

ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИГЕЛЬМІНТИКІВ: СПЕЦІАЛЬНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ СОБАК

VICH GL19 «EFFICACY OF ANTHELMINTICS: SPECIFIC RECOMMENDATIONS FOR CANINES»

ВСТУП

Міжнародний документ VICH GL19 «Efficacy of Anthelmintics: Specific Recommendations for Canines» (Ефективність антигельмінтиків: спеціальні рекомендації для собак) розробила робоча група, створена Міжнародним ветеринарним співтовариством з питань гармонізації технічних вимог до реєстрації ветеринарних препаратів, на основі директив про антигельмінтні препарати.

За необхідності та для більш точного розуміння тексту методичних рекомендацій можна використовувати тексти документів: VICH GL7 «Efficacy of Anthelmintics: General Requirements» (Ефективність антигельмінтиків: загальні вимоги (EAGR) та «World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) Guidelines for Evaluating the Efficacy of Anthelmintics for Dogs and Cats», Veterinary Parasitology (Всесвітня асоціація сприяння розвитку ветеринарної паразитології – рекомендації щодо оцінки ефективності антигельмінтиків для собак та котів), ветеринарна паразитологія.

А. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

1. Оцінка даних щодо ефективності

Оцінку ефективності проводять на основі підрахунку паразитів (дорослих особин, личинок) під час досліджень після застосування препарату в терапевтичній дозі.

Для оцінки ефективності під час польових досліджень застосовують метод підрахунку яєць, ідентифікації личинок.

Найпоширенішою з процедур дослідження для оцінки ефективності антигельмінтних препаратів є контрольне дослідження.

Для деяких видів паразитів, наприклад, аскарид, дослідження може бути специфічним.

Види паразитарної інвазії необхідно відзначати у Протоколі відповідно до видового чи регіонального поширення або паразитологічних та/чи статистичних даних.

2. Застосування спонтанних або штучних інвазій

Дослідження з визначення ефективної дози антигельмінтних препаратів необхідно проводити, застосовуючи модельовані інвазії лабораторних або польових видів.

Дослідження з підтвердження дози потрібно проводити, застосовуючи природно- або експериментально інвазовані тварини.

Загалом, при застосуванні експериментально модельованих інвазій, принаймні одне дослідження потрібно провести на природно інвазованих тваринах для кожного виду паразиту, вказаного у маркуванні.

Дослідження *Echinococcus spp.* та *Dirofilaria spp.* потрібно проводити, використовуючи штучноінвазовані тварини відповідно з врахуванням питання щодо громадського здоров'я. Відповідно до зоонозного потенціалу, проведення експериментальних досліджень з використанням *Echinococcus spp.* необхідно проводити згідно особливих вимог безпеки.

Для певних видів гельмінтів: *Filaroides milksi*, *F. hirthei*, *Capillaria aerophila*, *C. plica*, *Spirocerca lupi*, *Physaloptera spp.*, *Mesocestoides spp.*, та *Crenosoma vulpis*, експериментальні інвазії можуть бути єдиним методом визначення ефективності препарату через проблеми отримання достатньої кількості спонтанно інвазованих тварин.

Щодо личинок, то допустимими є лише експериментальні інвазії.

Види паразитів, які використовують у дослідженнях експериментальних інвазій, потрібно включити у підсумковий звіт.

3. Рекомендовані дози паразитичних форм для штучного інвазування

Діапазон яєць/личинок гельмінтів, необхідних для встановлення адекватності інвазії з метою оцінки ефективності протигельмінтного препарату призначеного для собак є різний, в залежності від виду паразитарних форм. В таблиці 1 вказано межі кількості інвазійних збудників, рекомендованих для моделювання штучної інвазії.

Таблиця 1. – Діапазон кількості інвазійних збудників, які застосовують для отримання експериментальної інвазії у собак з метою оцінки ефективності протигельмінтних препаратів

Місце локалізації, вид паразита	Межі кількості яєць/личинок
Тонка кишка:	
<i>Toxocara canis</i>	100–500*
<i>Toxascaris leonina</i>	200–3000
<i>Ancylostoma caninum</i>	100–300
<i>Ancylostoma braziliense</i>	100–300
<i>Uncinaria stenocephala</i>	1000–1500
<i>Stroglyoides stercoralis</i>	1000–5000
<i>Echinococcus granulosus</i>	20000–40000
<i>Taenia spp.</i>	5–15
Товста кишка:	
<i>Trichuris vulpis</i>	100–500
Серце:	
<i>Dirofilaria immitis</i>	30–100**

Примітка: *у цуценят або собак, молодших 5 місяців;

** для мікрофіларіцидних досліджень необхідно від 5 до 15 пар дорослих особин паразитів.

Кількість збудників є приблизною та залежатиме від виду, який використовують. Кінцеву кількість личинок необхідно включити у підсумковий звіт.

4. Рекомендації щодо розрахунку ефективності

4.1 Критерії вимог до випробування

Для досліджень, згідно з вимогами, необхідно включити такі основні дані:

а) дослідження щодо підтвердження доз необхідно проводити на двох групах тварин, інвазованих відповідним збудником, з використанням мінімум 6 тварин в кожній: тварин, яких не лікують, (контрольна група) та тварин, яких лікують (медикаментозна – дослідна група);

б) різниця у підрахунку паразитів між терапевтичними та контрольними групами повинна бути статистично вірогідною ($p < 0,05$);

в) ефективність повинна складати не менше 90 % або вище. Для деяких паразитів, що дуже негативно впливають на тварин здоров'я/клінічні значення, наприклад, *Echinococcus granulosus* та *Dirofilaria immitis*, застосовують більш високі стандарти ефективності (тобто до 100 %);

г) інвазованість тварин, задіяних у досліді, вважається відповідною з урахуванням видових, регіональних, паразитологічних та/або статистичних даних;

д) оцінка ефективності визначається наявністю або відсутністю паразитарних елементів у фекальному матеріалі або крові. Наявність *Echinococcus spp.* не потребує досліджень, щодо охорони здоров'я.

4.2 Кількість тварин (дослідження з визначення і підтвердження дози та стабільності випробування)

Мінімальна кількість тварин, що вимагається на одну експериментальну групу, є важливим моментом досліджень. Для статистичної обробки даних та статистичного аналізу рекомендують, відповідно, для досягнення гармонізації включити мінімум 6 тварин у кожну експериментальну групу.

У випадку декількох досліджень, жодне з яких не включає 6, відповідно, інвазованих тварин у контрольній групі (наприклад, важливі рідкісні паразити), отримані результати можуть бути об'єднані, з метою накопичення 12 тварин в одному досліді та підрахунку статистичних даних.

Якщо відмінність є істотна ($p < 0,05$), ефективність можна визначити, в такому випадку це дозволяє враховувати інвазію, а дослід вважати таким, що відповідає вимогам.

При цьому необхідно мати на увазі, щоб дослід вважався коректним, необхідно, щоб методи відбору зразків та оцінки кількості інвазійних елементів були схожими між собою та аналогічними з лабораторіями, задіяними у даних дослідженнях. Такі вимоги є обов'язковими, оскільки це дозволяє максимально

точно екстраполювати результати отриманих даних у межах досліджуваної популяції.

4.3 Відповідність інвазії

Стосовно визначення адекватності інвазії – рішення щодо мінімально достатньої кількості гельмінтів приймають, коли подають підсумковий звіт відповідно до видового, регіонального (краєвого) поширення гельмінтів, огляду літератури або результату проведених експериментів. Діапазон кількості гельмінтів, який вважається адекватним для підтвердження інвазії варіюється в залежності від виду і становить від 5 до 20. Більшої кількості можна вимагати у випадку *Ancylostoma caninum* і *Uncinaria stenocephala*.

4.4 Особливості вимог

Згідно з вимогами, необхідно подати інформацію щодо призначень стосовно лікування інвазованих тварин. Окрім цього, необхідно подати інформацію щодо винятків стосовно термінів лікування та таблицю з конкретно встановленими термінами лікування при певних збудниках гельмінтозів.

Вимоги щодо лікування повинні враховувати стадії життєвого циклу кожного виду паразиту у випадку природних інвазій або віку у добах – у випадку експериментальних інвазій. В таблиці 2 вказано рекомендований час лікування за експериментального інвазування певними видами паразитів.

Таблиця 2. – Рекомендований час лікування після модифікованих інвазій

Паразит	Стадії дозрівання	Стадії утворення личинки
<i>S. stercoralis</i>	5–9 діб	
<i>T. vulpis</i>	84 доби	
<i>A. caninum</i>	> 21 доби	6–8 діб* (L4)
<i>A. braziliense</i>	> 21 доби	6–8 діб (L4)
<i>U. stenocephala</i>	> 21 доби	6–8 діб (L4)
<i>T. canis</i>	49 діб	3–5 діб (L3/L4); 14–21 доба (L4/L5)
<i>T. leonina</i>	70 діб	35 діб (L4)
<i>D. immitis</i>	180 діб	2 доби (L3), 20–40 діб (L4) 70–120 діб (L3), 220 діб (мікрофілярія)
<i>E. granulosus</i>	> 28 діб	
<i>Taenia spp.</i>	> 35 діб	

Примітка: * для соматичних личинок, лікувати в межах 2 діб перед пологами

У більшості випадків гельмінтозів – 7 діб є достатнім періодом часу від закінчення лікування до розтину тварин. Проте деякі паразити є винятком до вищезгаданої рекомендації, а саме:

Physaloptera spp., *S. lupi*, *C. plica*, *D. renale*, *E. granulosus*, *Taenia spp.*, *D. caninum*, *Mesocestoides spp.*: 10–14 діб;

C. vulpis: 14 діб;

F. milksi, *F. hirshi*: 42 доби;

F. osleri: одні тварини – 14 діб, інші – 28 діб;

D. immitis: залежить від моделі дослідження.

З метою попередження трансплацентарного та/або трансмамарного шляху передачі збудника *T. canis*, спонтанно або штучно інвазованих вагітних самок слід лікувати перед або одразу після родів. Обов'язково при цьому проводять визначення ефективності проведеного лікування шляхом підрахунку личинкових форм паразитів в молоці або дорослих особин паразита в тонкому відділі кишечника.

5. Процедури лікування

В структурі протоколу досліджень з визначення ефективності препарату необхідно вказати метод його застосування (пероральний, парентеральний та місцевий) та діапазон дії препарату.

Для групи препаратів при пероральному застосуванні для собак, необхідно враховувати їх смакові якості, які є складовою частиною ефективності продукту.

Для антгельмінтиків місцевого застосування, необхідно включити у оцінку ефективності препарату такі чинники, як вплив погоди (наприклад, атмосферні опади, ультрафіолетове світло), купання та довжина волосяного покриву тощо.

6. Відбір тварин, розподіл і обробка

Для контрольних досліджень дослідні тварини повинні відповідати певним параметрам, які заздалегідь прописані в заявці на досліди з приводу визначення ефективності протипаразитарного препарату. Для цього підбирають групу тварин, ідентичних за віком та статтю. Є й загальні вимоги: тварини повинні бути віком не менше 6 місяців, однак, тварин старшого та молодшого віку також можна залучати в досліди.

Проте є винятки, які необхідно брати до уваги:

1. *S. stercoralis*: менше ніж 6 місяців;
2. *A. caninum*, *A. braziliense*, *A. tubaeforme*, *U. stenocephala*: 6-12 тижнів;
3. *T. canis*, *T. leonina*: 2–6 тижнів;
4. *D. caninum*: 3 місяці або старше;
5. *Mesocestoides spp.*: 8 тижнів або старше;
6. *U. stenocephala*, *T. vulpis*: можна використовувати старші собаки.

З метою створення штучної інвазії, рекомендовано в дослідні групи підбирати тварин, які не піддавалися впливу паразитів. Що ж стосується тварин, які перебували в середовищі, де циркулюють збудники інвазійних захворювань, то їх необхідно лікувати зареєстрованим або рекомендованим антигельмінтним препаратом, що за своїм складом не належить до групи досліджуваного препарату. Такі заходи проводяться з метою звільнення організму експериментальних тварин від наявних в ньому паразитів.

Природно інвазованих тварин відбирають на основі кількості яєць або включених проглотид у шлунково-кишковому каналі та паразитологічних та/або імунологічних методів для *D. immitis*.

Утримання тварин, їх лікування та догляд за ними повинні відповідати зоогієнічним нормам утримання собак.

Перед клінічними дослідженнями тварини повинні пройти акліматизацію, мінімальний термін якої складає 7 діб.

Спостереження за дослідними тваринами проводяться щодобово з метою визначення побічних реакцій.

Б. ОСОБЛИВІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ

1. Дослідження з визначення дози

Жодних особливих рекомендацій немає.

2. Дослідження з підтвердження дози

Жодних особливих рекомендацій немає.

3. Польові дослідження з визначення ефективності

Польові (клінічні) дослідження не проводять на собаках, інвазованих *Echinococcus spp.*

4. Стабільність ефективності досліджень

Через різні біологічні цикли гельмінтів собак та брак досвіду стосовно стійкої ефективності для цих паразитів, немає жодних рекомендацій.