определены в группы лечения, и оценка эффективности проводилась персоналом в условиях маскирования. Исследование проводилось в двух группах по 8 собак в каждой: собаки в группе 1 получали комбинацию имидаклоприд/моксидектин посредством местного нанесения, а собаки в группе 2 получали афоксоланер перорально (Таблица 1). Все собаки были взвешены и получали либо Адвокат® (имидаклоприд 10% м/об. и моксидектин 2.5% м/об раствор для местного применения в форме спот-он), либо Фронтлайн НексгарД® (2.27% м/м жевательные таблетки) перорально в соответствии с европейскими инструкциями (Таблица 2).

Инструкция, утвержденная в Европе, для применения препарата Адвокат® определяла ежемесячное применение с возможным повышением продолжительности и/или частоты нанесения: “Однократное применение дозы каждые 4 недели в течение 2-4 месяцев эффективно против *Demodex canis* и приводит к значимому сокращению клинических симптомов, особенно при формах легкой и средней степени тяжести. В тяжелых случаях может потребоваться более длительное и более частое лечение. Для достижения наилучшей возможной реакции в этих тяжелых случаях, с точки зрения ветеринарного врача, Адвокат® может наноситься один раз в неделю и применяться в течение более длительного срока. Во всех случаях необходимо продолжать лечение до отрицательных результатов кожных соскобов (как минимум 2 отрицательных результата с интервалом в месяц).”

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/000076/vet\\_med\\_000102.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/000076/vet_med_000102.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1c).

Собаки получали препараты на 0, 14, 28 и 56 день. Определение числа клещей и клиническая оценка проводились на 2, 28, 56 и 84 день. Возраст всех собак составлял >6 месяцев, это были самцы и самки в хорошем состоянии здоровья в начале исследования, за исключением клинических симптомов генерализованного демодекоза по данным ветеринарного врача на -14, -7 и -2/-1 день.

Собаки включались в исследование при наличии клинических симптомов заражения *Demodex canis*: эритема, потеря шерсти, комедоны, фолликулярные слепки, чешуйки и корки. Глубокие кожные соскобы проводились на -1 день для подтверждения наличия клещей *Demodex spp.* У всех собак отмечались признаки генерализованного демодекоза (т.е. больше пяти очагов, пододемодекоз с вовлечением двух и более лап, или поражение всего тела). Самки не были беременны. Кроме того, собаки не получали глюкокортикоидной терапии или препаратов против эктопаразитов или макроциклических лактонов в течение, по крайней мере, 12 недель до 0 дня, что устанавливалось при общении с владельцами.

Собаки, включенные в исследование, имели массу тела от 4,5 до 15,1 кг, всего было семь самцов и десять самок.

Адаптация собак проходила в течение не менее чем четырнадцати дней до лечения, и регистрировались все препараты, применяемые у собак в период адаптации. Собаки были взяты от разных владельцев за месяц до начала исследования и возвращены им после окончания исследования. Они происходили из Блумфонтейна (ЮАР) и его окрестностей, находились у частных владельцев и не являлись уличными собаками. Они были набраны в исследования после постановки диагноза - генерализованный демодекоз. По опыту авторов исследования и ранее проведенных исследований для того, чтобы избежать случаев улучшения состояния в условиях проведения эксперимента, их клиническое состояние контролировалось в течение двух недель до начала исследования с целью удаления собак, состояние которых самопроизвольно улучшилось.

Собаки содержались в клетках, огороженных зоной размером 1.69 м x 0.7 м с теплым полом, и вольеры размером 1.69 м x 3.0 м. Псарни имели крышу, и таким образом собаки не попадали под дождь. Собаки содержались при комнатной температуре и в условиях естественного освещения. Пищу они получали раз в день, а вода давалась в мисках из нержавеющей стали и доливалась, по крайней мере, два раза в день.

Обученный персонал под контролем ветеринарного врача отвечал за контроль состояния здоровья животных. Патологические признаки описывались по данным ежедневных наблюдений, оценки после применения препарата и в ходе плановых клинических осмотров. Одобренные сопутствующие препараты включали противомикробные препараты, витаминные и минеральные добавки. Использование сопутствующей ветеринарной помощи и лекарственных препаратов регистрировалось.

Собаки получали обычный корм для собак, представленный на рынке, в рекомендованном объеме.

### **Оценка эффективности**

Ветеринарный врач или квалифицированный специалист под контролем ветеринарного врача, проводил клиническую оценку всех собак на -7, -2, 14, 28, 42, 56, 70 и 84 день. Осмотр всех животных проводился ежедневно с 0 по 84 день на наличие клинических симптомов нежелательных явлений применяемых препаратов.

Оценка эффективности была основана на сокращении числа клещей *Demodex spp* относительно исходного значения и купировании клинических симптомов.

#### *Число клещей (Основной критерий эффективности)*

Глубокие кожные соскобы выполнялись в дни клинической оценки. Места выполнения кожных соскобов записывались, и эти места и/или места новых поражений использовались для выполнения соскобов при каждой последующей оценке. Кожные соскобы проводились с помощью лезвия до появления крови.

Соскоб переносился на обозначенное (идентификационный номер животного, группа и часть тела) предметное стекло, на поверхности которого было минеральное масло, исследование проводилось с помощью стереомикроскопа на наличие живых или погибших клещей *Demodex spp*. Число клещей в каждом соскобе регистрировалось отдельно.

### **Оценка клинических симптомов**

Клинические симптомы и степень выраженности демодекоза оценивались в те же дни, когда получали соскобы, и записывались в стандартизированной форме. Следующие параметры были оценены у каждой собаки, они были указаны на изображении собаки (правой и левой стороны):

- Области тела, покрытые слепками, чешуйками и корками;
- Области тела, где наблюдалась потеря шерсти (1 = легкое истончение шерсти; 2 = заметна потеря шерсти; 3 = отсутствие шерсти);
- Области тела с эритемой;
- Оценка возобновления роста шерсти (Таблица 3).

Цветные фотографии для подтверждения степени изменений и купирования этих изменений были сделаны для каждой собаки до начала терапии (-2 день) и на 28, 56 и 84 день.

### **Статистический анализ**

Основным показателем эффективности в этом исследовании было сокращение числа клещей (число живых клещей имагинальной и преимагинальных стадий суммировались).

Относительное сокращение числа клещей у каждой собаки по сравнению с числом, отмечаемым до применения препарата, в каждый день проведения оценки рассчитывалось по формуле:

**% сокращения (индивидуальный) = (до применения препарата – после применения препарата)/до применения x 100**

где:

До применения = число клещей у собаки до первого применения препарата

После применения = число клещей у собаки после применения соответствующего препарата.

Среднее относительное сокращение числа клещей на группу рассчитывалось по формуле:

**% сокращения (группа) = [(СГ до применения – СГ после применения)/СГ до применения] x 100**

где

СГ до применения = среднее геометрическое (СГ) числа клещей до применения препарата, а СГ после применения = среднее геометрическое числа клещей после применения препарата.

Число клещей в каждый день проведения оценки и в каждой группе было приведено в таблице со следующими параметрами описательной статистики: среднее значение, медиана, среднеквадратическое отклонение (СКО), среднее геометрическое, минимальное и максимальное значение.

## Клинические признаки и симптомы

Данные, записанные в ходе клинической оценки корок, пустул, чешуек и областей, где наблюдалась потеря шерсти и эритема, были суммированы в таблицах для каждой собаки. Общие изменения клинического состояния также были указаны в этих таблицах согласно фотографиям, сделанным до и после применения препарата для каждой собаки. Эти таблицы показали общую степень выраженности и купирования симптомов у каждой собаки.

В качестве вторичного критерия эффективности число собак с эритемой, пустулами, чешуйками и корками сравнивалось до применения препарата и в разные дни оценки после его применения. Полуколичественная оценка возобновления роста шерсти также была проведена, и каждой собаке присваивался балл в разные дни оценки после применения препарата (Таблица 3). Фотографии использовались для подтверждения изменений состояния кожи.

Число клещей до и после применения препарата сравнивалось с помощью дисперсионного анализа с оценкой эффектов применения препарата (до и после) и эффектов на животное по данным числа клещей. SAS версии 9.3 TS Level 1M2 использовалось во всех статистических анализах. Уровень значимости критериев был установлен на 5%, все критерии были двусторонними.

## 3. Результаты

### *Противопаразитарная эффективность*

Все собаки показали положительную реакцию на наличие клещей до первого применения препарата. В обеих группах лечения во все оцениваемые дни после применения препарата число клещей статистически значимо сократилось ( $p < 0.05$ ) по сравнению с их числом в исходной оценке (Таблица 4). Среднее геометрическое числа клещей, определенное у собак до применения препарата, составило 808.1 в группе 1 (Адвокат®) и 650.8 в группе 2 (Фронтлайн НексгарД®), указывая на активное предшествующее заражение *Demodex spp.* в каждой группе. Значимых различий ( $p = 0.8103$ ) не было отмечено между средними геометрическими числами клещей между группами до применения препаратов.

Через один месяц среднее геометрическое числа клещей *Demodex spp.*, определенное у собак в группе 1 (имidakлоприд/моксидектин), находилось в пределах от 82.4 до 119.9, что было значительно меньше ( $p < 0.05$ ), чем при оценке, проводимой до применения препарата. Среднее геометрическое числа клещей *Demodex spp.*, зарегистрированное у собак в группе 2 (афоксоланер), находилось в пределах от 0.0 до 5.3 через один месяц, что было значительно меньше ( $p < 0.05$ ) чем при оценке, проводимой до применения препарата. На 84 день живых клещей не было обнаружено ни у кого из собак в группе, получавшей Фронтлайн НексгарД®. Значительно меньшее число клещей ( $p < 0.05$ ) было отмечено у собак в группе, получавшей афоксоланер, по сравнению с группой, получавшей имidakлоприд/моксидектин, во все оцениваемые моменты времени после применения препарата. Эффективность Фронтлайн НексгарД® находилась в пределах от 99.2% до 100% в оцениваемый период.

### *Клиническая эффективность*

Эритематозные папулы были отмечены только у одной собаки в каждой группе лечения. Они были полностью купированы после лечения в группе, получавшей Фронтлайн НексгарД®, к 28 дню, и в группе, получавшей Адвокат®, к 84 дню. Количество областей с фолликулярными слепками, чешуйками и корками было сокращено в обеих группах лечения, но не исчезло у всех животных. К 84 дню у 50% животных, получавших Адвокат®, все еще сохранялись корки или чешуйки по сравнению с 25% животных в группе, получавшей Фронтлайн НексгарД® (таблица 5, фотографии).

Значимое улучшение по показателям возобновления роста шерсти наблюдалось у всех собак в обеих группах лечения, начиная с восьмой недели после первого применения препарата и далее (Таблица 6).

### *Оценка состояния здоровья*

Нежелательных явлений, связанных с применением препарата, не было отмечено в исследовании.

## 4. Комментарии и выводы

Данное исследование показало, что применение пероральной лекарственной формы афоксоланера (Фронтлайн НексгарД®) привело к быстрому сокращению числа клещей и значимому сокращению клинических симптомов у всех собак. У значительной части собак, получавших афоксоланер (7/8), не было клещей ни в одном из кожных соскобов на 84 день. В противоположность этому, семь из восьми собак в группе, получавшей имидаклоприд/моксидектин, были все еще заражены на 84 день.

Комбинация имидаклоприд/моксидектин для наружного применения использовалась с интервалом в две недели, а затем раз в месяц. Первая публикация о ее эффективности, сделанная Fourie в 2007, подтвердила эффективность нанесения препарата раз в месяц [11]. Тем не менее, успех терапии представляется различным в полевых условиях в Европе, и таким образом рекомендации в Европе были изменены с указанием того, что как продолжительность терапии, так и частота нанесения препарата должны быть модифицированы вплоть до применения раз в неделю.

Основная причина, объясняющая высокую эффективность в экспериментальных условиях, была связана с набором собак от частных владельцев. Собаки могли быть в плохом состоянии здоровья при включении в исследование, а затем могли получить хороший уход, включая пищу высокого качества, дегельминтизацию и хорошие условия содержания [10, 11]. Лучший уход может повысить иммунный статус, таким образом повышая ответ на лечение против *Demodex*.

Для ограничения этого эффекта в последних исследованиях набирались собаки от владельцев, изначально обеспечивающих им хороший уход (главным образом в отношении пищи), и, что наиболее важно, проводилась предварительная адаптация собак (2 недели и более) до начала исследования, чтобы была возможность исключить собак со значительным улучшением состояния до распределения по группам лечения. Исходное число клещей также определялось на момент проведения терапии, а не при включении в исследование. Предварительная адаптация собак также проводилась в исследованиях по оценке препаратами Сертифект Спот Он и Бравекто® [8, 9].

Среднее число клещей в группе, получавшей имидаклоприд/моксидектин, на 56 день составляло 108,5, что может считаться дополнительным подтверждением точности данных, представленных в настоящем исследовании. Ежедневное нанесение скорее всего дало бы лучшие результаты.

Быстрое достижение клинической эффективности ежемесячного применения Фронтлайн НексгарД® в полевых условиях, как в Европе, так и в США, описывалось некоторыми дерматологами (Rosenkrantz W., устное сообщение NAVC 2016, Орландо [25]; Ferrer L., V медицинский конгресс по лечению кошек GEMFE-AVEPA, 2016, Аликанте (Испания)), что может указывать на сходство имеющихся экспериментальных данных.

Чувствительность метода кожных соскобов для оценки ремиссии демодекоза иногда трудно определить [18, 19]. Так как жизненный цикл клеща достигает 18-24 дней и, учитывая то, что кожные соскобы выполняются на ограниченном участке поражения, как правило, одиночный отрицательный кожный соскоб не считается подтверждением полной ремиссии. Ремиссия должна определяться на основе двух отрицательных кожных соскобов, последовательно выполненных с интервалом в один месяц [8]. В данном исследовании у семи из восьми собак, получавших Фронтлайн НексгарД®, были получены отрицательные кожные соскобы с интервалом в один месяц, указывая на то, что лечение с соответствующими временными интервалами может вызвать ремиссию заболевания [в 9, 18]. Значимое клиническое улучшение, отмеченное у всех собак, является еще одним подтверждением эффективности терапии. Известно, что даже без клещей поражения кожи проходят медленно у некоторых собак из-за того времени, которое требуется на полное восстановление кожи.

В рекомендациях Комитета по ветеринарным медицинским препаратам (CVMP) “Рекомендации по исследованиям и оценке эффективности противопаразитарных средств для лечения и профилактики заражения блохами и клещами у кошек и собак” указано, что не менее шести животных должно использоваться в каждой группе [5]. Восемь собак в каждой группе было использовано в данном исследовании для повышения достоверности результатов.

Применение Фронтлайн НексгарД® раз в две недели на 0, 14 и 28 день основано на фармакокинетических свойствах афоксоланера и использовалось с целью быстрого достижения равновесной концентрации в крови [16]. Лечение с применением заявленной дозы три раза с интервалами в две недели было сочтено безопасным, так как такой план терапии использовался в исследовании безопасности Фронтлайн НексгарД® у целевых животных, проведенном для его регистрации в США и Европе [4, 6]. В этом исследовании нежелательных явлений, связанных с лечением, не отмечалось в течение 84-дневного периода.



После получения результатов в этом контролируемом исследовании эффективность ежемесячного применения Фронтлайн НексгарД® должна быть в дальнейшем оценена в полевых условиях в ветеринарных клиниках.

В заключение следует отметить, что высокий уровень эффективности, достигаемый при применении жевательных таблеток, содержащих афоксоланер, дает новую возможность ветеринарным врачам для контроля демодекоза. Фронтлайн НексгарД® представляет собой новый препарат, обладающей безопасностью, эффективностью и простотой использования.

## **Конфликт интересов**

Данное клиническое исследование финансировалось Merial S.A.S., 29 avenue Tony Garnier, 69007 Лион, сотрудниками которой были Frédéric Beugnet и Lénaïg Halos.

ClinVet, сотрудником которой является Christa de Vos, - это независимая контрактная исследовательская организация ЮАР, с которой был заключен контракт на проведение исследования.

Все авторы опубликовали данное исследование по собственному желанию и не имеют личного интереса в этих исследованиях, за исключением публикации научных данных, в которую они были вовлечены посредством планирования, начала, контроля и выполнения анализов и оценки результатов.

## **Выражение благодарности**

Авторы хотели бы выразить благодарность д-ру L. van Zyl за проведение статистического анализа.

Выражаем благодарность Diane Larsen, которая участвовала в исследовании в качестве руководителя Merial R&D, выполнявшего общий контроль за исследованиями и координацию проектов по афоксоланеру.

## **Ограничения ответственности**

ФРОНТЛАЙН НЕКСГАРД® является зарегистрированной торговой маркой компании Merial. Все другие марки являются собственностью соответствующих владельцев.

Этот документ представлен только в научных целях. Любые ссылки на марку или торговую марку, приводимые здесь и в дальнейшем, даются только в информационных целях и не предназначены для коммерческих целей или для ограничения прав соответствующих владельцев марок или торговых марок.

**Таблица 1. Обзор плана исследования**

<b>Адаптация</b>	<b>Распределение по группам</b>	<b>Применение Фронтлайн НексгарД® или Адвокат®</b>
С -14 по -1 день	-2/-1 день	0, 14, 28 и 56 день

<b>Число клещей и оценка клинических симптомов (включая фотографии)</b>	<b>Биопсия кожи</b>	<b>Клиническая оценка</b>	<b>Измерение массы тела</b>
-2 или -1, 28, 56 и 83 или 84 день	-7 и 34 день	-14, -7, -2 или -1, 14, 28, 56 и 83 или 84 день	-14, -7, -2 или -1, 13, 27, 55 и 83 или 84 день

**Таблица 2.** Рекомендации по дозированию Фронтлайн НексгарД® и Адвокат® в соответствии с инструкцией в Европе.

<b>Группа</b>	<b>Число животных</b>	<b>Препарат</b>	<b>Активные вещества</b>	<b>Доза</b>
1	8 собак	Адвокат®	имидаклоприд 10% м/об. и моксидектин 2.5% м/об. раствор для наружного применения для капельного нанесения	> 1 кг – 4 кг: один 0.4-мл тюбик/собаку; > 4 кг – 10 кг: один 1.0-мл тюбик/собаку; > 10 кг - 25 кг: один 2.5- мл тюбик/собаку; > 25 кг - 40 кг: один 4.0-мл тюбик/собаку
<b>Группа</b>	<b>Число животных</b>	<b>Препарат</b>	<b>Активные вещества</b>	<b>Доза</b>
2	8 собак	Фронтлайн НексгарД®	Афоксоланер (2.27% м/м)	2 кг - 4 кг: 11 мг афоксоланера; > 4 кг - 10 кг: 28 мг афоксоланера; > 10 кг - 25 кг: 68 мг афоксоланера; > 25 кг - 50 кг: 136 мг афоксоланера.

**Таблица 3.** Полуколичественная оценка, используемая для определения роста шерсти.

<b>Балл</b>	<b>Описание</b>
1	Области тела с возобновлением роста шерсти на 0 – 50% по сравнению с отмечаемым при оценке до применения препарата.
2	Области тела с возобновлением роста шерсти на $> 50\% \leq 90\%$ по сравнению с отмечаемым при оценке до применения препарата.
3	Области тела с возобновлением роста шерсти на $> 90\%$ по сравнению с отмечаемым при оценке до применения препарата.

**Таблица 4.** Сокращение числа клещей в группах лечения (на основе средних геометрических)

	<b>Группа 1 – имидаклоприд/моксидектин</b>			<b>Группа 2 - Афоксоланер</b>		
	<b>Сокращение</b>			<b>Сокращение</b>		
<b>День</b>	<b>СГ</b>	<b>(%)</b>	<b>р- величина</b>	<b>СГ</b>	<b>(%)</b>	<b>р- величина</b>
0	808.1	/	/	650.8	/	/
28	82.4*	89.8	0.0008	5.3*	<b>99.2*</b>	<.0001
56	119.9*	85.2	0.0038	0.6*	<b>99.9*</b>	<.0001
84	108.5*	86.6	0.0025	0*	<b>100*</b>	<.0001
*Группа 2 показала статистически значимое различие ( $p < 0.05$ ) по сравнению с группой 1						

**Таблица 5.** Купирование клинических признаков и симптомов в период 90-дневной оценки.

День	Клинический симптом	Группа 1 (имidakлоприд/ моксидектин) Число собак (%)	Группа 2 (афоксоланер) Число собак (%)
-2/-1	Фолликулярные слепки	1/8 (12.5)	1/8 (12.5)
	Корки	6/8 (75)	7/8 (87.5)
	Чешуйки	4/8 (50)	1/8 (12.5)
	Эритематозные папулы	1/8 (12.5)	1/8 (12.5)
28	Фолликулярные слепки	1/8 (12.5)	1/8 (12.5)
	Корки	7/8 (87.5)	4/8 (50)
	Чешуйки	5/8 (62.5)	1/8 (12.5)
	Эритематозные папулы	0/8 (0)	0/8 (0)
56	Фолликулярные слепки	0/8 (0)	0/8 (0)
	Корки	5/8 (62.5)	2/8 (25)
	Чешуйки	4/8 (50)	2/8 (25)
	Эритематозные папулы	1/8 (12.5)	0/8 (0)
84	Фолликулярные слепки	0/8 (0)	0/8 (0)
	Корки	3/8 (37.5)	2/8 (25)
	Чешуйки	4/8 (50)	2/8 (25)
	Эритематозные папулы	0/8 (0)	0/8 (0)

**Таблица 6.** Относительное возобновление роста шерсти в период оценки

День	Расчетное относительное возобновление роста шерсти					
	Группа 1 (имidakлоприд/моксидектин) (число собак / восемь собак на группу)			Группа 2 (Афоксоланер) (число собак / восемь собак на группу)		
	0-50%	50-90%	>90%	0-50%	50-90%	>90%
<b>28</b>	6/8	2/8	<b>0/8</b>	6/8	1/8	<b>1/8</b>
<b>56</b>	3/8	3/8	<b>2/8</b>	2/8	3/8	<b>3/8</b>
<b>84</b>	1/8	4/8	<b>3/8</b>	1/8	4/8	<b>3/8</b>

## ССЫЛКИ

1. Beugnet F, Liebenberg J, Halos L. 2015. Comparative efficacy of two oral treatments for dogs containing either afoxolaner or fluralaner against *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* and *Dermacentor reticulatus*. *Veterinary Parasitology*, 209, 142–145.
2. Beugnet F, Liebenberg J, Halos L. 2015. Comparative speed of efficacy against *Ctenocephalides felis* of two oral treatments for dogs containing either afoxolaner or fluralaner. *Veterinary Parasitology*, 207, 297–301.
3. Bizikova P, Linder KE, Olivry T. 2014. Fipronil-amitraz-S-methoprene-triggered pemphigus foliaceus in 21 dogs: clinical, histological and immunological characteristics. *Veterinary Dermatology*, 2014, 25, 103-11.
4. Drag M, Saik J, Harriman J, Larsen D. 2014. Safety evaluation of orally administered afoxolaner in 8-week-old dogs. *Veterinary Parasitology*, 201, 198–203.
5. European Medicine Agency Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. 2007. Guidelines for the Testing and Evaluation of the Efficacy of Antiparasitic Substances for the Treatment and Prevention of Tick and Flea Infestation in Dogs and Cats. *EMA Guideline No. EMEA/CVMP/EWP/005/2000-Rev2-2007*. London, 2007.
6. European Medicines Agency. Nexgard® summary of product characteristics. 2014 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/veterinary/002729/WC500164067.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/002729/WC500164067.pdf)
7. Folz SD, Kakuk TJ, Hencke CL, Rector DL, Tesar FB. 1984. Clinical evaluation of amitraz as a treatment for canine demodicosis. *Veterinary Parasitology*, 16, 335-341.
8. Fourie J, Dumont P, Halos L, Beugnet F, Pollmeier M. 2013. Efficacy of a topical application of Certifect® (fipronil 6.26% w/v, amitraz 7.48% w/v, (S)-methoprene 5.63% w/v) for the treatment of canine generalized demodicosis. *Parasite*, 20, 46.
9. Fourie J, Liebenberg L, Horak I, Taenzler J, Heckerroth A, Frénais R. 2015. Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto™) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate®) against generalized demodicosis in dogs. *Parasites and Vectors*, 8, 187.
10. Fourie JJ, Heine J, Horak IG. 2006. The efficacy of an imidacloprid/moxidectin combination against naturally acquired *Sarcoptes scabiei* infestations on dogs. *Australian Veterinary Journal*, 84, 17–21.
11. Fourie L, Kok D, du Plessis A, Rugg D. 2007. Efficacy of a novel formulation of metaflumizone plus amitraz for the treatment of demodectic mange in dogs. *Veterinary Parasitology*, 150, 268-274.
12. Guaguère E, Beugnet F. 2008. Parasitic skin conditions, in: *A practical Guide to Canine Dermatology*, Guaguère, E, Prélaud, P, Craig, M. Eds. Kallianxis: Paris. pp 179-226.
13. Halos L, Lebon W, Chalvet-Monfray K, Larsen D, Beugnet F. 2014. Immediate efficacy and persistent speed of kill of a novel oral formulation of afoxolaner (NexGard®) against induced infestations with *Ixodes ricinus* ticks. *Parasites and Vectors*, 7, 452.
14. Heine J, Krieger K, Dumont P, Hellmann K. 2005. Evaluation of the efficacy and safety of imidacloprid 10% plus moxidectin 2.5% spot-on in the treatment of generalized demodicosis in dogs: results of a European field study. *Parasitology Research*, 97, Issue 1 Supplement: S89-S96.
15. Holm BR. 2003. Efficacy of milbemycin oxime in the treatment of canine generalized demodicosis: a retrospective study of 99 dogs (1995–2000). *Veterinary Dermatology*, 14, 189–195.
16. Letendre L, Harriman J, Huang R, Kvaternick V, Drag M, Larsen DL. 2014. The intravenous and oral pharmacokinetics of afoxolaner, a novel isoxazoline, used as a monthly chewable antiparasitic for dogs. *Veterinary Parasitology*, 201, 190-197.
17. Leydig F. 1859. Über Haarsackmilben und Krätzmilben. *Archiv für Naturgeschichte*, Jahrg. XXV, Bd. I., 338.
18. Mueller RS, Bensignor E, Ferrer L, Holm B, Lemarie S, Paradis M, Shipstone MA. 2012. Treatment of demodicosis in dogs: 2011 clinical practice Guidelines. *Veterinary Dermatology*, 23, 86–96.
19. Mueller R, Meyer D, Bensignor E, Sauter-Louis C. 2009. Treatment of canine generalized demodicosis with a 'spot-on' formulation containing 10% moxidectin and 2.5% imidacloprid (Advocate, Bayer Healthcare). *Veterinary Dermatology*, 20, 441-446.
20. Mueller R. 2012. An update on the therapy of canine demodicosis. *The Compendium on Continuing Veterinary Education*, E1-E4.
21. Oberkirchner U, Linder KE, Dunston S, Bizikova P, Olivry T. 2011. Metaflumizone-amitraz (Promeris)-associated pustular acantholytic dermatitis in 22 dogs: evidence suggests contact drug-triggered pemphigus foliaceus. *Veterinary Dermatology*, 22, 436-48.
22. Paterson T, Halliwell R, Fields P, Lanza Louw M, Louw J, Ball G, Pinckney R, McKibben J. 2009. Treatment of canine-generalized demodicosis: a blind, randomized clinical trial comparing the efficacy of Advocate® (Bayer Animal Health) with ivermectin. *Veterinary Dermatology*, 20, 447-455.
23. Plant J, Lund E, Yang M. 2011. A case control study of the risk factors for juvenile-onset generalized demodicosis in the USA. *Veterinary Dermatology*, 22, 95-99.

24. Ravera I, Altet L, Francino O, Sanchez A, Roldan W, Villanueva S, Ferrer L. 2013. Small *Demodex* populations colonize most parts of the skin of healthy dogs. *Veterinary Dermatology*, 24, 168-170.
25. Rojas M, Riazco C, Callejón R, Guevara D, Cutillas C. 2012. Molecular study on three morphotypes of *Demodex* mites (Acarina: Demodicidae) from dogs. *Parasitology Research*, 111, 2165–2172.
26. RosenKranz W. Update on *Demodex*. Oral communication, North American Veterinary Conferences, Orlando, January 2016.
27. Shoop WL, Hartline EJ, Gould BR, Waddell ME, McDowell RG, Kinney JB, Lahm, GP, Long JK, Xu M, Wagerle T, Jones GS, Dietrich RF, Cordova D, Schroeder ME, Rhoades DF, Benner EA, Confalone PN. 2014. Discovery and mode of action of afoxolaner, a new isoxazoline parasiticide for dogs. *Veterinary Parasitology*, 201, 179-189.
28. Sastre N, Ravera I, Villanueva S, Altet L, Bardagi M, Sanchez A, Francino O, Ferrer L. 2012. Phylogenetic relationships in three species of canine *Demodex* mite based on partial sequences of mitochondrial 16S rDNA. *Veterinary Dermatology*, 23, 509–e101.
29. Soulsby E. 1982. *Helminths, Arthropods, and Protozoa of Domesticated Animals*. 7th Edition. Baillière Tindall: London. 809 pp.



## Примеры лечения собак с генерализованным демодекозом препаратом Фронтлайн НексгарД

ID животного :	5D1 C97
Лечение :	Фронтлайн НексгарД



День	До лечения
Количество клещей	1741

День	28
Количество клещей	1



День	56
Количество клещей	0

День	84
Количество клещей	0

<b>ID животного:</b>	<b>5С8 2АА</b>
<b>Лечение :</b>	<b>Фронтлайн НексгарД</b>



День	До лечения
Количество клещей	4637



День	28
Количество клещей	15



День	56
Количество клещей	0



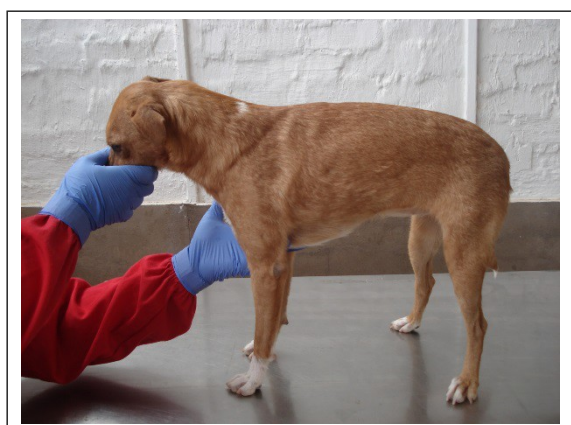
День	84
Количество клещей	0

ID животного:	6D4 1A0
Лечение :	Фронтлайн Нексгард



День	До лечения
Количество клещей	1832

День	28
Количество клещей	0



День	56
Количество клещей	0

День	84
Количество клещей	0