

## 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 флураналанера, 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 сульфадиазин 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 флураналанера/плацебо. Все собаки получали празиквантел, пирантела эмбонат и фебантел против кишечных паразитов до и через 22 дня после первого применения флураналанера/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. Трем группам вводился флураналанер в различных дозах, а одна играла роль группы плацебо-контроля.

Диапазон рекомендованных доз флураналанера при стандартном клиническом применении — 25–56 мг/кг [2, 4]. В настоящем исследовании изучалось пероральное применение флураналанера в виде жевательной таблетки в максимальной рекомендованной терапевтической дозе и при ее 3- и 5-кратном превышении, т. е. до 56 (группа 1х), 168 (группа 3х) и 280 (группа 5х) мг флураналанера / 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 флураналанер 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 флураналанера, 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 флураналанер, 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	Флураналанер 1х	Флураналанер 3х	Флураналанер 5х
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, мидриаз, 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 (кахексия) 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 флураланера**

	<b>Параметр (единица измерения)</b>	<b>Контроль</b>	<b>Флураланер 5х</b>	
<b>Анализ крови</b>	Базофилы (× 10 <sup>9</sup> /л)	0,175	0,171	
	Эозинофилы (× 10 <sup>9</sup> /л)	0,368	0,748	
	Гематокрит (л/л)	0,476	0,451	
	Гемоглобин (г/дл)	15,24	14,29	
	Крупные недифференцированные клетки (× 10 <sup>9</sup> /л)	0,04	0,06	
	Лимфоциты (× 10 <sup>9</sup> /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 <sup>9</sup> /л)	0,56	0,60	
	Нейтрофилы (× 10 <sup>9</sup> /л)	6,67	6,65	
	Тромбоциты (× 10 <sup>9</sup> /л)	506	536	
	Эритроциты (× 10 <sup>12</sup> /л)	7,24	6,74	
	Ретикулоциты (× 10 <sup>9</sup> /л)	70,8	53,3	
	Лейкоциты (× 10 <sup>9</sup> /л)	11,62	12,34	
	<b>Коагуляция</b>	Активированное частичное тромбопластиновое время (с)	12,78	13,59
Фибриноген (мг/дл)		128,3	172,0	
Протромбиновое время (с)		6,08	6,16	
<b>Клиническая химия</b>	Адренокортикотропный 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	
	<b>Анализ мочи</b>	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 флураланер, 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 флурананером. 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 флурананером.

Выбранный в настоящем исследовании восьминедельный интервал между приемами лекарственного средства был короче рекомендованного в ветеринарной практике [2, 4] 12-недельного интервала между приемами таблеток флурананера. 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 флурананера, примененную в настоящем исследовании, получила восьминедельная собака в группе 5x (281,3 мг/кг; табл. 2). Флурананер 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 флурананера наблюдалась при дозе, пятикратно превышающей максимальную рекомендованную терапевтическую дозу. Для того чтобы дополнительно обеспечить пиковые концентрации у подвергавшихся лечению собак, флурананер применяли во время приема пищи, так как биодоступность флурананера 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).

Флурананер 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 флураланера — 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 флураланера 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 флураланера 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.