

Эффективность флуранера при пероральном или местном применении для лечения инвазии *Sarcoptes scabiei var. canis* у собак

Janina Taenzler, Julian Liebenberg, Rainer K. A. Roepke, Regis Frenais and Anja R. Heckerth

Реферат

Общие сведения: в работе оценивалась эффективность флуранера, выпускаемого в виде жевательной таблетки (Бравекто™) или раствора для местного применения (Бравекто™ раствор для точечного нанесения), против возникшей естественным образом инвазии *Sarcoptes scabiei var. canis* у собак.

Методы: исследование проведено на находящихся в частном владении собаках, пораженных *S. scabiei var. canis*. Все собаки, жившие в одном домохозяйстве с пораженной собакой, были включены в одну из трех групп (две группы, получавшие флуранер, и группу отрицательного контроля). Всем собакам из одного домохозяйства назначалось одно и то же лечение, причем одна собака из каждого домохозяйства отбиралась для дальнейшего наблюдения и оценки. В исследование включено в общей сложности 29 собак, у которых подтвержден диагноз саркоптоз. На 0-й день все собаки в группе 1 (n = 9) однократно получили флуранер перорально в минимальной дозе 25 мг/кг массы тела; все собаки в группе 2 (n = 11) были однократно обработаны флуранером для наружного применения в дозе 25 мг/кг массы тела; собаки в группе 3 (n = 3) однократно обработаны физраствором как средством для местного применения. Количество клещей *Sarcoptes scabiei var. canis* на каждой собаке определялось до лечения и через 4 недели после лечения в глубоких кожных соскобах (площадью ≈ 4 см²) с 5 участков тела. Клинические симптомы инвазии (например, эритематозные папулы, налет, чешуйки и корки, облысение участков тела) и зуд регистрировали в те же моменты времени.

Результаты: однократное пероральное или местное применение флуранера привело к 100 % снижению количества клещей после обработки (группа 1: p = 0,0009; группа 2: p = 0,0011). Регрессия клинических симптомов через 4 недели после лечения была неоднородна, наблюдалось улучшение клинической картины эритематозных папул, налета и корок, а также зуда. У всех собак, получавших флуранер, наблюдалось общее улучшение с точки зрения отрастания шерсти в сравнении с наблюдениями до лечения.

Выводы: применение препарата флуранер перорально или наружно у собак с естественной инвазией приводит к истреблению клещей *Sarcoptes scabiei var. canis* и улучшению клинических симптомов в течение 4-недельного периода наблюдений.

Ключевые слова: Бравекто™, Бравекто™ раствор для точечного нанесения, жевательные таблетки, флуранер, эффективность, собака, пероральный, *Sarcoptes scabiei var. canis*, местный, чесотка, клещи.

Общие сведения

Эктопаразиты являются частой причиной дерматологических болезней у собак. Относящиеся к таким паразитам клещи *Sarcoptes scabiei* представляют собой причину одной из наиболее распространенных в мире клещевых инвазий. *S. scabiei* — клещи, образующие ходы в коже; они поражают не только собак, но и кошек, свиней, енотовидных собак, кроликов, овец и человека.

Клещи предпочитают населять менее волосистые части тела хозяина, а тяжесть клинических симптомов и клещевой инвазии на различных областях поверхности кожи у разных видов может отличаться. Клещ, вызывающий саркоптоз у собак, извест-

тен как *S. scabiei var. canis*. Саркоптоз является высокозаразным заболеванием, сопровождающимся сильным зудом; из-за этого он относится к наиболее дискомфортным кожным заболеваниям собак. Частота поражения *S. scabiei var. canis* не зависит от времени года, возраста, породы и пола; заражение наступает при непосредственном контакте с пораженной собакой или ее подстилкой. К клиническим симптомам относятся интенсивный непрерывный зуд, эритематозная сыпь, папулы и желтоватые корки, образующиеся на поверхности кожи, а также алопеция. Наиболее сильно поражается кожа вокруг глаз, ушных раковин, локтевых и скакатель-

ных суставов; со временем поражение распространяется и на другие участки. В университетских ветеринарных лечебницах в Северной Америке клещевая чесотка относится к наиболее часто диагностируемым кожным болезням. Заключительный диагноз *S. scabiei* ставится по результатам микроскопии при обнаружении клещей и их яиц в кожных соскобах, хотя выявление клещей может быть затруднено.

Зарегистрированные в данный момент препараты для лечения клещевой чесотки могут содержать такие активные ингредиенты, как селамектин, имидаклоприд/моксидектин и в некоторых странах — амитраз, применяемые наружно. В пос-

леднее время в некоторых регионах появился вариант перорального применения сароланера, вещества из группы изоксазолинов. Для устранения клещей это соединение может потребовать нескольких применений; таким образом, оно требует приверженности владельца животного применению соответствующего препарата в течение длительного времени.

Флуранер — это изоксазолиновый эктопаразитицид, обеспечивающий длительную стабильную эффективность против клещей и блох у собак. Однократное применение флуранера также является высокоэффективным в отношении генерализованного демодекоза у собак. В настоящем исследовании оценивалась эффективность однократного применения флуранера (Бравекто™) в виде жевательной таблетки или раствора для точечного нанесения при лечении естественной инвазии *Sarcoptes scabiei* var. *canis* у собак.

Методы

План исследований

Это слепое рандомизированное контролируемое исследование эффективности в параллельных группах проводилось в Южно-Африканской Республике. Процедуры исследования соответствовали правилам надлежащей клинической практики (Руководство VICH GL9, Надлежащая клиническая практика, EMA, 2000). Маскировка персонала, принявшего участие в исследовании, осуществлялась за счет разделения исследовательских функций. Весь персонал, осуществлявший наблюдения или уход за животными, осмотр на наличие клещей или подсчет клещей после лечения, не был осведомлен о распределении животных по группам.

Критерии включения

Собаки включались в исследование при наличии естественной инвазии *S. scabiei* var. *canis*, подтвержденной кожными соскобами, если они были здоровы по результатам физикального осмотра, за исключением видимых клинических симптомов кле-

щевой чесотки, т.е. постоянного зуда, алопеции, эритематозной сыпи и желтоватых корок на пораженных участках кожи, не являлись хозяевами клещей рода *Demodex*, не получали препаратов с акарицидным/инсектицидным эффектом как минимум за 8 недель до лечения.

Если одна из собак в домохозяйстве соответствовала критериям включения, то всё домохозяйство включалось в исследование и случайным образом распределялось в одну из трех групп (две, получавшие лечение флуранером, и группа отрицательного контроля). Всем собакам в каждом включенном в исследование домохозяйстве назначалось одно и то же лечение, однако дальнейшие наблюдения, оценки и расчет эффективности проводились только для той собаки, которая соответствовала критериям включения. Перед включением в исследование у владельца собаки получали согласие на участие.

Информация о животных

В исследование включено в общей сложности 29 собак (19 кобелей и 10 сук). Все собаки были смешанной породы (в основном беспородные) старше 6 месяцев и массой тела от 5,6 до 25,3 кг на момент лечения, а у сук не было клинических признаков беременности или лактации. В течение всего исследования все собаки оставались со своими владельцами при обычных условиях содержания. Корм и вода для питья предоставлялись в соответствии с предыдущими предпочтениями владельца, а контакт с другими животными не ограничивался.

Применение препарата

На 0-й день (т.е. день получения препарата) собаки в группе 1 (n = 9) однократно получили внутрь жевательные таблетки флуранера в минимальной дозе 25 мг флуранера/кг массы тела. Доза для перорального введения определялась индивидуально исходя из массы тела животного и номинального содержания флуранера в таблетках. Собаки получали либо единичные

целые таблетки флуранера, содержащие 112,5 мг, 250 мг или 500 мг действующего вещества, либо комбинации таблеток, составленные так, чтобы получить дозу, близкую к рассчитанной целевой дозе. Таблетки давали животным через 20 (±10) минут после еды путем помещения в заднюю часть ротовой полости на язык для стимуляции глотания. Рвоты или срыгивания не наблюдались ни у одной собаки. Собаки в группе 2 (n = 11) были однократно обработаны раствором флуранера для точечного нанесения в дозе 25 мг флуранера/кг массы тела. Собаки в группе 3 (n = 9) были однократно обработаны физраствором как средством для местного применения в объеме 0,09 мл/кг массы тела. Группа отрицательного контроля была включена, чтобы предотвратить систематическую ошибку при оценке количества клещей персоналом. У собак в группах 2 и 3 обрабатывались только участки кожи, на которых не наблюдалось признаков поражения. Наружная обработка проводилась собакам в положении стоя на одном или нескольких участках на средней линии спины, от лопаток до основания хвоста, в зависимости от общего объема наносимого средства. Шерсть раздвигали, кончиком одноразового шприца, удерживаемого вертикально, касались кожи и наносили раствор/физраствор непосредственно на кожу, опорожняя шприц путем нажатия на поршень. Ни у одного из обработанных животных не наблюдалось признаков неправильной обработки, в частности пролития или стекания препарата.

Оценка количества клещей

На 5 различных участках кожи (площадью ≈ 4 см²) с симптомами клещевой чесотки перед лечением брали кожный соскоб, сжимая кожу между пальцами, а затем соскребая материал до появления легкого капиллярного кровотечения. Собаки, у которых в соскобах обнаруживали клещей, могли быть включены в исследование, а соскоб повторяли через 4 недели после лечения для оценки эффективности тера-

пии. Каждый соскоб переносили на отдельное подписанное предметное стекло с минеральным маслом и рассматривали под стереомикроскопом на наличие живых клещей *S. scabiei var. canis*. Количество живых клещей подсчитывали в каждом соскобе.

Оценка зуда и состояния кожи

Клинические симптомы и степень чесоточного поражения кожи у каждой собаки оценивали до лечения и через 4 недели после лечения. У каждой собаки оценивали следующие параметры, помечая наблюдения на силуэте (на левой и правой стороне тела каждой собаки): участки тела с эритематозными папулами; участки тела, покрытые налетом, чешуйками и корочками; участки тела с потерей шерстного покрова (алопецией). Кроме того, наличие или отсутствие зуда оценивалось путем наблюдения за собакой в течение 5 минут.

Анализ данных

Статистический анализ проведен с помощью пакета программного обеспечения SAS® (SAS Institute Inc., Кэри, Северная Каролина, США, версия 9.3); в качестве статистических единиц использовались отдельные собаки. Основным исследуемым параметром в исследовании было общее количество клещей, обнаруженных в кожных соскобах после лечения. Эффективность в процентах в отношении клещей *S. scabiei var. canis* рассчитывали исходя из средних геометрических по формуле Эбботта

$$\text{Эффективность (\%)} = 100 \times (\text{МС} - \text{МТ}),$$

где МС — среднее геометрическое общего количества клещей в контрольной группе (группе 3), а МТ — среднее геометрическое общего количества клещей в группе терапии (группе 1 или 2). Для подтверждения правильности расчета эффективности использовалось количество клещей *S. scabiei var. canis* после логарифмирования $[\ln(x+1)]$. Достоверность различий между логарифмированным количеством

Таблица 1. Среднее количество клещей и эффективность (%) после однократного перорального или местного применения флураналера у собак с естественной инвазией *Sarcoptes scabiei var. canis*

Время оценки	Применение препарата	Физраствор, n = 9	Флураналер жевательные таблетки, n = 9	Флураналер раствор для точечного нанесения, n = 8
До лечения	Среднее ^a количество клещей (n)	10,6	12,0	13,1
	Размах количества (n)	2–34	2–163	2–67
4 недели после лечения	Среднее ^a количество клещей (n)	7,9 ^b	0	0
	Размах количества (n)	1–55 ^b	0	0
	Эффективность (%)	н/п	100	100
	Значение р ^c	н/п	0,0009	0,0011

Примечание: n — количество собак в группе, н/п — неприменимо.
^a Среднее геометрическое.
^b Собаки с нулевым количеством клещей исключены.
^c Односторонний дисперсионный анализ с эффектом терапии.

Таблица 2. Дерматологические симптомы у собак с клещевой чесоткой до и через 4 недели после лечения флураналером

Применение препарата	Флураналер жевательные таблетки (кол-во собак / кол-во собак в группе)	
	До лечения	4 недели после лечения
Клинический симптом		
Струпья	7/9 (78 %)	3/9 (33 %)
Налет	0/9 (0 %)	0/9 (0 %)
Шелушение	4/9 (44 %)	7/9 (78 %)
Эритематозные папулы	3/9 (33 %)	2/9 (22 %)
Зуд	5/9 (56 %)	2/9 (22 %)
Применение препарата	Флураналер р-р для точечного нанесения (кол-во собак / кол-во собак в группе)	
Клинический симптом	До лечения	4 недели после лечения
Струпья	6/8 (75 %)	0/8 (0 %)
Налет	1/8 (13 %)	0/8 (0 %)
Шелушение	5/8 (63 %)	7/8 (88 %)
Эритематозные папулы	1/8 (13 %)	0/8 (0 %)
Зуд	4/8 (50 %)	1/8 (13 %)

S. scabiei var. canis в получавших лечение группах в сравнении с их логарифмированным количеством в контрольной группе оценивали в рамках смешанной линейной модели, в которой группа животных была фиксированным эффектом, а блок — случайным эффектом. Двусторонний уровень $p < 0,05$ (односторонний дисперсионный анализ с эффектом терапии).

Доля успешных случаев, т.е. количество собак без клещей через 4 недели после лечения, рассчитывали следующим образом: доля успешных (n) = количество собак с отсутствием живых клещей в группе / общее количество собак в группе.

Дополнительным исследуемым параметром была регрессия клинических симптомов, которые оценивались описательным способом путем сравнения наблюдений каждого параметра до и после лечения. В отношении потери шерстного покрова проводили полуколичественную оценку отрастания шерстного

порова (участки тела с отрастанием 0–50 %; участки тела с отрастанием 50–90 % и участки тела с отрастанием шерсти более 90 %).

Результаты

Ни у одной собаки в течение 4-недельного периода наблюдений после лечения не наблюдалось нежелательных явлений, связанных с лечением флураналером. Однако три собаки, прошедшие наружную обработку флураналером, не завершили участие в исследовании. Одна собака была убита представителями местного населения, а еще две умерли. Причина смерти не была установлена, однако вероятно, что летальный исход обусловлен вторичной инфекцией на фоне клещевой чесотки.

У 6 из 9 контрольных собак через 4 недели после обработки получены соскобы кожи, положительные на клещей (среднее количество клещей 7,9), в то время как у трех собак клещи отсутствовали. Ни у одной из собак, получавших флураналер внутрь

Таблица 3. Восстановление шерстного покрова у собак с клещевой чесоткой после перорального и местного лечения флуранером^a

Время оценки	Оценка процента восстановления шерстного покрова					
	Флуранер жевательные таблетки (кол-во собак / кол-во собак в группе)			Флуранер р-р для точечного нанесения (кол-во собак / кол-во собак в группе)		
4 недели после лечения	0–50 %	50–90 %	> 90 %	0–50 %	50–90 %	> 90 %
	6/9	1/9	2/9	4/8	4/8	0/8

^a Доля восстановления шерстного покрова оценивается как оценка доли шерстного покрова через 4 недели после лечения в сравнении с исходной площадью бесшерстных участков, установленной до применения флуранера. Лечение флуранером обеспечивает системный эктопаразитицидный эффект продолжительностью до 12 недель в отношении клещей и блох у собак; как следствие, применение флуранера должно обеспечить стабильный контроль над инвазией чесоточного клеща у восприимчивых собак.

или наружно, клещи не были обнаружены ни в одном кожном соскобе, полученном через 4 недели после лечения, что соответствует 100 % эффективности в обеих группах (группа 1: $p = 0,0009$, группа 2: $p = 0,0011$; табл. 1). Все получавшие лечение собаки были свободны от клещей; таким образом, достигнута 100 % доля успешных случаев.

Наблюдаемые изменения клинических симптомов во всех группах были неоднородны (табл. 2). Ни у одной из собак, получавших флуранер наружно ($n = 8$), через 4 недели после лечения не наблюдалось налета, корочек и эритематозных папул. Количество собак, у которых имелись чешуйки, выросло с 5 до лечения до 7 после лечения, в то время как зуд после лечения отмечен лишь у 1 собаки по сравнению с 4 собаками до лечения.

После перорального применения флуранера ($n = 9$) клинические симптомы прошли у 4 (корочки), 1 (эритематозные папулы) и 3 (зуд) собак. Количество собак с шелушением увеличилось с 4 перед лечением до 7 после лечения.

Отрастание шерстного покрова через 4 недели после лечения наблюдалось у всех собак, получавших флуранер внутрь или наружно (табл. 3).

Обсуждение результатов

При пероральном или местном применении флуранер проявляет высокую эффективность в отношении естественной инва-

зии *Sarcoptes scabiei var. canis* у собак. Наблюдаемые отличия способов применения по эффективности отсутствуют. Эффективность флуранера в отношении клещей *Sarcoptes* соответствует опубликованным данным об эффективности перорального применения флуранера против клещей *Demodex* у собак. Уничтожение клещей привело к наблюдаемому восстановлению шерстного покрова в течение 4 недель после лечения. Однако регрессия клинических симптомов была неоднородна в обеих группах, получавших флуранер; возможно, что мертвые клещи, остающиеся в коже, продолжают вызывать местное раздражение в течение 4 недель после терапии.

У 3 из 9 контрольных собак через 4 недели после обработки не наблюдалось клещей в соскобах кожи, что, по-видимому, указывает на спонтанную регрессию клещевой инвазии. Наблюдались трудности при поиске клещей в кожных соскобах собак с очевидными клиническими симптомами саркоптоза, особенно при сильном зуде, долговременном течении заболевания либо многократном купании или окупании. Признаки спонтанной регрессии у контрольных животных наблюдались и в других лабораторных исследованиях с нелечеными контрольными животными или животными, получавшими плацебо. У получавших плацебо собак, которые во время исследования проходили лечение имму-

нодепрессантами, инвазия не прекратилась. Сложность поиска клещей в кожных соскобах может повлиять на расчеты эффективности; тем не менее применение иммунодепрессантов у собак в полевом исследовании неприемлемо.

Полная ликвидация клещей на фоне терапии флуранером также привела к снижению количества собак с зудом. Инвазия чесоточного клеща сопровождается интенсивным зудом, что доставляет пораженной собаке сильный дискомфорт из-за постоянной потребности в расчесывании. Даже мертвые клещи продолжают вызывать интенсивный зуд; после успешного лечения необходимо некоторое время, чтобы зуд прошел, а поражение кожи исчезло. Увеличение количества собак с шелушением кожи предположительно сопряжено с процессом заживления кожных покровов.

В данном исследовании 4-недельный срок между лечением и оценкой поражения кожи, вероятно, оказался слишком коротким для полной регрессии дерматологических поражений.

Выводы

Применение препарата флуранер перорально или наружно у собак с естественной инвазией приводит к истреблению клещей *Sarcoptes scabiei var. canis* и улучшению клинических симптомов в течение 4-недельного периода наблюдений.