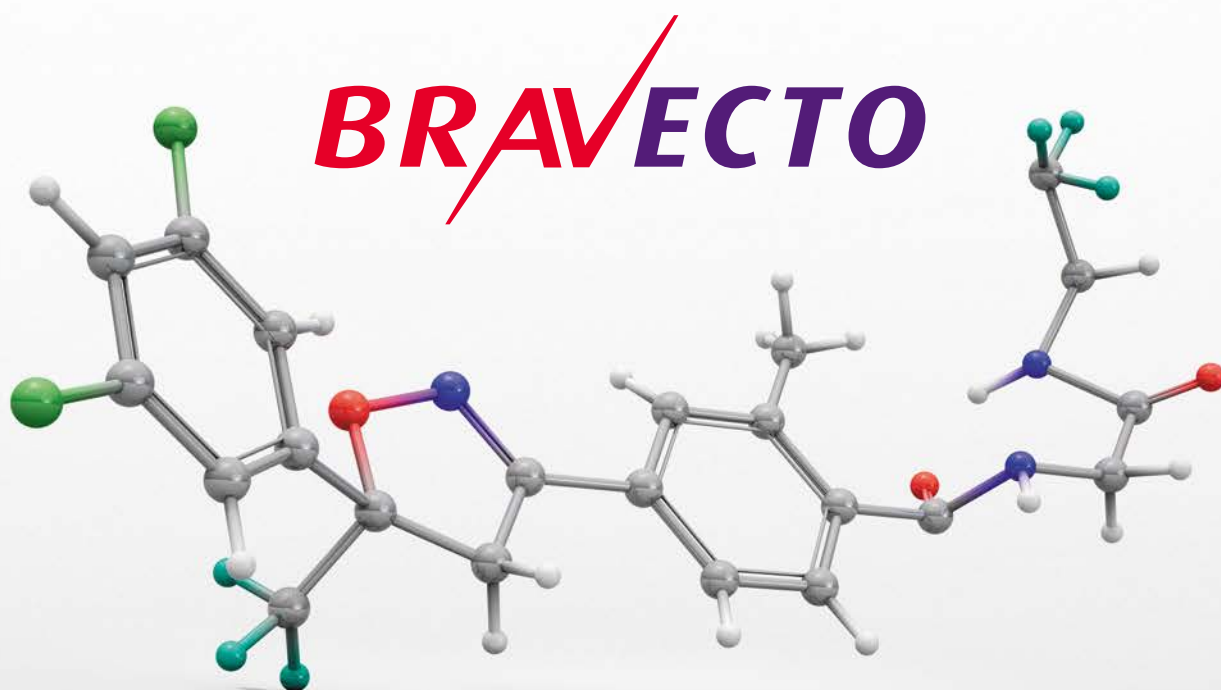


Что если защита от клещей и блох
сделает гигантский скачок вперед?





12 00 00
НЕДЕЛИ ДНИ ЧАСЫ

BRAVECTO

Содержание

Фармакокинетика флураланера у собак после однократного перорального или внутривенного введения Susanne Kilp, Diana Ramirez, Mark J Allan, Rainer KA Roepke, Martin C Nuernberger.....	4
Влияние пищи на фармакокинетику флураланера при пероральном применении у собак Feli M Walther, Mark J Allan, Rainer KA Roepke, Martin C Nuernberger.....	9
Рандомизированное слепое контролируемое многоцентровое полевое исследование по сравнению эффективности и безопасности препаратов Bravecto™ (флураланер) и Frontline™ (фипронил) у собак с инвазией блох и клещей Nadja Rohdich, Rainer KA Roepke, Eva Zschiesche	13
Безопасность жевательных таблеток флураланера (Bravecto) — нового противопаразитарного препарата системного действия для собак — после перорального применения Feli M Walther, Mark J Allan, Rainer KA Roepke, Martin C Nuernberger.....	19
Безопасность флураланера — нового противопаразитарного препарата системного действия — при пероральном применении у собак породы колли генотипа MDR1(–/–) Feli M Walther, Allan J Paul, Mark J Allan, Rainer KA Roepke, Martin C Nuernberger	27
Описание препарата Бравекто (Bravecto)	31

RESEARCH

Open Access

Фармакокинетика флураланера у собак после однократного перорального или внутривенного введения

Susanne Kilp, Diana Ramirez, Mark J Allan, Rainer KA Roepke, Martin C Nuernberger

Аннотация

Общие сведения. Флураланер — новый системный инсектицид и акарицид. Цель настоящих исследований заключалась в изучении фармакокинетических свойств флураланера у собак породы бигль после однократного перорального или внутривенного (в/в) введения.

Методы. После перорального введения 24 собакам породы бигль 12,5, 25 или 50 мг флураланера / кг массы тела (МТ) в составе жевательных таблеток или в/в введения 12,5 мг флураланера / кг МТ в виде раствора для в/в инъекций в течение 112 дней производился сбор образцов плазмы крови. Концентрация флураланера в плазме измерялась с помощью ВЭЖХ-МС/МС. Фармакокинетические параметры рассчитывались на основе некомпартментного подхода.

Результаты. После перорального введения максимальная концентрация (C_{max}) достигалась в среднем через 1 день. Количественное определение флураланера в плазме было возможно вплоть до 112 дней после однократного перорального или в/в введения. Кажущееся время полувыведения флураланера составляло 12–15 дней, а среднее время удержания — 15–20 дней. Кажущийся объем распределения флураланера был равен 3,1 л/кг, а клиренс — 0,14 л/кг/сут.

Выводы. Флураланер демонстрирует хорошее всасывание после однократного перорального введения и характеризуется длительным временем полувыведения, длительным временем удержания, относительно высоким кажущимся объемом распределения и низким клиренсом. Эти фармакокинетические характеристики позволяют объяснить значительную продолжительность действия флураланера на блох и клещей после однократного перорального введения собакам.

Ключевые слова: флураланер, фармакокинетика, собака, пероральный, внутривенный.

Общие сведения

Флураланер — новый системный инсектицид и акарицид, выпускающийся в виде жевательной таблетки для перорального введения и предназначенный для применения с интервалом в 12 недель в целях эффективного и долговременного уничтожения блох и клещей нескольких видов у собак [1, 2].

Флураланер принадлежит к новому классу химических веществ, существенной особенностью которых является наличие изоксазолиновой структуры [2, 3]. Его молекулярная масса составляет 556,29, а логарифм Ров (коэффициент распределения в системе октанол/вода) — 5,35; данное вещество прочно связывается с белками плазмы.

Флураланер — мощный блокатор лигандзависимых хлоридных каналов (ГАМК- и L-глутаматзависимых хлоридных каналов) в нейронах, обладающий значи-

тельной селективностью в отношении нейронов членистоногих в сравнении с нейронами млекопитающих [2, 3]. Исследования *in vivo* продемонстрировали, что после однократного перорального введения собакам флураланер в течение 12 недель проявляет долговременную пестицидную активность в отношении блох и клещей [1]. Флураланер — инновационный, высокоэффективный препарат длительного действия для лечения собак.

Методы

Для перорального введения использовались жевательные таблетки, содержащие 13,64 масс. % флураланера. Исследуемый материал для внутривенного введения использовался в виде раствора флураланера концентрацией 2,5 мг/мл в полиэтиленгликольном растворителе, содержащем 10 об. % воды для инъекций.



Здоровые самцы и самки собак породы бигль содержались в загонках в помещении на полу с защитным покрытием; содержание было индивидуальным до 5–6 недель после введения флураланера (перорального или в/в) для недопущения перекрестного заражения животных. После этого собаки содержались в группах по три животных одного пола и из одной группы. Микроклимат контролировался постоянно: температура поддерживалась в пределах 15–21 °С, относительная влажность — 40–70%, кратность воздухообмена — 10–20/ч, с чередованием 12-часовых периодов освещения люминесцентными лампами и 12-часовых периодов темноты. Собак кормили один раз в день утром стандартным кормом для собак и обеспечивали свободный доступ к воде. В день введения флураланера собаки получали половину суточного рациона пищи незадолго до введения препарата, а оставшуюся половину — непосредственно после введения, так как прием содержащих флураланер жевательных таблеток с пищей увеличивает биодоступность активного компонента [4].

Для определения скорости и степени системного воздействия после перорального применения, а также пропорциональности экспозиции полученной пероральной дозе, было проведено исследование в параллельных группах с участием трех групп животных. Собаки получили 12,5, 25 или 50 мг (целевая доза) флураланера/кг МТ перорально, причем средняя доза (25 мг/кг МТ) была рассчитана на основе минимальной рекомендованной дозы препарата [1]. Дополнительные фармакокинетические параметры, в частности общий клиренс и объем распределения, определялись в отдельном исследовании на шести собаках породы бигль, получавших 12,5 мг флураланера/кг МТ путем медленной в/в инфузии. Все дозировки в последующих разделах выражены в мг флураланера на кг МТ.

В обоих исследованиях собаки были рандомизированы по группам в зависимости от пола (по три собаки каждого пола в каждой группе) и разделены по весовым категориям, чтобы обеспечить сбалансированное распределение. Оба исследования проводились согласно принципам Надлежащей лабораторной практики [5]. Работа с животными велась в соответствии с действующим национальным законодательством и была утверждена Комитетом по этике экспериментов на животных Harlan Laboratories S.A.

Доза для перорального введения определялась индивидуально исходя из массы тела животного и номинального содержания флураланера в таблетках. Собаки получали либо единичные целые таблетки флураланера, содержавшие 112,5 мг, 250 мг или 500 мг действующего вещества, либо комбинации таблеток, составленные таким образом, чтобы получить дозу, близкую к рассчитанной целевой дозе. Для упрощения перорального введения рассчитанная целевая доза помещалась на корень языка собаки. Объем препарата для внутривенного

введения определялся индивидуально исходя из массы тела животного. Препарат вводился путем инфузии с постоянной скоростью в течение пяти минут с помощью автоматической инъекционной системы (KDS Model 200, KD Scientific Inc., Holliston, США). Часовая скорость введения была приблизительно в 12 раз выше соответствующего объема препарата, что позволило обеспечить полноту введения в течение пяти минут.

Образцы крови отбирались из яремной вены в пробирки с цитратом натрия до введения препарата, через 2, 4 и 8 часов, а затем через 1, 2, 3, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 91, 98, 105 и 112 дней после перорального введения, а также через 15 мин., 2, 4 и 8 ч., а затем через 1, 2, 3, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 49, 63, 77, 91 и 112 дней после в/в введения. Плазма выделялась путем центрифугирования и хранилась в замороженном виде в стерильных пластиковых флаконах до момента анализа. Тщательное наблюдение за собаками велось в течение 1 ч. после применения препарата, а затем ежедневно один раз в день.

Образцы плазмы были получены путем осаждения белка ацетонитрилом и разбавлены 0,1% муравьиной кислотой. Полученный раствор подвергали количественному анализу с помощью системы автоматической твердофазной экстракции, совмещенной с жидкостным хроматографом с масс-спектрометрическим детектором (ТФЭ-ВЭЖХ-МС/МС). Диапазон линейности метода при определении флураланера составлял от 10,0 до 2500 нг/мл, а предел количественного определения (ПКО) — 10,0 нг/мл. Фармакокинетические параметры флураланера рассчитывались с помощью некомпартментного подхода с применением прошедшего валидацию ПО WinNonlin® Professional Version 5.3 (Pharsight Corporation, Калифорния, США). Пиковая концентрация в плазме (C_{max}) и время достижения пиковой концентрации (t_{max}) являлись наблюдаемыми величинами. Время полувыведения ($t_{1/2}$) рассчитывалось с помощью линейной регрессии по угловому коэффициенту конечного сегмента графика временной зависимости концентрации в плазме в полулогарифмических координатах. Площадь под графиком зависимости концентрации от времени (AUC) от начального момента времени до последней измеренной концентрации (AUC_(0→t)) рассчитывалась с помощью линейного метода трапеций. Экстраполированная AUC от начального момента времени до бесконечности (AUC_(0→∞)) определяли как AUC_(0→t) + C_t/λ_z , где C_t — концентрация в плазме в момент t , а λ_z — константа скорости первого порядка для конечного (лог-линейного) участка графика. Кажущийся объем распределения (V_z) после в/в введения рассчитывался для конечного участка как $доза / \lambda_z \times AUC$. Общий клиренс (Cl) после в/в введения рассчитывался как $доза / AUC$. Биодоступность (F%) при пероральном введении рассчитывалась на основе средних AUC_(0→∞) как $(AUC_{(0→∞)} \text{ перорально} / AUC_{(0→∞)} \text{ в/в}) \times (доза \text{ в/в} / доза \text{ перорально}) \times 100$. Среднее время удержания (СВУ), экстраполированное на беско-



нечность, рассчитывалось как отношение $AUMC/AUC$, где $AUMC$ — площадь под кривой первого момента. Пропорциональность дозе проверялась для параметров экспозиции C_{max} и $AUC_{(0 \rightarrow t)}$. С этой целью нормированные на номинальную дозу значения анализировались с помощью соответствующей регрессионной модели в рамках дисперсионного анализа. Применялись двусторонние критерии при уровне значимости 0,05. Все данные выражены как среднее арифметическое \pm SD, если не указано обратное.

Обсуждение результатов

Каждая из трех групп собак (возраст 1–2 года; масса 7,8–11,4 кг) получала флуранер перорально в одной из трех целевых доз (12,5, 25 или 50 мг/кг). Дозы набирались из целых таблеток, поэтому каждая собака получила дозу, приблизительно равную целевой. Таким образом, для целевой дозы 12,5 мг/кг диапазон составлял 12,0–14,6 мг/кг, для целевой дозы 25 мг/кг — 25,0–28,8 мг/кг, а для целевой дозы 50 мг/кг — 42,2–53,2 мг/кг.

Клинических симптомов или нежелательных явлений после введения флуранера ни у одной собаки не выявлено.

Концентрация флуранера в плазме достигла C_{max} в среднем в течение одного дня после введения и постепенно снижалась со временем, проходя через более низкие второстепенные пики, возможно, указывающие на перераспределение или рециркуляцию, например, кишечную-печеночную рециркуляцию. Средняя пиковая концентрация в плазме увеличивалась дозозависимым образом. Конечные участки графиков временной зависимости концентрации в плазме были почти параллельны друг другу; в группах, получавших наименьшие дозы, индивидуальная вариабельность для одной и той же дозы была выше, а в группе, получавшей более высокую концентрацию, индивидуальная вариабельность была ниже. Флуранер определялся в плазме (>10 нг/мл) в течение 112 дней после лечения, что указывает на длительное удержание в организме (рис. 1).

В группе, получавшей препарат внутривенно (12,5 мг/кг), после 5-минутной инфузии наблюдалось очень медленное элиминирование флуранера. У всех собак концентрация флуранера в плазме снижалась со временем, проходя через несколько второстепенных пиков, что может указывать на перераспределение или рециркуляцию, например, кишечную-печеночную рециркуляцию.

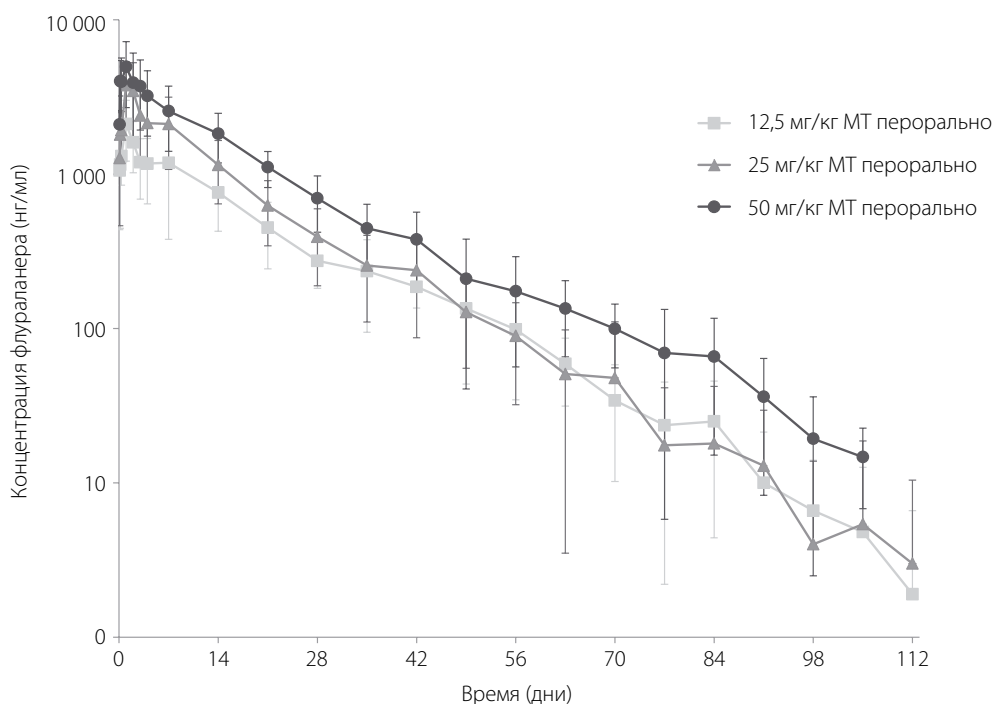


Рисунок 1. Концентрация флуранера в плазме (среднее \pm стандартное отклонение) собак после однократного перорального введения. Для расчета средних значений ниже ПКО (10 нг/мл) принимались равными нулю.

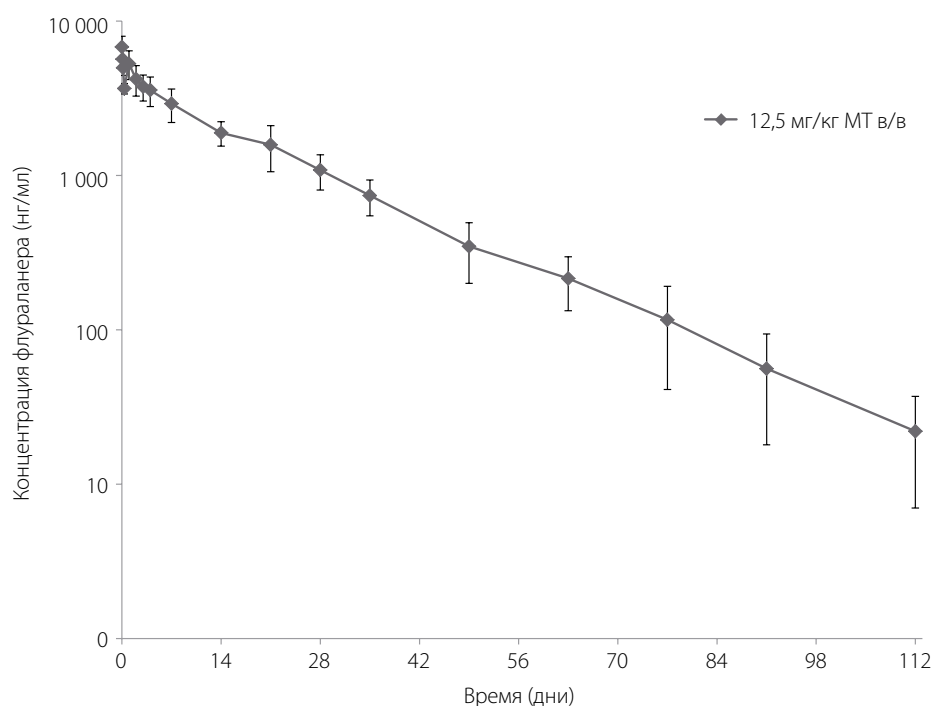


Рисунок 2. Концентрация флуранера в плазме (среднее \pm стандартное отклонение) собак после однократного в/в введения. Для расчета средних значений ниже ПКО (10 нг/мл) принимались равными нулю.

Флуранер определялся в плазме в течение 112 дней после лечения, что указывает на длительное удержание в организме после в/в введения собакам (рис. 2).

Некомпаратментные фармакокинетические параметры, рассчитанные исходя из данных зависимости концентрации флуранера от времени, представлены в табл. 1.

Общий плазматический клиренс флуранера составил 0,14 л/кг/день, а средний кажущийся объем распределения флуранера после в/в инфузии — 3,1 л/кг.

Значения среднего периода полувыведения (15 дней) и среднего времени удержания (20 дней) указывают на медленное элиминирование после в/в инфузии. Эти па-

Таблица 1. Фармакокинетические параметры флуранера в плазме собак после однократного перорального или однократного внутривенного введения

Параметры	Пероральное, 12,5 мг/кг, n = 6	Пероральное, 25,0 мг/кг, n = 6	Пероральное, 50,0 мг/кг, n = 6	Внутривенное, 12,5 мг/кг, n = 6
C_{max} (нг/мл)	2144 \pm 860	3948 \pm 1734	5419 \pm 2086	7109 \pm 908
t_{max}^a (сутки)	1 (диапаз. 0,08–2)	1 (диапаз. 1–2)	1 (диапаз. 0,17–3)	н/п
AUC _(0–112 д) (сут. \times нг/мл)	29665 \pm 13858	46115 \pm 18932	70171 \pm 26412	87198 \pm 11835
AUC _(0–∞) (сут. \times нг/мл)	29922 \pm 13808	46416 \pm 18929	70531 \pm 26529	87779 \pm 12004
$t_{1/2}$ (сут.)	13 \pm 1	12 \pm 3	14 \pm 1	15 \pm 2
СВУ (сут.)	19 \pm 2	15 \pm 4	17 \pm 3	20 \pm 3
Cl (л/кг/сут.)	н/п	н/п	н/п	0,14 \pm 0,02
V_z (л/кг)	н/п	н/п	н/п	3,1 \pm 0,5

^a Медиана, другие величины — среднее \pm стандартное отклонение, н/п — неприменимо



раметры близки к величинам, определенным после перорального введения в различных дозах, и указывают на то, что кинетика элиминирования, по-видимому, не зависит от дозы и способа введения.

Поскольку элиминированию органами выделительной системы могут подвергаться только несвязанные вещества в кровотоке, кажущийся объем распределения и клиренс являются факторами, определяющими терминальное время полувыведения [7–9]. С учетом общего объема воды в организме собаки (приблизительно 0,6 л/кг) [6], флураланер имеет относительно высокий кажущийся объем распределения ($V_z = 3,1$ л/кг) в тканях после в/в инфузии несмотря на высокий уровень связывания с белками плазмы.

Предполагается, что основным путем выведения флураланера является печеночный, так как высокая степень связывания с белками плазмы указывает на незначительную роль почечной фильтрации; как следствие, можно предполагать, что элиминирование из плазмы эквивалентно печеночному клиренсу. Учитывая, что физиологичный кровоток через печень собаки составляет приблизительно 44,5 л/кг/день [6, 7], а печеночный клиренс флураланера равен 0,14 л/кг/день, печеночная экстракция, по оценкам, является низкой (0,3%). Низкий клиренс в сочетании с относительно высоким распределением в тканях может объяснить длительную системную биодоступность флураланера для собаки.

Биодоступность препарата для перорального применения при низких дозах слегка повышена ($34 \pm 16\%$, $26 \pm 11\%$ и $20 \pm 8\%$, для 12,5, 25 и 50 мг/кг соответственно).

Однако статистически достоверных различий между группами, получавшими разные дозы, по нормированным на дозу параметрам экспозиции $AUC_{(0 \rightarrow t)}$ и C_{max} (дисперсионный анализ, $p = 0,165$ для $AUC_{(0 \rightarrow t)}$ и $p = 0,206$ для C_{max}) не выявлено, что указывает на отсутствие данных, противоречащих нулевой гипотезе пропорциональности дозе флураланера в диапазоне доз от 12,5 мг/кг до 50 мг/кг.

Выводы

Флураланер хорошо всасывается после однократного перорального введения и характеризуется длительным временем полувыведения, длительным временем удержания, относительно высоким кажущимся объемом распределения и низким клиренсом. Эти фармакокинетические характеристики позволяют объяснить значительную продолжительность действия флураланера на блох и клещей у собак после однократного перорального употребления.

Литература

1. Rohdich N, Roepke RKA, Zschiesche E: A randomized, blinded, controlled and multi-centered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto™ (fluralaner) against Frontline™ (fipronil) in flea- and tick-infested dogs. *Parasit Vectors* 2014, 7:83.
2. Gassel M, Wolf C, Noack S, Williams H, Ilg T: The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: selective inhibition of arthropod γ -aminobutyric acid- and L-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. *Insect Biochem Mol Biol* 2014, 45:111–124.
3. Ozoe Y, Asahi M, Ozoe F, Nakahira K, Mita T: The antiparasitic isoxazoline A1443 is a potent blocker of insect ligand-gated chloride channels. *Biochem Biophys Res Commun* 2010, 391:744–749.
4. Walther FM, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC: The effect of food on the pharmacokinetics of oral fluralaner in dogs. *Parasit Vectors* 2014, 7:84.
5. OECD: *Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring No.1. OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997)*. Paris: OECD Environmental Health and Safety Publications, ENV/MC/CHEM(98)17; 1998.
6. Davies B, Morris T: Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharm Res* 1993, 10(7):1093–1095.
7. Toutain PL, Bousquet-Mélou A: Clearance. *J Vet Pharmacol Ther* 2004, 27:415–425.
8. Toutain PL, Bousquet-Mélou A: Plasma terminal half life. *J Vet Pharmacol Ther* 2004, 27:427–439.
9. Toutain PL, Bousquet-Mélou A: Volumes of distribution. *J Vet Pharmacol Ther* 2004, 27:441–453.

RESEARCH

Open Access

Влияние пищи на фармакокинетику флураланера при пероральном применении у собак

Feli M Walther, Mark J Allan, Rainer KA Roepke, Martin C Nuernberger

Аннотация

Общие сведения. Флураланер — новый системный эктопаразитицид для собак, обеспечивающий долговременную защиту против блох и клещей после однократного перорального применения. Одним из факторов, оказывающих влияние на фармакокинетику препаратов для перорального применения, является прием пищи. В настоящем исследовании рассматривается влияние сопутствующего приема пищи на фармакокинетику флураланера.

Методы. 12 собак породы бигль перорально получали одну дозу флураланера 25 мг/кг массы тела в виде жевательной таблетки натощак или после приема пищи. Для анализа концентрации флураланера после введения несколько раз отбирались образцы плазмы. Клиническое наблюдение за всеми собаками велось регулярно на протяжении всего исследования.

Результаты. Флураланер продемонстрировал хорошее всасывание натощак и после приема пищи у собак, получавших 25 мг/кг МТ, причем значения t_{max} в обеих группах были сходными. У собак, получавших препарат после приема пищи, значения AUC и C_{max} были выше, чем у собак, получавших его натощак, в 2,5 и 2,1 раза соответственно. Разность AUC и C_{max} в группах введения натощак и после приема пищи была статистически достоверной. Нежелательных явлений при введении флураланера натощак и после приема пищи не наблюдалось.

Выводы. Флураланер в значительной степени всасывается при введении собакам натощак и после приема пищи. Применение жевательных таблеток флураланера с пищей достоверно увеличивает биодоступность.

Ключевые слова: флураланер, собака, фармакокинетика, влияние пищи, натощак.

Общие сведения

Флураланер — новое инсектицидное и акарицидное соединение системного действия для собак, оказывающее длительный эффект после перорального применения. Флураланер принадлежит к новому классу соединений — изоксазолинам. В полевом исследовании было продемонстрировано, что однократное пероральное применение флураланера у собак обеспечивает защиту против блох и клещей в течение как минимум 12 недель [1]. Значительная продолжительность эффекта повышает удобство лечения по сравнению с препаратами для ежемесячного применения, что потенциально может способствовать повышению комплаентности и снизить риск распространенности заболеваний, переносимых эктопаразитами.

Прием пищи влияет на физиологию желудочно-кишечного тракта и, таким образом, может оказывать влияние на фармакокинетику препарата при его сопутствующем применении за счет снижения, замедления, повышения или ускорения всасывания; кроме того, существуют препараты, взаимодействующие с компонентами пищи [2–4]. Изменение фармакокинетики может

воздействовать на клиническую эффективность флураланера [3, 4]. Например, повышение степени всасывания после еды может увеличить продолжительность эффекта. Для упрощения введения жевательных таблеток они могут применяться во время, незадолго до или вскоре после кормления животного. Влияние пищи на лекарственный препарат невозможно спрогнозировать на научной основе, а для изучения возможных эффектов требуются специальные исследования [2–4]; таким образом, настоящее исследование выполнено для оценки влияния пищи на фармакокинетический профиль жевательных таблеток флураланера.

Методы

Настоящее исследование проведено в соответствии с германским законодательством по защите животных; до начала исследования получено одобрение Этического комитета (номер разрешения 23 177-07 / G 08-4-003). Собаки содержались в загонках в помещении на полу с защитным покрытием; содержание было индивидуальным до трех дней после применения препарата. В течение всего исследования животным был обеспечен свободный



доступ к воде и предоставлялся стандартный корм для собак (Bosch Tiernahrung GmbH&Co. KG; сухой гранулированный корм; состав: белки 21%, жиры 6%, сырая клетчатка 7%, сырая зола 6%, влага 10%). 12 здоровых собак породы бигль были распределены по группам, в которых применение препарата осуществлялось после приема пищи либо натощак, причем в пределах каждого пола собак сортировали в порядке увеличения массы тела и распределяли в ту и другую группу попеременно (табл. 1).

Таблица 1. Группы собак, получавших препарат натощак и после приема пищи — оценка фармакокинетических параметров флуранера

		Группа приема натощак	Группа приема после еды
Пол	Самцы	4	3
	Самки	2	3
Масса тела (кг)	Среднее	14,0	13,5
	Диапазон	12,2–16,6	12,0–15,6

В 0-й день всем собакам однократно было введено 25 мг флуранера / кг массы тела перорально в виде жевательных таблеток, содержащих флуранер. Для получения индивидуальной целевой дозы жевательные таблетки разрезались. Таблетки помещались на корень языка, а глотание вызывалось небольшим количеством водопроводной воды.

Обе группы были лишены пищи за 25 часов до применения флуранера. За 15 минут до применения флуранера собакам в группе, получавшей препарат после приема пищи, предложили половину нормального суточного рациона, а непосредственно после применения препарата — вторую половину суточного рациона. Собакам в группе, получавшей препарат натощак, ввели жевательные таблетки флуранера перорально без корма, после чего корм не предоставлялся в течение еще восьми часов. В течение всего исследования собак регулярно наблюдали на предмет клинических симптомов. Ветеринарный контролер исследования оценивал связь выявленных клинических симптомов с лечением флуранером. Все связанные с лечением наблюдения классифицировались как нежелательные явления.

Образцы крови для определения концентрации флуранера в плазме отбирались до введения препарата, а также через 2, 4 и 8 часов, а затем через 1, 2, 3, 4, 7, 14, 21, 28, 42, 56, 70, 84 и 91 день после его введения. Время отбора проб выбиралось на основе имевшихся фармакокинетических данных (неопубликованные наблюдения) таким образом, чтобы охватить период первоначального быстрого всасывания, перераспределения и длительного выведения в течение 13 недель после перорального применения. Концентрация флуранера в плазме крови определялась с помощью автоматизированной системы

твердофазной экстракции, совмещенной с жидкостным хроматографом и масс-спектрометром (онлайн-ТФЭ-ВЭЖХ-МС/МС; предел количественного определения 5 нг/мл). Данный биоаналитический метод прошел валидацию на основе нормативных рекомендаций [5, 6].

Оценка фармакокинетики флуранера основывалась на концентрации исходного вещества в плазме для площади под кривой от 0 до времени отбора последней пробы, концентрация в которой поддавалась количественному определению (через 91 день после введения, $AUC_{0-91д}$), максимальная концентрация в плазме (C_{max}) и время достижения C_{max} (t_{max}). Фармакокинетические параметры рассчитывались с помощью некомпартментных методов (WinNonlin 5.2.1, Pharsight, Маунтин-Вью, Калифорния). $AUC_{0-91д}$ рассчитывался линейным методом трапеций.

Влияние пищи на фармакокинетику флуранера оценивалось путем сравнения средних значений $AUC_{0-91д}$ и C_{max} в обеих группах в соответствии со следующими отношениями:

$AUC_{0-91д}$ (после приема пищи)/ $AUC_{0-91д}$ (натощак) или C_{max} (после приема пищи)/ C_{max} (натощак). При расчете статистических параметров (язык SAS: справочник, версия 9.3, Institute Inc., Кэри, Северная Каролина, США) в качестве статистической единицы рассматривалась особь животного.

Обсуждение результатов

После перорального применения флуранер быстро всасывался (среднее значение t_{max} составляло 1 сутки) при приеме как после еды, так и натощак и определялся в обеих группах в течение всего периода исследования (рис. 1). Рассчитанное частное $AUC_{0-91д}$ для двух групп составило 2,5, а частное C_{max} составило 2,1; в группе, получавшей препарат после приема пищи, $AUC_{0-91д}$ и C_{max} были достоверно выше (табл. 2). Напротив, достоверных различий t_{max} между двумя экспериментальными группами не зафиксировано (табл. 2). Многие препараты, взаимодействие которых с компонентами пищи проявляется в увеличении степени всасывания, также характеризуются замедлением всасывания [2]. В настоящем исследовании сходство времени достижения максимальной концентрации в плазме как в группе, получавшей препарат после приема пищи, так и в группе, получавшей его натощак, указывает на то, что всасывание флуранера и, соответственно, начало паразитицидного действия при приеме пищи не замедляется.

Пища также может повлиять на распределение препарата, его метаболизм и выведение [3, 4]. Однако схожесть поведения концентрации вещества в плазме в обеих группах настоящего исследования (рис. 1) указывает на то, что кормление собаки не влияет на последующее распределение, метаболизм или выделение флуранера.

На степень взаимодействия препарата с пищей может влиять рецептура препарата [2, 3]. Однако рецептура таблетки, использовавшейся в настоящем исследовании,

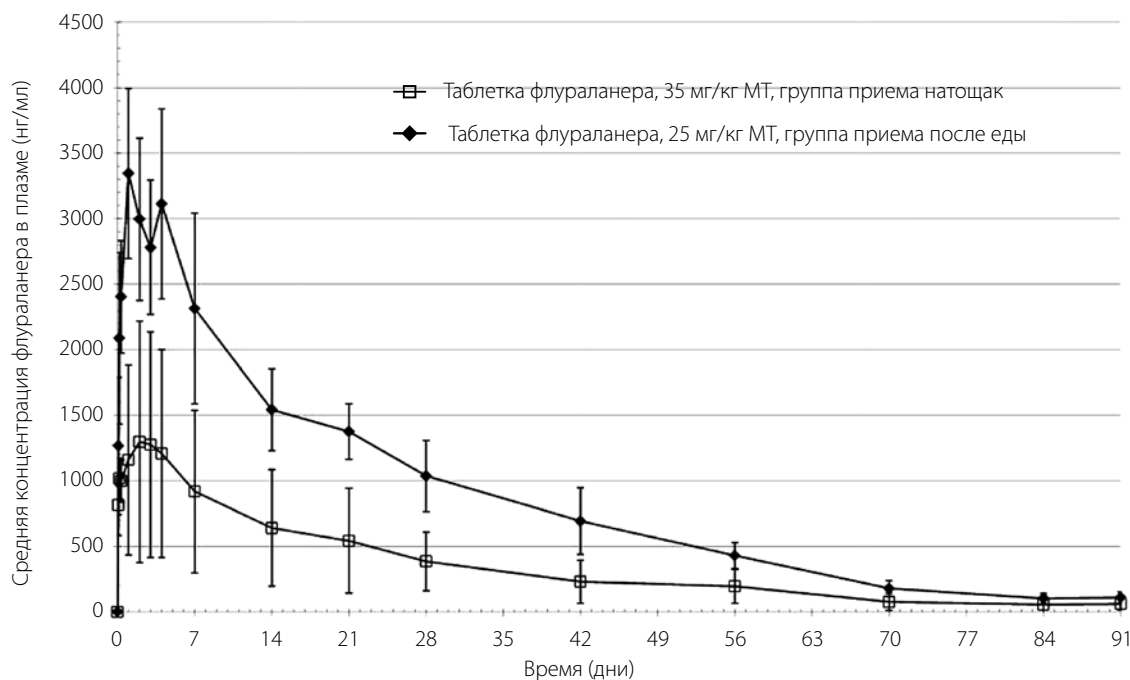


Рисунок 1. Средняя концентрация флураналера в плазме (\pm стандартное отклонение) после перорального применения (25 мг/кг) у собак натощак или после приема пищи

эквивалентна рецептуре, разработанной для готового коммерчески доступного препарата Bravecto; таким образом, результаты настоящего исследования следует считать репрезентативными для взаимодействия с пищей препарата Bravecto.

Для некоторых средств биодоступность увеличивается с повышением содержания жира в рационе, в то время как пищевые волокна могут снижать биодоступность препарата [3]. В данном исследовании использовался коммерчески доступный корм с низким содержанием жира и высоким содержанием волокон, поскольку пред-

полагалось, что он способствует снижению влияния рациона на биодоступность флураналера. Однако влияние пищи на флураналер может быть схожим и для других рационов.

На взаимодействие лекарственных средств с пищей может повлиять время кормления относительно времени приема препарата внутрь. В настоящем исследовании все собаки в группе, получавшей препарат после приема пищи, полностью съели начальную порцию суточного рациона до применения флураналера и съели остаток суточного рациона вскоре после применения лекарствен-

Таблица 2. Фармакокинетические параметры флураналера после перорального введения (25 мг/кг) собакам натощак или после приема пищи

Параметр	Единица измерения	Группа приема		Значение P	Отношение (после еды/натощак)
		натощак	после еды		
		Среднее \pm SD (диапазон)	Среднее \pm SD (диапазон)		
C_{max}	(нг/мл)	1591 \pm 708 (1037–2683)	3377 \pm 669 (2325–4326)	0,0015	2,1
t_{max}	(дни)	1,3 \pm 1,2 (0,17–3,00)	1,4 \pm 1,3 (0,33–4,00)	0,8096	–
AUC _{0–91д}	(сут. \times нг/мл)	31369 \pm 20654 (14316–63557)	78785 \pm 11440 (60862–91854)	0,0022	2,5

SD — стандартное отклонение



ного препарата. Таким образом, жевательные таблетки Bravecto рекомендуется применять во время, незадолго до или вскоре после кормления.

Прием препарата одновременно с пищей может снизить или повысить индивидуальную вариабельность концентрации препарата в плазме [3]. В настоящем исследовании как AUC, так и C_{max} характеризовались сниженным стандартным отклонением в группе, получавшей препарат после приема пищи, что указывает на уменьшение индивидуальной вариабельности и является дополнительной причиной рекомендовать введение препарата с пищей.

В настоящем исследовании не оценивалось влияние применения препарата при приеме пищи в объеме меньше полного суточного рациона на фармакокинетику флуранелера; тем не менее, сопутствующее употребление меньших количеств пищи также потенциально способно увеличить биодоступность флуранелера.

В настоящем исследовании ни в одной группе после лечения не были выявлены клинические симптомы, указывающие на нежелательные явления; таким образом, авторы полагают, что увеличение биодоступности флуранелера не приведет к повышению риска токсичности, что возможно в случае других соединений [4]. В подтверждение этого была тщательно изучена безопасность флуранелера после перорального введения в высоких дозах, причем высокий терапевтический диапазон флуранелера был подтвержден [7].

Выводы

Флуранелер — новый мощный инсектицид и акарицид с увеличенной продолжительностью действия по сравнению с имеющимися коммерчески доступными средствами для перорального или наружного применения у собак [1]. Флуранелер выпускается в виде жевательной таблетки для перорального употребления; его введение можно упростить путем применения во время, незадолго до или вскоре после кормления. Результаты настоящего исследования показывают, что флуранелер быстро всасывается при введении как натощак, так и после приема пищи и обнаруживается в плазме в течение более 12 недель в обеих группах. Пероральное применение флуранелера у собак одновременно с полным суточным рационом пищи привело к повышению общей экспозиции препарата в течение следующего 91 дня в 2,5 раза по сравнению с собаками, получившими препарат натощак. Аналогично, максимальная концентрация в плазме накормленных собак была в 2,1 раза выше, чем у собак, получивших препарат натощак.

Применение во время еды более чем в два раза повышает биодоступность препарата, и эта разница является статистически достоверной. По этим причинам жевательные таблетки флуранелера рекомендуется применять во время, незадолго до или вскоре после кормления.

Литература

1. Rohdich N, Roepke RKA, Zschiesche E: A randomized, blinded, controlled and multi-centered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto™ (fluralaner) against Frontline™ (fipronil) in flea- and tick-infested dogs. *Parasit Vectors* 2014, 7:83.
2. Welling PG: Effects of food on drug absorption. *Annu Rev Nutr* 1996, 16:383–415.
3. Singh BN: Effects of food on clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1999, 37:213–255.
4. Schmidt LE, Dalhoff K: Food-drug interactions. *Drugs* 2002, 62:1481–1502.
5. FDA: *Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation*. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM); 2001.
6. EMEA: *Guidelines for the Conduct of Pharmacokinetic Studies in Target Animal Species*. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products/Committee for Veterinary Medicinal Products, EMEA/CVMP/133/99-Final; 1999.
7. Walther FM, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC: Safety of fluralaner chewable tablets (Bravecto™), a novel systemic antiparasitic drug, in dogs after oral administration. *Parasit Vectors* 2014, 7:87.

RESEARCH

Open Access

Рандомизированное слепое контролируемое многоцентровое полевое исследование по сравнению эффективности и безопасности препаратов Bravecto™ (флураланер) и Frontline™ (фипронил) у собак с инвазией блох и клещей

Nadja Rohdich, Rainer KA Roepke, Eva Zschiesche

Аннотация

Общие сведения. Флураланер — новое действующее вещество класса изоксазолинов — обладает мощным инсектицидным и акарицидным эффектом и может безопасно применяться у собак.

Методы. Рандомизированное многоцентровое полевое исследование в слепом для исследователей режиме. Цель — сравнение эффективности защиты против блох и клещей в течение 12-недельного периода после применения одной дозы препарата для приема внутрь Bravecto (флураланер), выпускающегося в виде жевательной таблетки, или серии из трех применений наружного средства Frontline (фипронил). За статистическую единицу в случае клещей были приняты отдельные собаки, а в случае блох — домохозяйства. Препарат Bravecto (флураланер) получили в общей сложности 108 собак с клещевой инвазией, а препарат Frontline (фипронил) — 54 собаки с клещевой инвазией. Собаки в 115 домохозяйствах с блошиной инвазией получали препарат Bravecto (флураланер), а собаки в 61 домохозяйстве с блошиной инвазией — препарат Frontline (фипронил). Подсчет блох и клещей проводился на всех собаках на 2, 4, 8 и 12-й неделе после первоначального лечения, а эффективность рассчитывалась как среднее процентное снижение количества клещей или блох в каждый момент времени в сравнении со средним исходным количеством до лечения в каждой группе животных. Кроме того, определялась доля домохозяйств без клещей и без блох.

Результаты. На 2, 4, 8 и 12-й неделе эффективность препарата Bravecto (флураланер) для борьбы с блохами в домохозяйствах, где проводилась терапия, составила 99,2%, 99,8%, 99,8% и 99,9% соответственно, а эффективность препарата Frontline (фипронил) — 94,1%, 93,0%, 96,0% и 97,3% соответственно. Эффективность Bravecto (флураланер) с точки зрения борьбы с клещами у получавших лечение собак на 2, 4, 8 и 12-й неделе составила 99,9%, 99,9%, 99,7% и 100% соответственно, а эффективность препарата Frontline (фипронил) в отношении клещей составила 97,6%, 93,8%, 100% и 100% соответственно. Из числа собак, у которых на момент начала исследования наблюдались симптомы клинического блошиного аллергического дерматита (БАД), 85,7% в группе Bravecto (флураланера) и 55,6% в группе Frontline (фипронила) по оценкам в каждый момент времени вплоть до окончания исследования не проявляли клинических симптомов БАД.

Выводы. Препарат Bravecto (флураланер) при однократном применении в виде жевательной таблетки в течение 12 недель демонстрировал высокую эффективность в отношении блох и клещей на собаках в частном владении и был достоверно не менее эффективен (клещи) и более эффективен (блохи), чем наружное средство Frontline (фипронил), применявшееся последовательно три раза.

Ключевые слова: блохи, клещи, Bravecto (флураланер), изоксазолин, Frontline (фипронил), эффективность, полевое исследование, собака.



Общие сведения

Новые эффективные препараты для лечения эктопаразитарных инвазий у домашних животных имеют особую важность, поскольку паразиты могут приобретать толерантность к существующим лекарственным средствам и потенциально могут выработать резистентность [1]. Ветеринары и владельцы животных также стремятся включить в схемы борьбы с паразитами более эффективные препараты с более длительным сроком действия. Опасения вызывают раздражение и травмы, наносимые непосредственно блохами и клещами, а также риски, связанные с этими паразитами как переносчиками инфекционных заболеваний. Кроме того, ветеринаров беспокоит вызывает низкий уровень соблюдения владельцами текущих рекомендаций относительно повторного применения лекарственных средств при борьбе с эктопаразитами [2].

Флураланер относится к классу изоксазолинов — новому классу противопаразитарных препаратов, представляющих собой безопасные и эффективные новые акарицидные и инсектицидные препараты для лечения инвазии эктопаразитов у собак и кошек [3]. Доказано, что флураланер обладает высокой эффективностью в отношении эктопаразитов и безопасен при применении у собак [4]. При испытаниях *in vitro* было определено, что флураланер является высокоактивным блокатором специфических для членистоногих ГАМК-зависимых хлоридных каналов, обладающим меньшей, однако тем не менее значительной, ингибиторной активностью в отношении глутаматзависимых хлоридных каналов членистоногих; его способность к связыванию с ГАМК-зависимыми хлоридными каналами членистоногих была в 5–236 раз выше, чем у фипронила. Более значительная активность в отношении рецепторов может обусловить более высокую эффективность флураланера при борьбе с эктопаразитами в полевых условиях в сравнении с фипронилом.

В настоящей работе представлены результаты строгого, соответствующего требованиям Надлежащей клинической практики (GCP) слепого исследования по сравнению препарата Bravecto (флураланер) с положительным контролем (фипронилом) в типичных условиях ветеринарной практики. Данное исследование было призвано ответить на вопрос о том, является ли препарат Bravecto (флураланер) статистически как минимум столь же эффективным (анализ не меньшей эффективности), как препарат положительного контроля.

Методы

Данное многоцентровое рандомизированное полевое исследование эффективности проводилось в ветеринарных лечебницах в Германии, Франции и Испании; в исследовании включались находившиеся в частном владении собаки любой породы и любого пола. Исследование было начато в августе 2011 г. и завершилось в феврале 2012 г.

Ветеринары, проводившие клиническое обследование и подсчет паразитов, не были осведомлены о групповой принадлежности собак. Согласно дизайну исследования, за статистическую единицу в случае клещей принимались отдельные собаки, а в случае блох — домохозяйства.

Для включения собаки в исследование у животного на момент первичного осмотра должна была иметься явная блошиная или клещевая инвазия (или и то и другое) с наличием как минимум четырех наблюдаемых особей эктопаразитов. Кроме того, собаки должны были обладать темпераментом, позволявшим проводить необходимые манипуляции для подсчета паразитов; быть в возрасте от 10 недель; иметь массу тела не менее 2 кг; и быть достаточно здоровыми для выполнения графика исследования. Собаки не включались в исследование, если в домохозяйстве присутствовало тяжелообольное животное, требующее интенсивной ветеринарной терапии; не включались собаки, получавшие лечение эктопаразитами препаратами в течение предыдущих 7–30 дней в зависимости от предполагаемой продолжительности эффекта лечения; самки во время беременности и лактации; при наличии более пяти собак или животных других видов, способных являться хозяевами блох и/или клещей (напр., кошек, кроликов, морских свинок) и занимающих общую зону; если в течение предыдущих двух месяцев в домохозяйстве проводилась обработка предметов обстановки инсектицидом или регулятором роста насекомых; или если в течение периода исследования собака должна была проводить значительное время с временным хозяином или в приюте для собак. Владельцев собак проинструктировали относительно протокола исследования; от них также требовалось подписать форму информированного согласия, позволяющую включить собаку/собак в исследование.

Собаки были случайным образом, с помощью сгенерированного на компьютере списка, разделены на группы для получения либо препарата Bravecto (флураланер, 25–56 мг/кг массы тела однократно), либо препарата положительного контроля Frontline (фипронил, $\geq 6,7$ мг/кг три раза последовательно), причем соотношение количества животных, направленных в группу для получения флураланера/фипронила, составляло 2:1. Собаки из одного и того же домохозяйства получали один и тот же препарат. Был проведен клинический осмотр, включая описательную оценку кожи и шерсти для документальной фиксации поражений кожи, возможно, связанных с БАД. Начальное определение количества паразитов осуществлялось методом подсчета при вычесывании, который рекомендован Всемирной ассоциацией содействия развитию ветеринарной паразитологии [6], после чего в ветеринарной лечебнице производилось первичное применение препарата. Всем собакам, получавшим препарат Bravecto (флураланер) перорально, вначале было предложено съесть таблетку добровольно. При отказе собакам вводили таблетку непосредственно в ротовую полость.



Все собаки оставались в домах своих хозяев и получали свой обычный корм с доступом к воде в соответствии с нормальным распорядком. Во время исследования разрешалось вычесывать и купать собак и разрешать им плавать, за исключением периода, составлявшего три дня до назначенного визита к ветеринару и два дня после применения препарата. От участвующих ветеринаров и владельцев требовалось собирать сведения обо всех предполагаемых нежелательных явлениях в течение всего исследования.

Регулярные осмотры на 2, 4, 8 и 12-й неделе после первичного лечения включали повторное обследование собак для фиксации состояния здоровья и изменений со стороны очагов поражения на коже и шерсти у собак, у которых в исходном состоянии отмечен БАД, после чего проводился подсчет паразитов. На 4 и 8-й неделе собаки из группы положительного контроля получали после этих процедур повторное лечение. Клещей осторожно удаляли пинцетом, подсчитывали и относили к категории живых или мертвых; затем клещей направляли на микроскопическое исследование для определения видовой принадлежности.

Процентное снижение количества клещей у изначально пораженных ими собак и процентное снижение количества блох в домохозяйствах с блошиной инвазией рассчитывалось на 2, 4, 8 и 12-й неделе относительно исходного состояния по следующей формуле:

$$\text{Снижение } [\%] = \frac{\bar{x} \text{ до лечения} - \bar{x} \text{ после лечения}}{\bar{x} \text{ до лечения}} \times 100$$

где \bar{x} до лечения — среднее геометрическое количества клещей или блох в исходном состоянии (0-й день), а \bar{x} после лечения — среднее геометрическое количества живых клещей или блох после лечения (на 2, 4, 8 и 12-й неделе).

При каждом посещении ветеринара в группе Bravecto (флураланер) наблюдалась не меньшая эффективность по доле свободных от паразитов домохозяйств, чем в группе Frontline (фипронил). Использовался критерий не меньшей эффективности Фаррингтона — Маннинга [7] для разности рисков при уровне значимости $\alpha = 0,025$ и допустимой разности $\delta = 0,15$.

Все данные для статистического анализа (SAS Institute Inc., Кэри, Северная Каролина, США, версия 9.2) вводились в компьютер методом двойного ввода данных с последующим сравнением массивов данных и проверкой на правдоподобие для выявления пропущенных значений, ошибочно введенных и недостоверных данных.

Результаты

Популяция исследования включала собак в домохозяйствах Германии, Франции и Испании. В общей сложности участие в исследовании приняли 176 домохозяйств с инвазией блох (в 115 проводилась терапия препаратом

Bravecto (флураланер), а в 61 — Frontline (фипронил)), и 162 собаки с клещевой инвазией (108 получали лечение препаратом Bravecto (флураланер), а 54 — препаратом Frontline (фипронил)). Средний возраст собак составлял 4,6 года (диапазон от 10 недель до 15 лет), а средняя масса тела была равна 19,9 кг (диапазон 2,2–59,8 кг); 46% собак являлись самцами (13% самцов были кастрированы), а 54% — самками (17% самок были стерилизованы). Более чем десятью особями были представлены следующие породы: большая англо-французская гончая, английский сеттер, испанский гальго, бретонский эспаньол, бигль, йоркширский терьер, такса, рыжий бретонский бассет, кавалер-кинг-чарльз-спаниель, мальтийская болонка. Были также зафиксированы дополнительные характеристики популяции (табл. 1).

Таблица 1. Демографические параметры включенной в исследование популяции собак

	Bravecto (флураланер) n = 325	Frontline (фипронил) n = 154
Длина шерсти:		
Короткая	139 (42,8%)	66 (42,9%)
Умеренная	137 (42,2%)	64 (41,6%)
Длинная	49 (15,1%)	24 (15,6%)
Условия проживания:		
В помещении:	84 (25,8%)	44 (28,6%)
На улице:	155 (47,7%)	59 (38,3%)
В помещении и на улице	86 (26,5%)	51 (33,1%)
Количество собак в домохозяйстве:		
	n = 144	n = 70
1	76 (52,8%)	32 (45,7%)
2	19 (13,2%)	14 (20,0%)
3	11 (7,6%)	8 (11,4%)
4	11 (7,6%)	8 (11,4%)
5	27 (18,8%)	8 (11,4%)

В исходном состоянии (0-й день) среднее количество клещей на собаке составляло 6,5 (диапазон 1–57) и 6,1 (диапазон 1–6) в группах, получавших Bravecto (флураланер) и Frontline (фипронил) соответственно. Наиболее распространенным видом клещей, выявленным в исходном состоянии (0-й день), был *Rhipicephalus sanguineus* (34,8%), за которым следовали *Ixodes hexagonus* (25,4%), *Ixodes ricinus* (25,2%), *Dermacentor reticulatus* (9,6%), личинки рода *Ixodes* (4,0%) и нимфы рода *Ixodes* (1,0%). Среднее количество блох/домохозяйство составляло 41,8 (диапазон 0–254 на собаку) и 38,1 (диапазон 0–176 на собаку) в группе Bravecto (флураланер) и Frontline (фипронил) соответственно (табл. 2 и 3).



Таблица 2. Блошиная инвазия в домохозяйствах до лечения препаратом Bravecto (флураланер) и Frontline (фипронил)

	Германия		Франция		Испания	
	Кол-во ДХ	Кол-во блох (среднее ± SD)	Кол-во ДХ	Кол-во блох (среднее ± SD)	Кол-во ДХ	Кол-во блох (среднее ± SD)
Bravecto (флураланер)	35	695 (19,9 ± 23,0)	52	3056 (58,8 ± 92,7)	28	1059 (37,8 ± 38,2)
Frontline (фипронил)	17	261 (15,4 ± 17,2)	27	1280 (47,4 ± 59,2)	17	783 (46,1 ± 44,0)

*ДХ — домохозяйства.

Таблица 3. Клещевая инвазия у собак до лечения препаратом Bravecto (флураланер) и Frontline (фипронил)

	Германия		Франция		Испания	
	Кол-во собак	Кол-во клещей (среднее ± SD)	Кол-во собак	Кол-во клещей (среднее ± SD)	Кол-во собак	Кол-во клещей (среднее ± SD)
Bravecto (флураланер)	26	186 (7,2 ± 8,3)	16	164 (10,3 ± 16,7)	66	353 (5,3 ± 2,9)
Frontline (фипронил)	13	73 (5,6 ± 7,9)	11	98 (8,9 ± 17,4)	30	160 (5,3 ± 3,1)

Эффективность контроля блох в домохозяйствах была выше среди собак, получавших препарат Bravecto (флураланер), и составляла 99,2% или более во все моменты времени (табл. 4). Эффективность контроля клещей на отдельных собаках была выше среди тех особей, которые получали препарат Bravecto (флураланер) на 2 и 4-й неделе. На 8-й неделе эффективность препарата Frontline (фипронил) была незначительно выше (100%), чем Bravecto (флураланер, 99,7%). На 12-й неделе эффективность в обеих группах составляла 100% (табл. 5).

Доля свободных от блох домохозяйств (верхняя часть табл. 6, повышенная эффективность $p < 0,025$) была выше при лечении препаратом Bravecto (флураланер), нежели при лечении препаратом Frontline (фипронил), во все моменты времени. Доля свободных от клещей домохозяйств среди тех домохозяйств, в которых собаки получали Bravecto (флураланер), была во всех временных точках выше, чем среди тех, где собаки получали Frontline (фипронил) (нижняя часть табл. 6, не меньшая эффективность $p < 0,0024$), за исключением недели 12, в которой в обеих группах клещи отсутствовали в 100% случаев.

Таблица 4. Эффективность борьбы с блохами, рассчитанная по данным подсчета блох в домохозяйствах

	Bravecto (флураланер)	Frontline (фипронил)
2 неделя	99,2%	94,1%
4 неделя	99,8%	93,0%
8 неделя	99,8%	96,0%
12 неделя	99,9%	97,3%

На момент включения в исследования клинические симптомы БАД наблюдались у 35 (10,8%) собак, получавших Bravecto (флураланер), и у 18 (11,7%) собак, получавших Frontline (фипронил). В группе, получавшей препарат Bravecto (флураланер), у 85,7% (30 из 35) этих собак, по данным осмотра, клинические признаки отсутствовали во все моменты времени до окончания исследования, в то время как в группе, получавшей препарат Frontline (фипронил), клинические симптомы БАД отсутствовали только у 55,6% (10 из 18) животных.

В общей сложности 8 нежелательных явлений, зафиксированных в течение всего 12-недельного периода исследования, были сочтены возможно связанными с применявшимся препаратом, причем в каждой группе зафиксировано по четыре таких явления, несмотря на распределение в соотношении 1:2. Из 383 собак в группе, получавшей Bravecto (флураланер), имелось две собаки (0,5%) с рвотой/диареей и две собаки (0,5%) со снижением аппетита; у всех этих собак клинические симптомы исчезли, а животные остались в исследовании. Из 178 собак, получавших Frontline (фипронил), у трех собак

Таблица 5. Эффективность борьбы с клещами, рассчитанная по данным подсчета клещей на отдельных собаках

	Bravecto (флураланер)	Frontline (фипронил)
2 неделя	99,9%	97,6%
4 неделя	99,9%	93,8%
8 неделя	99,7%	100%
12 неделя	100%	100%



Таблица 6. Доля домохозяйств, свободных против блох и клещей

	Bravecto (флураланер)	Frontline (фипронил)	Значение P	Нижн. гр. 97,5% 1-стор. ДИ ^a
Блохи				
2 неделя	89,57%	62,30%	<0,0001	0,1498
4 неделя	94,87%	63,93%	<0,0001	0,1916
8 неделя	95,65%	70,49%	<0,0001	0,1416
12 неделя	97,39%	81,97%	<0,0001	0,0586
Клещи				
2 неделя	97,67%	89,47%	0,0006	-0,0575
4 неделя	97,67%	84,21%	0,0001	-0,0175
8 неделя	97,67%	94,74%	0,0024	-0,0953
12 неделя	100,0%	100,0%	н/п ^b	н/п ^b

^a Для подтверждения достоверно не меньшей эффективности результат должен быть больше -0,15 Для подтверждения достоверно большей односторонней эффективности результат должен быть больше 0 при $\alpha = 0,025$

^b Статистические критерии не применялись, так как на 12-й неделе все домохозяйства были свободны от клещей.

н/п: неприменимо.

(1,7%) развилась алопеция и появились корки в пояснично-крестцовой области, а у одной собаки (0,6%) возник интенсивный зуд. Все эти собаки остались в исследовании; у трех собак клинические проявления исчезли, а у одной на момент окончания исследования по-прежнему отмечались клинические симптомы.

Обсуждение результатов

Однократное пероральное применение препарата Bravecto (флураланер) в рекомендованной дозе обеспечило эффективный контроль над блошиной и клещевой инвазией у принадлежавших клиентам собак в течение 12 недель в условиях естественной инвазии. Bravecto (флураланер) — первый эктопаразитицид для перорального применения, демонстрирующий столь значительную продолжительность действия в отношении как блох, так и клещей у собак после однократного введения. Однократное применение препарата Bravecto (флураланер) характеризовалось достоверно не меньшей эффективностью с точки зрения борьбы с блохами и клещами у собак, чем последовательность из трех применений препарата Frontline (фипронил); об этом свидетельствует и то, что во всех временных точках нижняя граница 97,5% доверительного интервала соответствовала $>-0,15$ (табл. 6). Более того, доказано что лечение препаратом Bravecto (флураланер) более эффективно по сравнению с лечением препаратом Frontline (фипронил) с точки зрения доли свободных от блох домохозяйств в данном исследовании; об этом также свидетельствует тот факт, что нижняя граница доверительного интервала во всех временных точках соответствовала >0 (табл. 6). Таким образом, полученные результаты исследования эффективности согласуются с ранее опубликованными

результатами сравнительного исследования связывания флураланера и фипронила с мембранными рецепторами насекомых *in vitro* [5].

Для препарата Bravecto (флураланер) зафиксированы более высокие результаты борьбы с блохами во все моменты времени (табл. 4) и борьбы с клещами во все моменты времени, кроме недель 8 и 12, в которых результат был близок к 100% для обоих препаратов (табл. 5). Эффективность препарата Bravecto (флураланер) в отношении клещей оставалась близка к 100% в течение всего 12-недельного периода исследования. Для однократного перорального применения акарицида такая продолжительность действия является уникальной.

У ветеринаров-клиницистов вызывает особое беспокойство безопасность новых препаратов для пациента. В течение всего периода исследования продолжительностью 12 недель нежелательные эффекты были зафиксированы лишь у четырех из 383 (1,0%) собак, получавших препарат Bravecto (флураланер), причем эти эффекты представляли собой исключительно кратковременные проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, включая рвоту и снижение аппетита. У 178 собак, получавших Frontline (фипронил), также зафиксировано четыре нежелательных явления (2,2%), в первую очередь со стороны кожных покровов, чего можно ожидать при использовании препарата для наружного применения.

Потенциальным фактором наблюдаемой сниженной эффективности лечения против эктопаразитов является низкая комплаентность при существующих схемах терапии, требующих ежемесячного повторного лечения. В отличие от стандартных препаратов, требующих ежемесячного применения, препарат Bravecto (флураланер) эффективен в течение 12 недель. Необходимость



в повторном лечении препаратом Bravecto (флураланер) отсутствует, что, таким образом, должно обеспечить повышенную комплаентность в сравнении с рекомендованными препаратами для ежемесячного применения.

У собак, получавших Bravecto (флураланер), зафиксирована очень высокая вероятность исчезновения клинических симптомов БАД, причем у 85,7% этих собак обнаружено немедленное исчезновение всех клинических симптомов в сравнении с очагами поражения кожи, имевшимися на момент включения в исследование. Несмотря на то, что воздействие препарата системного действия Bravecto (флураланер) на блох возможно только в том случае, если блохи потребляют кровь животного, достигающая при этом эффективность борьбы с блохами способствовала большей частоте устранения клинических симптомов БАД, чем при лечении препаратом Frontline (фипронила) для наружного применения.

Выводы

Однократное пероральное применение препарата Bravecto (флураланер) для собак в виде жевательной таблетки обеспечивает высокую эффективность борьбы с естественными блошиными и клещевыми инвазиями у принадлежащих клиентам собак в полевых условиях. Однократное пероральное применение препарата Bravecto (флураланер) достоверно не менее эффективно (против клещей) и более эффективно (против блох), чем применение трех доз наружного средства Frontline (фипронила) за тот же период. Препарат Bravecto (флураланер) безопасен и хорошо переносится собаками, а продолжительность действия обеспечивает большее удобство лечения по сравнению с препаратами против блох и клещей для ежемесячного применения, что потенциально может способствовать повышению комплаентности.

Литература

1. Coles TB, Dryden MW: Insecticide/acaricide resistance in fleas and ticks infesting dogs and cats. *Parasit Vectors* 2014, 7:8.
2. Beck S, Schein E, Baldermann C, von Samson-Himmelstjerna G, Kohn B: Tick infestation and tick prophylaxis in dogs in the area of Berlin/Brandenburg – results of a questionnaire study. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2013, 126:69–76.
3. Ozoe Y, Asahi M, Ozoe F, Nakahira K, Mita T: The antiparasitic isoxazoline A1443 is a potent blocker of insect ligand-gated chloride channels. *Biochem Biophys Res Commun* 2010, 391:744–749.
4. European Commission, Community register of veterinary medicinal products, Product information Bravecto: Annex 1 Summary of product characteristics. Bruxelles; 2014. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/v158.htm>.
5. Gassel M, Wolf C, Noack S, Williams H, Ilg T: The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: Selective inhibition of arthropod γ -aminobutyric acid- and L-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. *Insect Biochem Mol Biol* 2014, 45:111–124.
6. Marchiondo AA, Holdsworth PA, Green P, Blagburn BL, Jacobs DE: World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) guidelines for evaluating the efficacy of parasiticides for the treatment, prevention and control of flea and tick infestation on dogs and cats. *Vet Parasitol* 2007, 145:332–344.
7. Farrington CP, Manning G: Test statistics and sample size formulae for comparative binomial trials with null hypothesis of non-zero risk difference or non-unity relative risk. *Stat Med* 2009, 9:1447–1454.

RESEARCH

Open Access

Безопасность жевательных таблеток флураналера (Bravecto) — нового противопаразитарного препарата системного действия для собак — после перорального применения

Feli M Walther, Mark J Allan, Rainer KA Roepke, Martin C Nuernberger

Аннотация

Общие сведения. Флураналер — новый системный инсектицид и акарицид для собак, обладающий пролонгированным действием после однократного перорального применения. В настоящем исследовании изучена безопасность перорального применения флураналера в виде жевательных таблеток для собак при наивысшей рекомендованной терапевтической дозе и при кратном превышении этой дозы.

Методы. В исследование включены 32 (16 самцов и 16 самок) здоровые восьминедельные собаки породы бигль с массой тела 2,0–3,6 кг на момент первого применения препарата. Флураналер применялся три раза с интервалом в восемь недель в дозах до 56, 168 и 280 мг флураналера/кг массы тела, что эквивалентно 1-, 3- и 5-кратной максимальной рекомендованной терапевтической дозе флураналера; в качестве контроля использовались собаки, получавшие плацебо.

В ходе исследования за всеми собаками велось клиническое наблюдение и проводилась тщательная оценка состояния их здоровья, в т. ч. отслеживалась масса тела и потребление пищи, параметры общего анализа крови, коагулограммы, биохимического анализа крови (в т. ч. уровень АСТ и С-реактивного белка) и анализа мочи. После усыпления собак было проведено полное макроскопическое патологоанатомическое исследование, в т. ч. с определением массы органов, и гистопатологическое исследование ряда тканей.

Результаты. Клинических данных, связанных с лечением флураналером, не получено. Статистически достоверные различия между получившими лечение группами и контрольной группой наблюдались для ряда параметров клинической лабораторной диагностики и массы ряда органов; ни один из этих результатов не был сочтен клинически важным.

Выводы. Пероральное применение флураналера в наивысшей рекомендуемой терапевтической дозе (56 мг/кг) с интервалом в восемь недель хорошо переносится животными и характеризуется более чем пятикратным резервом безопасности у здоровых собак восьминедельного возраста массой тела не менее 2 кг.

Ключевые слова: флураналер, собака, безопасность, Bravecto.

Общие сведения

Флураналер — новое инсектицидное и акарицидное средство системного действия для собак, оказывающее длительный эффект после перорального применения. Флураналер принадлежит к новому классу соединений с противопаразитарным эффектом — изоксазолинам. Эти соединения действуют на ГАМК- и глутаматзависимые хлоридные каналы и обладают значительной селективностью в отношении нейронов членистоногих в сравнении с нейронами млекопитающих [1]. В полевом исследовании продемонстрировано, что однократное пероральное применение флураналера у собак обеспе-

чивает защиту против блох и клещей в течение как минимум 12 недель [2].

Столь существенная продолжительность действия обеспечивает большее удобство лечения по сравнению с препаратами против блох и клещей для ежемесячного применения, что потенциально может способствовать повышению комплаентности.

Данное исследование было проведено для демонстрации безопасности этого препарата системного действия и для изучения возможного воздействия на состояние собак при многократном пероральном применении у здоровых животных в максимальной рекомендуемой дозе или при кратных передозировках.



Методы

В данное рандомизированное слепое исследование в параллельных группах были включены 32 (16 самцов и 16 самок) здоровые восьминедельные собаки породы бигль. В общей сложности 24 собаки получили несколько доз флурананера, а восемь собак, получавших плацебо, использовались в качестве контроля. Дизайн исследования основывался на сформулированных в VICH GL 43 требованиях к безопасности целевых животных ветеринарных лекарственных препаратов [3].

Исследование проведено в Ирландии в соответствии с ирландским национальным законодательством о защите животных. План исследования утвержден Этическим комитетом Charles River Laboratories Preclinical Services Ireland Ltd. Номер лицензии исследователя на проведение экспериментов — V100/3771.

Щенки породы бигль были включены в исследование на — 14-й день (начало акклиматизации), а начальное физикальное обследование и данные клинической лабораторной диагностики подтвердили, что животные здоровы. Во время акклиматизации собаки получали сульфадiazин и триметоприм для профилактики кокцидиоза, который может возникать при групповом содержании собак. В образцах кала, отобранных у всех животных до начала исследования, в нескольких случаях были обнаружены кокцидии; тем не менее, общее состояние здоровья собак было хорошим, и поэтому животные были включены в исследование. Собаки содержались в помещении с контролем микроклимата (16–20 °C) при продолжительности светового дня 10 ч. и продолжительности темного времени суток 14 ч. и получали стандартный коммерчески доступный корм в рекомендованных количествах. Собаки содержались по отдельности с -3-го дня до конца исследования. Всех собак однократно вакцинировали против *Bordetella bronchiseptica* и вируса парагриппа собак и два раза (с интервалом в пять недель) вакцинировали против вируса чумы собак, аденовируса собак 2, парвовируса собак, вируса парагриппа собак и *Leptospira interrogans*, причем вторую вакцину вводили через 22 дня после первого применения флурананера/плацебо. Все собаки получали празиквантел, пирантел эмбонат и фебантел против кишечных паразитов до и через 22 дня после первого применения флурананера/плацебо. Каких-либо клинических явлений в связи

с вакцинацией и дегельминтизацией ни у одной собаки не зафиксировано.

Собак распределили по группам случайным образом методом блочной рандомизации. Собаки были сгруппированы по полу и отсортированы в порядке уменьшения массы тела. Если две собаки совпадали по массе тела, то их сортировали в порядке уменьшения номера микрочипа. Первые четыре собаки каждого пола образовали блок, который случайным образом распределили по каждой из четырех групп, после чего этот процесс повторяли до получения в каждой группе по четыре самца и четыре самки. Трём группам вводился флурананер в различных дозах, а одна играла роль группы плацебо-контроля.

Диапазон рекомендованных доз флурананера при стандартном клиническом применении — 25–56 мг/кг [2, 4]. В настоящем исследовании изучалось пероральное применение флурананера в виде жевательной таблетки в максимальной рекомендованной терапевтической дозе и при ее 3- и 5-кратном превышении, т. е. до 56 (группа 1x), 168 (группа 3x) и 280 (группа 5x) мг флурананера / кг массы тела. Использовался готовый коммерчески доступный препарат, предназначенный для выпуска под маркой Bravecto [MSD Animal Health, 4] и произведенный в соответствии с положениями Надлежащей производственной практики (GMP). Собаки получали флурананер три раза с интервалом в восемь недель (56 дней) в 0, 56 и 112-й день, причем первая доза применялась в возрасте восьми недель (54–62 дней) при массе тела 2,0–3,6 кг (табл. 1). Собак взвешивали перед каждым применением препарата для расчета необходимой дозы. Каждой собаке давалась одна целая таблетка или комбинация целых таблеток, содержащих 112,5 мг или 250 мг флурананера, что позволяло получить дозу, как можно более близкую к рассчитанной (табл. 2). После применения таблетки собаке давали небольшое количество воды для стимуляции глотания. Собакам из контрольной группы не давали флурананер, имитируя применение препарата путем введения воды на 0, 56 и 112-й день. В дни применения препарата собаки во всех группах получали часть нормального суточного рациона приблизительно за 10–20 минут до введения лекарственного средства, а оставшуюся часть суточного рациона — непосредственно после введения. Собак кор-

Таблица 1. Масса тела и возраст участвовавших в исследовании собак на момент первого применения препарата

Параметр		Группа			
		Контроль	Флурананер 1x	Флурананер 3x	Флурананер 5x
Масса тела (кг)	Диапазон	2,1–2,8	2,0–3,6	2,0–3,3	2,0–3,0
	Среднее	2,6	2,8	2,8	2,7
Возраст (суток)	Диапазон	56–62	54–62	56–59	54–62
	Среднее	58	57	57	58

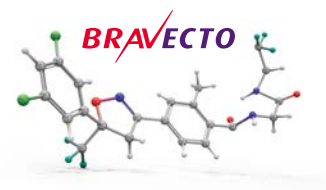


Таблица 2. Диапазон доз флураналера, вводимых собакам в каждой группе

Применение препарата	Диапазон доз в группе (мг/кг)		
	Флураналер 1х	Флураналер 3х	Флураналер 5х
Первое применение (день 0)	31,3–56,3	139,4–168,8	255,2–281,3
Второе применение (день 56)	47,2–55,6	153,1–163,0	253,1–272,5
Третье применение (день 112)	43,1–55,3	151,5–166,0	254,2–277,8

мили с небольшим временным интервалом относительно лечения для обеспечения высокой системной экспозиции флураналера, так как его биодоступность у собак повышается после приема пищи [5].

Общее состояние здоровья собак оценивалось дважды в день в течение всего исследования. Кроме того, за всеми собаками наблюдали технические специалисты, отмечая такие симптомы, как рвотные движения, слюноотделение, регургитация таблеток или рвота в течение первого часа после каждого применения препарата. Тщательное клиническое обследование проводилось ветеринаром в условиях ослепления (маскирования) относительно лечения, назначенного каждой собаке, перед каждым применением препарата и через 1, 2, 3, 4 и 8 часов после лечения. Обследование включало оценку аномалий со стороны поведения, состояния шерсти, движения, дыхания, органов зрения (выделения, мириаза, миоз, помутнение роговицы), слизистых оболочек, слюноотделения, аускультацию сердца, оценку рвотных масс и мочи при их наличии в загоне и регистрацию любых других заметных аномалий. Физикальное обследование всех собак проводилось ветеринаром в условиях ослепления в дни -14, -7, -1, 1, 55, 57, 111, 113 и 167. Обследование включало оценку аномалий со стороны поведения, движения, опорно-двигательного аппарата, шерстяного покрова, кожи, поверхностных лимфатических узлов, органов зрения, зрачков, ушей, ротовой полости, слизистых оболочек; оценку времени наполнения капилляров, дыхания; аускультацию сердца и дыхательных путей, определение частоты сердечных сокращений, дыхательных движений и пульса, пальпацию живота, измерение ректальной температуры, регистрацию всех прочих заметных аномалий и оценку состояния организма по шкале от 1 (кахекия) до 5 (ожирение).

Индивидуальное потребление пищи регистрировалось ежедневно, а масса тела фиксировалась еженедельно в течение всего исследования. Образцы крови отбирались для клинической лабораторной диагностики (гематология, коагуляция, клиническая химия, в т. ч. АКТГ и С-реактивный белок; табл. 3) до первого применения препарата, а также на 8, 50, 106 и 162-й день, а для отслеживания системной экспозиции флураналера — до и через 2, 7, 14 и 28 дней после каждой дозы. Образцы мочи отбирались до первого применения препарата и в дни 7/8, 49/50, 105/106 и 161/162.

В завершение оценки безопасности всем животным было проведено патологоанатомическое исследование в соответствии с требованиями VICH GL 43 [3]. На 168-й день собакам в соответствии с планом исследования ввели кетамин и ксилазин посредством внутримышечной инъекции, а затем усыпили с помощью внутривенной инъекции пентобарбитала натрия. Было проведено полное патологоанатомическое исследование всех собак под наблюдением ветеринарного патолога в условиях ослепления. Отдельные органы взвешивались, а ряд тканей направлялся на гистопатологическое исследование (табл. 4). Образцы тканей фиксировались формалином (придатки семенников и глаза фиксировали фиксирующей жидкостью Дэвидсона) и заливались парафином. Препараты для микроскопии окрашивали гематоксилином и эозином. Кроме того, для подтверждения наличия жира были приготовлены зафиксированные формалином замороженные микропрепараты тканей сердца, почек и печени, окрашенные масляным красным O. Мазки костного мозга из бедренной кости готовились и окрашивались по методу Май-Грюнвальд — Гимза. Все образцы исследовались ветеринарным гистопатологом.

Группы статистически сравнивались по массе тела, потреблению пищи (с усреднением по неделям), результатам физических упражнений, данным клинической лабораторной диагностики, абсолютным и относительным массам органов (язык SAS: справочник, версия 9,3, Institute Inc., Кэри, Северная Каролина, США) на основе двусторонних критериев; в качестве статистической единицы использовались отдельные собаки; нулевая гипотеза состояла в отсутствии различий между группами. Массу тела, потребление пищи, параметры клинической лабораторной диагностики (в т. ч. численные параметры анализа мочи), частоту сердечных сокращений и ректальную температуру анализировали с помощью смешанной модели дисперсионного анализа повторных измерений. Категорийные параметры анализа мочи анализировались с использованием описательной статистики. Массы органов анализировались с помощью моделей дисперсионного анализа. Частотные распределения количества животных с аномалиями, выявленными по результатам клинической лабораторной диагностики или физикальных обследований, строились с разбивкой по категориальным параметрам.



Таблица 3. Анализируемые параметры клинической лабораторной диагностики и средние результаты на 162-й день для контрольной группы и группы, получавшей 5х дозу флуранера

	Параметр (единица измерения)	Контроль	Флуранер 5х	
Анализ крови	Базофилы (× 10 ⁹ /л)	0,175	0,171	
	Эозинофилы (× 10 ⁹ /л)	0,368	0,748	
	Гематокрит (л/л)	0,476	0,451	
	Гемоглобин (г/дл)	15,24	14,29	
	Крупные недифференцированные клетки (× 10 ⁹ /л)	0,04	0,06	
	Лимфоциты (× 10 ⁹ /л)	3,81	4,13	
	Среднее содержание гемоглобина в клетках (пг)	21,01	21,26	
	Средняя концентрация гемоглобина в клетках (г/дл)	31,99	31,65	
	Средний объем эритроцита (фл)	65,69	67,14	
	Моноциты (× 10 ⁹ /л)	0,56	0,60	
	Нейтрофилы (× 10 ⁹ /л)	6,67	6,65	
	Тромбоциты (× 10 ⁹ /л)	506	536	
	Эритроциты (× 10 ¹² /л)	7,24	6,74	
	Ретикулоциты (× 10 ⁹ /л)	70,8	53,3	
	Лейкоциты (× 10 ⁹ /л)	11,62	12,34	
Коагуляция	Активированное частичное тромбопластиновое время (с)	12,78	13,59	
	Фибриноген (мг/дл)	128,3	172,0	
	Протромбиновое время (с)	6,08	6,16	
Клиническая химия	Адренкортикотропный гормон (пг/пл)	32,89	34,68	
	Аланинаминотрансфераза (Ед/л)	41,9	39,3	
	Альбумин (г/л)	34,75	33,13	
	Альбумин-глобулиновый коэффициент	1,96	1,65	
	Щелочная фосфатаза (Ед/л)	70,50	72,00	
	Амилаза (Ед/л)	900	800	
	Аспаратаминотрансфераза (Ед/л)	37,63	35,75	
	Кальций (ммоль/л)	2,77	2,76	
	Хлориды (ммоль/л)	113,50	115,13	
	Холестерин (ммоль/л)	5,96	5,68	
	Креатинкиназа (Ед/л)	306,5	223,4	
	Креатинин (пмоль/л)	54,25	50,50	
	С-реактивный белок (пг/мл)	3,84	10,16	
	Гамма-глутамилтранспептидаза (Ед/л)	3,50	3,13	
	Глобулин (г/л)	18,13	20,38	
	Глюкоза (ммоль/л)	6,24	6,24	
	Неорганические фосфаты (ммоль/л)	2,14	2,14	
	Лактатдегидрогеназа (Ед/л)	32,50	23,88	
	Магний (ммоль/л)	0,69	0,71	
	Фосфолипиды (ммоль/л)	6,03	5,83	
	Калий (ммоль/л)	4,75	4,75	
	Анализ мочи	Натрий (ммоль/л)	148,6	147,8
		Общие желчные кислоты (пмоль/л)	5,98	4,51
Общий билирубин (пмоль/л)		1,78	2,10	
Общий белок (г/л)		52,88	53,38	
Триглицериды (ммоль/л)		0,44	0,34	



Мочевина (ммоль/л)	5,20	4,08
Билирубин (мг/дл), кетоны (мг/дл), глюкоза (мг/дл), мутность	0	0
Кровяные пигменты (мг/дл)	0,029	0,004
Лейкоциты (шт/мкл)	150	106
pH	6,44	6,44
Белок (мг/дл)	8,75	5,00
Удельный вес	1,031	1,025
Уробилиноген (мг/дл)	0,40	0,20
Объем (мл)	133	153
Цвет мочи	От светло-желтого до желтого	
Микроскопическое исследование (кристаллы, цилиндры, эритроциты, лейкоциты, клетки эпителия, бактерии, другие аномалии)	Схожее частотное распределение	

Для параметров клинической лабораторной диагностики в рамках данного исследования были определены референтные значения, так как эти значения были сочтены наиболее подходящими для исследуемой популяции собак. Выбранные референтные значения включали результаты контрольной группы для всех моментов пробоотбора (до первого ложного введения препарата и через 8, 50, 106 и 162 дня), а также результаты групп, получавших флуранер, до первого применения препарата. В подтверждение, для оценки результатов можно использовать референтные значения для ранее исследованных контрольных групп, данные клинической лаборатории или данные, представленные в литературе [6]. Все параметры клинической лабораторной диа-

гностики, для которых были выявлены статистически достоверные различия, сравнивались с указанными референтными значениями для оценки клинической значимости. Отдельные значения, выходящие за границы референтных значений, оценивались на предмет возможной клинической значимости. Клиническая значимость оценивалась ветеринаром-исследователем на основании следующих критериев: кратковременность (временное наблюдение), дозозависимый эффект, значения в пределах референтного диапазона или вблизи него, взаимосвязь с клиническими симптомами и с изменениями тканей по результатам макроскопического патологоанатомического исследования или гистопатологического исследования.

Таблица 4. Таблица прошедших гистопатологическое исследование органов и тканей и взвешенных органов

Орган/ткань, прошедшие гистопатологическое исследование	Взвешенный орган	Орган/ткань, прошедшие гистопатологическое исследование	Взвешенный орган
Мозг	V	Поднижнечелюстная слюнная железа	-
Сердце	V	Язык, пищевод	-
Печень	V	Гортань, глотка	-
Селезенка	V	Дуга аорты	-
Почки	V	Желчный пузырь	-
Гипофиз	V	Поджелудочная железа	-
Тимус	V	Различные отделы желудочно-кишечного тракта,	-
Щитовидная и паращитовидные железы	V	Пейеровы бляшки	-
Надпочечники	V	Бедренная кость, коленный сустав с костью,	-
Семенники	V	грудина	-
Придатки семенников	V	Скелетные мышцы	-
Предстательная железа	V	Кожа, молочные железы	-
Яичники	V	Лимфоузлы (поднижнечелюстные, бронхиальные,	-
Матка с шейкой	V	брыжеечные)	-
Трахея, легкое	-	Мочевой пузырь	-
Глаза, седалищный нерв	-	Влагалище	-
Различные отделы спинного мозга	-	Макроскопические поражения	-



Ветеринар-исследователь оценивал все зарегистрированные параметры и все результаты, свидетельствовавшие об их взаимосвязи с лечением флуранером. Все клинически значимые результаты, относившиеся к лечению, классифицировались как нежелательные явления.

Обсуждение результатов

Ни для одного из оцененных параметров не было получено результатов, связанных с лечением флуранером.

Выбранный в настоящем исследовании восьминедельный интервал между приемами лекарственного средства был короче рекомендованного в ветеринарной практике [2, 4] 12-недельного интервала между приемами таблеток флуранера. В данном исследовании восьминедельный интервал был выбран для того, чтобы обеспечить данными клиницистов, которые в свою очередь могли выбрать другой интервал между применениями препарата в полевых условиях [4], а также для того, чтобы увеличить резерв безопасности в сравнении с предполагаемыми условиями практического применения.

Наивысшую дозу флуранера, примененную в настоящем исследовании, получила восьминедельная собака в группе 5x (281,3 мг/кг; табл. 2). Флуранер применялся три раза, так как ранее полученные данные о фармакокинетике (неопубликованные наблюдения) показали, что

для достижения стационарной концентрации в плазме достаточно трех доз. Последовательное введение трех доз с интервалом в восемь недель обусловило 24-недельный период исследования, причем наивысшая системная экспозиция флуранера наблюдалась при дозе, пятикратно превышающей максимальную рекомендованную терапевтическую дозу. Для того чтобы дополнительно обеспечить пиковые концентрации у подвергавшихся лечению собак, флуранер применяли во время приема пищи, так как биодоступность флуранера у собак после еды повышается [5]. Все собаки частично или полностью съедали предложенный корм до первого лечения (0-й день) и полностью съедали корм, предложенный перед вторым и третьим применением препарата (56 и 112-й день).

Флуранер количественно определялся в плазме всех получивших препарат собак, что подтверждает его всасывание и системную экспозицию.

В течение всего 24-недельного периода исследований различия между получавшими препарат группами и контрольной группой в скорости роста или потреблении пищи не наблюдались.

За всеми собаками велось тщательное наблюдение в целях выявления клинических симптомов в течение первых часов после применения препарата, что охваты-

Таблица 5. Клинические данные для собак в экспериментальной и контрольной группах после первого применения препарата

Наблюдение	Количество пораженных собак	Анализ	Выводы
Отдельные случаи аномалий стула (мягкий, со слизью, со следами свежей крови)	Всего наблюдалось: n = 15 Контрольная группа: n = 4 Группа 1x: n = 5 Группа 3x: n = 3 Группа 5x: n = 3	В каждой группе наблюдалось количество животных, схожее с наблюдавшимся в контрольной группе; аномалии стула наблюдались до лечения во всех группах	Не связано с лечением, не относится к нежелательным явлениям
Сниженный индекс состояния организма (2 или 2–3 по шкале от 1 до 5)	Всего наблюдалось: n = 8 Контрольная группа: n = 3 Группа 1x: n = 0 Группа 3x: n = 3 Группа 5x: n = 2	По сравнению с контрольной группой поражено схожее (группа 3x, 5x) или более низкое (группа 1x) количество животных; дозозависимый эффект отсутствует	Не связано с лечением, не относится к нежелательным явлениям
Местное истончение шерсти / пролежни / раны	Всего наблюдалось: n = 6 Контрольная группа: n = 2 Группа 1x: n = 3 Группа 3x: n = 0 Группа 5x: n = 1	По сравнению с контрольной группой поражено схожее (группа 1x, 5x) или более низкое (группа 3x) количество животных; дозозависимый эффект отсутствует	Не связано с лечением, не относится к нежелательным явлениям
Рвота пищей после первого лечения, другие клинические результаты отсутствуют	Всего наблюдалось: n = 1 Контрольная группа: n = 0 Группа 1x: n = 1 Группа 3x: n = 0 Группа 5x: n = 0	Одиночный случай; дозозависимый эффект отсутствует; после повторного лечения не наблюдалось	Не связано с лечением, не относится к нежелательным явлениям
Гастроэнтерит со снижением аппетита, вялостью и рвотой	Всего наблюдалось: n = 1 Контрольная группа: n = 0 Группа 1x: n = 0 Группа 3x: n = 1 Группа 5x: n = 0	Одиночный случай; дозозависимый эффект отсутствует; после повторного лечения не наблюдалось	Не связано с лечением, не относится к нежелательным явлениям



Таблица 6. Частотное распределение по группам собак с аномалиями, зафиксированными после первого применения препарата

Время	Кол-во животных с зарегистрированными аномалиями в группе			Анализ	Выводы	
	Контрольная группа	Группа 1x	Группа 3x			Группа 5x
Клинические анализы	2	5	1	1	В группе 1x количество животных с аномалиями выше, чем в контрольной группе, однако в группах 3x и 5x оно схоже с контрольной; дозозависимый эффект отсутствует	С лечением не связано
Физикальное обследование	4	4	4	3	Количество животных с аномалиями схоже с контрольной группой; дозозависимый эффект отсутствует	С лечением не связано

вало период быстрого роста экспозиции флураналера [7], когда появление острых клинических симптомов наиболее вероятно. Однако в ходе всего периода наблюдений клинические симптомы, связанные с лечением флураналером, не были отмечены ни на 0, 56 и 112-й день после лечения, ни на протяжении всего остального исследования. В ходе исследования было зафиксировано два случая рвоты. Рвота была отмечена у одной собаки, получившей 1x дозу, через четыре часа после применения препарата. Вторая доза этой собаке введена не была, так как время эвакуации половины желудочного содержимого у собак после еды составляет приблизительно три часа [8]. Всасывание введенной дозы было подтверждено при обнаружении в плазме соответствующих дозе концентраций флураналера. Эта собака осталась в исследовании и в дальнейшем не проявляла каких-либо других клинических симптомов (в т. ч. рвоты). У другой собаки возникли симптомы гастроэнтерита (рвота и диарея) через пять дней после введения последней дозы флураналера, втрое превышающей рекомендованную терапевтическую дозу. Собаке было проведено лечение инъекционными антибиотиками (энрофлоксацин), что обеспечило полное исчезновение клинических симптомов в течение следующих четырех дней. Данные клинические симптомы были сочтены не связанными с применением флураналера ввиду пятидневного интервала между введением флураналера и появлением клинических симптомов, а также последующего быстрого исчезновения клинических симптомов после антибактериальной терапии. Симптомы гастроэнтерита у этой собаки в дальнейшем не возникали, и животное осталось в исследовании.

В ходе 168-дневного исследования у отдельных собак в экспериментальных и контрольной группе изредка наблюдались клинические симптомы (табл. 5). Клинические симптомы включали легкие аномалии стула (небольшое количество мягкого стула, небольшое количество слизистого стула/слизи в стуле, следы

свежей крови), небольшое снижение индекса состояния организма (2 или 2—3 по шкале от 1 до 5) или легкая поверхностная травма кожных покровов; все указанные симптомы были легкими, и ни один не повлиял на общее состояние организма собак. Эти эффекты были сочтены не связанными с лечением флураналером, так как в получавших лечение группах они имели схожую или более низкую частоту по сравнению с контрольной группой, а дозозависимого эффекта не наблюдалось. Кроме того, аномалии стула наблюдались во всех группах еще до первого применения препарата. Несмотря на то, что все собаки получали лечение эндопаразитами, кишечные паразиты, например, кокцидии или жиардии, могли способствовать появлению мягкого стула до и после лечения. Исходя из частотного распределения количества собак с аномальными результатами клинических анализов или расстройств, выявленными при физикальном обследовании, дозозависимые отличия между группами отсутствовали (табл. 6). Обнаружено, что у получавших лечение собак ректальная температура была статистически достоверно ниже, чем у контрольных животных, в шести временных точках (группа 1x — дни 55 и 167; группа 3x — дни 55, 111 и 167; группа 5x — день 55). Это отличие было сочтено клинически незначимым, так как клинические симптомы или значительные изменения результатов клинических анализов у получавших лечение собак отсутствовали, а ректальная температура всех получавших препарат собак находилась в пределах значений, измеренных у контрольных собак.

Статистически достоверные различия между получавшими лечение группами и контрольной группой наблюдались в отношении ряда результатов клинических анализов и массы ряда органов, а некоторые отдельные результаты клинических анализов в отдельные моменты времени выходили за пределы референтных значений. Все эти результаты были проанализированы на основании критериев оценки и сочтены клинически незначимыми. При макроскопическом патологоанатомическом



и гистопатологическом исследовании не обнаружено существенных различий между получавшими лечение группами и контрольной группой (данные не представлены).

Итог настоящего исследования согласуется с выводами государственных органов [4].

Выводы

В настоящем подробном исследовании безопасности флурананера — нового противопаразитарного препарата системного действия — после перорального применения в дозах, значительно превышающих рекомендованную терапевтическую дозу, с интервалом в восемь недель каких-либо нежелательных явлений зафиксировано не было.

Троекратное пероральное применение флурананера в виде жевательной таблетки у здоровых собак в дозах до 281,3 мг/кг с интервалом в восемь недель не привело к появлению каких-либо связанных с лечением симптомов, обнаруживаемых посредством тщательного клинического наблюдения, клинических лабораторных анализов либо при макроскопическом или микроскопическом патологоанатомическом исследовании. Пероральное применение флурананера при наивысшей рекомендованной терапевтической дозе (56 мг/кг) хорошо переносится собаками и характеризуется значительным, более чем пятикратным резервом безопасности у здоровых собак в возрасте от восьми недель и с массой тела не менее 2 кг.

Литература

1. Ozoe Y, Asahi M, Ozoe F, Nakahira K, Mita T: **The antiparasitic isoxazoline A1443 is a potent blocker of insect ligand-gated chloride channels.** *Biochem Biophys Res Commun* 2010, **391**:744–749.
2. Rohdich N, Roepke RKA, Zschiesche E: **A randomized, blinded, controlled and multi-centered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto™ (fluralaner) against Frontline™ (fipronil) in flea- and tick-infested dogs.** *Parasit Vectors* 2014, **7**:83.
3. VICH GL 43: *Target Animal Safety for Veterinary Pharmaceutical Products.* Belgium; 2008. URL: <http://www.vichsec.org/pdf/0708/GL43-st7.doc>.
4. European Commission, Community register of veterinary medicinal products, Product information Bravecto: *Annex 1 Summary of Product Characteristics.* Bruxelles; 2014. URL: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/v158.htm>.
5. Walther FM, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC: **The effect of food on the pharmacokinetics of oral fluralaner in dogs.** *Parasit Vectors* 2014, **7**:84.
6. Meyer DJ, Harvey JW: *Veterinary Laboratory Medicine: Interpretation and Diagnosis.* St. Louis: W. B. Saunders; 2004.
7. Kilp S, Ramirez D, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC: **Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration.** *Parasit Vectors* 2014, **7**:85.
8. Lester NV, Roberts GD, Newell SM, Graham JP, Hartless CS: **Assessment of barium impregnated polyethylene spheres (BIPS) as a measure of solid-phase gastric emptying in normal dogs-comparison to scintigraphy.** *Vet Radiol Ultrasound* 1999, **40**:465–471.

RESEARCH

Open Access

Безопасность флураланера — нового противопаразитарного препарата системного действия — при пероральном применении у собак породы колли генотипа MDR1(–/–)

Feli M Walther, Allan J Paul, Mark J Allan, Rainer KA Roepke, Martin C Nuernberger

Аннотация

Общие сведения. Флураланер — новый системный эктопаразитицид для собак, обеспечивающий долговременную защиту против блох и клещей после однократного перорального применения. В настоящем исследовании изучена безопасность флураланера при пероральном применении в трехкратной предполагаемой клинической дозе у собак породы колли с дефектом гена белка множественной лекарственной устойчивости (MDR1(–/–))

Методы. В исследование было включено 16 собак породы колли, гомозиготных по делеции MDR1. Восемь колли один раз получили жевательные таблетки флураланера в дозе 168 мг/кг; в качестве контроля использовалось восемь колли, получивших плацебо. За всеми животными велось клиническое наблюдение до 28 дня после лечения.

Результаты. При введении трехкратной максимальной предполагаемой клинической дозы флураланера MDR1(–/–) собакам колли нежелательные явления не зафиксированы.

Выводы. Жевательные таблетки флураланера хорошо переносятся MDR1(–/–) собаками породы колли после перорального применения.

Ключевые слова: флураланер, Bravecto, собака, безопасность, MDR1.

Общие сведения

Флураланер — новое инсектицидное и акарицидное средство системного действия для собак, оказывающее длительный эффект после перорального применения. Флураланер принадлежит к новому классу соединений — изоксазолинам. Эти соединения действуют на ГАМК- и глутаматзависимые хлоридные каналы и обладают значительной селективностью в отношении нейронов членистоногих в сравнении с нейронами млекопитающих [1]. В полевом исследовании было продемонстрировано, что однократное пероральное применение флураланера у собак обеспечивает защиту против блох и клещей в течение как минимум 12 недель [2]. Значительная продолжительность действия обеспечивает большее удобство лечения по сравнению с препаратами против блох и клещей для ежемесячного применения, что потенциально может способствовать повышению комплаентности и снизить риск заболеваний, переносимых эктопаразитами.

Применение этого препарата системного действия у собак — носителей делеции гена множественной лекарственной устойчивости (MDR1) возможно. У собак, го-

мозиготных по этой мутации, не экспрессируется функциональный P-гликопротеин [3] — эффлюксный насос, интенсивно экспрессирующийся в гематоэнцефалическом барьере и предотвращающий накопление лекарств в центральной нервной системе за счет эффлюксного механизма их транспорта [4]. Мутации MDR1 зафиксированы у различных пород собак, в частности грубошерстных и гладкошерстных колли, шелти, австралийской овчарки, овчарки макнаб, длинношерстного уиппета, шелковистого виндхаунда, староанглийской овчарки, английской овчарки, бордер-колли и валлера [5, 6]. Гомозиготная мутация (MDR1(–/–)) связана с повышенным риском нейротоксичности многих лекарств, что приводит к таким клиническим симптомам, как угнетенное состояние, мидриаз, слюноотделение, тремор, атаксия и кома [3, 7–10]. Несмотря на то, что у MDR1(–/–) собака не экспрессируется функциональный P-гликопротеин, опубликованы данные об индивидуальной вариабельности чувствительности [7, 11]. В дополнение к тому, что *in vitro* флураланер характеризуется низкой аффинностью к рецепторам нейронов млекопитающих [1], в предыдущем исследовании безопасности высоких доз



у здоровых собак [12] и в полевом исследовании [2] не выявлено каких-либо признаков его нейротоксичности; настоящее исследование проведено с целью подтвердить безопасность препарата флурананера для приема внутрь у собак с подтвержденной мутацией MDR1(-/-). Для учета вариабельности чувствительности флурананер применялся в условиях передозировки, т. е. в дозе, в трикратно превышающей максимальную предполагаемую клиническую дозу в 56 мг/кг МТ [2].

Методы

В данное одноцентровое рандомизированное исследование в параллельных группах в слепом для исследователя режиме было включено 16 здоровых самцов и самок грубошерстных колли в возрасте 1,7–4,0 года (среднее 1,9 лет) массой 16–27 кг (среднее 22 кг). Собаки относились к четырем разным пометам, в каждой группе имелись собаки из трех разных пометов. Все животные были гомозиготными по делеции MDR1, что подтверждено генетическим тестированием (www.vetmed.wsu.edu/VCPL).

Исследование проведено в Мичигане, США, в соответствии с Законом о защите животных под надзором Министерства сельского хозяйства США; до начала исследования было получено одобрение Этического комитета. Исследование утверждено Институциональным комитетом по содержанию и использованию животных (№ IACUC CHK-13-0419).

Колли, здоровые по результатам первичного физического обследования и клинических анализов, содер-

жались отдельно друг от друга и получали стандартный коммерчески доступный корм в рекомендованных объемах. Животных случайным образом распределяли по группам с помощью следующего метода блочной рандомизации: собак сгруппировали по полу и отсортировали в порядке увеличения массы тела; если у двух животных масса тела совпадала, то их сортировали по увеличению номера микрочипа. Первые две собаки каждого пола образовали блок, который случайным образом распределили по каждой из двух групп, после чего этот процесс повторялся до получения в каждой группе по четыре самца и четыре самки. В общей сложности флурананер получили восемь колли, а в качестве контрольной группы использовались восемь колли, получавших плацебо.

Ожидаемый диапазон доз флурананера при стандартном клиническом применении — 25–56 мг/кг [2]. В настоящем исследовании изучалось однократное пероральное введение флурананера в виде жевательной таблетки при трехкратном превышении максимальной предполагаемой клинической дозы (168 мг флурананера / кг массы тела). Индивидуальную дозу для каждой получавшей препарат собаки рассчитывали исходя из массы тела, определенной за день до лечения. Использовался готовый коммерчески доступный препарат, предназначенный для выпуска под маркой Bravecto и произведенный в соответствии с положениями Надлежащей производственной практики (GMP). Однородность распределения флурананера в таблетках подтверждена ранее в рамках разработки препарата. Для

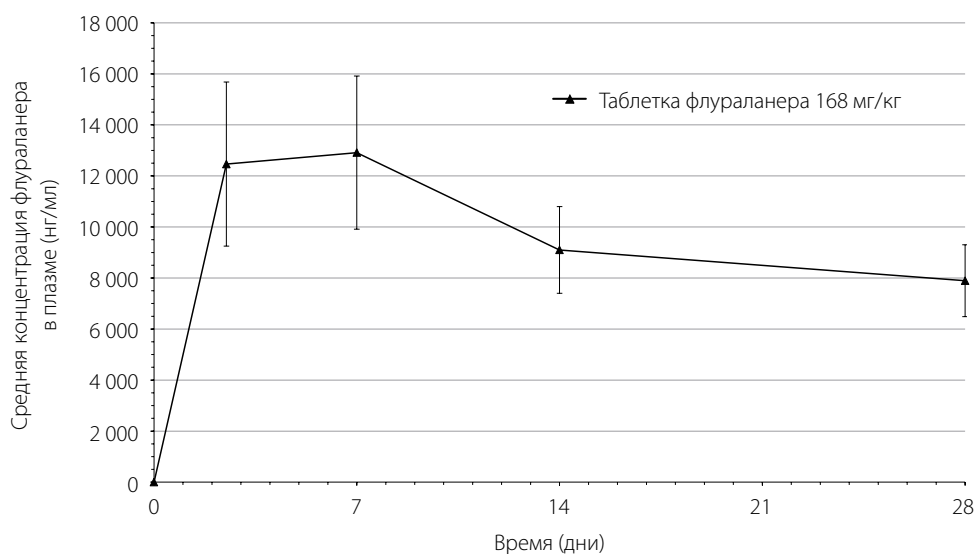


Рисунок 1. Средняя концентрация флурананера в плазме (\pm стандартное отклонение) после перорального применения MDR1(-/-) колли в дозе 168 мг/кг



получения рассчитанной дозы каждой собаке давались целые таблетки флураналанера (1400 мг флураналанера/таблетку) и фрагменты таблеток. За счет применения расщепленных таблеток максимальное отклонение от целевой дозы составило 0,5 мг флураналанера / кг массы тела. После применения таблетки собаке давали небольшое количество воды для стимуляции глотания. Контрольным собакам не давали препарат, имитируя его применение только водой. В день лечения (0-й день) собакам из обеих групп давали порцию консервированного корма в течение 30 минут до лечения и другую порцию консервированного корма — непосредственно после лечения (в общей сложности 350 граммов). Собак кормили с небольшим временным интервалом относительно лечения для обеспечения высокой системной экспозиции флураналанера, так как его биодоступность у собак повышается после приема пищи [13]. Нормальный суточный рацион пищи был предложен животным через один час после лечения.

До лечения и в течение первого часа после применения флураналанера за всеми собаками наблюдал технический специалист, отмечая общее состояние здоровья. Клиническая оценка проводилась ветеринаром, который не был осведомлен о групповой принадлежности каждой собаки, через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60 и 72 часа после введения препарата. В основном, но не исключительно, при оценке обращали внимание на поведение, слюноотделение, рвоту, атаксию, тремор, мидриаз и зрачковый рефлекс. В период с 3 по 7-й день после лечения за собаками наблюдали четыре раза в день, а в течение оставшегося 21 дня периода исследования — дважды в день. Наблюдение вел техник, не осведомленный о групповой принадлежности каждой собаки. Кроме того, физикальный осмотр был проведен ветеринаром (не осведомленным о групповой принадлежности собак) до введения флураналанера, а также через 7, 14 и 28 дней. Ветеринарный ответственный исполнитель оценил взаимосвязь всех зарегистрированных параметров и всех клинических результатов с лечением флураналанером. Все связанные с лечением наблюдения классифицировались как нежелательные явления. Для оценки системной экспозиции флураналанера в течение периода исследования через определенные промежутки времени отбирались образцы крови. Время отбора образцов крови выбиралось на основании ранее полученных фармакокинетических данных [14], а образцы анализировались методом ЖХ-МС/МС с помощью прошедшей валидацию методики (предел количественного определения — 10 нг/мл).

Обсуждение результатов

Все получившие флураналанер собаки быстро употребили всю предложенную им пищу до и сразу после применения флураналанера.

Флураналанер количественно определялся в плазме всех получивших препарат собак начиная с первого момента

пробоотбора после применения препарата, что подтвердило дозозависимость системной экспозиции (рис. 1).

В течение первого часа клинических наблюдений после применения препарата и в ходе частых клинических осмотров в первые три дня после введения флураналанера рвота, чрезмерное слюноотделение и какие-либо иные симптомы не отмечались. Клинические наблюдения, полученные за период исследования, включали осадненную мозоль в средней части подколенка одной собаки до лечения, прикусывание языка одной собакой при кормлении до лечения, признаки эструса у трех собак в группе флураналанера и тахикардию у собаки из контрольной группы. Эти клинические наблюдения являются незначительными и не связаны с лечением флураналанером.

Клиническая оценка безопасности флураналанера — нового системного противопаразитарного препарата — у MDR1(-/-) собак, получивших препарат перорально в трехкратной рекомендованной клинической дозе, не выявила каких-либо нежелательных эффектов. Время тщательных клинических осмотров было подобрано так, чтобы в максимальной степени охватить период наибольшей ожидаемой системной концентрации флураналанера и обнаружить проявление потенциальных неврологических клинических симптомов. Однако в ходе частых клинических осмотров симптомов нейротоксичности, как и других нежелательных эффектов, зафиксировано не было.

Эти результаты согласуются с предыдущим исследованием безопасности [12] на здоровых собаках породы бигль, в котором признаки наличия симптомов нейротоксичности или каких-либо иных связанных с лечением эффектов при многократном пероральном применении флураналанера в дозе до 280 мг/кг обнаружены не были.

Выводы

Жевательные таблетки флураналанера хорошо переносятся MDR1(-/-) собаками породы колли после перорального применения.



Литература

1. Ozoe Y, Asahi M, Ozoe F, Nakahira K, Mita T: **The antiparasitic isoxazoline A1443 is a potent blocker of insect ligand-gated chloride channels.** *Biochem Biophys Res Commun* 2010, **391**:744–749.
2. Rohdich N, Roepke RKA, Zschiesche E: **A randomized, blinded, controlled and multi-centered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto™ (fluralaner) against Frontline™ (fipronil) in flea- and tick-infested dogs.** *Parasit Vectors* 2014, **7**:83.
3. Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, Cantor GH: **Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene.** *Pharmacogenetics* 2001, **8**:727–733.
4. Schinkel AH: **The physiological function of drug-transporting P-glycoproteins.** *Semin Cancer Biol* 1997, **8**:161–170.
5. Neff MW, Robertson KR, Wong AK, Safra N, Broman KW, Slatkin M, Mealey KL, Pedersen NC: **Breed distribution and history of canine *mdr1-1Δ*, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage.** *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, **101**:11725–11730.
6. Geyer J, Doering B, Godoy JR, Leidolf R, Moritz A, Petzinger E: **Frequency of the nt230(del4) MDR1 mutation in Collies and related dog breeds in Germany.** *J Vet Pharmacol Therap* 2005, **28**:545–551.
7. Paul AJ, Tranquilli WJ, Seward RL, Todd KS Jr, DiPietro JA: **Clinical observations in collies given ivermectin orally.** *Am J Vet Res* 1987, **48**:684–685.
8. Geyer J, Doering B, Godoy JR, Moritz A, Petzinger E: **Development of a PCR-based diagnostic test detecting a nt230(del4) MDR1 mutation in dogs: verification in a moxidectin-sensitive Australian Shepherd.** *J Vet Pharmacol Therap* 2005, **28**:95–99.
9. Geyer J, Klintzsch S, Meerkamp K, Woehlke A, Distl O, Moritz A, Petzinger E: **Detection of the nt230(del4) MDR1 mutation in White Swiss Shepherd dogs: case reports of doramectin toxicosis, breed predisposition, and microsatellite analysis.** *J Vet Pharmacol Therap* 2007, **30**:482–485.
10. Barbet JL, Snook T, Gay JM, Mealey KL: **ABCB1-1Δ (MDR1-1Δ) genotype is associated with adverse reactions in dogs treated with milbemycin oxime for generalized demodicosis.** *Vet Dermatol* 2009, **20**:111–114.
11. Martinez M, Modric S, Sharkey M, Troutman L, Walker L, Mealey K: **The pharmacogenomics of P-glycoprotein and its role in veterinary medicine.** *J vet Pharmacol Therap* 2008, **31**:285–300.
12. Walther FM, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC: **Safety of fluralaner chewable tablets (Bravecto™), a novel systemic antiparasitic drug, in dogs after oral administration.** *Parasit Vectors* 2014, **7**:87.
13. Walther FM, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC: **The effect of food on the pharmacokinetics of oral fluralaner in dogs.** *Parasit Vectors* 2014, **7**:84.
14. Kilp S, Ramirez D, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC: **Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration.** *Parasit Vectors* 2014, **7**:85.

Описание препарата Бравекто (Bravecto)



I. Общие сведения

1. Торговое наименование лекарственного препарата: Бравекто (Bravecto).
Международное непатентованное наименование действующего вещества: флуруаланер.
2. Лекарственная форма: таблетки для перорального применения. По внешнему виду Бравекто представляет собой округлые таблетки от светло- до темно-коричневого цвета с гладкой или слегка шероховатой поверхностью
3. Бравекто выпускается с содержанием действующего вещества в одной таблетке:
 - 112,5 мг для собак массой 2–4,5 кг;
 - 250,0 мг для собак массой 4,5–10 кг;
 - 500,0 мг для собак массой 10–20 кг;
 - 1000,0 мг для собак массой 20–40 кг;
 - 1400,0 мг для собак массой 40–56 кг.
 Бравекто выпускается расфасованным в алюминиевые блистерные упаковки холодной формовки, запечатанные снимающейся ламинированной фольгой. Каждая таблетка упакована в индивидуально запаянный блистер, который помещен в картонную коробку вместе с инструкцией по применению.

II. Фармакологические свойства

4. Бравекто относится к эктопаразицидам системного действия. Флуруаланер — (4-[5-(3,5-дихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]-2-метил-N-[2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]бензамид) — подавляет активность нервной системы членистоногих, выступая в качестве антагониста лиганд-зависимых хлористых каналов (ГАМК-рецепторов и рецепторов глутамата). Он эффективен против клещей (*Ixodes spp.*, *Dermacentor spp.* и *Rhipicephalus sanguineus*) и блох (*Ctenocephalides spp.*) у собак. После перорального введения флуруаланер быстро всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме в течение 1 дня. Прием пищи ускоряет всасывание. Флуруаланер распределяется системно и достигает максимальной концентрации в жировой ткани, затем в печени, почках и мышцах. Пролонгированное удержание, медленное выведение из плазмы ($t_{1/2} = 12$ дней) и отсутствие активного метаболизма обеспечивают поддержание эффективной концентрации флуруаланера в промежутке между введениями. Флуруаланер обладает кишечным действием на блох и клещей и вызывает гибель блох через 8 часов после прикрепления к организму хозяина, клещей — через 12 часов. Флуруаланер выводится преимущественно в неизменном виде с экскрементами (~90% дозы). Выведение через почки играет незначительную роль.

III. Порядок применения

5. Бравекто применяют для защиты собак от заражения клещами и блохами.
6. Противопоказанием к применению является индивидуальная непереносимость компонентов препарата. Препарат не следует применять щенкам младше 8-недельного возраста и/или собакам массой до 2 кг ввиду отсутствия данных о безопасности. Бравекто не следует вводить менее чем с 8-недельным интервалом, поскольку его безопасность при более частом введении не исследовалась.
7. Бравекто применяют собакам старше 8-недельного возраста массой более 2-х кг. Таблетки задаются перорально во время или незадолго до/после кормления. Благодаря содержащимся ароматизаторам, таблетки в большинстве случаев добровольно поедаются собаками. При необходимости таблетка может задаваться с кормом или закладываться на корень языка. Необходимо убедиться в проглатывании таблетки.
Дозировку определяют по таблице (соответствует дозе 25–56 мг флуруаланера/кг массы тела):

Масса тела собаки (кг)	Количество таблеток и содержание в них действующего вещества				
	Бравекто 112,5 мг	Бравекто 250 мг	Бравекто 500 мг	Бравекто 1000 мг	Бравекто 1400 мг
2–4,5	1				
>4,5–10		1			
>10–20			1		
>20–40				1	
>40–56					1
>56	Подбирается наиболее подходящая комбинация двух таблеток				

- Не допускается разламывание или деление таблеток. Собакам массой более 56 кг следует вводить наиболее подходящую комбинацию двух таблеток.
- Допускается применение в период щенности и лактации. Бравекто начинает действовать немедленно после приема таблетки и сохраняет эффективность в течение 12-ти недель. Через 12 недель рекомендуется повторное введение препарата.
8. Симптомы передозировки при пятикратном увеличении дозы не выявлены.
 9. Особенности действия при первом применении препарата или при его отмене не выявлены.
 10. Побочные явления и осложнения при применении препарата в соответствии с настоящей инструкцией, как правило, не наблюдаются.
 11. Сведения о несовместимости препарата с другими лекарственными препаратами и кормовыми добавками отсутствуют.
 12. Бравекто не предназначен для применения продуктивным животным.

ООО «Интервет»
Тел: (495) 956 71 40/44
Факс: (495) 956 71 41/45
www.msd-animal-health.ru

