

Для цитирования: Рохдич, Н. Рандомизированное слепое контролируемое многоцентровое полевое исследование терапии желудочно-кишечных нематодозов у кошек раствором флураланера и моксидектина для наружного нанесения (Бравекто® Плюс) / Н. Рохдич, Е. Зсчиеше, О. Волф, В. Лозлеин, З. Киркова, П. Илиев, Д. Рапти, Р. Постоли, Б. Капар, Р. Фаркас, Р.К.А. Роепке // Российский ветеринарный журнал. 2021. № 2. С. 25–32. DOI: 10.1186/s13071-018-3169-x
For citation: Rohdich N., Zschesche E., Wolf O., Loehlein W., Kirkova Z., Iliev P., Rapti D., Postoli R., Capari B., Farkas R., Roepke R.K.A., A randomized, blinded, controlled, multi-centered field study assessing the treatment of gastrointestinal nematode infections in cats with fluralaner plus moxidectin spot-on solution (Bravecto® Plus), Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2021, No. 1, pp. 25–32. DOI: 10.1186/s13071-018-3169-x

УДК 619: 616.99: 615
 RAR
 Источник Rohdich et al. Parasites & Vectors (2018) 11: 589
<https://doi.org/10.1186/s13071-018-3169-x>

Рандомизированное слепое контролируемое многоцентровое полевое исследование терапии желудочно-кишечных нематодозов у кошек раствором флураланера и моксидектина для наружного нанесения (Бравекто® Плюс)

Н. Рохдич¹ (nadja.rohdich@msd.de), Е. Зсчиеше¹, О. Волф², В. Лозлеин², З. Киркова³, П. Илиев³, Д. Рапти⁴, Р. Постоли⁵, Б. Капар⁶, Р. Фаркас⁷, Р.К.А. Роепке¹

¹ MSD Инновации в области охраны здоровья животных GmbH (Зур Пропстеин, Швабенхейм, 55270, Германия).

² Лозлеин и Волф ВетИсследования (Майштрассе 69, 80337, Мюнхен, Германия).

³ Тракийский университет (Студенческий городок, 6000 Стара-Загора, Болгария).

⁴ Ветеринарная клиника «Xhimi» (Булеварди Байрам Курри 2, Тирана, Албания).

⁵ Сельскохозяйственный университет (Кодер-Камез, Тирана, Албания).

⁶ Каприол Бт (ул. Вака Боттяна 1, 8330 Шюмег, Венгрия).

⁷ Университет св. Стефана (ул. Иштвана 2, 1078 Будапешт VII, Венгрия).

Общие сведения. Препарат для наружного нанесения, содержащий флураланер (280 мг/мл) в сочетании с моксидектином (14 мг/мл) (Бравекто® Плюс), разработан для лечения нематодных инвазий, а также обеспечения 12-недельной защиты от блох и клещей у кошек. Эффективность и безопасность этого препарата в отношении желудочно-кишечных нематодозов изучалась в полевых условиях у кошек с естественной инвазией, принадлежащих частным владельцам в Албании, Болгарии, Германии и Венгрии.

Методы. К включению в данное исследование допускали кошек не младше 10 недель, массой не менее 1,2 кг, без клинических симптомов, с положительными результатами анализа фекалий на нематоды не более чем за 8 дней до начала лечения. Исследование было слепым. В каждом центре кошек разделяли на блоки по трое в порядке поступления, и случайным образом распределяли в соотношении 2:1 для лечения наружно в 0-й день комбинированным препаратом флураланера и моксидектина (минимальная доза 40 мг/кг и 2 мг/кг, соответственно) или эмодепсида в сочетании с празиквантелом (минимальная доза 3 мг/кг и 12 мг/кг, соответственно (Профендер®)). Образцы фекалий брали у кошек перед началом лечения и через 14±4 дня.

Результаты. В группу флураланера и моксидектина распределено 182 кошки, в группу эмодепсида и празиквантела — 91. Перед началом лечения в фекалиях чаще всего обнаруживали яйца нематод *Toxocara cati*: у 79,1 и 82,4 % кошек в группе флураланера с моксидектином и эмодепсида с празиквантелом, соответственно. Яйца *Toxascaris leonina* обнаружены у 8,2 и 6,6 % кошек; анкилостомы — у 30,8 и 24,2 %; капиллярий — у 7,1 и 4,3 %, соответственно. После лечения яйца нематод отсутствовали в образцах фекалий у 98,3 % кошек, прошедших лечение флураланером и моксидектином, и у 96,6 % — эмодепсидом и празиквантелом. Среднее геометрическое снижения количества яиц *T. cati* в фекалиях — единственных яиц, обнаруженных в образцах фекалий после лечения, — составляло 99,97 и 99,93 %, соответственно. Лечение флураланером с моксидектином не уступало лечению эмодепсиду с празиквантелом. Оба препарата были безопасны и хорошо переносились кошками в условиях практического применения.

Выводы. Настоящее полевое исследование подтверждает, что в дополнение к длительной 12-недельной защите от блох и клещей, комбинация флураланера и моксидектина является средством с широким спектром действия для терапии нематодозов у кошек.

Ключевые слова: Бравекто® Плюс, кошка, эмодепсид, полевое исследование, флураланер, анкилостомы, лёгочные нематоды, моксидектин, празиквантел, круглые черви

A randomized, blinded, controlled, multi-centered field study assessing the treatment of gastrointestinal nematode infections in cats with fluralaner plus moxidectin spot-on solution (Bravecto® Plus)

N. Rohdich¹ (nadja.rohdich@msd.de), E. Zschesche¹, O. Wolf², W. Loehlein², Z. Kirkova³, P. Iliev³, D. Rapti⁴, R. Postoli⁵, B. Capari⁶, R. Farkas⁷, R.K.A. Roepke¹

¹ MSD Animal Health Innovation GmbH, Zur Propstei, 55270 Schwabenheim, Germany.

² Loehlein & Wolf Vet Research, Maistrasse 69, 80337 Munich, Germany.

³ Department of Parasitology, Trakia University, Faculty of Veterinary Medicine, Student Campus, 6000 Stara Zagora, Bulgaria.

⁴ Klinika Veterinare Xhimi, Bulevardi Bajram Curri Nr 2, Tirana, Albania.

⁵ Faculty of Veterinary Medicine, Agricultural University, Kodër Kamëz, Tirana, Albania.

⁶ Kapriol Bt, Vak Bottyán St.1, 8330 Suemeg, Hungary.

⁷ Department of Parasitology and Zoology, Faculty of Veterinary Science, Szent István University, István u. 2, 1078 Budapest VII, Hungary.

Background. A spot-on formulation containing fluralaner (280 mg/ml) plus moxidectin (14 mg/ml) (Bravecto® Plus) was developed for the treatment of nematode infections as well as providing 12 weeks of protection against insect and acarine parasites in cats. The effectiveness and safety of this product against feline gastrointestinal nematodes was assessed in naturally-infested, client-owned cats under field conditions in Albania, Bulgaria, Germany and Hungary.

Methods. To be eligible for enrollment in this investigator-blinded study cats had to be at least 10 weeks-old, weigh at least 1.2 kg, be clinically healthy, and have a faecal sample testing positive for nematodes no more than eight days prior to treatment. Cats were stratified into blocks of three in order of presentation at each center and randomly allocated in a 2:1 ratio to be treated topically on Day 0 with fluralaner plus moxidectin (minimum dose rates 40 mg/kg and 2 mg/kg, respectively) or emodepside plus praziquantel (minimum dose rates 3 mg/kg and 12 mg/kg, respectively) (Profender®). Faecal samples were collected from cats prior to treatment and 14 ± 4 days later.

Results. There were 182 cats randomized to the fluralaner plus moxidectin group, and 91 to the emodepside plus praziquantel group. Prior to treatment the most commonly identified nematode egg was *Toxocara cati*, found in 79.1 and 82.4 % of cats in the fluralaner plus moxidectin and emodepside plus praziquantel groups, respectively. Eggs of *Toxascaris leonina* were found in 8.2 and 6.6 % of cats; of hookworms in 30.8 and 24.2 %; and of *Capillaria* spp. in 7.1 and 4.3%, respectively. After treatment, faecal samples from 98.3 % of fluralaner plus moxidectin treated and 96.6 % of emodepside plus praziquantel-treated cats were free of nematode ova. Geometric mean faecal egg count reductions for *T. cati*, the only eggs found in post-treatment faecal samples, were 99.97 % and 99.93 %, respectively. Treatment with fluralaner plus moxidectin was non-inferior to emodepside plus praziquantel. Both products were safe and well tolerated by cats treated under field conditions.

Conclusions. This field study confirms that, in addition to 12-week extended duration flea and tick control, fluralaner plus moxidectin provides broad spectrum treatment of nematodes in cats.

Keywords: Bravecto Plus, cat, emodepside, field study, fluralaner, hookworms, lungworms, moxidectin, praziquantel, roundworms.

Сокращения: КЯФ — количество яиц в фекалиях, ПНЛ — популяция с назначенным лечением, ПП — протокольная популяция, СО — стандартная ошибка; GCP — Guideline for Good Clinical Practice (Руководство по надлежащей клинической практике), ESCCAP — European Scientific Counsel Companion Animal Parasites (Европейский научный совет), \bar{X}_g — среднее количество яиц в фекалиях

Общие сведения

Желудочно-кишечные нематодозы часто встречаются у кошек в Европе; их распространенность оценивается в 40 % [1...7]. Риск инвазии подвержены все кошки, хотя выраженными факторами риска служат возраст и возможность выходить на улицу. Помимо того, что нематодозы представляют собой угрозу для здоровья пораженных кошек, самая распространенная нематода, *Toxocara cati*, обладает зоонозным потенциалом. Таким образом, необходима бдительность и строгое следование предписаниям в реализации программ по лечению нематодозов кошек. Согласно Программе по борьбе с паразитами домашних животных, разработанной ESCCAP, взрослых кошек, которым разрешается выходить на улицу, рекомендуется лечить от нематодозов не менее четырех раз в год [8]. При повышенном риске нематодозов (котята, взрослые кошки, проводящие время в основном на улице) может назначаться дополнительное лечение [8, 9].

Одна из трудностей для ветеринарных специалистов и владельцев кошек состоит в том, что поражение нематодами не имеет внешних проявлений.

Несмотря на то, что паразитов (например, яйца, личинки) можно обнаружить в фекалиях, копрологические исследования и диагностические тесты фекалий на антигены в общей практике не являются стандартными. Однако недавнее исследование кошек в семи странах Европы выявило сочетанную инвазию блохами и желудочно-кишечными нематодами у 11,9 % обследованных кошек и показало, что доступ на улицу является распространенным фактором риска поражения экто- и эндопаразитами [5]. Хотя это наблюдение и не заменяет регулярных анализов фекалий, что позволяет адаптировать лечение паразитицидами к потребностям кошки, наличие эктопаразитов может указывать на возможную необходимость терапии против эндопаразитов.

Появление флураланера — вещества длительного действия группы изоксазолинов — в форме препарата для наружного нанесения обеспечило владельцам кошек возможность круглогодичной защиты от блох и клещей при условии применения каждые 12 недель. Длительное действие флураланера позволяет ветеринарным специалистам повысить приверженность владельцев рекомендациям по борьбе с паразитами, а также существенно снизить или даже устранить риск болезней, связанных с паразитами [10]. В рандомизированном контролируемом полевом исследовании на принадлежащих клиентам кошках в США количество блох после однократного местного нанесения флураланера снизилось как минимум на 98,6 % на 12 недель [11].

Макроциклические лактоны — это многообразное семейство паразитицидов для системного приме-

нения, обладающих широким спектром действия, включающее в себя как авермектины (ивермектин, селамектин и эприномектин), так и мильбемицины (мильбемицин оксим и моксидектин). Спектр действия макроциклических лактонов охватывает насекомых, паукообразных и нематод, в зависимости от конкретного вещества и вида. В то время как макроциклические лактоны обладают длительным периодом полувыведения и большим кажущимся объемом распределения (превышающим суммарный объем воды в организме), свидетельствующим об их способности проникать в ткани организма, разные вещества существенно различаются по этим параметрам [12].

Моксидектин в дозе 1 мг/кг использовался в составе комбинированного препарата с имидаклопридом (против блох) для ежемесячного применения у кошек с целью профилактики дирофиляриоза сердца и борьбы с нематодами (личинками, незрелыми и взрослыми) и анкилостомами, а также легочной нематодой *Eucoleus aerophilus* (также известной как *Capillaria aerophila*) [13, 14]. Теперь, в минимальной дозе 2 мг/кг, моксидектин в комбинации с флуранланером использован в препарате для кошек, предназначенном для наружного нанесения в малом объеме (Бравекто® Плюс, MSD Animal Health). Этот препарат длительного действия, предназначенный для наружного применения, зарегистрирован как безопасное и эффективное средство для кошек в Европе и Новой Зеландии, где он показан, в зависимости от географии, для лечения инвазий блохами и клещами, в том числе отоакариоза, для профилактики дирофиляриоза, вызываемого *Dirofilaria immitis*, и для лечения нематодозов (вызываемых токсокарами, анкилостомами и легочной нематодой) у кошек [15, 16]. В полевом исследовании в Европе показано, что однократное применение флуранланера в сочетании с моксидектином у принадлежащих клиентам кошек обеспечило в отношении блох и клещей эффект продолжительностью 12 недель, превосходящий эффект трех подряд ежемесячных применений фипронила и не уступающий эффекту фипронила с точки зрения борьбы с клещами [17]. Чтобы оценить эффективность этого препарата в борьбе с эндопаразитами кошек, в четырех странах Европы: Албании, Болгарии, Германии и Венгрии было проведено соответствующее правилам GSP полевое исследование по изучению безопасности и эффективности в отношении естественных желудочно-кишечных нематодозов. В этом исследовании эффект однократного применения флуранланера в сочетании с моксидектином в отношении нематод сравнивался с эффектом однократного применения эмодапсиды в сочетании с празиквантелом (Профендер®, Bayer Animal Health).

Материалы и методы

Дизайн исследования. Данное многоцентровое исследование выполнено в период с июня по декабрь 2015 г. Перед включением животных в эксперимент

и началом лечения их владельцы дали информированное согласие. Лица, участвовавшие в назначении и проведении терапии, не маскировались и не участвовали в оценке клинической картины. Сотрудники, осуществлявшие клинические наблюдения, а также паразитологи, исследовавшие образцы фекалий, не были осведомлены о распределении животных по группам.

Животные. К включению в исследование допускались здоровые кошки не младше 10 недель с массой тела не менее 1,2 кг. Для участия требовался положительный результат анализа фекалий, отобранного не ранее 8 дней до начала лечения, на яйца желудочно-кишечных нематод (токсокары, анкилостомы и др.). Кошки с хроническими заболеваниями могли быть включены на усмотрение исследователя. Не допускались кошки, получавшие лечение любым антигельминтиком или эндектоцидом в течение 14 дней до начала исследования, а лечение любым другим препаратом этих классов во время исследования не разрешалось.

Основаниями для исключения из исследования были симптомы кожных заболеваний, генерализованных либо локализованных в предполагаемом месте нанесения препарата, а также беременность и лактация.

Плановые ветеринарные процедуры, в том числе вакцинации, и ветеринарная помощь разрешались. Кошки содержались владельцами в домашних условиях или находились в приюте для животных. При необходимости кошек содержали по отдельности в исследовательском центре или в приюте для животных для сбора или правильного соотношения образцов фекалий.

Рандомизация и лечение. Число включенных в исследование кошек, установленное в соответствии с действующими руководствами по изучению антигельминтных препаратов, выбирали исходя из планируемого распределения кошек по группам в соотношении 2:1: 134 кошки планировалось включить в группу флуранланера и моксидектина, а 67 — в группу эмодапсиды и празиквантела [18]. С учетом предполагаемой доли выбывших, равной приблизительно 10 %, в группу флуранланера и моксидектина следовало включить 150 животных, а в группу эмодапсиды и празиквантела — 75. Соответствующие критериям включения кошки были объединены в блоки по трое в порядке поступления в каждый центр и случайным образом распределялись по группам с помощью рандомизационных перечней, сгенерированных компьютером. Лечение проводили один раз, в 0-й день; при этом чтобы избежать стекания препарата с поверхности тела, шерсть раздвигали, и препарат наносили непосредственно на кожу в одной или двух точках в области от основания черепа до зоны между лопатками. Минимальная доза составляла 40 мг флуранланера плюс 2 мг моксидектина /кг и, согласно инструкциям производителя, 3 мг эмодапсиды плюс 12 мг празиквантела /кг.

Анализ на яйца гельминтов в фекалиях. Образцы фекалий у кошек брали в течение срока до 8 дней до лечения и 14±4 дней — после него. Образцы фекалий каждой кошки либо отправляли в местную специализированную лабораторию, либо анализировали на месте. Количество яиц нематод определяли модифицированным методом Макмастера. Для флотации использовали раствор сульфата цинка (Албания, Венгрия) или хлорида натрия (Болгария) либо хлорида цинка/хлорида натрия (Германия). Удельную плотность флотационных растворов доводили до 1,3 в Германии и Албании и 1,18 — в Болгарии и Венгрии. Чувствительность методики подсчета составляла 25 (Албания) или 50 яиц на грамм фекалий (я/г) (Болгария, Венгрия, Германия). Количество фекалий, использовавшихся для каждого анализа, составляло 2 г (Болгария), 3 г (Албания, Венгрия) или 4 г (Германия). Классификацию паразитов проводили исходя из морфологических особенностей, обнаруженных в фекалиях яиц. Анкилостомы классифицировались с точностью до рода и вида в Албании и Германии, но не в Болгарии и Венгрии.

Оценка эффективности. Эффективность каждого препарата рассчитывали для всех кошек, получивших как минимум один препарат, и определяли для ПП. Безопасность каждого препарата оценивали для всех получавших лечение кошек — ПНЛ. Статистической единицей являлось отдельное животное. Однородность исследуемых групп на момент включения оценивали методами описательной статистики как в ПП, так и в ПНЛ, что служило подтверждением качества рандомизации и распределения кошек по группам. Средние значения возраста и массы тела до начала лечения (день 0) рассчитывали для обеих групп, а также средние, стандартные отклонения, минимальные и максимальные значения КЯФ для каждого рода и/или вида нематод. Сравнение распределений КЯФ по видам нематод ограничивалось животными, положительными по соответствующим нематодам. Таблицы частотности использовали для сравнения распределений по полу, породе и условиям проживания в обеих группах.

Основным критерием эффективности для каждой группы было процентное снижение КЯФ для каждого рода и/или вида нематод, рассчитанное для средних геометрических и арифметических по формуле:

$$\text{Эффективность (\%)} = \frac{(\bar{X}_g \text{ (до лечения)} - \bar{X}_g \text{ (после лечения)})}{\bar{X}_g \text{ (до лечения)}} \times 100,$$

где \bar{X}_g — среднее КЯФ для каждой группы.

Для учета возможных нулевых результатов средние геометрические рассчитывали следующим образом:

$$X_g = \left(\prod_{i=1}^n (X_i + 1) \right)^{\frac{1}{n}} - 1$$

Для компенсации на смещенное распределение КЯФ перед статистическим анализом было логарифмировано и сдвинуто: $x_i' = \log(x_i + 1)$. Для сопоставления КЯФ до и после лечения использовали двусторонний двухвыборочный критерий Стьюдента для парных образцов ($\alpha = 0,05$). Эффективность в отношении того или иного вида нематод считали подтвержденной, если для каждого вида нематод у 10 кошек, изначально положительных на этот вид, зафиксировано снижение КЯФ не менее, чем на 90 %, а различие КЯФ до и после лечения было достоверным.

Вторичным критерием эффективности была доля кошек с нулевым КЯФ после лечения. Вывод о не меньшей эффективности делали, сопоставляя доли кошек без нематод после лечения флуранером и моксидектином с одной стороны и эмодепсидом с празиквантелом с другой стороны. Использовали критерий не меньшей эффективности Фаррингтона — Маннинга для разности рисков при уровне значимости $\alpha = 0,025$ и допустимой разности $\delta = 0,15$ [19]. Рассчитывали значение P и нижний предел одностороннего 97,5% доверительного интервала. Если нижний предел доверительного интервала превышал -0,15, делали вывод о не меньшей эффективности. Если нижний предел доверительного интервала превышал 0, делали заключение о более высокой эффективности флуранера в сочетании с моксидектином относительно эмодепсида в сочетании с празиквантелом.

Результаты

Аналізу подвергли образцы фекалий 838 кошек, причем положительные результаты на яйца гельминтов получены для 273 кошек (32,6 %). В группу флуранера с моксидектином включено 182 кошки, а в группу эмодепсида с празиквантелом — 91 кошка. В ПНЛ было 50 кошек из Албании, 60 — из Болгарии, 65 — из Германии и 98 — из Венгрии. Более 90 % кошек, включенных в каждую группу, охарактеризованы как домашние или европейские; 61,5% были не старше 2 лет (11,7 % были старше 5 лет), причем в обе группы были включены кошки в возрасте от 11 или 12 недель до 15 лет. Из ПП исключено 10 кошек, включенных в ПНЛ: 5 — так как образец, отобранный до начала лечения, оказался отрицательным (они не должны были включаться в исследование), 2 — из-за отклонения от протокола, 1 — из-за неявки на повторное обследование, 1 — из-за гибели в дорожно-транспортном происшествии.

Результаты

Как в ПП, так и в ПНЛ группы были однородны. В группе флуранера и моксидектина описаны как не выходящие на улицу 23 % кошек, в группе эмодепсида и празиквантела — 14 %. Доля кошек, ведущих исключительно уличный образ жизни, составила 37 % и 41 %, соответственно. Остальные кошки (41 % и 45 %, соответственно), по описанию владельцев, проводили время как дома, так и на улице. Средняя масса тела составляла 4,2 и 4,1 кг, соответственно; минимум в обеих группах составлял 1,2 кг, максимум — 6,6 кг в группе флуранера и моксидектина; 5,5 — в группе эмодепсида и празиквантела. Самцы составляла 49 % особей в группе флуранера

и моксидектина и 53 %; — в группе эмодепсида и празиквантела, причем кастрированные коты/стерилизованные кошки составляли 28 % и 31 % особей в группе флураланера с моксидектином и эмодепсида с празиквантелом, соответственно.

До начала лечения в 273 положительных образцах чаще всего встречались яйца нематод *T. cati*, выявленные у 79,1 и 82,4 % кошек в группе флураланера с моксидектином и эмодепсида с празиквантелом, соответственно. Максимальное КЯФ *T. cati* составляло 10100 я/г в группе флураланера и моксидектина, и 5700 я/г — в группе эмодепсида и празиквантела (табл. 1). До лечения 8,2 % кошек в группе флураланера и моксидектина и 6,6 % — в группе эмодепсида и празиквантела были положительны по результатам анализа на *Toxascaris leonina*. Анкилостомы обнаружены у 30,8 и 24,2 % кошек, соответственно. В клиниках в Германии и Албании, где анкилостом классифицировали с точностью до рода и вида, показано, что наиболее распространенным видом является *Ancylostoma tubaeforme*, обнаруженный у 21 кошки из группы флураланера и моксидектина и 5 кошек из группы эмодепсида и празиквантела. *Uncinaria stenocephala* обнаруживалась реже: у 5 и 3 кошек, соответственно. Капиллярии обнаружены у 7,1 и 4,3 % кошек, соответственно.

После лечения среднее геометрическое КЯФ для *T. cati* составило 99,97 % в группе флураланера и моксидектина и 99,93 % — в группе эмодепсида и празиквантела (см. табл. 1). Кроме того, *T. cati* был единственным видом нематод, яйца которого обнаружены в фекалиях кошек в обеих группах после лечения. Для среднего арифметического снижение количества яиц *T. cati* составило 98,75 и 72,22 %, соответственно, причем существенно более низкая эффективность в группе эмодепсида и празиквантела обусловлена результатами анализа у одной кошки, у которой КЯФ составило 11 950 я/г. Оба препарата показали 100%-ю эффективность в ликвидации яиц анкилостом. В группе флураланера и моксидектина КЯФ через 2 недели после лечения были достоверно

снижены относительно исходных для каждого из паразитов ($P < 0,0001$) (табл. 2). Препарат флураланера и моксидектина удовлетворил основным критериям: (i) эффективность не менее 90 % для каждого вида нематод у 10 кошек, положительных на один из видов нематод до лечения, и (ii) достоверные различия с исходным состоянием для всех видов нематод. В группе флураланера и моксидектина у 98,3 % кошек отсутствовали яйца всех видов нематод, присутствовавших до лечения (табл. 3). Доля кошек без нематод в группе флураланера и моксидектина достоверно не уступала таковой в группе эмодепсида и празиквантела (96,5 %). Кроме того, нижний предел 97,5 % одностороннего доверительного интервала был существенно выше предела не меньшей эффективности, равного $-0,15$; таким образом, установленный в данном исследовании дополнительный критерий эффективности был достигнут (см. табл. 3).

Наличие яиц легочных нематод из рода капиллярий в фекалиях исследованных кошек позволило оценить эффективность в отношении этого паразита. Результаты указывают, что как флураланер с моксидектином, так и эмодепсид с празиквантелом 100% эффективны в устранении яиц капиллярий из фекалий пораженных кошек.

Оба препарата хорошо переносились кошками. Во время исследования зафиксировано 6 легких нежелательных явлений: 4 — в группе флураланера и моксидектина, и 2 — в группе эмодепсида и празиквантела. Два из этих четырех явлений (легкая алопеция в месте нанесения у одной кошки и небольшая область побеления шерсти на шее одной кошки) в группе флураланера и моксидектина (1 % получивших лечение кошек в этой группе) сочтены связанными с лечением. Другими двумя явлениями было исключение из исследования кошки, погибшей в ДТП, и диарея у одной кошки.

У двух кошек в группе эмодепсида и празиквантела возникла легкая диарея, сочтенная не связанной с лечением. Ни в одной из групп не возникло серьезных, связанных с лечением, нежелательных явлений.

1. Среднее геометрическое (арифметическое) количество яиц в фекалиях и его снижение в процентах (протокольная популяция)
Geometric (arithmetic) mean faecal egg counts and percent reduction (per protocol population)

Группа	Вид	Диапазон до лечения	Среднее	Диапазон после лечения	Среднее	Эффективность, %
Флураланер / моксидектин	<i>Toxocara cati</i>	25...10 100	407,29 (788,38)	0...1100	0,13 (9,86)	99,97 (98,75)
	<i>Toxascaris leonina</i>	50...2000	126,36 (250,00)	0	0(0)	100 (100)
	Капиллярии	50...800	126,09 (173,21)	0	0 (0)	100 (100)
	Анкилостомы	50...11 400	252,01 (660,91)	0	0 (0)	100 (100)
Эмодепсид / празиквантел	<i>Toxocara cati</i>	50...5700	280,90 (591,78)	0...11 950	0,20 (164,38)	99,93 (72,22)
	<i>Toxascaris leonina</i>	75...250	155,47 (170,83)	0	0 (0)	100 (100)
	Капиллярии	50...150	95,96 (106,25)	0	0 (0)	100 (100)
	Анкилостомы	50...1650	201,12 (329,55)	0	0 (0)	100 (100)

(а) К анкилостомам относились *Ancylostoma tubaeforme* и *Uncinaria stenocephala*

Обсуждение

Результаты данного исследования в Европе показывают, что однократное лечение флуранелером в сочетании с моксидектином высокоэффективно против нематод, поражающих кошек. Результаты согласуются с предыдущими публикациями, в которых сообщалось, что инвазии нематодами, в том числе анкилостомами, распространены у кошек (приблизительно у 3 из 10 прошедших через скрининг кошек в фекалиях обнаружены яйца нематод), причем наиболее распространенной была *T. cati* [1...7]. Исследование показало, что флуранелер с моксидектином по эффективности не уступал эмодепсиду с празиквантелом. Результаты данного полевого исследования согласуются и подтверждают результаты лабораторного исследования, в котором показано, что наружный препарат имидаклоприда в сочетании с моксидектином (1 %) эффективен против экспериментального заражения *T. cati* и личиночными стадиями *A. tubaeforme* [13].

У кошек в Европе встречаются респираторные нематодозы. В качестве возбудителей респираторных заболеваний назывались *Aelurostrongylus abstrusus* (3...5 % исследованных кошек) и капиллярии (1...2 %), в частности *Capillaria aerophila* (также известная как *Eucoleus aerophilus*), а также *Troglostrongylus brevior* [5, 6]. Однако показатели распространенности варьируются от 5 до 20 %; фактором риска является возможность выхода на улицу, но не возраст [5]. В рамках методологии нашего исследования основное внимание уделялось яйцам нематод, а не выявлению в фекалиях других стадий жизненного цикла паразитов, поэтому выявление личинок *A. abstrusus* было невозможно. Кроме того,

яйца капиллярий, обнаруженные в фекалиях, могут принадлежать виду *C. aerophila*, паразитирующему в трахее и бронхах, и/или *C. putorii* (кошачьему желудочному червю), обитающему в желудочнокишечном тракте. Тем не менее, выявление яиц капиллярий, не классифицированных с точностью до вида, в образцах фекалий 6,8 % кошек, включенных в наше исследование, согласуются с предыдущими публикациями. В группе флуранелера и моксидектина фекалии 14 кошек были положительными на капиллярии, а среднее геометрическое количество яиц составило 135,34 я/г.

Полная ликвидация этих яиц после лечения согласуется с предыдущими работами, где показано, что препараты моксидектина для наружного применения (в сочетании с имидаклопридом) в дозе 1 мг/кг позволяли устранить яйца капиллярий из фекалий пораженных кошек [20, 21]. Таким образом, полученные результаты подтверждают, что моксидектин высокоактивен в отношении капиллярий. Аналогично, в группе эмодепсиды с празиквантелом яйца капиллярий в образцах фекалий после лечения отсутствовали, хотя лишь 4 кошки были положительны до лечения, когда КЯФ (до 150 я/г) было гораздо ниже, чем в группе флуранелера и моксидектина (до 800 я/г).

В нашем исследовании не изучались инвазии видами семейств *Dipylidiidae* и *Taeniidae*, которые в Европе могут поражать до 7 % кошек [5]. Две наиболее широко распространенные из этих цестод, *Dipylidium caninum* и, в меньшей степени, *Taenia taeniaformis*, как правило, связаны у кошек с инфекцией, считающейся эпизоотологически незначимой для передачи третьего ленточного червя,

2. Количество кошек с положительным результатом анализа фекалий на яйца гельминтов и, для группы флуранелера-моксидектина, сопоставление количества яиц в фекалиях до и после лечения, протокольная популяция
Number of cats with positive faecal egg counts and, for the fluralaner-moxidectin group, comparison of pre- and post-treatment faecal egg counts, per protocol population

Группа	Вид нематод	Количество положительных		Разница после — до лечения		Вероятность
		до лечения n	после лечения, n (%)	Среднее	СО	
Флуранелер / моксидектин	<i>Toxocara cati</i>	142	3 (97,89)	5,8920	0,1130	t (141) = 52,13; P < 0,0001
	<i>Toxascaris leonina</i>	15	0 (100)	4,8470	0,2520	t(14) = 19,24; P < 0,0001
	Капиллярии	14	0 (100)	4,8449	0,1996	t(13) = 24,28; P < 0,0001
	Анкилостомы	55	0 (100)	5,5334	0,1534	t(54) = 36,07; P < 0,0001
Эмодепсид / празиквантел	<i>Toxocara cati</i>	73	2 (97,26)	-	-	-
	<i>Toxascaris leonina</i>	6	0 (100)	-	-	-
	Капиллярии	4	0 (100)	-	-	-
	Анкилостомы	22	0 (100)	-	-	-

(a) К анкилостомам относились *Ancylostoma tubaeforme* и *Uncinaria stenocephala*

(b) Для эмодепсиды/празиквантела разность не рассчитывалась

**3. Доля кошек без нематод, анализ не меньшей эффективности на момент обследования после лечения (протокольная популяция)
Заголовок табл. дать и на англ.**

Группа	Наличие яиц в фекалиях, n (%)		Нижняя граница 97,5 % доверительного интервала	Значение Z	Значение P
	Да	Нет			
Флураланер / моксидектин	3 (1,70)	173 (98,30)	-0,0964	3,2899	0,0005
Эмодепсид / празиквантел	3 (3,45)	84 (96,55)			

Граница = 0,15; метод Фаррингтона—Маннинга/

Echinococcus multilocularis [5, 8]. Так как подтверждения активности к цестодным инвазиям не получены ни для флураланера, ни для моксидектина, ни для семейств изоксазолинов и макроциклических лактонов, к которым они принадлежат, то владельцам кошек, желающим устранить этих паразитов, необходимо рассмотреть другие варианты лечения. Инвазии *D. caninum* могут быть устранены путем лечения празиквантелом, в то время как эффективная борьба с блохами представляет собой идеальный способ профилактики последующих инвазий, которые развиваются после проглатывания пораженных этим паразитом блох. Празиквантел также эффективен в лечении инвазий *T. taeniaformis*, наиболее вероятных у кошек, которые регулярно охотятся и, как следствие, контактируют с возбудителем за счет поедания пораженных промежуточных хозяев (например, грызунов) [8]. Показано, что когда необходима терапия цестодозов у кошек, то содержащий празиквантел препарат, применяющийся одновременно с флураланером в сочетании с моксидектином, является безопасным [22, 23].

Регулярная терапия желудочно-кишечных нематодозов рекомендована не только из-за потенциального влияния нематод, в том числе анкилостом на здоровье животных, но и в качестве гигиенической меры, а также для снижения риска зоонозной передачи *T. cati* и анкилостом. [8]. Важным преимуществом изучаемого препарата флураланера и моксидектина для кошек является то, что его применение с интервалом 12 недель не только упрощает борьбу с блохами и клещами, но и, при необходимости применения приблизительно четыре раза в год, обеспечивает терапию широкого спектра в отношении нематод, что соответствует рекомендациям ведущих организаций в данной области, в том числе ESCCAP. В ситуациях более высокого риска в индивидуальную противопаразитарную программу при необходимости можно включить дополнительные антигельминтные препараты. Это упрощает схему терапии для владельца кошки, а также предотвращает потенциальную передозировку при изгнании нематод, которая возможна при назначении препаратов против клещей и/или блох, которые необходимо применять ежемесячно, в том числе комбинирован-

ных препаратов фипронила, (S)-метопрена, эприномектина и празиквантела, имидаклоприда и моксидектина, а также селамектина с сароланером или без него.

Безопасность как флураланера, так и моксидектина у кошек, в виде монотерапии или в составе комбинированных препаратов, надежно установлена в полевых и лабораторных исследованиях в течение многих лет применения [11, 13, 14, 17, 20...23]. Настоящее исследование подтвердило, что флураланер в сочетании с моксидектином (в дозе 40...94 мг флураланера и 2...4,65 мг моксидектина /кг) и эмодепсид в сочетании с празиквантелом безопасны и хорошо переносятся кошками в полевых условиях.

Выводы

В полевых условиях подтверждено, что обладающий длительным действием препарат флураланера и моксидектина с 12-недельным периодом эффективности в отношении блох и клещей, безопасен и эффективен при лечении широкого спектра нематод у кошек.

Выражение благодарности

Авторы желают поблагодарить участвовавших в исследовании ветеринарных врачей и клиники за сбор данных, а Bill Ryan из Ryan Mitchell Associates LLC и Linda Horspool — за руководство и поддержку в подготовке рукописи.

Финансирование

Данное исследование было профинансировано MSD Animal Health.

Доступность данных и материалов

Данные настоящего клинического исследования являются собственностью и поддерживаются MSD Animal Health.

Вклад авторов

NR, EZ и RKAR составили план и протокол исследования. Исследование проводилось NR, OW, WL, ZK, IP, DR, RP, BC и RF, а EZ проводила статистические расчёты. Все авторы редактировали, прочитали и утвердили итоговый вариант рукописи.

Утверждение комитета по этике и согласие на участие

Данное исследование проведено в соответствии с местными и национальными нормативами. Все владельцы кошек (или их представители) были должны подписать форму информированного согласия до включения каких-либо кошек в исследование.

Согласие на публикацию

Не применимо.

Конфликт интересов

NR, EZ и RKAR являются сотрудниками MSD Animal Health. OW, WL, ZK, PI, DR, RP, BC и RF заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Примечание издателя

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

References

1. Mircean V., Titilincu A., Vasile C., Prevalence of endoparasites in household cat (*Felis catus*) populations from Transylvania (Romania) and association with risk factors, *Vet Parasitol.*, 2010, No. 171, pp. 163-166.
2. Barutzki D., Schaper R., Results of parasitological examinations of faecal samples from cats and dogs in Germany between 2003 and 2010, *Parasitol Res.*, 2011, No. 109, S45-60.
3. Capári B., Hamel D., Visser M., Winter R., Pfister K., Rehbein S., Parasitic infections of domestic cats, *Felis catus*, in western Hungary, *Vet Parasitol.*, 2013, No. 192, pp. 33-42.
4. Knaus M., Rapti D., Shukullari E., Kusi I., Postoli R., Xhaxhiu D., et al., Characterisation of ecto- and endoparasites in domestic cats from Tirana, Albania, *Parasitol Res.*, 2014, No. 113, pp. 3361-3371.
5. Beugnet F., Bourdeau P., Chalvet-Monfray K., Cozma V., Farkas R., Guillot J., et al., Parasites of domestic owned cats in Europe: co-infestations and risk factors, *Parasit Vectors*, 2014, No. 25(7), pp. 291.
6. Giannelli A., Capelli G., Joachim A., Hinney B., Losson B., Kirkova Z., et al., Lungworms and gastrointestinal parasites of domestic cats: a European perspective, *Int J Parasitol.*, 2017, No. 47, pp. 517-528.
7. Symeonidou I., Gelasakis A.I., Arsenopoulos K., Angelou A., Beugnet F., Papadopoulos E., Feline gastrointestinal parasitism in Greece: emergent zoonotic species and associated risk factors, *Parasit Vectors*, 2018, No. 11, pp. 4.
8. *European Scientific Counsel Companion Animal Parasites, ESCCAP Guideline 1: Worm control in dogs and cats.* 3rd edition. 2017. <https://www.esccap.org/>. Accessed 30 March, 2018.
9. Raue K., Heuer L., Böhm C., Wolken S., Epe C., Strube C., 10-year parasitological examination results (2003 to 2012) of faecal samples from horses, ruminants, pigs, dogs, cats, rabbits and hedgehogs, *Parasitol Res.*, 2017, No. 116, pp. 3315-3330.
10. Lavan R.P., Tunceli K., Zhang D., Normile D., Armstrong R., Assessment of dog owner adherence to veterinarians' flea and tick prevention recommendations in the United States using a cross-sectional survey, *Parasit Vectors*, 2017, No. 10, pp. 284.
11. Meadows C., Guerino F., Sun F., A randomized, blinded, controlled USA field study to assess the use of fluralaner topical solution in controlling feline flea infestations, *Parasit Vectors*, 2017, No. 10, pp. 37.
12. Prichard R., Ménez C., Lespine A., Moxidectin and the avermectins: consanguinity but not identity, *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.*, 2012, No. 2, pp. 134-153.
13. Arther R.G., Charles S., Ciszewski D.K., Davis W.L., Settje T.S., Imidacloprid/ moxidectin topical solution for the prevention of heartworm disease and the treatment and control of flea and intestinal nematodes of cats, *Vet Parasitol.*, 2005, No. 133, pp. 219-225.
14. Venco L., Mortarino M., Carro C., Genchi M., Pampurini F., Genchi C., Field efficacy and safety of a combination of moxidectin and imidacloprid for the prevention of feline heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection, *Vet Parasitol.*, 2008, No. 154, pp. 67-70.
15. *European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Veterinary Use.* Summary of opinion (initial authorization). 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorization/veterinary/004440/WC500245923.pdf. Accessed 14 June 2018.
16. *Ministry for Primary Industries, ACVM register, authorization 13.* September 2017. <https://eatsafe.nzfsa.govt.nz/web/public/acvm-register>. Accessed 14 June 2018.
17. Rohdich N., Zschiesche E., Wolf O., Loehlein W., Pobel T., Gil M.J., et al., Field effectiveness and safety of fluralaner plus moxidectin (Bravecto® Plus) against ticks and fleas: a European randomized, blinded, multicenter field study in naturally-infected client-owned cats, *Parasit Vectors.*, 2018 (In Press).
18. Jacobs D.E., Arakawa A., Courtney C.H., Gemmell M.A., McCall J.W., Myers G.H., et al., World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A. V.P) guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics for dogs and cats, *Vet Parasitol.*, 1994, No. 52, pp. 179-202.
19. Farrington C.P., 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.*, 1990, No. 9, pp. 1447-1454.
20. Traversa D., Di Cesare A., Di Giulio E., Castagna G., Schaper R., Braun G., et al., Efficacy and safety of imidacloprid 10%/moxidectin 1% spot-on formulation in the treatment of feline infection by *Capillaria aerophila*, *Parasitol Res.*, 2012, No. 111, pp. 1793-1798.
21. Di Cesare A., Veronesi F., Capelli G., Deuster K., Schaper R., Basano F.S., et al., Evaluation of the efficacy and safety of an imidacloprid 10% / moxidectin 1% spot-on formulation (Advocate®, Advantage® Multi) in cats naturally infected with *Capillaria aerophila*, *Parasitol Res.*, 2017, No. 116, pp. 55-64.
22. Krüdwagen E.M., Remer C., Deuster K., Schunack B., Wolken S., Crafford D., et al., Chemical compatibility and safety of imidacloprid/flumethrin collar (Seresto®) concomitantly used with imidacloprid/moxidectin (Advocate®, Advantage® Multi) and emodepside/praziquantel (Profender®) spot-on formulations, *Parasitol Res.*, 2015, No. 114 (Suppl. 1), pp. S55-80.
23. Walther F.M., Allan M.J., Roepke R.K., Safety of concurrent treatment of cats with fluralaner and emodepside-praziquantel, *Parasit Vectors*, 2016, No. 9, pp. 322.