

ИССЛЕДОВАНИЕ

Открытый доступ



# Оценка результатов паразитологических исследований у собак породы бигль, зараженных дирофиляриозом, при применении препарата Адвокат® (Адвантейдж Мульти) для собак (10% имидаклоприда + 2,5% моксидектина) и доксициклина

Молли Д. Саваделис (Molly D. Savadelis)<sup>1\*</sup>, Кameleon М. Омс (Cameon M. Ohmes)<sup>2</sup>, Джо А. Хостетлер (Joe A. Hostetler)<sup>2</sup>, Терри Л. Сеттѐе (Terry L. Settje)<sup>2</sup>, Роберт Золинас (Robert Zolynas)<sup>2</sup>, Майкл Т. Дзимьянски (Michael T. Dzimianski)<sup>1†</sup> и Эндрю Р. Мурххед (Andrew R. Moorhead)<sup>1†</sup>

## Резюме

**Общие сведения:** В отдельных сообщениях подтверждается, что средства с эффективностью против взрослых особей дирофилярий, содержащие доксициклин, и препараты Адвокат® / Адвантейдж Мульти® для собак (10% имидаклоприда + 2,5% моксидектина) успешно изменяли антиген-положительный статус собак на антиген-отрицательный. На сегодняшний день в контролируемых экспериментальных исследованиях не продемонстрирована эффективность применения этой схемы лечения против взрослых особей гельминтов. Целью данного исследования была оценка паразитологической и клинической эффективности препарата Адвокат® для собак (ИМД + МОКС) в комбинации с доксициклином у биглей, зараженных дирофиляриозом.

**Методы:** В этом исследовании использовались 16 собак, по 8 собак в группе контроля, без лечения животных, и группе лечения. Хирургическим путем выполняли трансплантацию в общей сложности 16 взрослых особей *Dirofilaria immitis* (штамм «Миссури») в яремную вену каждой исследуемой собаки. Через 30 дней после хирургической трансплантации гельминтов была начата следующая схема лечения: ежемесячное местное применение ИМД + МОКС (дозировка и способ применения в соответствии с инструкцией) в течение 10 месяцев и 10 мг/кг доксициклина 2 раза/сут. перорально в течение 30 дней. Эхокардиографию, рентгенографию, клинические и биохимические анализы крови, анализы на наличие антигена дирофилярий в крови и микрофиляриемии выполняли каждые 4 недели. Анализ образцов сыворотки крови на наличие антигена дирофилярий проводили с использованием анализа DiroСНЕК® для обнаружения антигена дирофилярий. Анализ DiroСНЕК® выполняли в соответствии с рекомендациями производителя, данные считывали с помощью спектрофотометра при длине волны 490 нм.

**Результаты:** После хирургической трансплантации и до начала лечения у всех собак отмечалась положительная реакция на присутствие антигена дирофилярий. Уровень содержания антигена начал снижаться у получавших лечение собак через 3 месяца после начала лечения. Не получавшие лечение контрольные собаки оставались антиген-положительными. После получения лечения микрофилярии у собак не обнаруживались. При вскрытии взрослые особи дирофилярий были обнаружены у всех не получавших лечение контрольных собак в количестве 10-12 взрослых гельминтов на одну собаку, в среднем 10,6 взрослых гельминтов на одну собаку. У собак, получавших комбинацию ИМД + МОКС с доксициклином, число обнаруженных взрослых особей дирофилярий составляло 0-2 на одну собаку, при этом у пяти собак отсутствовали взрослые особи дирофилярий. Среднее число обнаруженных взрослых особей дирофилярий составляло 0,6 гельминтов на одну собаку. Данная схема лечения продемонстрировала 95,9%-ную эффективность уничтожения взрослых дирофилярий ( $P < 0,0001$ ).

(продолжение на следующей странице)

\* Для корреспонденции: mdr14@uga.edu

† Равные вклады

<sup>1</sup> Университет штата Джорджия, ветеринарный факультет, Афины, штат Джорджия, США  
Полная информация об авторах представлена в конце статьи

(начало на предыдущей странице)

**Заключение:** Результаты данного исследования продемонстрировали, что при применении данной схемы лечения микрофилярии успешно устраняются к 21-му дню после начала применения препаратов, концентрация антигена снижается во времени, эффективность лечения составляет 95,9% в отношении уничтожения взрослых половозрелых диروفиларий. На основании результатов настоящего исследования мы пришли к выводу о том, что данная схема лечения является относительно быстрым, надежным и безопасным вариантом лечения диروفилариоза собак по сравнению с другими схемами лечения, включающими макроциклические лактоны, в случаях, когда утвержденный лекарственный препарат меларсомина дигидрохлорид недоступен, противопоказан или неприемлем для владельца домашнего животного, который не в состоянии оплатить более дорогостоящее лечение или обеспокоен вероятным побочным действием препарата.

**Ключевые слова:** Дирофиляриоз собак, *Dirofilaria immitis*, лечение диروفилариоза, применение макроциклических лактонов, моксидектин, доксициклин, Адвокат®, Адвантейдж Мульти®

## Общие сведения

В отдельных сообщениях ветеринарных врачей описывается эффективность протоколов медленного уничтожения гельминтов, при применении которых псовые с положительным результатом анализа на антиген диروفиларий становятся антиген-отрицательными. Значительно различающиеся протоколы медленного уничтожения гельминтов предполагают применение макроциклических лактонов в профилактических дозах в отдельности или в комбинации с доксициклином с целью уничтожения взрослых особей диروفиларий в течение продолжительного периода [1, 2]. С ростом популярности среди ветеринарных врачей препаратов для медленного уничтожения взрослых гельминтов, вызывающих диروفилариоз псовых, необходимы экспериментальные исследования эффективности лечения для определения эффективности этих протоколов.

Показано, что применение доксициклина в дозе 20 мг/кг 1 раз/сут. снижает у собак с естественной инфекцией концентрацию бактерий рода *Wolbachia*, присутствующих в симбиозе с *D. immitis*, что делает необходимым исследование применения доксициклина при лечении диروفилариоза [3]. Баззоччи (Bazzocchi) и соавт. [4] оценили еженедельное применение только ивермектина (6 мг/кг), только доксициклина (10 мг/кг 1 раз/сут.) и комбинации ивермектина (6 мг/кг) и доксициклина (10 мг/кг 1 раз/сут.). В данном исследовании продемонстрирован синергический эффект активности комбинации ивермектина и доксициклина против взрослых особей гельминтов, при этом подразумевается, что использование доксициклина при лечении диروفилариоза приносит пользу в отношении снижения концентрации *Wolbachia* у *D. immitis* всех стадий развития и повышает эффективность уничтожения взрослых паразитов.

В связи с высокой стоимостью и случаями отсутствия в продаже традиционного для лечения диروفилариоза собак меларсомина, в настоящее время рекомендуемого Американским обществом по борьбе с диروفилариозом, многие хозяева и ветеринарные врачи стремятся к более экономичному варианту лечения собак. Для лечения диروفилариоза собак Американским обществом по борьбе с диروفилариозом рекомендуется 28-дневный курс доксициклина в дозе 10 мг/кг 2 раза/сут., еженесячное применение макроциклического лактона и протокол применения 3-х доз меларсомина в дни 60, 90 и 91 соответственно [5].

В соответствии с одним из протоколов медленного уничтожения гельминтов, используемых ветеринарными врачами для уничтожения взрослых диروفиларий у собак, еженесяч-

но местно применяется препарат Адвантейдж Мульти® / Адвокат® для собак (10% имидаклоприда + 2,5% моксидектина) (ИМД + МОКС) и введение 10 мг/кг доксициклина 2 раза/сут. в течение первых 30 дней. При применении у собак этого протокола медленного уничтожения гельминтов зарегистрировано изменение антиген-положительного статуса в отношении диروفилариоза на отрицательный, однако исследование по определению эффективности лечения не проводилось. В данном исследовании оценивалась эффективность комбинации ИМД + МОКС и доксициклина в отношении уничтожения взрослых особей и микрофилярий *Dirofilaria immitis*.

## Методы

В исследовании использовались 16 собак породы бигль, разделенных на две экспериментальные группы, по 8 собак в каждой. Две экспериментальные группы включали не получавших лечение контрольных собак и собак, получавших препарат Адвантейдж мульти® для собак (ИМД + МОКС) и доксициклин. Все использованные в исследовании собаки были приобретены у поставщика и не подвергались ранее воздействию макроциклических лактонов. Все собаки были суками в возрасте от 17 до 34 месяцев, масса тела в начале исследования составляла 9,2 - 14,5 кг.

Данное лабораторное исследование выполнялось в соответствии с рекомендациями VICH GL9 по надлежащей клинической практике, июнь 2000 г. (Руководство FDA для промышленности 85, май 2001 г.), протоколом исследования и стандартными операционными процедурами UGA CVM.

Экспериментальный диروفилариоз создавали хирургической трансплантацией взрослых самцов и самок *D. immitis* [6]. Взрослых особей диروفиларий получали от собак-доноров, ранее подкожно зараженных 100 инфицирующими личинками *D. immitis* третьей стадии (L3) в правой паховой области [7]. Трансплантированных взрослых гельминтов собирали у собак через 10 месяцев после заражения, когда гельминты были гарантированно половозрелыми. Каждой собаке хирургически трансплантировали в общей сложности 11 взрослых самок и 5 взрослых самцов.

Всех исследуемых животных случайным образом распределяли в экспериментальные группы в соответствии с числом микрофилярий примерно через 30 дней после хирургической трансплантации взрослых особей гельминтов в нисходящем порядке (от максимального числа к минимальному). В группе лечения ИМД + МОКС применяли местно каждые 4 недели в течение 10 месяцев, начиная с 4 недель

после хирургической трансплантации взрослых особей гельминтов. Собаки получали 1,0 или 2,5 мл ИМД + МОКС местно в соответствии с массой тела собак и рекомендациями производителя. Всех собак, получавших ИМД + МОКС, взвешивали перед каждой ежемесячной обработкой препаратом. Доксициклин применяли в дозе 10,0–14,1 мг/кг (минимальная доза 10 мг/кг 2 раза/сут.) в течение 30 дней, начиная с 4 недель после хирургической трансплантации взрослых особей гельминтов.

Во время применения ИМД + МОКС и доксициклина или любых других исследовательских работ, при которых возможно воздействие препаратов, персонал исследования носил одноразовые перчатки, фартуки и бахилы. Для работы с другой экспериментальной группой средства защиты меняли и выбрасывали. По возможности работа с группой контрольных животных, не получавших препараты, проводилась до работы с группой лечения.

Образцы крови собирали у каждой собаки до хирургической трансплантации взрослых особей дирофилярий и каждые 4 недели в течение исследования и проводили анализ крови на наличие антигена *D. immitis*, количественного определения микрофилярий, выполняли развернутый клинический и биохимический анализы крови. Анализ на антиген дирофилярий с использованием набора для анализа на антиген дирофилярий *DiroСНЕК*<sup>®</sup> (Synbiotics Corporation, «Зоэтикс», Каламазу, штат Мичиган, США) проводили в соответствии с рекомендациями производителя, данные считывали с помощью спектрофотометра (Epoch, BioTek Instruments Inc., Винуски, штат Вермонт, США) при длине волны 490 нм. На образцах сыворотки, исследуемых с использованием набора *DiroСНЕК*<sup>®</sup>, выполняли количественное определение антигена дирофилярий с термообработкой и без термообработки. Для термообработки образцов сыворотку, полученную из цельной крови, помещали в тепловой блок с температурой 103 °C на 10 минут и центрифугировали при 14000 об./мин. в течение 20 минут [8]. Полученную надосадочную жидкость использовали для анализа на антиген дирофилярий с помощью набора *DiroСНЕК*<sup>®</sup>. Развернутый клинический и биохимический анализы крови проводили в лаборатории клинической патологии факультета ветеринарной медицины университета штата Джорджия.

Помимо анализа на антиген дирофилярий, образцы крови собирали до операции, в дни исследования 1, 3, 7, 14, 21, 28, а затем каждые 4 недели для количественного определения циркулирующих в крови микрофилярий на протяжении всего исследования. Толстые мазки выполняли с использованием пробирок для сбора крови, в качестве антикоагулянта содержащих гепарин [7]. Модифицированный тест Кнотта выполняли с использованием пробирок для сбора крови, содержащих антикоагулянт гепарин [7].

Эвтаназию и вскрытие животных проводили в дни исследования 278–282. До внутривенной эвтаназии раствором *Beuthanasia*<sup>®</sup>-D (Intervet Inc., Merck Animal Health, Мэдисон, штат Нью-Джерси, США) собак подвергали седации. Сердце, легкие, легочную сосудистую сеть и печень удаляли и исследовали на предмет наличия макропатологии. Представляющие интерес поражения подвергали гистопатологическому исследованию. Полученных взрослых дирофилярий подсчитывали и определяли их пол. Интактные гельминты и

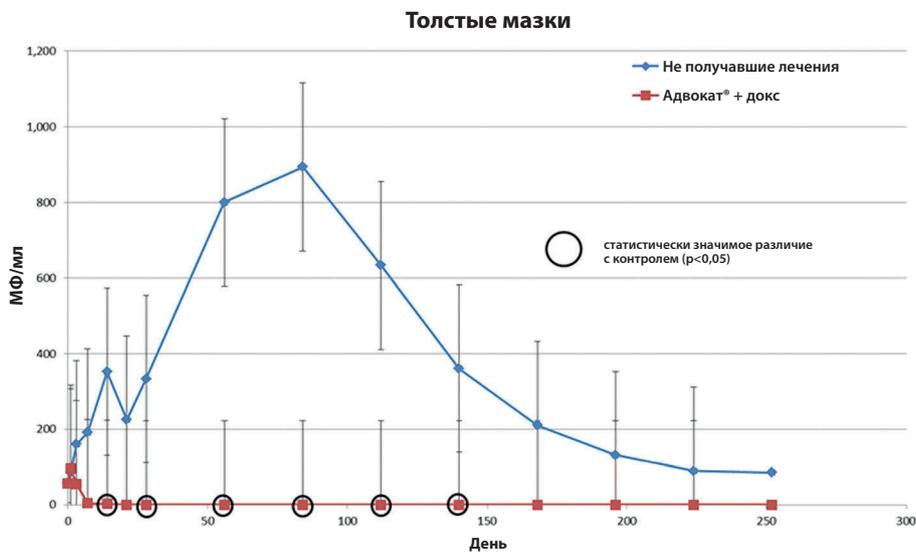
фрагменты гельминтов подсчитывали и классифицировали как разлагающиеся или живые. Общее число взрослых дирофилярий включало общее число всех интактных гельминтов на одно животное плюс любые идентифицированные не подвергшиеся дегенерации фрагменты гельминтов. В общее число собранных взрослых гельминтов включали только не подвергшиеся дегенерации фрагменты взрослых особей. Если не подвергшиеся дегенерации фрагменты не могли быть однозначно распознаны как фрагменты двух различных гельминтов, к сумме гельминтов добавлялась только одна единица. Эффективность в процентах определяли путем сравнения средних геометрических значений числа гельминтов в группе лечения и контрольной группе животных, не получавших лечения с использованием формулы Эбботт. Средние геометрические значения рассчитывали методом  $\log + 1$  для учета нулевого числа гельминтов.

Статистические методы, использованные для обработки результатов анализа концентрации микрофилярий (толстые мазки и модифицированный метод Кнотта) и определения антигена дирофилярий (*DiroСНЕК*), включали дисперсионный анализ повторных измерений (RMANCOVA) с наилучшей ковариантной структурой, корректировку по методу Саттертуэйта для вычисления знаменателей степеней свободы и использование значения дня 0 в качестве исходной ковариаты. Взрослые особи дирофилярий, полученные при вскрытии животных, анализировались с использованием дисперсионного анализа (ANOVA) после логарифмической трансформации числа дирофилярий. Все анализы выполняли с помощью программы SAS<sup>®</sup> 9.3, используя как достоверный уровень значимости 0,05.

## Результаты

С началом применения ИМД + МОКС и доксициклина концентрация микрофилярий у собак группы лечения снижалась, и микрофилярии более не обнаруживались методом толстых мазков и модифицированным тестом Кнотта с 21-го дня после начала применения препаратов. На протяжении оставшейся части исследования у животных группы лечения микрофилярии отсутствовали. Концентрация микрофилярий возрастала у всех исследуемых собак группы лечения до начала применения ИМД + МОКС и доксициклина. Число микрофилярий на 1 мл было достоверно ниже (RMANCOVA, *t*-статистика в диапазоне от 2,13 до 5,71, *df* = 59,4, *P*-величина в диапазоне от < 0,0001 до 0,0374) у собак группы лечения по сравнению с не получавшими лечения собаками контрольной группы в дни исследования 14, 28, 56, 84, 112 и 140 после начала применения препаратов (рис. 1).

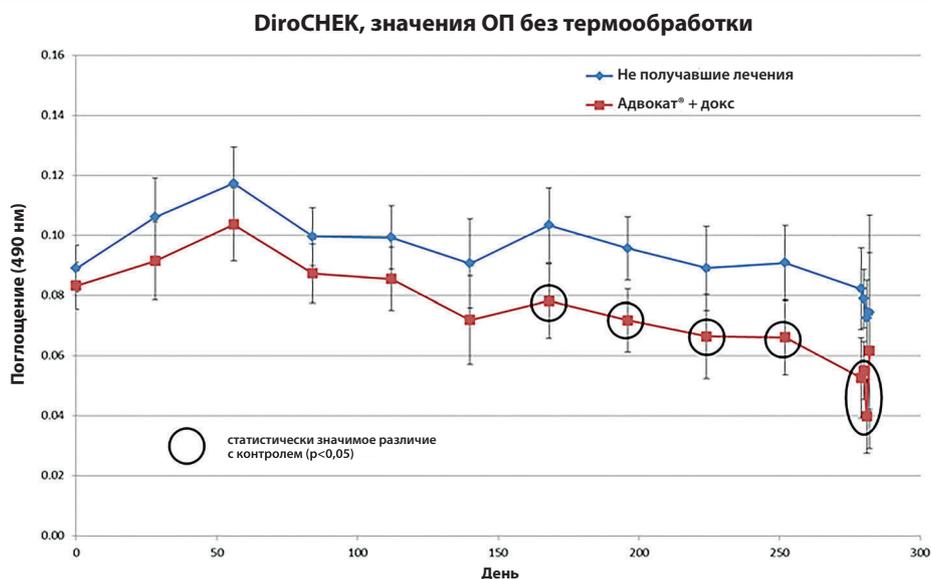
Концентрацию антигена дирофилярий оценивали с использованием набора для анализа на антиген дирофилярий *DiroСНЕК*<sup>®</sup>. Результаты анализа на наличие антигена дирофилярий были положительными у всех исследуемых собак в день исследования 0 до начала применения препаратов. Результаты анализа на наличие антигена дирофилярий оставались положительными у всех не получавших лечения собак контрольной группы на протяжении всего исследования, при этом считанные значения оптической плотности варьировали очень ограниченно. В целом снижение концентрации антигена дирофилярий началось у получавших лечение



**Рис. 1** Концентрация микрофилярий у животных контрольной группы и группы лечения, рассчитанная с использованием толстых мазков, на протяжении исследования. У всех использованных в исследовании собак оценивали концентрацию микрофилярий в дни исследования 0, 1, 3, 7, 14, 21, 28 и далее каждые 4 недели. Животные группы лечения отличались достоверно ( $P < 0,05$ ) более низкой концентрацией микрофилярий по сравнению с контрольной группой в дни исследования 14, 28, 56, 84, 112 и 140

собак через 3 месяца после начала применения препаратов. Кроме того, от месяца к месяцу наблюдались изменения определенной концентрации антигена дирофилярий. Считанные значения оптической плотности в группе лечения были достоверно ниже, чем в контрольной группе, начиная с 6 месяцев после начала применения препаратов и до окончания исследования (RMANCOVA, t-статистика в диапазоне от 3,82 до 21,2, df в диапазоне от 2,36 до 5,28, P-величина в диапазоне от 0,0036

до 0,0282) (рис. 2). Образцы сыворотки крови, собранные при вскрытии животных, исследовали на наличие антигена дирофилярий до и после термообработки. Как до, так и после термообработки в образцах сыворотки крови животных группы лечения ИМД + МОКС и доксициклином не выявлено ни одного или выявлены 1-2 заражения взрослыми особями гельминтов как отрицательный или положительный результат соответственно (данные не показаны).



**Рис. 2** Значения оптической плотности для контрольной группы и группы лечения на протяжении исследования. Концентрацию антигена дирофилярий оценивали с использованием набора для анализа на антиген дирофилярий DiroСНЕК®. Образцы помещали в лунки планшетов и считывали результаты с помощью ИФА при длине волны 490 нм для количественной оценки поглощения и концентрации антигена дирофилярий в каждом образце. Концентрацию антигена дирофилярий определяли каждые 4 недели на протяжении исследования. Животные группы лечения отличались достоверно ( $P < 0,05$ ) более низкими значениями оптической плотности по сравнению с контрольной группой в дни исследования 168, 196, 224, 252, 279, 280 и 281

В течение исследования физическая активность собак при применении препаратов против взрослых особей дирофилярий не ограничивалась. Собак размещали парами в вольерах размерами 4 (ширина) × 16 (длина) м. Во время исследования произошло только одно неблагоприятное явление. У одного исследуемого животного в группе лечения проявились бледность слизистой оболочки полости рта, учащенное неглубокое дыхание и вялость, предположительно, являвшиеся результатом тромбоэмболии легочной артерии. Вмешательств не проводилось, явление разрешилось самостоятельно в течение 24 часов. Данное явление произошло в день исследования 173, через 5 дней после седьмого ежемесячного местного применения ИМД + МОКС.

Проводивший вскрытие животных персонал не располагал информацией о распределении животных по группам, за исключением сотрудника, регистрировавшего данные. Сердце и легкие каждого животного удалялись и исследовались на наличие взрослых особей дирофилярий. В не получавшей лечение контрольной группе гельминты были обнаружены у всех 8 собак в количестве от 10 до 12 у одной собаки, в среднем 10,6 взрослых особей дирофилярий на одну собаку. В группе лечения у 5 собак дирофилярии не обнаружены, у 3 собак найдены одна или две особи дирофилярий, в среднем 0,6 взрослых особей дирофилярий на одну собаку. Общая эффективность лечения в отношении уничтожения половозрелых взрослых дирофилярий с использованием данной схемы лечения составляет 95,9% (дисперсионный анализ,  $F = 130,28$ ,  $df = 14$ ,  $P < 0,0001$ ) (таблица 1).

**Таблица 1** Эффективность имидаклоприда + моксидектина для местного применения в комбинации с доксициклином для перорального применения против трансплантированных взрослых особей *Dirofilaria immitis*. Извлечение взрослых особей дирофилярий при вскрытии животных контрольной группы и группы лечения. Вскрытие животных выполняли в дни исследования 278–282, через 10 месяцев после начала применения препаратов

Группа	Идент. номер животного	Число обнаруженных самцов гельминтов	Число обнаруженных самок гельминтов	Всего <sup>a</sup>
Контроль	43493	3	7	10
	43491	4	6	10
	43486	5	6	11
	43481	5	6	11
	43492	3	7	10
	43480	5	7	12
	43489	4	6	10
	43484	4	7	11
Среднее геометрическое значение				10,6 <sup>b</sup>
Среднее арифметическое ± СО				10,625 ± 0,74
Адвокат®	43495	0	2	2
Мульти ± доксициклин	43494	0	0	0
Получавшие лечение	43485	0	1	1
	43482	0	0	0
	43483	1	1	2
	43490	0	0	0
	43488	0	0	0
	43487	0	0	0
Среднее геометрическое значение				0,44 <sup>b</sup>
Среднее арифметическое ± СО				0,625 ± 0,92
Эффективность лечения, %				95,9

<sup>a</sup> Общее число гельминтов включает интактных гельминтов плюс не подвергшиеся дегенерации фрагменты гельминтов. К общему числу гельминтов добавлялась только одна единица, если не подвергшиеся дегенерации фрагменты не представлялось возможным однозначно идентифицировать как принадлежащие одной особи  
<sup>b</sup> Среднее число взрослых особей гельминтов в группах рассчитывали, определяя средние геометрические значения для групп

Данные рентгенографии, эхокардиографии, развернутого клинического и биохимического анализов крови и исследований при вскрытии животных будут опубликованы в следующей статье.

## Обсуждение

Концентрация антигена взрослых особей дирофилярий начала снижаться через 3 месяца после начала проведенного лечения, что определяли с использованием набора для анализа на антиген дирофилярий *DiroСНЕК*®. Выраженные максимумы и минимумы концентраций у получавших лечение собак указывали на вероятность гибели взрослых особей гельминтов и последующее повышение уровня высвобождения антигена дирофилярий. В то время как вскрытие собак, обработанных ИМД + МОКС, не проводилось при отрицательных результатах анализа на антиген дирофилярий, с помощью теста *DiroСНЕК*® обнаруживали 1 и 2 заражения взрослыми особями гельминтов как положительный результат как при термообработке, так и без термообработки. Это указывает на то, что термообработка образцов сыворотки крови не требовалась в данном исследовании на собаках с экспериментальной инфекцией.

Результаты данного исследования указывают на то, что 10 ежемесячных местных обработок животных ИМД + МОКС каждые 4 недели и применение около 10 мг/кг доксициклина 2 раза/сут. в течение 30 дней успешно уничтожали циркулирующие в крови животных микрофилярии и половозрелых взрослых особей дирофилярий. 95,9%-ная эффективность лечения с использованием данной схемы сравнима с эффективностью лечения при применении протокола, предусматривающего 2 инъекции меларсомина дигидрохлорида. Две инъекции в дозе 2,5 мг/кг с интервалом 24 часа обеспечивали 90,7%-ную эффективность уничтожения половозрелых взрослых дирофилярий [9]. У собак, получавших лечение в соответствии с протоколом, предусматривающим инъекции 3 доз, первой инъекции 2,5 мг/кг, второй инъекции через 30 дней и третьей инъекции через 24 часа, были уничтожены 100% взрослых самцов и 98% взрослых самок дирофилярий. Общая эффективность для протокола, предусматривающего инъекции 3 доз, составляет 99,0% [9].

По сравнению с другими экспериментальными протоколами лечения дирофиляриоза собак, при применении которых наблюдается низкий уровень уничтожения взрослых гельминтов, схема лечения, определенная в данной статье, обеспечивала устранение большего числа взрослых дирофилярий в течение приемлемого промежутка времени. Ежедневное применение профилактических доз ивермектина (6 мкг/кг) перорально в течение 34 недель в комбинации с доксициклином (10 мг/кг/сут.) перорально приводило к уничтожению циркулирующих в крови микрофилярий к 12-й неделе и обладало 78,3%-ной эффективностью в отношении уничтожения половозрелых взрослых особей дирофилярий через 36 недель применения препаратов [4, 10]. Кроме того, 16-кратное ежемесячное применение ивермектина и пирантела в комбинации с препаратом с *Heartgard*® Plus (6 мкг/кг в/в и 5 мг/кг пирантела, *PYR*, *Merial*) приводило к успешному уничтожению микрофилярий после 11 месяцев применения и 56%-ному снижению числа половозрелых взрослых особей [11].

При другой экспериментальной схеме лечения применение доксициклина в дозе 10 мг/кг 1 раз/сут. в течение 30 дней и ивермектина и пирантела (6–14 мг/кг) каждые 15 дней в течение 180 дней оценивали у собак с естественным заражением дирофиляриозом. В крови всех получавших лечение собак к 90-му дню в крови отсутствовали микрофилярии, а у 72,7% получавших лечение собак к 300-му дню результаты анализа на антиген дирофилярий были отрицательными. Вскрытие животных для подтверждения эффективности лечения не проводилось [12].

Высокую степень эффективности лечения при применении ИМД + МОКС в комбинации с доксициклином при небольшой продолжительности лечения в течение 10 месяцев можно объяснить количеством моксидектина (минимальная доза 2,5 мг/кг), получаемым животными в период исследования, в сравнении с предусмотренными инструкциями по применению более низкими дозами других макроциклических лактонов, получаемых животными в аналогичных исследованиях. Одним из предложенных механизмов повышения эффективности данного протокола лечения является то, что высокий уровень воздействия моксидектина играет важную роль в уничтожении и устранении дирофилярий. В недавнем исследовании оценены действие равновесного состояния ИМД + МОКС и эффективность профилактики дирофиляриоза собак [13, 14]. Ранее профилактика дирофиляриоза рассматривалась только в аспекте обратного действия – уничтожения личинок, проникающих в организм собаки в течение 30 дней до применения препарата. Однако концентрация равновесного состояния моксидектина у обработанных собак после четырех последовательных ежемесячных доз препарата была достаточна для профилактики дирофиляриоза в течение 28 дней после последнего применения ИМД + МОКС. Схема лечения ИМД + МОКС в комбинации с доксициклином может успешно применяться для уничтожения половозрелых взрослых особей дирофилярий благодаря концентрации моксидектина в составе ИМД + МОКС в дополнение к существующему равновесному состоянию моксидектина в организме.

Риск тромбоэмболии легочной артерии существует во всех случаях лечения дирофиляриоза. В то время как только у одной получавшей лечение собаки проявлялись клинические признаки, свидетельствующие об эмболии легочной артерии, большая часть этих явлений могли произойти в ходе исследования, оставшись без клинических проявлений. В настоящее время Американское общество по борьбе с дирофиляриозом рекомендует ограничение физической активности животных с момента первой инъекции меларсомина до истечения одного месяца после последней инъекции меларсомина. По этой причине в течение приблизительно 3 месяцев рекомендуется ограничение физической активности животных. Поскольку гибель взрослых дирофилярий при применении схемы ИМД + МОКС в комбинации с доксициклином происходит в течение длительного времени, период, в течение которого у собак существует повышенный риск возникновения тяжелой тромбоэмболии легочной артерии, продолжительнее. В то время как в данном исследовании физическая активность собак не ограничивалась, мы по-прежнему рекомендуем ограничивать физическую активность животных в течение всего курса лечения до тех пор, пока собака не будет антиген-отрицательной.

## Заключение

Схема лечения, предполагающая ежемесячное местное применение препарата Адвокат® (Адвантейдж Мульти®) для собак (10% имидаклоприда, 2,5% моксидектина) в течение 10 месяцев и пероральное введение приблизительно 10 мг/кг доксициклина 2 раза/сут. в течение первых 30 дней лечения, способна уничтожить микрофилярии в течение первых 21 суток, а также половозрелых взрослых дирофилярий – в течение более короткого периода времени по сравнению с другими альтернативными схемами лечения, использующими макроциклические лактоны, что потенциально сводит к минимуму вред, вызываемый взрослыми особями дирофилярий в период лечения. В заключение отметим, что представленная в данном исследовании схема лечения является практически осуществимой альтернативой в случаях, когда меларсомина дигидрохлорид недоступен, противопоказан или неприемлем для владельца домашнего животного, который не в состоянии оплатить более дорогостоящее лечение или обеспокоен вероятным побочным действием препарата.

## Сокращения

ИМД + МОКС: Адвокат® для собак (10% имидаклоприда + 2,5% моксидектина), раствор для местного применения

## Благодарности

Авторы хотели бы выразить признательность Дженнифер Ровето (Jennifer Roveto), Лейанне Лефави (Leanne LeFavi), Кристену Мабри (Kristen Mabry), Крису Эвансу (Chris Evans), Тани Купер (Tanya Cooper), Шарлин Ромин (Charleen Romine) и д-ру Каори Сакамото (Kaori Sakamoto) за их неоценимую помощь и опыт в этом исследовании.

## Финансирование исследования

Финансирование этого исследования было предоставлено компанией Bayer Animal Health, Шони, штат Канзас, США.

## Доступность данных и материалов

Все данные, полученные или проанализированные в ходе этого исследования, включены в данную опубликованную статью.

## Вклад отдельных авторов

МС, МД и АМ выполнено исследование. МД разработан экспериментальный протокол лечения. ТС выполнен анализ данных. Все авторы внесли свой вклад в редактирование этой рукописи. Все авторы прочитали и утвердили финальную версию статьи.

## Конфликт интересов

Молли Д. Саваделлис, Майкл Т. Дзимянски и Эндрю Р. Мурхед не имеют личных или финансовых отношений с другими лицами или организациями, которые могли бы привести к систематическим ошибкам в этом исследовании. Кэмеон М. Омс, Джо А. Хостетлер, Терри Л. Сеттле и Роберт Золинас являются сотрудниками компании Bayer Animal Health.

## Согласие на публикацию

Неприменимо.

## Утверждение этических аспектов и согласие на участие

Протокол исследования был утвержден Институтом по уходу за животными и использованию животных университета штата Джорджия до начала исследования.

## Примечание издателя

Springer Nature сохраняет нейтральную позицию в отношении требований юрисдикции по опубликованным картам и институциональной принадлежности.

## Информация об авторах

<sup>1</sup>Университет штата Джорджия, факультет ветеринарной медицины, Афины, штат Джорджия, США.

<sup>2</sup>Bayer Animal Health, Шони, штат Канзас, США.

Получено: 15 февраля 2017 г. Принято: 11 мая 2017 г.

Опубликовано в Интернете: 19 мая 2017 г.

**Литература**

1. McCall JW. The safety-net story about macrocyclic lactone heartworm preventives: a review, an update, and recommendations. *Vet Parasitol.* 2005;133(2-3):197-206.
2. Venco L, McCall JW, Guerrero J, Genchi C. Efficacy of long-term monthly administration of ivermectin on the progress of naturally acquired heartworm infections in dogs. *Vet Parasitol.* 2004;124(3-4):259-68.
3. Bandi C, McCall JW, Genchi C, Corona S, Venco L, Sacchi L. Effects of tetracycline on the filarial worms *Brugia pahangi* and *Dirofilaria immitis* and their bacterial endosymbionts *Wolbachia*. *Int J Parasitol.* 1999;29(2):357-64.
4. Bazzocchi C, Mortarino M, Grandi G, Kramer LH, Genchi C, Bandi C, et al. Combined ivermectin and doxycycline treatment has microfilaricidal and adulticidal activity against *Dirofilaria immitis* in experimentally infected dogs. *Int J Parasitol.* 2008;38(12):1401~10.
5. American Heartworm Society. Current Canine Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Management of Heartworms (*Dirofilaria immitis*) infection in Dogs. 2014. <https://www.heartwormsociety.org/>.
6. Rawlings CA, McCall JW. Surgical transplantation of adult *Dirofilaria immitis* to study heartworm infection and disease in dogs. *Am J Vet Res.* 1985;46(1):221~4.
7. McCall JW, Genchi C, Kramer LH, Guerrero J, Venco L. Heartworm disease in animals and humans. *Adv Parasitol.* 2008;66:193-285.
8. Little SE, Raymond MR, Thomas JE, Gruntmeir J, Hostetler JA, Meinkoth JH, et al. Heat treatment prior to testing allows detection of antigen of *Dirofilaria immitis* in feline serum. *Parasit Vectors.* 2014;7:1.
9. Keister DM, Dzimiński MT, McTier TL, McCall JW, Brown J. Dose selection and confirmation of PM 340, a new filaricide for the treatment of dogs with immature and mature *Dirofilaria immitis*. American Heartworm Proceedings. Batavia: American Heartworm Society; 1992.
10. McCall JW, Genchi C, Kramer L, Guerrero J, Dzimiński MT, Supakorndej P, et al. Heartworm and *Wolbachia*: therapeutic implications. *Vet Parasitol.* 2008;158(3):204~14.
11. McCall JW, Ryan WG, Roberts RE, Dzimiński MT. Heartworm adulticidal activity of prophylactic doses of ivermectin (6 mg/kg) plus pyrantel administered monthly to dogs. *Proc Recent Adv Heartworm Dis Symp.* 1998;98:209-15.
12. Grandi G, Quintavalla C, Mavropoulou A, Genchi M, Gnudi G, Bertoni G, et al. A combination of doxycycline and ivermectin is adulticidal in dogs with naturally acquired heartworm disease (*Dirofilaria immitis*). *Met Parasitol.* 2010;169(3-4):347-51.
13. Bowman DD, Grazette AR, Basel C, Wang Y, Hostetler JA. Protection of dogs against canine heartworm infection 28 days after four monthly treatments with Advantage Multi (R) for dogs. *Parasit Vectors.* 2016;9:12.
14. Bowman D, Ohrens C, Hostetler J, Keil D, Settje T. Prevention of canine heartworm disease and infection all month long with advantage multi for dogs, in: American Association of Veterinary Parasitologists. San Antonio; 2016. p. 6-9.

Разместите вашу следующую статью на ресурсе **BioMed Central**, и мы окажем вам помощь на всех этапах:

- Мы принимаем запросы до размещения
- Наш инструмент выбора поможет вам найти наиболее подходящий журнал
- Мы предоставляем круглосуточную поддержку клиентов
- Удобная подача материала в режиме онлайн
- Качественная экспертная оценка
- Включение в PubMed и все основные услуги индексирования
- Максимальная видимость для ваших исследований

Разместите вашу статью по адресу:  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)

