

Экспериментальное погружение собак в воду до и после применения Бравекто спот-он (раствора для накожного применения)

Heide Dongus¹, Leon Meyer² и Rob Armstrong^{3*} (Хайди Донгус, Леон Мейер и Роб Армстронг)

Water immersion of dogs close to the time of topical fluralaner treatment does not reduce efficacy against a subsequent experimental challenge with *Rhipicephalus sanguineus*.

Погружение собак в воду в короткие сроки после местного применения флураланера не снижает эффективность при последующем экспериментальном заражении *Rhipicephalus sanguineus*.

Тезисы

Исходные данные: флураланер представляет собой новый системный эктопаразитицид для собак и кошек, который обеспечивает немедленный и устойчивый эффект в отношении блох и клещей после однократного местного применения. В соответствии с рекомендациями, целесообразно подождать 72 часа после местного применения перед тем, как собаки могут контактировать с водой. Цель данного исследования состояла в том, чтобы определить, может ли контакт с водой непосредственно перед нанесением препарата или ранее чем через 72 часа после нанесения снижать эффективность лечения.

Методы: сорок (n = 40) собак были распределены в зависимости от возможности носительства клещей на 5 экспериментальных групп, и во всех группах, кроме одной (отрицательный контроль) местно применялся флураланер (Бравекто® Спот Он, MSD Animal Health, Мэдисон, Нью-Джерси, США) в дозе, доступной на рынке. В 3 из 4 оставшихся групп практиковалось погружение собак в ванну с водой температурой 38-40°C на 5 минут либо за 1 час до проведения лечения, либо через 12 часов после лечения, либо через 24 часа после лечения. Спустя 7 дней после лечения все собаки инфицировались: для заражения использовались 50 особей *Rhipicephalus sanguineus* клещей и через 24 часа проводилось снятие и подсчет числа клещей.

Результаты: эффективность (по сравнению с контрольной группой, где не проводилось лечение) составила: 99,3% при отсутствии погружения в воду, 99,6% при погружении за 1 час до лечения, 99,3% при погружении через 12 часов после лечения и 100% при погружении через 24 часа после лечения.

Выводы: погружение собак в воду во время местного применения флураланера не приводило к снижению системной акарицидной активности в дальнейшем.

Ключевые слова: Bathing (купание), Bravecto (Бравекто), Dog (собака), Fluralaner (флураланер), *Rhipicephalus sanguineus*, Water (вода).

Исходные данные

Флураланер — новый препарат класса изоксазолинов, который обеспечивает быстрый и устойчивый инсектицидный и акарицидный эффект в различных лекарственных формах у кошек и собак [1]. При местном применении флураланер всасывается через кожу [2], и однократная доза обеспечивает системный контроль заражения в течение 12 недель в отношении различных видов блох и клещей [1]. Данная инсектицидная и акарицидная эффективность не изменяется при воздействии воды и шампуня в течение 72 часов после лечения [3].

Ветеринарные врачи и/или владельцы собак могут случайно искупать животных в течение 72 часов после применения препарата, либо возможен случайный контакт собаки с водой, несмотря на предостережения в инструкции [1]. Существует также возможность, что в случае купания собаки незадолго до проведения лечения ее кожа и шерсть будут влажными на момент проведения лечения. Цель данного исследования состоит в том, чтобы оценить насколько каждая из этих ситуаций приводит к снижению акарицидной активности флураланера при местном назначении.

Сведения об авторах:

¹ MSD Animal Health, Intervet Deutschland GmbH, Feldstraße 1a, 85716 Unterschleißheim, Германия.

² Clinvet International, Uitzich Road, Bainsvlei, Bloemfontein 9338, Южная Африка.

³ MSD Animal Health.

Методы

Сорок ($n = 40$) здоровых собак смешанных пород, не получавших ранее лечения инсектицидами или акарицидами на протяжении, по меньшей мере, 12 недель, ранжировались по способности носительства *Rhipicephalus sanguineus* (в широком смысле) при заражении клещами до проведения лечения. Затем эти животные случайным образом распределялись на пять групп (таблица 1) вне зависимости от пола. Четыре группы собак получали местно флуранер (Бравекто Спот Он, MSD Animal Health) в ре-комендуемой дозе (25–56 мг/кг) исходя из массы собаки. В этом исследовании собаки с массой тела от 10 до 20 кг получали 500 мг флуранера и собаки с массой тела от 20 до 40 кг — 1000 мг флуранера. В трех из этих групп также проводилось погружение собак в воду комнатной температуры на 5 минут (38–40 °C) (при этом в каждый момент времени, когда проводилось погружение, оно осуществлялось с использованием свежей воды) за 1 час до, через 12 или 24 часа после местного применения флуранера (таблица 1). Через 7 дней после местного применения флуранера всем собакам во всех группах проводилось заражение — 25 взрослых голодных самцов и 25 взрослых голодных самок клещей *R. sanguineus* (в широком смысле). Собакам проводилась седация на протяжении приблизительно 1 часа, и они помещались в специальную камеру для заражения с целью снижения стресса и для упрощения заражения клещами и присасывания клещей. Через 24 часа с помощью пинцета проводилось снятие и подсчет числа клещей на всех собаках.

Эффективность (%) рассчитывалась на основе сравнения среднего числа клещей (для всех вычислений использовалось арифметическое среднее) в каждой группе, где проводилось лечение, и среднего числа кле-

щей в контрольной группе, где не проводилось лечение, с использованием формулы $100 \times (MC - MT) / MC$, где MC — среднее число живых присосавшихся клещей на собаках из контрольной группы, не получавших лечения, и MT — среднее число живых присосавшихся клещей на собаках в каждой группе, где проводилось лечение флуранером. В качестве экспериментальной единицы использовалась одна особь. Группы сравнивались с использованием дисперсионного анализа (SAS Proc GLM procedure), с оценкой эффекта от лечения в отношении как нетрансформированных, так и логарифмически трансформированных данных по клещам (число +1).

Результаты

Средняя акарицидная активность местной лекарственной формы флуранера во всех группах, где проводилось лечение, составила от 99,3% до 100% (таблица 2). Значимых различий между числом клещей в любой группе, где проводилось лечение флуранером (все значения $P > 0,22$) выявлено не было, и во всех группах, где проводилось лечение флуранером количество клещей было достоверно ниже, чем в группах, где не проводилось лечение (таблица 2). Ни у одной из пролеченных собак не отмечено нежелательных явлений.

Обсуждения

Погружение в воду не оказывало влияния на акарицидную активность препарата в дальнейшем, вне зависимости от того, проводилось ли оно за 1 час до местного применения флуранера или через 12–24 часа после его применения. Этот результат соответствует ожиданиям с учетом того, что при местном применении флуранер всасывается через кожу и в дальнейшем оказывает акарицидное действие за счет системного распределения,

Таблица 1. Лечение в пяти группах собак для оценки влияния погружения в воду в период времени незадолго до или после местного применения флуранера.

Группа (n=8)	Лечение
Группа контроля, не проводилось лечение	Не проводилось лечение и не проводилось погружение в воду
Группа контроля, проводилось лечение	Лечение местно флуранером, погружение в воду
Воздействие до лечения	Погружение в воду за 1 час до лечения местным раствором флуранера
Воздействие после лечения (12 часов)	Лечение местным раствором флуранера с последующим погружением в воду через 12 часов
Воздействие после лечения (24 часа)	Лечение местным раствором флуранера с последующим погружением в воду через 24 часа

Таблица 2. Акарицидная активность (24 часа) в отношении *Rhipicephalus sanguineus* на собаках через 7 дней после местного применения флуранера и погружения в воду через различные периоды времени

Лечение	Акарицидная активность (%)	Значение P по сравнению с группой контроля без лечения	Значение $F_{(4,35)}$ по сравнению с группой контроля без лечения	Живые присосавшиеся клещи (среднее $\pm$ SD)
Местно флуранер	99,3	$< 0,0001$	98,02	$0,3 \pm 0,5$
Без лечения	n/a	n/a	n/a	$34,5 \pm 9,8$
Погружение в воду за 1 час до местной терапии флуранером	99,6	$< 0,0001$	98,02	$0,1 \pm 0,4$
Погружение в воду через 12 часов после местной терапии флуранером	99,3	$< 0,0001$	98,02	$0,3 \pm 0,7$
Погружение в воду через 24 часа после местной терапии флуранером	100	$< 0,0001$	98,02	$0,0 \pm 0,0$

Сокращения: n/a – данные не доступны; SD – стандартное отклонение.

на которое не влияет погружение в воду. Вместе с тем, погружение в воду может приводить к снижению последующей системной эффективности активного препарата, например: погружение в воду перед лечением может приводить к снижению всасывания за счет стекания препарата с места его нанесения. Погружение в воду после лечения может привести к смыванию активного препарата с места нанесения и последующему снижению его содержания в плазме за счет уменьшения трансдермального всасывания активного вещества. Эти результаты показывают отсутствие снижения эффективности после погружения в воду в исследуемые моменты времени, а также свидетельствуют о том, что смывание активного вещества с места применения происходит в минимальной степени или не происходит вообще.

Заражение клещами в этом исследовании проводилось через 7 дней после лечения, длительность его составила 24 часа. Профиль фармакокинетики (ФК) в отношении всасывания флураланера после местного применения у собак в минимальной клинической дозе показывает, что период в 7 дней предшествует ожидаемому плато максимальной концентрации; таким образом, заражение *R. sanguineus* через 24 часа позволяет получить достоверные данные, свидетельствующие о том, что флураланер всасывается в достаточном объеме, чтобы обеспечить эффективную акарицидную защиту [2]. Заражение проводилось через 24 часа, а не через 48 часов, как в предыдущем исследовании с погружением в воду [3] для повышения интенсивности заражения. В этом исследовании собаки не обрабатывались шампунем, в отличие от предыдущего исследования [3] и целенаправленное использование шампуня в течение 72 часов после местного применения флураланера не рекомендуется.

Погружение в воду за 1 час до лечения не противоречит рекомендациям по применению препарата. Высокая акарицидная эффективность у собак после погружения в воду до лечения свидетельствует о том, что в случае, если собака находилась в водоеме незадолго до местного применения флураланера, маловероятно, что это приведет к существенному снижению акарицидной эффективности препарата.

Выводы

Погружение в воду собак за 1 час до или более чем через 12 часов после местного применения флураланера не приводит к существенному снижению акарицидной эффективности.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность группе исследователей и всем мониторам, которые обеспечивали соответствие стандартам GCP.

Спонсирование

Исследование проводилось при спонсорской поддержке компании MSD Animal Health.

Доступность данных и материалов

Массивы данных, полученные или подвергнутые анализу в ходе данного исследования, не доступны широкой общественности, поскольку они представляют собой конфиденциальную коммерческую информацию, однако доступны при обращении к соответствующему автору по запросу.

Вклад авторов

HD, LM и RA являются авторами дизайна исследования, проводили мониторинг исследования и осуществляли интерпретацию результатов. Все авторы рассмотрели и одобрили финальную версию статьи.

Одобрение этического комитета

Исследование было одобрено Clinvet International IACUC.

Разрешение на публикацию

Не требуется.

Конфликты интересов

HD и RA являются сотрудниками компании MSD Animal Health.

Примечания издателя

Springer Nature сохраняет нейтралитет в отношении любых юрисдикционных правоприязаний, связанных с опубликованными картами или организационной принадлежностью.

Получено: 18 июля 2017 года.

Принято в печать: 17 сентября 2017 года. Опубликовано онлайн: 25 сентября 2017 года.

Список литературы

1. Европейская комиссия: реестр ветеринарных лекарственных препаратов, информация по препарату Бравекто, приложение 1 «Краткая характеристика препарата». 2017. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/002526/vet_med_000285.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1c.
2. Килп С, Рамирес Д, Аллан МУ, Рёнке РКА. Сравнительная фармакокинетика флураланера у собак и кошек после однократного местного или внутривенного применения. *Parasit Vectors* (Паразиты и переносчики заболеваний). 2016;9:296.
3. Тэнцлер Дж, Гейл Б, Жище Э, Рёнке РКА, Хекерот АР. Влияние воды и шампуня на эффективность местного раствора флураланера в отношении *Ixodes ricinus* и *Ctenocephalides felis* у собак. *Parasit Vectors* (Паразиты и переносчики заболеваний). 2016;9:233.