

Эффективность сароланера, нового перорального изоксазолина, против двух распространенных клещевых инвазий у собак: *Demodex spp.* и *Otodectes cynotis*

Роберт Х. Сикс (Robert H. Six)^a, Чилла Бечкей (Csilla Becskei)^b, Марк М. Мазалески (Mark M. Mazaleski)^a, Джозефус Дж. Фурье (Josephus J. Fourie)^c, Шон П. Махабир (Sean P. Mahabir)^a, Мелани М. Майерс (Melanie R. Myers)^a, Натали Слутманс (Nathalie Sloomans)^b

^a «Зоэтикс», Центр исследований и разработок в области ветеринарной медицины, 333 Portage St., Kalamazoo, MI 49007, USA (США).

^b «Зоэтикс», Центр исследований и разработок в области ветеринарной медицины, Mercuriusstraat 20, Zaventem B-1930, Belgium (Бельгия).

^c ClinVetInternational (pty) Ltd., Uitsigweg, Bainsvlei 9338, Bloemfontein, SouthAfrica (Южно-Африканская Республика).

Абстракт. Эффективность сароланера (Симпарика™, «Зоэтикс») оценивали против *Demodex spp.* у собак с генерализованным демодекозом и против *Otodectes cynotis* (ушная чесотка) у собак с индуцированными инвазиями.

В первом исследовании 16 собакам с клиническими признаками генерализованного демодекоза и положительным результатом на клеща *Demodex spp.* рандомно назначали лечение либо сароланером (2 мг/кг) перорально в дни 0, 30 и 60, либо местно раствором имидаклоприда (10 мг/кг) и моксидектина (2,5 мг/кг) каждые 7 дней с 0 по 81 день. У собак, получавших сароланер, количество клещей по сравнению с таковым до лечения снизилось на 97,1 % через 14 дней и на 99,8 % через 29 дней после первой дозы, впоследствии живые клещи не обнаруживались. Ежедневная обработка имидаклопридом плюс моксидектином привела к уменьшению количества клещей на 84,4 и 95,6 % в эти две временные точки соответственно, начиная с 74 дня клещи не обнаруживались. У всех собак в обеих группах отмечали заметное облегчение клинических признаков демодекоза.

Во втором исследовании 32 собаки с индуцированной инвазией *O. cynotis* рандомизировали (по восемь в группу) на получение сароланера перорально (2 мг/кг) однократно в день 0 или двукратно (в дни 0 и 30) или в группу плацебо для каждого режима дозирования. Однократное пероральное введение сароланера в дозе 2 мг/кг обеспечивало снижение числа ушных клещей на 98,2 % к 30 дню, а двукратное введение сароланера с интервалом в один месяц — снижение числа ушных клещей на 99,5 % к 60 дню по сравнению с контрольными группами плацебо. Ни в одном исследовании не отмечалось нежелательных явлений, связанных с применением препарата.

В этих исследованиях сароланер после перорального введения в дозе 2 мг/кг высокоэффективно снижал количество живых клещей при естественной инвазии *Demodex spp.* и индуцированной инвазии *O. cynotis*. Кроме того, у собак с демодекозной инвазией наблюдалось заметное облегчение клинических признаков генерализованной формы заболевания.

Ключевые слова: *Demodex spp.*, демодекоз, клещ, ушные клещи, отоакариоз, сароланер, собаки, перорально.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.02.027>

0304-4017/© 2016 Авторы. Опубликовано Elsevier BV. Эта статья находится в открытом доступе, лицензия CC BY-NC-ND («с указанием авторства – некоммерческая – без производных») (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Введение

Демодекоз — это воспалительное паразитарное заболевание собак, характеризующееся присутствием большего, чем в норме, количества клещей *Demodex*. Традиционно считалось, что демодекоз как заболевание вызывается неконтролируемым размножением клеща *Demodex canis*, хотя в последнее время у собак с демодекозом также обнаруживают *Demodex injai* и *Demodex cornei* (Forsythe et al., 2009; Sastre et al., 2012; Desch and Hillier, 2003). Клещи *Demodex* spp. считаются нормальным обитателем кожи собаки и передаются от матери новорожденным при прямом контакте в первые два-три дня жизни. В соскобах кожи можно увидеть четыре стадии: яйца, личинки, нимфы и половозрелой особи (Muller and Kirk, 2013). Различают два типа демодекоза, локализованный и генерализованный, хотя единого принятого стандарта относительно количества локальных поражений, при котором заболевание можно признать генерализованным, не существует. Диагноз ставится на основании клинических признаков и микроскопии глубоких соскобов кожи, которая подтверждает присутствие клещей.

Генерализованный демодекоз — это тяжелая патология, которая с трудом поддается контролю зарегистрированными в настоящее время препаратами. Для лечения генерализованного демодекоза могут использоваться насыщающие аппликации растворов амитраза, но это трудоемкий процесс, поскольку требует погружения или увлажнения всей поверхности тела собаки и/или втирания препарата с повторением процедуры от трех до шести раз с интервалом 14 дней. Более высокие дозы могут быть более эффективны, но, как правило, сопряжены с ростом частоты нежелательных реакций (Mueller, 2004). Часто сообщаемые побочные эффекты включают в себя временный седативный эффект в течение 12–24 часов, особенно после первой процедуры, и появление зуда у некоторых собак. Было показано, что ряд макроциклических лактонов, используемых в дозах и режимах, не регламентированных инструкцией по применению, эффективны против клещей *Demodex* spp. (в разной степени), при этом требуемые высокие дозы часто вызывают побочные реакции (Garfield and Reedy, 1992; Johnstone, 2002; Schnabl et al., 2010). Пероральный ивермектин в высоких дозах при ежедневном применении обеспечивал эффективный контроль демодекоза на протяжении четырех месячных периодов лечения (Paterson et al., 2009, 2014), однако на фоне таких высокодозных режимов у собак иногда отмечали токсические проявления (Bissonnette et al., 2009). Один из макроциклических лактонов, моксидектин, в сочетании с имидаклопридом эффективен при лечении демодекоза: топикально один раз в месяц или, в тяжелых случаях, один раз

в неделю (Heine et al., 2005; Fourie et al., 2009): он одобрен по этому показанию в Европе. Однако, согласно данным других клинических исследований, эффективность этого препарата ниже, особенно у собак со среднетяжелыми или тяжелыми клиническими признаками демодекоза (Mueller et al., 2009), и получено подтверждение, что эффективность растет с частотой аппликаций, достигая максимальной величины при недельных интервалах (Paterson et al., 2009).

Отоакариаз или ушную чесотку вызывает *Otodectes cynotis*, облигатный паразит, который заселяет вертикальные и горизонтальные слуховые проходы собак и кошек. У собак, инвазированных *O. cynotis*, чаще всего развивается наружный отит, характеризующийся эритемой кожи вертикальных и горизонтальных проходов и темно-коричневым церуминозным экссудатом. Помимо наружного отита, возможно поражение головы, шеи, корня хвоста и туловища, если клещи «покидают» слуховые проходы. Щенки оказались наиболее восприимчивыми, сообщалось также о зоонозных инвазиях (Curtis, 2004; Muller and Kirk, 2013). Диагноз инвазии, вызванной *O. cynotis*, ставят при обнаружении клещей в церуминозном дебрисе инфицированного слухового прохода или при визуализации клещей при отоскопическом обследовании.

Многие ушные препараты в жидкой форме, содержащие противогрибковые, антибактериальные, стероидные и/или антипаразитарные компоненты, одобрены для лечения инвазии, вызываемой *O. cynotis*, у собак, но они обладают ограниченным остаточным действием и требуют регулярного повторного применения на протяжении нескольких дней. Сообщалось также о нерегламентированном ушном применении препаратов, содержащих пиретрины и ивермектин (Muller and Kirk, 2013) или фипронил (Bourdeau and Lecanu, 1999; Vincenti and Genchi, 1997), в отдельных случаях эффективным. Топикальные капельные (спот-он) лекарственные формы, в том числе макроциклические лактоны селамектин и моксидектин, эффективны для терапии и контроля вызываемых *O. cynotis* инвазий у собак при ежемесячном применении (Krieger et al., 2005; Six et al., 2000; Arther et al., 2015). Моксидектин при пероральном (нерегламентированном) введении в дозе 0,2 мг/кг двукратно с 10-дневными интервалами также был эффективным (Muller and Kirk, 2013). Системные препараты с остаточным действием как метод лечения вызывают интерес и у ветеринарных врачей, и у владельцев.

Сароланер (Симпарика™, «Зоэтикс») — это новый изоксазолин, обладающий высокой активностью против клещей и блох (McTier et al., 2016), а также чесоточных клещей (Becskei et al., 2016) при пероральном применении. Два поисковых исследова-

ния провели на собаках для оценки эффективности и безопасности применения сароланера против естественных инвазий *Demodex spp.* и индуцированных ушных инвазий *O. cynotis*: в минимальной дозе 2 мг/кг ежемесячно для лечения и контроля блошиных и клещевых инвазий.

2. Материалы и методы

Два лабораторных исследования провели в Южно-Африканской Республике в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (EMA, 2000). Протоколы исследования были рассмотрены и одобрены комитетами по содержанию и использованию лабораторных животных компаний ClinVet и «Зоэтикс». Маскирование в обоих исследованиях обеспечивалось разделением функций. Распределение по группам исследования маскировалось от всего персонала, проводящего наблюдения или обеспечивающего уход за животными, берущего соскоб кожи и/или выполняющего подсчет.

2.1. Животные

В обоих исследованиях собак содержали индивидуально в вольерах, которые позволяли аудиальный и визуальный, но не физический контакт и соответствовали принятым стандартам благополучия животных. Каждую собаку индивидуально маркировали с помощью буквенно-цифрового имплантируемого микрочипа. У собак не применяли эктопаразитициды как минимум 90 дней, и на начало исследования животные были клинически здоровы. Собаки получали соответствующий поддерживающий рацион, состоящий из коммерческого сухого корма для собак, на протяжении всего исследования. Вода была доступна без ограничений.

В исследование с демодекозной инвазией включили 16 (6 самцов и 10 самок) взрослых беспородных собак местного происхождения в возрасте \geq 6 месяцев и массой от 6,2 до 23,1 кг. Собаки были включены в исследование как подходящие животные с естественными демодекозными инвазиями. Двенадцать собак были набраны изначально, еще четыре собаки были добавлены приблизительно через три месяца. У всех набранных собак отмечались клинические признаки генерализованного демодекоза, а именно — такие поражения кожи, как алопеция, эритема, комедоны, папулы, пустулы, фолликулярные слепки, чешуйки или корки, охватывающие всю поверхность тела или разделенные на пять и более локальных участков поражений (каждый диаметром $>$ 2,5 см), или пододемодекоз с поражением двух и более конечностей и не менее чем четыре живых клеща *Demodex* в глубоких соскобах кожи (Muller and Kirk, 2013; Mueller et al., 2012). Кроме того, собаки не получали кортикостероиды короткого действия не менее одной недели

или кортикостероиды длительного действия не менее четырех недель до дня 0.

Для исследования с отодектозной инвазией использовали тридцать две (17 самцов и 15 самок) взрослых специально выведенных собаки породы бигль и смешанных пород, возраста 1–7 лет, массой тела от 8,0 до 24,8 кг. Инвазии *O. cynotis* у этих собак индуцировали заранее: собирали клещей с помощью лаважа у собак-доноров с подтвержденными естественными инвазиями и переносили приблизительно по 100 клещей в каждое ухо собак-реципиентов. В день –4 присутствие живых клещей подтверждали отоскопическим обследованием.

2.2. Экспериментальный план и методы

Общие методы: днем 0 был определен день, когда животное получало препарат в первый раз. Собаки адаптировались к условиям исследования не менее чем 14 дней до начала лечения. Перед включением в исследование ветеринарный врач проводил физикальное обследование каждой собаки для определения состояния здоровья и пригодности, а наблюдение общего состояния здоровья проводили не реже одного раза в день на протяжении всего исследования. Препараты задавали после кормления. С вечера, накануне утреннего введения препарата, собак выдерживали на голодной диете, за час до введения препарата собакам предлагали стандартный рацион. Таблетки вводили перорально таблеткодавателем, чтобы собака получила точную и полную дозу. Каждую собаку наблюдали несколько минут, а затем приблизительно через два часа после введения препарата, чтобы подтвердить получение полной дозы. Через 1, 3, 6 и 24 часа после введения препарата всех собак наблюдали на какие-либо признаки отклонений в состоянии здоровья. Чтобы избежать перекрестного заражения или заражения собак во время подсчета клещей, исследовательский персонал менял свою защитную одежду между обследованиями собак в каждой группе исследования, использовал отдельные поводки, перчатки и оборудование для каждой собаки и очищал поверхность стола для осмотра, используемого для взятия соскобов и/или подсчета клещей.

В исследовании с демодекозной инвазией демодекоз оценивали по количеству клещей и выраженности клинических признаков. Заражение клещами оценивали по глубоким соскобам кожи, взятым с пяти основных участков с наиболее тяжелыми клиническими проявлениями клещевой инвазии по данным визуального осмотра. Соскобы во все дни подсчета клещей брали с одних и тех же пяти основных участков. Материал соскобов переносили на предметное стекло, смешивали с минеральным маслом и исследовали под микроскопом с использованием 40- или 100-кратного увеличе-

ния для подсчета половозрелых и неполовозрелых клещей. Клинические признаки демодекоза оценивали как процент поверхности тела с кожными поражениями с последующим присвоением клинической оценки каждому из четырех параметров: (1) комедоны, пустулы и папулы, (2) фолликулярные слепки, корки и чешуйки, (3) алопеция и (4) эритема. После оценки в день -4 собак разделили на блоки по две особи по убыванию количества клещей и рандомизировали на лечение либо сароланером (Симпарика™, «Зоэтис»), либо положительным контролем, топикальной комбинацией имидаклоприда и моксидектина (Адвокат®/Адвантэйдж® Мульти, раствор для наружного применения у собак, 100 мг имидаклоприда + 25 мг моксидектина/мл, «Байер»). Собакам в группе сароланера перорально давали одну таблетку, которую срезали стружкой или соскабливали, чтобы получить целевую дозу 2 мг/кг сароланера в дни 0, 30 и 60. Собакам положительного контроля препарат применяли топикально один раз в неделю с 0 по 81 день в соответствующей дозе, обеспечивающей ≥ 10 мг имидаклоприда + $\geq 2,5$ мг моксидектина/кг, согласно рекомендациям европейской инструкции по применению для собак с тяжелым генерализованным демодекозом. Дозы рассчитывали на основе последних значений массы тела, определяемой в дни -3, 29 и 59. Всех собак обследовали на клинические признаки демодекоза, взятие соскобов кожи/подсчет клещей проводили в дни 14, 29, 44, 59, 74 и 91.

В исследовании с отодектозной инвазией определяли массу собак и проводили отоскопическое обследование в день -4; 32 животных с положительным результатом на живых клещей отобрали для включения в исследование. Шестнадцать животных получили препарат однократно в день 0, остальные 16 животных получили две дозы препарата (в дни 0 и 30). В рамках каждого режима дозирования собаки получали перорально таблетки плацебо или сароланера (восемь особей на группу) и находились в индивидуальных вольерах, в соответствии с рандомизированным полным блочным дизайном. Собакам в группах, получавших сароланер, давали перорально по одной таблетке, которую срезали стружкой или соскабливали, чтобы обеспечить целевую дозу 2 мг/кг. Контрольные собаки получали по одной таблетке плацебо. Дозу в день 0 рассчитывали по массе тела в день -4; собак, получавших две дозы, также взвешивали в день 28 для расчета дозы в день 30. У собак в группах однократного введения на 14 день проводили отоскопическое обследование на присутствие живых клещей, на 30 день — подсчитывали общее количество ушных клещей. Собак в группах двукратного введения обследовали с помощью отоскопа на 14 и 44 дни, общее количество клещей подсчитывали на 60 день. Чтобы подсчитать общее

количество клещей, собакам вводили седативные препараты, каждое ухо промывали и обрабатывали отдельно. Слуховые проходы заполняли препаратом Docusol® (5 % докузата натрия) и массировали, чтобы размягнуть содержимое. Затем раствор докузата натрия удаляли из ушей и пропускали через сито с размером ячеек 38 мкм. После этого уши промывали теплым физиологическим раствором, который пропускали через то же сито. Уши отоскопировали, и при необходимости процесс промывания повторяли до тех пор, пока слуховые проходы не были оценены как чистые (без видимой серы или клещей). Содержимое сита промывали водой и переносили в чашку Петри для исследования под стереомикроскопом. Всех живых клещей (половозрелые особи, личинки и нимфы) подсчитывали, результаты (по двум ушам) суммировали для получения общего количества клещей у каждого животного.

2.3. Анализ данных

Все расчеты выполняли с использованием программы SAS версии 9.2 (SAS Institute, Кэри, Северная Каролина, США). Экспериментальной единицей служила отдельная собака. Количество клещей преобразовывали по свойству логарифма с приведением к виду \log_e (количество + 1) перед анализом для стабилизации дисперсии и нормализации данных. Различия оценивали на двустороннем уровне значимости $\alpha = 0,05$. Средние геометрические значения (средние значения с обратным преобразованием) рассчитывали по среднему значению, полученному методом наименьших квадратов. Эффективность (% снижения) рассчитывали по отношению к количеству до применения препарата или плацебо по следующей формуле:

$$\text{Эффективность, \%} = \frac{(\text{Среднее количество до обработки: [плацебо]} - \text{Среднее количество после обработки})}{\text{Среднее количество до обработки: [плацебо]}} \times 100$$

Количество живых клещей *Demodex* анализировали с использованием смешанной линейной модели для повторных измерений, включая фиксированные эффекты «тип лечения», «день исследования» и «взаимодействие между типом лечения и днем исследования». Случайные эффекты включали серию, блок в серии, взаимодействие между блоком и типом лечения в серии и ошибку. Кроме того, во время каждой клинической оценки определяли процентную долю собак без живых клещей в каждой группе, частотное распределение тяжести поражения кожи для каждого типа поражения и процентное изменение степени поражения кожи от исходного уровня.

Общее количество живых клещей *Otodectes* на 30 и 60 день анализировали с использованием смешанной линейной модели, включающей фиксированный эффект «тип лечения» и случайные эффекты «блок» и «ошибка».

Таблица 1. Среднее геометрическое количество живых клещей *Demodex*, диапазон, процентная эффективность по сравнению с показателями до лечения и доля собак без живых клещей среди собак, получивших три ежемесячных дозы сароланера перорально или еженедельно получавших топикально имидаклоприд и моксидектин.

		День исследования						
		-4	14	29	44	59	74	91
Сароланер (n = 8)	Среднее количество	260,5	7,5*,**	0,4*,**	0,0*	0,0*	0,0*	0,0*
	Диапазон	4–1275	0–315	0–8	0–0	0–0	0–0	0–0
	Эффективность (%)	—	97,1	99,8	100	100	100	100
	Без клещей (%)	0	37,5	75	100	100	100	100
Имидаклоприд плюс моксидектин (n = 8)	Среднее количество	243,2	37,8*	10,8*	0,7*	0,1*	0,0*	0,0*
	Диапазон	17–2820	0–1733	0–383	0–9	0–1	0–0	0–0
	Эффективность (%)	—	84,4	95,6	99,7	>99,9	100	100
	Без клещей (%)	0	37,5	37,5	62,5	87,5	100	100

* Среднее геометрическое количество живых клещей после обработки статистически значимо ниже, чем до обработки ($P < 0,0001$).

*, ** Среднее геометрическое количество живых клещей в случае сароланера статистически значимо ниже, чем в случае комбинации имидаклоприда и моксидектина ($P < 0,0331$).

3. Результаты

3.1. Эффективность

До начала лечения все собаки, включенные в исследование с демодекозной инвазией, имели клещевую инвазию со средним геометрическим количеством клещей приблизительно 250 на собаку в каждой группе. Обе обработки привели к быстрому уменьшению количества живых клещей (табл. 1), причем результаты всех подсчетов после обработки (начиная с 14 дня) были статистически значимо ниже, чем таковые до обработки ($P \leq 0,0001$). Это уменьшение происходило заметно быстрее в случае перорального применения сароланера: количество клещей при такой терапии было статистически значимо ниже на 14 день ($P = 0,0331$) и 29 день ($P = 0,0038$), чем в случае комбинации имидаклоприда и моксидектина. Среднее количество существенно не различалось при последующих оценках ($P > 0,05$). Доля

собак без живых клещей в группе, получавшей сароланер, составляла 37,5 % на 14 день, 75 % на 29 день и 100 % во все последующие дни. Среди собак, получавших имидаклоприд + моксидектин еженедельно топикально, 37,5 % были свободны от живых клещей на 14 и 29 дни, 62,5 % — на 44 день, 87,5 % — на 59 день, с этого дня живые клещи не обнаруживались ни у одной из собак (табл. 1).

В этом исследовании одну собаку, получавшую имидаклоприд и моксидектин, исключили из оценки прогрессирования клинических признаков из-за сопутствующего лечения случайной раны системным антибиотиком и нестероидными противовоспалительными препаратами, которые могли способствовать разрешению клинических признаков демодекоза. Начиная с 14 дня наблюдалось облегчение клинических признаков демодекоза в обеих группах исследования, которое прогрессировало во всех по-

Таблица 2. Оценка клинических признаков демодекоза у собак, получивших три ежемесячных дозы сароланера перорально или еженедельно получавших топикально имидаклоприд и моксидектин; средний процент поверхности тела с поражениями и доли собак с разными типами поражений.

		День исследования						
		-4	14	29	44	59	74	91
Сароланер (n = 8)	Пораженная поверхность тела (%)	69	60	26	7	4	2	1
	Фолликулярные слепки, чешуйки, корки	100	100	87,5	75,0	37,5	25,0	12,5
	Комедоны, папулы, пустулы	12,5	25,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Алопеция	100	100	100	87,5	50,0	12,5	12,5
	Эритема	50,0	25,0	37,5	12,5	25,0	37,5	12,5
Имидаклоприд плюс моксидектин (n = 7) ^a	Пораженная поверхность тела (%)	66	51	16	8	6	3	2
	Фолликулярные слепки, чешуйки, корки	100	85,7	42,9	28,6	42,9	28,6	14,3
	Комедоны, папулы, пустулы	14,3	14,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Алопеция	100	100	71,4	57,1	42,9	28,6	28,6
	Эритема	61,4	14,3	14,3	14,3	14,3	14,3	28,6

^a Одну собаку исключили из оценки клинических признаков из-за сопутствующего лечения антибиотиками.

следующих временных точках (табл. 2). Комедоны, папулы и пустулы полностью разрешились к 29 дню в обеих группах исследования. К концу исследования фолликулярные слепки, корки и чешуйки исчезли у всех собак, кроме двух — по одной в каждой группе исследования, тогда как алопеция и эритема — у всех, кроме одной собаки, получавшей сароланер, и двух собак в группе, получавшей имидаклоприд и моксидектин. Подобным образом средний процент поверхности тела с кожными поражениями, обусловленными демодекозом, заметно уменьшился приблизительно с 65 % до обработки до 1–2 % к концу исследования.

В исследовании с отодектозной инвазией по результатам качественной отоскопии на 14 день живых клещей обнаруживали у шести из восьми собак, получавших плацебо, и трех из восьми собак, получавших сароланер, в одном режиме дозирования. Через 30 дней после однократного перорального введения препарата живых клещей выделяли у семи из восьми собак, получавших плацебо, и только у двух из восьми собак, получавших сароланер. Соответствующее среднее геометрическое количество клещей составляло 35,1 и 0,6, что дает 98,2 % эффективность (табл. 3). Среднее количество в группе, получавшей сароланер, было статистически значимо ниже, чем в группе, получавшей плацебо ($P = 0,0013$). В режиме, предусматривающем две дозы, по результатам качественной отоскопии на 14 день живые клещи обнаруживались у четырех из восьми собак, получавших плацебо, и у пяти из восьми собак, получавших сароланер, а на 44 день (через 14 дней после второй обработки) живые клещи обнаруживались у четырех из восьми собак группы плацебо и не обнаруживались ни у одной из собак, получавших сароланер. Через 30 дней после двукратного ежемесячного применения препарата живых клещей выделили у пяти из восьми собак, получавших плацебо, тогда как только один живой клещ был обнаружен у одной из восьми собак, получавших сароланер. Соответствующие средние геометрические значения составили 19,1 и 0,1, что дает 99,5 % эффективность (табл. 3).

Среднее количество в группе, получавшей сароланер, было статистически значимо ниже, чем в группе, получавшей плацебо ($P = 0,0195$).

3.2. Лечение

В обоих исследованиях все собаки, которым перорально давали таблетки, получили полную дозу; таблетки не выпадали из ротовой полости, признаков рвоты не наблюдалось ни у одного животного. В исследовании с демодекозной инвазией все собаки получали соответствующую топикальную дозу с раствором имидаклоприда и моксидектина, хотя в нескольких случаях незначительное количество

препарата стекло. Это ожидаемо после нанесения жидкой топикальной лекарственной формы.

3.3. Наблюдения за состоянием здоровья

Ни в одном из исследований не отмечалось нежелательных явлений, которые расценили бы как связанные с применением сароланера.

4. Обсуждение

Результаты двух исследований, описанных в настоящей статье, подтвердили системную акарицидную эффективность нового изоксазолина, сароланера, против двух видов клещей, часто поражающих собак. Однократная пероральная доза 2,0 мг/кг обеспечила уменьшение количества клещей *Demodex* на > 97 % через 14 дней и на > 99 % через 29 дней с соответствующим облегчением клинических признаков демодекоза. После второго ежемесячного применения препарата ни у одной собаки, получавшей сароланер, живых клещей не обнаруживали. Указанный уровень эффективности выгодно отличался от уровня эффективности представленного в продаже препарата сравнения (комбинация имидаклоприда и моксидектина для топикального применения) в рекомендуемой дозе при наибольшей кратности применения, поскольку у собаки в этой группе живых клещей продолжали выделять до 59 дня — на это время было проведено 11 еженедельных обработок.

У собак с индуцированными ушными инвазиями *O. cynotis* однократное пероральное введение сароланера в дозе 2 мг/кг обеспечивало снижение числа ушных клещей на 98,2 %, а двукратное введение сароланера с интервалом в один месяц — снижение числа ушных клещей на 99,5 % по сравнению с контрольными группами плацебо.

Генерализованная демодекозная чесотка — серьезное изнуряющее и часто угрожающее жизни заболевание, которое с трудом может поддаваться терапии; доступные схемы лечения обычно требуют многократных аппликаций на протяжении длительных периодов и часто в дозах, не регламентированных инструкциями по применению. На уровне эффективных доз нередко побочные эффекты, что требует тщательного наблюдения собак (Johnstone, 2002; Bissonnette et al., 2009). Описанное исследование из соображений благополучия проводилось с положительным контролем, без группы отрицательного контроля. Таким образом, нельзя сбрасывать со счетов возможность самоизлечения у этих животных, из-за чего эффективность препаратов в этой модели может быть переоценена и не полностью отражать эффективность в клинических условиях. Тем не менее, все собаки, включенные в исследование, имели клинические признаки генерализованного демодекоза, который, как считается,

Таблица 3. Среднее геометрическое значение общего количества клещей, диапазон и процентная эффективность по сравнению с плацебо у собак с индуцированными инвазиями *Otodectes cynotis*, получавших сароланер перорально однократно или двукратно с интервалом один месяц.

Кратность применения	Препарат/плацебо	n	День подсчета	Количество живых клещей		
				Среднее значение	Диапазон	Эффективность (%)
День 0	Плацебо	8	30	35,1	0–636	—
	Сароланер	8	30	0,6*	0–11	98,2
День 0 и день 30	Плацебо	8	60	19,1	0–1034	—
	Сароланер	8	60	0,1**	0–1	99,5

* Среднее геометрическое количество живых клещей в случае сароланера статистически значимо ниже, чем в случае плацебо ($P = 0,0013$).

** Среднее геометрическое количество живых клещей в случае сароланера статистически значимо ниже, чем в случае плацебо ($P = 0,0195$).

являясь хроническим заболеванием, маловероятно способен к разрешению в отсутствие лечения (Paradis and Page, 1998). В описанном исследовании сароланер применялся в минимальной дозе, рекомендованной для месячного контроля блошиной и клещевой инвазии, и обеспечивал эффективный контроль инвазии, вызываемой *Demodex* (99,8%), после однократного применения и подтвержденную эрадикацию клещей после применения второй ежемесячной дозы с одновременным быстрым разрешением клинических признаков, что делает сароланер потенциальным удобным препаратом для лечения генерализованного демодекоза. Следует отметить, что сароланер обладал такой же, если не большей, эффективностью, что и зарегистрированный топикальный препарат при интенсивном (еженедельном) применении. Наблюдаемая эффективность сароланера также сравнима с эффективностью применяемого перорально (в нарушение инструкции) ивермектина, а она, как было показано, выше таковой топикальной комбинации моксидектина и имидаклоприда (Paterson et al., 2009, 2014). Подобная высокая системная акарицидная эффективность, характерная для представителей изоксазолинового класса, также была установлена у другого соединения, флураланера, — она была близка указанной после перорального применения флураланера у собак с генерализованным демодекозом (Fourie et al., 2015).

Ушные клещи также являются убиквитарными паразитами собак, и пероральный сароланер в дозе ≥ 2 мг/кг обладал высокой эффективностью против индуцированной инвазии при однократном или двукратном ежемесячном применении. Такой уровень эффективности сопоставим или даже превышает ожидаемый в случае топикальных препаратов для лечения ушной клещевой инвазии.

В описанных исследованиях побочных реакций на применение перорального сароланера не зафиксировано. Это, в сочетании с отличной эффективностью в отношении как клещей *Demodex spp.*, так и в отношении клещей *O. cynotis*, при однократном или двукратном применении с месячным интерва-

лом, позволяет говорить о сароланере как об удобном и эффективном препарате для лечения этих клещевых инвазий и ассоциированных с ними заболеваний у собак.

5. Выводы

Ежемесячное пероральное применение сароланера в дозе 2 мг/кг у собак с генерализованным демодекозом оказалось очень эффективным с точки зрения эрадикации клещей и разрешения клинических признаков заболевания. Количество клещей по сравнению с таковым до лечения снизилось на 97,1% через 14 дней и на 99,8% через 29 дней после первой дозы, впоследствии живые клещи не обнаруживались. У всех собак отмечали заметное облегчение клинических признаков демодекоза. При индуцированной инвазии *O. cynotis* у собак указанная доза перорального сароланера обеспечивала уменьшение количества клещей на 98,2% после однократного и на 99,5% после двукратного ежемесячного применения.

Конфликт интересов

Описанные в настоящей статье исследования финансировались компанией «Зоэтикс», Florham Park, NJ. JJF является независимым исследователем, привлеченным для этих исследований. Все остальные авторы являются сотрудниками компании «Зоэтикс». Все авторы помогли в разработке и проведении исследований, интерпретации данных и рецензировании статьи. Конфликты интересов, которые могли повлиять на проведение и отчетность этих исследований, отсутствуют.

Литература

- Arther, R.G., Davis, W.L., Jacobsen, J.A., Lewis, V.A., Settje, T.L., 2015. Clinical evaluation of the safety and efficacy of 10% imidacloprid + 2.5% moxidectin topical solution for the treatment of ear mite (*Otodectes cynotis*) infestations in dogs. *Vet. Parasitol.* 210, 64–68.
- Becskei, C., De Bock, F., Illambas, J., Chemi, J.A., Fourie, J.J., Myers, M.R., Mahabir, S.P., Six, R.H., 2016. Efficacy and safety of a novel oral isoxazoline, sarolaner (Simparica™), for the treatment of sarcoptic mange in dogs. *Vet. Parasitol.* (This Edition).
- Bissonnette, S., Paradis, M., Daneau, I., Silversides, D.W., 2009. The ABCB1-1 delta mutation is not responsible for subchronic neurotoxicity seen in dogs of non-collie breeds following macrocyclic lactone treatment for generalized demodicosis. *Vet. Dermatol.* 20, 60–66.
- Bourdeau, P., Lecanu, J.M., 1999. Treatment of multiple infestations with *Otodectes cynotis*, *Cheyletiella yasguri*, and *Trichodectes canis* with fipronil. *Proc. Br. Vet. Dermatol. Study Group*, 35–36.

5. Curtis, C.F., 2004. Current trends in the treatment of Sarcoptes, Cheyletiella and Otodectes mite infestations in dogs and cats. *Vet. Dermatol.* 15, 108-114.
6. Desch, C.E., Hillier, A., 2003. Demodex injai: a new species of hair follicle mite (Acari: demodecidae) from the domestic dog (Canidae). *J. Med. Entomol.* 40, 146-149.
7. EMEA, 2000. Guideline on Good Clinical Practices. VICH Topic GL9 (accessed 26.02.15.). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004343.pdf.
8. Forsythe, P.J., Auxilia, S.T., Jackson, H.A., 2009. Intense facial pruritus associated with Demodex injai infestation a report of 10 cases. *Proc. 24th N. Am. Vet. Dermatol. Forum* 20, 248.
9. Fourie, J.J., Delport, P.C., Fourie, L.J., Heine, J., Horak, I.J., Krieger, K.J., 2009.
10. Comparative efficacy and safety of two treatment regimens with a topically applied combination of imidacloprid and moxidectin (Advocate®) against generalized demodicosis in dogs. *Parasitol. Res.* 105, S115-S124.
11. Fourie, J.J., Liebenberg, J.E., Horak, I.J., Taenzler, J., Heckerroth, A.R., Frenais, R., 2015. Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto™) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate®) against generalized demodicosis in dogs. *Parasitol. Vectors* 8, 187-197.
12. Garfield, R.A., Reedy, L.A., 1992. The use of oral milbemycin oxime (Interceptor®) in the treatment of chronic generalized canine demodicosis. *Vet. Dermatol.* 3, 231-235.
13. 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. *Parasitol. Res.* 97, S89-S96.
14. Johnstone, I.P., 2002. Doramectin as treatment for canine and feline demodicosis. *Aust. Vet. Pract.* 32, 98-103.
15. Krieger, K., Heine, J., Dumont, P., Hellmann, K., 2005. Efficacy and safety of imidacloprid 10% plus moxidectin 2.5% spot on in the treatment of sarcoptic mange and otocariasis in dogs: results of a European field study. *Parasitol. Res.* 97, S81-S88.
16. McTier, T.L., Chubb, N., Curtis, M., Hedges, L., Inskoop, G.A., Knauer, C.S., Menon, S., Mills, B., Pullins, A., Zinser, E., Woods, D.J., Meeus, P., 2016. Discovery of sarolaner: a novel, orally administered, broad spectrum, isoxazoline ectoparasiticide for dogs. *Vet. Parasitol.* (This Edition).
17. Mueller, R.S., Meyer, D., Besignor, 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). *Vet. Dermatol.* 20, 441-446.
18. Mueller, R., Ferrer, L., Holm, B., Lemarie, S., Paradis, M., Shipstone, M.A., 2012. Treatment of demodicosis in dogs: 2011 clinical practice guide-lines. *Vet. Dermatol.* 23, 86-96.
19. Mueller, R.S., 2004. Treatment protocols for demodicosis: an evidenced based review. *Vet. Dermatol.* 15, 75-89.
20. Muller, G., Kirk, R., 2013. Parasitic skin disease. In: Miller, W.H., Griffin, C.E., Campbell, K.L. (Eds.), *Small Animal Dermatology*, 7th ed. Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 304-313.
21. Paradis, M., Page, N., 1998. Topical (pour-on) ivermectin in the treatment of chronic generalized demodicosis in dogs. *Vet. Dermatol.* 9, 55-59.
22. Paterson, T.E., Halliwell, R.E., Fields, P.J., Louw, M.L., Louw, J.P., Ball, G.S., Pinckney, R.D., McKibben, J.S., 2009. Treatment of canine-generalized demodicosis: a blind, randomized clinical trial comparing the efficacy of Advocate (Bayer Animal Health) with ivermectin. *Vet. Dermatol.* 20, 447-455.
23. Paterson, T.E., Halliwell, R.E., Fields, P.J., Louw, M.L.P., Ball, G., Louw, J., Pinckney, R., 2014. Canine generalized demodicosis treated with varying doses of a 2.5% moxidectin+10% imidacloprid spot-on and oral ivermectin: parasitocidal effects and long-term treatment outcomes. *Vet. Parasitol.* 205, 687-696.
24. 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 rRNA. *Vet. Dermatol.* 23 (509-e101).
25. Schnabl, B., Bettenay, S., Glos, N., Linek, M., Loewenstein, C., Mueller, R.S., 2010. Oral selamectin in the treatment of canine generalized demodicosis. *Vet. Rec.* 166, 710-714.
26. Six, R.H., Clemence, R.G., Thomas, C.A., Behan, S., Boy, M.G., Watson, P., Benchaoui, H.A., Clements, P.J.M., Rowan, T.G., Jernigan, A.D., 2000. Efficacy and safety of selamectin against Sarcoptes scabiei on dogs and Otodectes cynotis on dogs and cats presented as veterinary patients. *Vet. Parasitol.* 91, 291-309.
27. Vincenti, P., Genchi, C., 1997. Efficacy of fipronil (Frontline® Spot on) in the treatment of ear mites (Otodectes cynotis) in dogs and cats. *Proc. 14th Congr. Eur. Soc. Vet. Dermatol.*, 5-7.