

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
VETERINARIJOS AKADEMIJA

Veterinarijos fakultetas

Skaistė Dreskinienė

FLURALANERO IR AFOKSOLANERO PERORALINIŲ FORMŲ PATRAUKLUMO
ŠUNIMS Palyginimas Kauno x gyvūnų prieglaudoje
COMPARISON OF PREFERENCE OF ORAL FLURALANER AND AFOXOLANER BY
DOGS IN KAUNAS X ANIMAL SHELTER

Veterinarinės medicinos vientisųjų studijų

MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Darbo vadovas: doc. dr. Gintaras Daunoras

Kaunas, 2020

**DARBAS ATLIKTAS LSMU VA dr. L. KRIAUČELIŪNO SMULKIŲJŲ GYVŪNŲ KLINIKOJE
PATVIRTINIMAS APIE ATLIKTO DARBO SAVARANKIŠKUMĄ**

Patvirtinu, kad įteikiamas magistro baigiamasis darbas „**Fluralanero ir afoksolanero peroralinių formų patrauklumo šunims palyginimas Kauno X gyvūnų prieglaudoje**“:

1. yra atliktas mano pačios,
2. nebuvo naudotas kitame universitete Lietuvoje ir užsienyje,
3. nenaudojau šaltinių, kurie nėra nurodyti darbe, ir pateikiu visą naudotos literatūros sąrašą.

2019-12-01

Skaistė Dreskinienė

(data)

(autorius vardas, pavardė)

(parašas)

**PATVIRTINIMAS APIE ATSAKOMYBĘ UŽ LIETUVIŲ KALBOS TAISYKLINGUMĄ
ATLIKTAME DARBE**

Patvirtinu lietuvių kalbos taisyklingumą atliktame darbe.

2019-12-01

(data)

(vardas, pavardė)

(parašas)

MAGISTRO BAIGIAMOJO DARBO VADOVO IŠVADA DĖL DARBO GYNIMO

Darbas atitinka reikalavimus ir gali būti teikiamas ginti.

2019-12-11

doc. dr. Gintaras Daunoras

(data)

(darbo vadovo vardas, pavardė)

(parašas)

MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS APROBUOTAS KATEDROJE (KLINIKOJE)

2019-12-16

doc. dr. Birutė Karvelienė

(aprobacijos data)

(katedros (klinikos) vedėjo (-os)

(parašas)

vardas, pavardė)

Magistro baigiamojo darbo recenzentas

Magistro baigiamųjų darbų gynimo komisijos įvertinimas:

(data)

(gynimo komisijos sekretorės (-iaus) vardas, pavardė)

(parašas)

TURINYS

SANTRAUKA	4
SUMMARY	5
SANTRUMPOS.....	6
ĮVADAS.....	7
1 LITERATŪROS APŽVALGA	8
1.1 Gardžių veterinarinių vaistų poreikis.....	8
1.1.1 Gardžių vaisto formų kūrimas.....	9
1.2 Vaisto patrauklumo nustatymas.....	12
1.2.1 Pripažinimo testas	12
1.2.2 Patrauklumo testas.....	13
1.3 Fluralaneras ir jo vaistai.....	14
1.3.1 Fluralanero farmokologinės savybės.....	14
1.3.2 Vaistas Bravecto.....	15
1.4 Afoksolaneras ir jo vaistai	17
1.4.1 Afoksolanero farmokologinės savybės	17
1.4.2 Vaistas NexGard	18
2 TYRIMO METODAI IR MEDŽIAGA	19
2.1 Tyrimo medžiaga	19
2.2 Tyrimo metodika.....	19
2.2.1 Gyvūnų atrankos kriterijai.....	20
2.2.2 Patrauklumo testas.....	20
3 TYRIMO REZULTATAI	22
3.1 Patelių patrauklumo testo rezultatai.....	24
3.1.1 Patelių patrauklumo testo laiko rezultatai	24
3.2 Patinų patrauklumo testo rezultatai.....	26
3.2.1 Patinų patrauklumo testo laiko rezultatai	27
3.3 Patrauklumo testo palyginimas pagal lytis	28
4 REZULTATŲ APTARIMAS	29
IŠVADOS	30
LITERATŪROS SĄRAŠAS	31
PRIEDAI.....	36

FLURALANERO IR AFOKSOLANERO PERORALINIŲ FORMŲ PATRAUKLUMO ŠUNIMS PALYGINIMAS KAUNO X GYVŪNŲ PRIEGLAUDOJE

Skaistė Dreskinienė

Magistro baigiamasis darbas

SANTRAUKA

Sušeriami komerciniai vaistai, tai vaistai, kurie pasižymi šuniui gardžiomis (kvapniomis, skaniomis) savybėmis – tai reiškia, kad gyvūnas turi savanoriškai suėsti duodamą produktą. Vieni tokių – gardžiosios kramtomosios tabletės su fluralaneru (Bravecto) bei afoksolaneru (NexGard). Bravecto sudėtyje yra kiaulių kepenų skonį suteikianti medžiaga, sacharozė ir kukurūzų krakmolai, o NexGard – kukurūzų krakmolai, sojų baltymai ir jautienos skonį bei kvapą suteikianti medžiaga.

Šio darbo tikslas – nustatyti, kuris komercinis produktas yra priimtinesnis šuniui pagal to vaisto kvapą bei apibendrinti duomenis apie kuriamus gardžius vaistus ir jų savybes. Tyrimas atliktas taikant patrauklumo testą (angl. *preference test*). Tyrimo metu kreiptas dėmesys į šuns lytį, preparato pasirinkimą ir pasirinkimui sugaištą laiką. Remiantis pirminių tyrimo duomenų registracijos lentele, šunys buvo suskirstyti į grupes pagal pasirinkimą, o jose į pogrupius pagal lytį.

Tyrimui atrinkti 55 šunys – 31 patinas ir 24 patelės. Susidomėjimą bent kuriuo vaistu parodė 50 šunų: tik Bravecto pasirinko 61,82 proc. šunų, o tik NexGard – 18,18 proc., abejotinas sprendimas buvo 10,91 proc., o nei viena tabletė nebuvo patraukli 9,09 proc. šunų. Dažniausias abiejų lyčių šunų pasirinkimas buvo Bravecto ($p < 0,001$).

Bravecto grupės patinai vidutiniškai rinkosi $8,58 \pm 3,81$ sekundėmis (minimalus užtrukimo laikas buvo $4 \pm 3,81$ sekundės trumpesnis, o maksimalus – $19 \pm 3,81$ sekundėmis trumpesnis) greičiau nei patelės ($p < 0,001$). NexGard grupėje patinai pasirinkdavo vidutiniškai $5,4 \pm 1,78$ sekundės greičiau nei patelės. Minimalus užtrukimo laikas patinų grupėje buvo toks pat kaip ir patelių, o maksimalus – $21 \pm 1,78$ sekundžių trumpesnis ($p > 0,05$).

Šio tyrimo rezultatais pranašumą turėjo Bravecto santykiu 3,4 su 1 ($p < 0,0001$).

Raktažodžiai: patrauklumo testas, fluralaneras, afoksolaneras, šunys

COMPARISON OF PREFERENCE OF FLURALANER AND AFOXOLANER BY DOGS IN KAUNAS X ANIMAL SHELTER

Skaistė Dreskinienė

Master's Thesis

SUMMARY

Oral medicines that have delicious (flavorful, palatable) properties for animals, mean that animal voluntarily take and ingest the product. Among them are the delicious chewable tablets with fluralaner (Bravecto) and afoxolaner (NexGard). Bravecto formula contains pork liver flavor, sucrose and corn starch, while NexGard – corn starch, soy protein and beef flavor. The purpose of this work is to determine which commercial product is more suitable for the dog according to the odor in the formulation and to summarize the data of palatability in X shelter environment in Lithuania. The study was conducted using the preference test and each dog's sex, choice and time spent on selection were recorded. Dogs were subdivided into groups according to their choice and subgrouped by gender.

The study included 55 dogs – 31 males and 24 females. 50 dogs showed interest for at least one drug: only Bravecto chose 61.82 % of dogs, only NexGard were chosen by 18.18 %, questionable response was for 10.91 % animals, and neither tablet was attractive for 9.09 % of dogs. The most common choice for both genders was Bravecto.

In the Bravecto group, males in average made a faster choice of 8.58 ± 3.81 seconds (minimum delay time in the male subgroup was 4 ± 3.81 seconds shorter, and the maximum – 19 ± 3.81 seconds shorter) than in females ($p < 0.001$). In the NexGard group, males chose in average 5.4 ± 1.78 seconds faster than females. The minimum duration in the male group was the same as in female group and the maximum is 21 ± 1.78 seconds ($p > 0.05$).

In our study, Bravecto had an advantage in proportion of 3.4 to 1 ($p < 0.0001$).

Key words: preference test, fluralaner, afoxolaner, dogs

SANTRUMPOS

EVA – Europos vaistų agentūra;

p.o. – per burną;

GASR – gama–amino–sviesto rūgštis;

GASRR – gama–amino–sviesto rūgšties receptorius;

in vivo – procesas (bandymas, tyrimas), atliekamas arba stebimas gyvame organizme;

spp. – rūšys;

s – sekundės;

X – grupių vidurkiai;

s_x – vidurkių paklaidos;

SN – standartinis nuokrypis.

IVADAS

Veterinarinių vaistų gamyba ir pasiūla nuolat plečiasi. Rinkoje atsiranda vis daugiau naujų produktų, kurie be veikliųjų medžiagų sudėtyje turi ir kvapą bei skonį gerinančias medžiagas (1). Sukūrus tokių vaistų atliekami jo patrauklumą būsimam pacientui parodantys testai. Europos vaistų agentūra (EVA), kuri atlieka veterinarinių vaistų mokslinį vertinimą, priežiūrą ir jų saugumo stebėjimą Europos Sąjungoje, 2012 m. išleido veterinarinių vaistų skonio įrodymo gaires, pagal kurias atliekami minėti patrauklumo testai (3).

Šiuo metu Lietuvoje registruota po vieną veterinarinį vaistą tabletėmis su afoksolaneru (NexGard) ir fluralaneru (Bravecto). Abi tabletės turi pridėtinių kvapiųjų ir skonį gerinančių medžiagų, kurios šiuos vaistus padaro patrauklius šuniui. Šie produktai tokie pirmieji pasaulinėje rinkoje, nes yra gardžiosiomis kramtomosiomis tabletėmis bei pasižymi panašiomis akaricidinėmis ir insekticidinėmis farmakodinaminėmis savybėmis. 2015 m. *Open Journal of Veterinary Medicine* spausdintame straipsnyje teigiama, kad atliekant produkto patrauklumo testus su šunimis, vienas komercinis vaistas buvo žymiai pranašesnis už kitą: patrauklumo testo metu (angl. *preference test*) NexGard kramtomąsias tabletes rinkosi net 83 proc., o Bravecto – likę 17 proc. šunų ($p < 0.01$). Atliekant tik NexGard produkto pripažinimo (angl. *acceptance test*) testą su 30 šunų, net 90 proc. iš jų reagavo teigiamai (1). Kadangi abu veterinariniai vaistai yra populiariūs Lietuvoje bei pasaulyje, veterinarijos gydytojui naudinga žinoti, kurį vaistą suduoti šuniui yra lengviau, ne tik profilaktiškai nuo ektoparazitų, bet ir gydant tam tikras ligas.

Darbo tikslas: Kauno X gyvūnų prieglaudos sąlygomis palyginti, kuris iš dviejų tos pačios formos firminių veterinarinių vaistų yra patrauklesnis šuniui pagal kvapą, kai vieno vaisto veiklioji medžiaga yra afoksolaneras, o kito fluralaneras.

Darbo uždaviniai:

1. Kauno X gyvūnų prieglaudos sąlygomis atlikti fluralanero ir afoksolanero peroralinių vaistų patrauklumo testą su atrinktų gyvūnų populiacija;
2. nustatyti kuris peroralinis komercinis vaistinis preparatas patinams ir kalėms labiau patinka pagal kvapą X prieglaudoje.

1 LITERATŪROS APŽVALGA

1.1 Gardžiųjų veterinarinių vaistų poreikis

Peroraliai duodami gardieji vaistai – tai medikamento forma, kuri yra patraukli šuniui, kai jis juos suėda savanoriškai, nes atrodo lyg skanėstas – gyvūnas pamaloninamas ir vietoj tikro skanėsto gauna priimtino kvapo ir skonio veterinarinį vaistą (2, 3). Tokie vaistai, kurių gyvūnas pats neėda ir juos reikia sušerti kartu su pašaru arba suduoti per prievartą laikomi neskaniaisiais (3).

Yra daug priežasčių dėl ko kuriami kvapnūs ir skanūs veterinariniai vaistai. Per burną (*p.o.*) skiriamo vaisto sudedamosios dalys gali turėti kartų, nemalonų skonį, todėl dažniausiai tokie vaistai kuriami kapsulės arba įprastos (neskanios) tabletės pavidalu (3). Tokia forma nėra priimtina nei veterinarijos gydytojui, nei šeimininkui, nes suduoti vaistą gyvūnui gali būti nemenkas iššūkis. Todėl dažniausiai siūlomi keli vaistų sudavimo būdai. Pirmasis metodas – kai vaistas dedamas prie liežuvio pagrindo pakėlus gyvūno galvą, tada užčiaupiami burna, galva ir kaklas grąžinami į normalią padėtį ir pamasažuojama gerklė (angl. *poke down method*). Dažnai tai yra lengviau pasakyti nei padaryti, ypač skiriant medikamentą katėms, nes jos yra savarankiškesnės ir mažiau įpratusios būti suvaržytos nei šunys. Taip pat, kapsulė gali užstringti stemplėje ir sukelti įvairias šio organo patologijas. Žinoma atvejų kai doksiciklino kapsulės užstringa kačių stemplėje, dėl to rekomenduojama šiuos antibiotikus sušerti kartu su konservais (4). Tad antrasis būdas, kaip sušerti vaistus gyvūnui, yra juos paslėpti pašare. Tabletes siūloma paslėpti gyvūnui skaniame maiste, tokiaime kaip sūris, žemės riešutų sviestas ar mėsa. Šis metodas turi tam tikrų trūkumų, nes kai kuriuos vaistus reikia suduoti alkanam gyvūnui, o kartais kartus vaisto skonis neužmaskuojamas. Taip pat, galima susmulkinti tabletę ir pabarstyti ją ant ėdesio ar susmulkintą tabletę ištirpinti vandenyje. Tačiau ir tai nepaslėps neskanaus vaisto skonio bei gali būti sunku pastebėti, ar gyvūnas suėdė/išlakė visą paskirto vaisto kiekį. Nors visi šie būdai yra priimtini, jie turi dvi pagrindines problemas: išliekantį nemalonų skonį ir sudėtingą sudavimą. Tam tikras veikliąsias medžiagas galima ir užlašinti ant kūno. Nors profilaktiškai naudoti užlašinamus tirpalus nuo erkių, blusų ar kitų ektoparazitų yra populiariu, jų veiksmingumas gali sumažėti, jei augintinis dažnai maudomas šampūnu (5, 6). Todėl vis didėjant paklausai lengvai sušeriamų gardžiųjų vaistų, ypač tablečių, padidėjo ir pasiūla (7). Farmacijos kompanijos aktyviai kuria naujas vaistų sudėtis, kai prie sukurto ir rinkoje įsitvirtinusio produkto pridedama kvapą ir skonį gerinančių medžiagų, pvz., gamintojo *Bayer Animal Health* (Vokietija) beskonės antihelminčines tabletes Drontal Plus jau galima įsigyti jautienos skonio (Drontal Plus Taste Tabs) (žr. 1 pav.) (8).



1 pav. Tablečių Drontal Plus (kairėje) atnaujinta gardioji versija Drontal Plus Taste Tabs (dešinėje) (8)

1.1.1 Gardžiųjų vaisto formų kūrimas

Sukurti vaistą, kurį šuo estų savanoriškai nėra paprasta, net jei sudėtyje yra patrauklūs gyvūnui kvapą ir skonį turintys ingredientai. Populiariausia vaisto forma – gardžiosios tabletės. Kitos dozavimo formos gali būti: vaistinis pašaras, sausainiai, skysčiai, geliai, skanėstai ir kt. (2). Kad pirkėjui būtų lengviau atskirti skanius vaistus nuo nepaskanintų, gamintojai prie skanių vaistų pavadinimo vis dažniau prideda tai patvirtinančius žodžius kaip „skonis“ (angl. *flavour*), „gardus“ (angl. *palatable*), „skanios tabletės“ (angl. *tasty tablets*) arba tai parodo iliustracija (žr. 2 pav.).



2 pav. Skirtingų gamintojų gardžiųjų vaistų žymėjimas (nuotraukos autorės)

Sąvoka „vaisto skonis“ paprastai reiškia jo skonines (ragavimo), kvapiąsias (uoslės) bei kitas savybes. Norint sužinoti, kaip gyvūnas jaučia skonį ir uodžia, reikalingos žinios apie daugelio rūšių gyvūnų anatominius, fiziologinius, cheminius, genetinius ir elgesio aspektus. Skonis reiškia jutimą (suvokimą), atsirandantį dėl skonio receptorių, esančių liežuvio paviršiuje, stimuliacijos. Stimulo molekulės adsorbuojasi ant receptoriaus paviršiaus, o skonio receptoriaus ląstelėje vyksta membranos poliarizacijos pasikeitimas, kuris sukelia nervinius impulsus nervų pluoštuose. Šie nervai savo ruožtu perduoda impulsus kitoms nervų ląstelėms ir skaiduloms, o šios skonio impulsus perduoda galvos smegenims. Svarbu suprasti receptorių aktyvacijos mechanizmus ir vėlesnę transdukcijos procesą biocheminiu lygmeniu, nes tai galiausiai lemia gyvūno skonio suvokimą (45).

Skonio savybės arba pagrindiniai skonio receptorių tipai yra šie: saldaus (pvz., cukraus), rūgštaus (rūgšties), sūraus (pvz., valgomoji druska), kartaus (pvz., alkaloidai, peptidai) ir *umami* – unikalaus pikantiško skonio, kurį sukelia tokios medžiagos kaip mononatrio glutamatas ir dinatrio guanilatas (9). Jo yra daugelyje maisto produktų, įskaitant daržoves, jūros gėrybes, mėsą (jautieną, kiaulieną, vištieną)

ir sūrį. Nustatyta, kad *umami* skonis turi įtakos šunų kasos sekrecijai, o reakciją į šį skonį pagerina druskos (45).

Komponuojant skanuosius vaistus pagrindinis dėmesys skiriamas trimis aspektams:

- kvapui. Publikacijos duomenys rodo, kad kvapas yra pirmas patraukiantis dėmesį dalykas produkte (10). Šunys labiau mėgsta jautienos, kiaulienos ir ėrienos, o ne vištienos, kepenų ir arklienos kvapą (11). Bešeimininkiai suaugę šunys laikosi taisyklės “jei tai kvepia kaip mėsa – suėsk”. Jie ieško baltymų šaltinio, todėl rinksis prastos kokybės mėsą nei aukštos kokybės grūdinių pašarą (12). Naminiai šunys taipogi teikia pirmenybę gyvūniniams baltymams (13). Tad ir veterinarinių vaistų gamyboje dažniau naudojamos gyvūninės kilmės baltymų kvapą suteikiančios medžiagos nei vaisių bei daržovių (8, 14, 15).
- skoniui. Skoniai, kurie paprastai laikomi labai maloniais gyvūnams, yra gyvūninės kilmės baltymai ir hidrolizatai, emulguota mėsa, aminorūgštys, gyvūniniai riebalai, cukrus. Ištirta, kad tokie junginiai, kaip l–prolinas, l–cisteinas, l–histidinas, l–lizinas, inozino 5'–trifosfatas, inozino 5'–difosfatas ir adenozino 5'–trifosfatas, kurie randami mėsoje sustiprina šunų ėdalo skonį (16). Dėl to jautienos skonis naminiam šuniui yra patrauklesnis nei daržovių ar vaisių, ir toks produktas turi didesnę pasisekimą rinkoje (2). Tiriant saldiklių patrauklumą šunims, ištirta, kad laktozė, fruktozė ir sacharozė buvo labiausiai priimtini, o maltozė mažiausiai skani. Pirmenybė buvo teikiama laktozės, fruktozės, gliukozės ir galaktozės tirpalams nei geriamajam vandeniui (17). Dėl to į veterinarinių vaistų sudėtį dedami ir saldikliai. Nemalonūs skoniai gyvūnui yra augalinės kilmės baltymai, skaidulos, augaliniai aliejai, aštraus skonio produktai, tokie kaip kapsaicinas, paprikos ir krienų ekstraktas.
- konsistencijai. Tiriant tablečių skirtingų konsistencijų patrauklumą šunims kramtomosios augalinės kilmės tabletės turėjo žemiausia įvertinimą (22,6 proc.), placebas (nekramtomos, be gyvūninio ar augalinio skonio) buvo pirmas (94,4 proc.), o gyvūninės kilmės buvo antros (73,3 proc.). Šie rezultatai pasak autorių parodė, kad tiek augalinės, tiek gyvūninės kilmės tabletės buvo per sunkiai kramtomos, todėl šunys jas išspjaudavo (10). Tad vienokia vaisto sudėtis gali būti priimtinesnė nei kita, todėl kuriant produktą, svarbu atsižvelgti kaip greitai jis bus sukramtytas, kad šuo nespėtų pajusti kitokio skonio ir išspjauti.

Tačiau net ir atsižvelgus į šiuos tris kriterijus, kvapą, skonį bei konsistenciją, gali būtų sudėtinga sukurti vaistą, kadangi kiekvienas gamintojas naudoja skirtingą kvapą ir skonį suteikiančias medžiagas bei kuria skirtingos konsistencijos tabletes, todėl atliekami patrauklumą įrodantys tyrimai su gyvūnais *in vivo*.

1.2 Vaisto patrauklumo nustatymas

Nepaisant, kad vis labiau atsižvelgiama į vaisto skonį, kol kas nėra standartinio jo tyrimo metodo (10), aprašomas tik skonio impulsų registravimas naudojant elektrofiziologinius metodus (18, 19).

Sukūrus naują gardųjį vaistą dažniausiai atliekami du *in vivo* testai: pripažinimo testas (angl. *acceptance test*) ir patrauklumo testas (angl. *preference test*). Jų tikslas yra kiekybiškai įvertinti produkto savybės su būsimu vartotoju. Testai atliekami tol, kol gaunamas patikimas rezultatas (18).

Ruošiantis atlikti produkto bandymus, svarbiausia tinkamai susidaryti tiriamų gyvūnų grupes. Priklausomai nuo farmacijos įmonės, atliekant *in vivo* testus dažniausiai renkamosi konkreti šuns veislė arba mišrūnai. Farmacijos bendrovė *Zoetis Kalamazoo Institutional Animal Care* atlikdama naujų produktų testus renka biiglių veislės šunis. Su jais tyrimus atlieka ir dauguma kitų farmacijos įmonių. Teigiama, kad jie atstovauja visas šunų veisles, todėl naujo produkto savybės įvertinamos tinkamai (10). Pasirinktų šunų lytis nėra labai svarbi. Nors patinai turi jautresnę uoslę nei patelės (20), pranašumas nėra statistiškai ryškus (21).

Atliekant testus su gyvūnais galimos žmogiškos klaidos, kurios gali būti netikslių rezultatų priežastis. Įrodyta, kad produkto pateikimas turi įtakos šuns pasirinkimui: jis dažniau rinksis ėsti tai, ką entuziastingai siūlo šeimininkas, nei dairysis kito ėdalo. Tas pats pastebėta ir tada, kai šeimininkas siūlo dubenėlį su mažiau pašaro, nors šalia šuns padėtas kitas dubuo su daugiau ėdalo (22). Todėl tiriant svarbu vertinti šališkumą ir turėti minimalią žmogaus įtaką gyvūnui.

1.2.1 Pripažinimo testas

Pripažinimo testas – tyrimas, kuomet aiškinamasi, ar tiriamasis produktas apskritai domina gyvūną, pvz. šunį (23). Stebima kaip gyvūnas domisi produktu, ar suėdė visą, dalį jo, ar bandė ėsti ir ar išspjovė (žr. 3 pav.). Kartais greitis, kuriuo gyvūnas paima produktą, ir gyvūno parodytas susidomėjimo ar entuziazmo laipsnis yra laikomi teigiamais rezultatais. Testo metu vienam gyvūnui siūloma viena dozė. Šio testo metu negalima duoti dviejų pasirinkimų vienu kartu. Bandomoji medžiaga gali būti siūloma įvairiai: iš gyvūno dubenio ar žmogaus rankos. Taip pat testas turi būti atliktas per tam tikrą laiką: nuo 60 sekundžių iki 30 minučių (24, 25), o duomenys dažniausiai fiksuojami lentelėje. Šis testas retai atliekamas vienas. Pagal EVA, vaistas išlaikė pripažinimo testą, jei jį pasirinko bent 80 % tirtų šunų per 2 minutes.



3 pav. *Pripažinimo testo metu šuniui pasiūlytas skanėstas, kurio dar nebuvo gavęs. Testo rezultatas teigiamas: šuo suėdė visą skanėstą per tinkamą laiką (nuotraukos autorės)*

Šis testas turi savų privalumų ir trūkumų. Pripažinimo testo pranašumas, kalbant apie vaistus, yra akivaizdus: jis parodo, ar šuo ės vaistą, taigi atspindi būsimą pasisėkimą rinkoje. Pripažinimo testo trūkumai: individualūs kiekvieno šuns apetito niuansai gali būti neteisingų duomenų priežastimi, nes šuo gali būti nelinkęs ėsti skanėstų arba atvirkščiai – gali ryti viską (45).

1.2.2 Patrauklumo testas

Patrauklumo testas yra jautresnis ir daugiau informacijos duodantis nei prieš tai minėtas pripažinimo testas (26). Atliekant jį gyvūnui leidžiama pasirinkti vieną iš dviejų produktų. Vienas iš produktų paprastai yra kontrolinis, kitas – bandomasis.

Abu šie produktai gali būti laikomi kaip labai skanūs/kvapnūs, neskanūs/nekvapnūs arba gali būti skirtingų skonių/kvapų, pvz., jautienos ir kiaulės kepenų. Kai šuo pasirenka vieną iš tiriamųjų, kitas turi būti iškart patrauktas, nes gali būti nesaugu leisti gyvūnui vartoti abu tiriamus produktus (24, 27). Patrauklumo testo metu išsiaiškinami vienas ar keli produkto požymiai, pvz., ar produktas kvepia geriau nei konkurentų produktas, kurio iš tiriamųjų skonis yra geresnis, ir ar dėl skonio ir kvapo šuo savanoriškai pats paims ir suės tiriamą produktą. Kadangi gyvūnai gali pasirinkti, šis testas yra jautresnis nei pripažinimo testas. Šį testą atlikti galima ir su to pačio vaisto skirtingomis konsistencijomis, taip tiriant, kuri yra malonesnė šuniui. Patrauklumo testų duomenys paprastai išreiškiami formulėmis: $A / (A + B)$ arba A / B (A ir B yra tiriami produktai) ir analizuojami standartiniais statistiniais metodais.

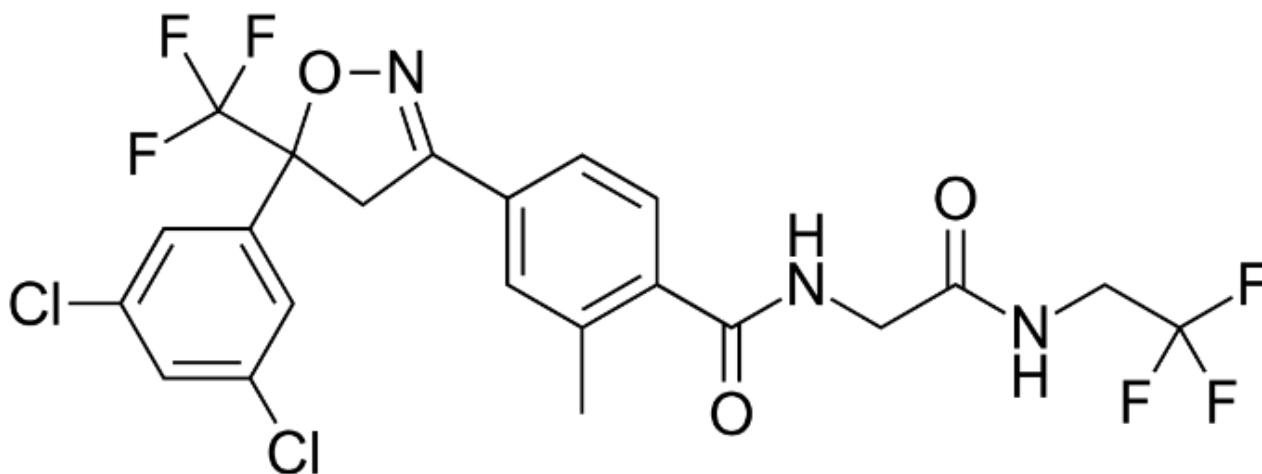
Šis testas yra pagrindinis testas naminių gyvūnėlių ėdalo ir skanėstų pramonėje, o veterinarijos farmacijoje parodo, koks yra pirmasis pasirinkimas (10, 25). Trūkumas, kad jis neparodo ar produktas bus rutiniškai savanoriškai ėdamas, o tik atspindi pirmą įspūdį vartotojui. Šio testo metu rezultatams įtakos turi aplinka: pagrindinis skirtumas tarp laboratorijos ir namų aplinkos yra savininko ir augintinio ryšio trūkumas laboratorijoje. Taigi rekomenduojama vertinant atsižvelgti pagal atlikto patrauklumo testo rezultatus augintiniams malonioje vietoje (10).

1.3 Fluralaneras ir jo vaistai

1.3.1 Fluralanero farmokologinės savybės

Fluralaneras yra izoksazolinų klasės junginys, kuris yra naujas γ -aminosviesto rūgšties (GASR) receptorių (GASRR) antagonistas (žr. 4 pav.) (28). Fluralaneras pagal farmakologines savybes priklauso ektoparazitocidinių vaistų grupei. Ši medžiaga pasižymi akaricidinėmis bei insekticidinėmis savybėmis ir yra saugi naudojant peroraliai (14). Kramtomosios tabletės su šia medžiaga tapo mėgstamos tiek šeimininkų, tiek veterinarijos gydytojų, nes dėl ilgo fluralanero išsilaikymo organizme ir lėto išsiskyrimo iš plazmos ($t_{1/2} = 12$ d.) pakanka vienos dozės, kad susidarytų terapinė koncentracija 12 savaičių (29, 30).

Tyrimai parodė, kad ši medžiaga greitai veikia įvairius ektoparazitus: fluralaneras pažeidžia *Rhipicephalus sanguineus* ir *Ornithodoros moubata* nariuotakojų nervų sistemą, vienodai akaricidiškai veikia rudųjų šuninių blusų lervas, nimfas bei suaugėlius, o bandymai su *O. moubata* nimfomis parodė stiprų akaricidinį fluralanero poveikį tiek minėtas nimfas šeriant, tiek joms kontaktavus su medžiaga (31, 32). Fluralaneras pasižymėjo didesniu parazitocidiniu aktyvumu nei fipronilis, deltametrinas, imidaklopridas ar dieldrinas (33). Šios medžiagos vaistai yra svarbūs ir Lietuvos šunims, nes pastarąjį dešimtmetį žymiai padažnėjo šunų babezijos atvejų (34). Kito tyrimo metu nustatyta, kad fluralaneras buvo 100 % efektyvus *Dermacentor reticulatus* erkėms visais 12 savaičių (35).



4 pav. Fluralanero cheminė struktūra (36)

1.3.2 Vaistas Bravecto

Lietuvoje galima įsigyti tik vieną firminį vaistą, kurio veiklioji medžiaga yra fluralaneras – tai austrų firmos „Intervet GmbH“ produktas Bravecto (žr. 5 pav.) (10, 14, 17). Visoje Europos Sąjungoje galiojantis Bravecto registracijos pažymėjimas suteiktas 2014 m. vasario 11 d (14). Šį vaistą galima įsigyti užlašinamo tirpalo ir tablečių forma, kurios Jungtinėse Amerikos valstijose tapo mėgstamos šeiminių (11, 44).



5 pav. Firminis vaistas „Bravecto“ (47)

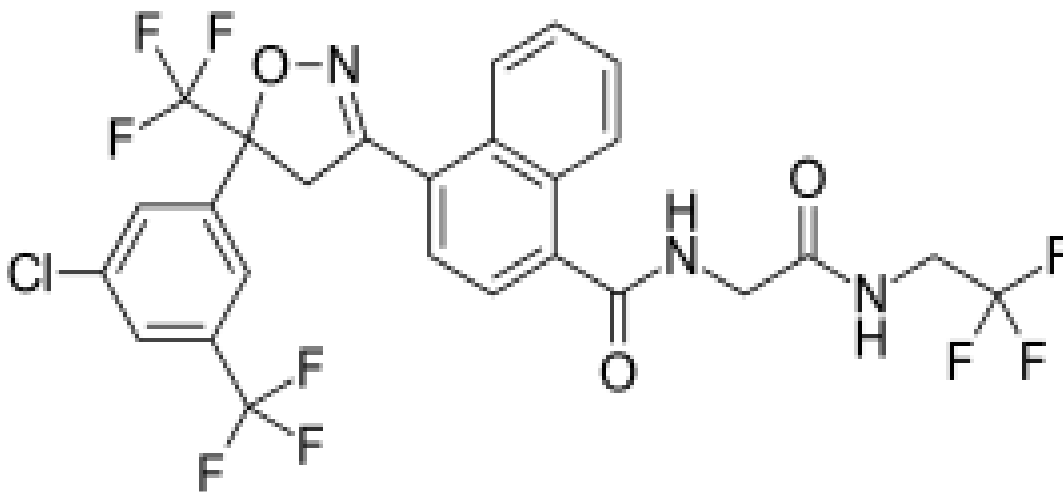
Į šunų kraujo plazmą fluralaneras lengvai patenka pro odą, aplinkinius audinius, kraują ir pasiekęs piką tarp 7 ir 63 dienos pradeda mažėti kiek ilgiau nei 12 savičių (14). Šis vaistas oralinės formos yra veiksmingesnis už užlašinamuosius tirpalus. Vieną kartą *p.o.* suduotos Bravecto kramtomosios tabletės yra labai veiksmingos nuo generalizuotos demodekozės, nes 56 ir 84 dienas po gydymo erkės nebuvo aptiktos. Lyginant su užlašinamu tirpalu Advocate (veikliosios medžiagos yra imidaklopridas ir moksidektinas), kuris tame pačiame tyrime buvo skiriamas tris kartus kas 28 dienas, efektyvumas nuo *Demodex spp.* buvo taip pat geras, tačiau dauguma šunų vis tiek turėjo šias erkes visais vertinimo momentais. Naudojant abu vaistus vienu metu žymiai sumažėjo odos pažeidimų ir pagreitėjo plaukų augimas praslinkus 12 savičių po pradinio gydymo (37). Dėl to galima teigti, kad Bravecto galima skirti tiek vieną, tiek kombinacijoje su kitais produktais.

Bravecto sudėtyje yra naudojamos skonį ir kvapą gerinančios medžiagos, dėl kurios šuo turėtų savanoriškai suėsti tabletę. Aprašomos trys tokios medžiagos: kiaulienos kepenų skonį suteikianti medžiaga, sacharozė ir kukurūzų krakmolai (14). Pagal atliktą literatūros analizę tiek parinktas mėsos baltymas, tiek saldiklis yra patrauklūs šunims, todėl vaistas turėtų būti skanus. Viešai publikuojamų duomenų apie Bravecto pripažinimo testą nėra.

1.4 Afoksolaneras ir jo vaistai

1.4.1 Afoksolanero farmokologinės savybės

Afoksolaneras taip pat yra izoksazolinų klasės junginys, pasižymintis insekticidinėmis ir akaricidinėmis savybėmis (žr. 6 pav.) (38). Pagal farmokodinaminės savybės priklauso antiparazitinių vaistų endektocidų grupei (1). Tyrimai parodė afoksolanero gebėjimą ilgiau nei mėnesį užtikrinti apsaugą šunims nuo blusų ir erkių, kai buvo skiriama peroraliai santykinai maža 2,5 mg/kg dozė (39). Veikimo mechanizmas pagrįstas poveikio ligandų valdomiems chloridų kanalams, ypač tiems, kuriuos valdo GASR. Sustabdomas priešsinapsinis ir posinapsinis chlorido jonų perdavimas per ląstelių membranas, sukeliamas nariuotakojų nervų sistemos pažeidimas ir žūtis (39). Lyginant afoksolanero poveikį *Rhipicephalus sanguineus* ir *Dermacentor reticulatus* su fluralanero, nustatyta, kad kas mėnesį skiriant afoksolanerą, abiejų rūšių erkėms buvo užtikrintas nuolatinis poveikis, o fluralanero grupėje ryškiai sumažėjo trečią mėnesį. Tai rodo, kad erkių žūtis gali būti susijusi su veikliųjų medžiagų išsilaikymo trukme. Tyrimo išvadose teigiama, kad ilgesnis poveikis reikalingas, kai akaricidinio junginio koncentracija plazmoje yra mažesnė, dėl ko ir ektoparazitų gaišimas yra lėtesnis. Tyrimai rodo, kad kas mėnesį skiriamas afoksolaneras suteikia pastovesnę apsaugą nei fluralaneras (40). Tiriant šių abiejų medžiagų poveikį *Ctenocephalides felis* blusoms, nustatyta, kad abi šios medžiagos yra vienodai efektyvios ir padeda sumažinti odos pažeidimus sukeltus šių ektoparazitų (41). Taip pat nustatyta, kad afoksolanero peroralinė forma yra veiksminga priemonė nuo *Dermacentor reticulatus* ir gali būti efektyviai naudojama kaip profilaktikos priemonė nuo šunų babezijos (42).



1.4.2 Vaistas NexGard

Lietuvoje afoksolanero galima įsigyti prancūzų gamintojo *Merial* NexGard kramtomųjų tablečių pavidalu (žr. 7 pav.) (10, 15, 17). Visoje Europos Sąjungoje galiojantis NexGard registracijos pažymėjimas suteiktas 2014 m. vasario 10 d (15). Ta pati veiklioji medžiaga galima derinyje ir su milbemicino oksimu, pavadinimu – NexGard Spectra, kaip papildoma profilaktika nuo *Dirofilaria immitis* lervų, nesubrendusių ir suaugusių *Angiostrongylus vasorum* ir virškinamojo trakto nematodų. Teigiama, kad suduotas vaistas nuo užsikrėtimo blusomis veiksmingai saugo ne mažiau kaip 5 savaites, o nuo erkių – iki vieno mėnesio (1).



7 pav. Firminiai afoksolanero vaistiniai produktai: NexGard spectra su milbemicino oksimu (kairėje) ir NexGard (dešinėje) (48)

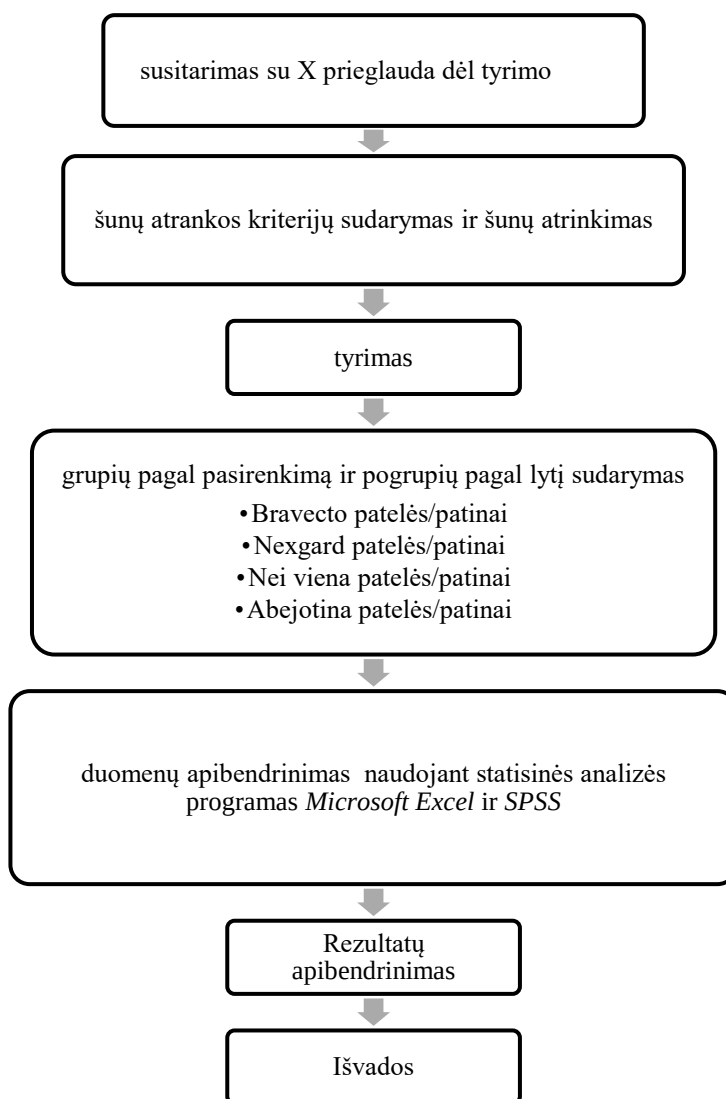
NexGard tabletėje skonį ir kvapą suteikia kukurūzų krakmolą, sojų baltymai ir jautienos pridėtinis skonis (15). Kaip ir prieš tai aptartoje kramtomoje tabletėje, pagrindinis skirtumas yra skirtingas gyvūninės kilmės skonio šaltinis bei saldiklis. Šuniui patrauklesnis NexGard sudėtyje esantis jautienos nei Bravecto kepenų kvapas. Tačiau nei kukurūzų krakmolą, nei sojų baltymai nepasižymi gardžiomis šuniui savybėmis, todėl Bravecto esanti sacharozė prideda šiam vaistui skonio. Nepaisant to, kaip ir minėta, NexGard pripažinimo testo metu ėdė 8 iš 10 šunų, o tai rodo, kad jis gardus.

2 TYRIMO METODAI IR MEDŽIAGA

2.1 Tyrimo medžiaga

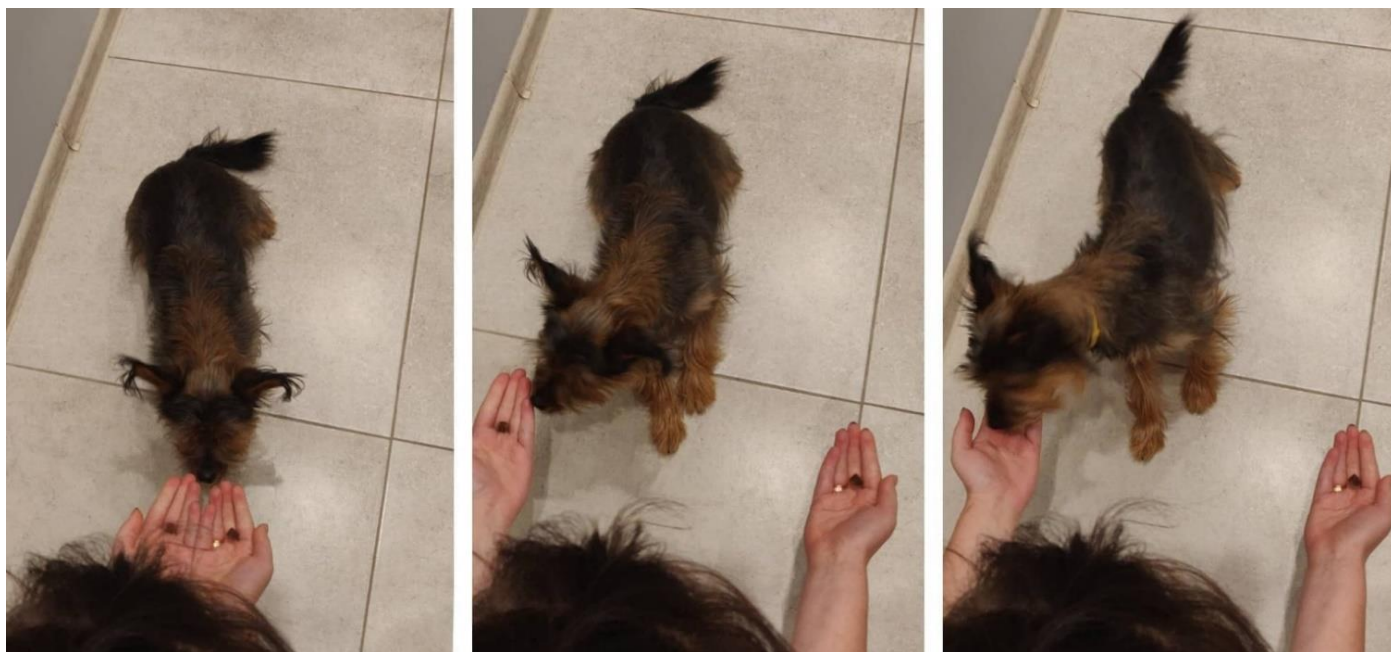
Tyrimas buvo atliktas dr. Leono Kriaučeliūno klinikoje ir Kauno X gyvūnų prieglaudoje 2019 metų liepos mėnesį, laikantis gyvūnų globos, laikymo, naudojimo bei veterinarinių reikalavimų (46). Tyrimo dieną prieglaudoje buvo 172 įvairaus amžiaus šunys mišrūnai. Gyvūnai buvo laikomi garduose grupelėmis ir viso tiriamojo laikotarpio metu turėjo prieigą prie šviežio geriamojo vandens. Prieš tyrimą visi šunys buvo pavedžioti ir po rytinio ėdimo buvo praėjusios 2 valandos. Visi šunys buvo maitinti tuo pačiu pašaru.

2.2 Tyrimo metodika



8 pav. Tyrimo schema

Tyrimas atliktas pagal susidarytą tyrimo schemą (žr. 8 pav.). Patrauklumo testas atliktas pagal 1.2.2 dalyje aprašytą metodiką (žr. 9 pav.).



9 pav. Patrauklumo testo metu šuniui pasiūlyti du peroralinės formos vaistai, kurių dar nebuvo gavęs. Pirmą duota pauostyti abi tabletes (kairėje), tada atitrauktos viena nuo kitos rankos ir šuo pasirinko kairėje rankoje buvusį vaistą (dešinėje) (nuotraukos autorės)

2.2.1 Gyvūnų atrankos kriterijai

Sudaryti kriterijai, pagal kuriuos būtų galima atrinkti minimalų rekomenduojamą tiriamų šunų skaičių patrauklumo testui pagal EVA. Atrenkant šunis tyrimui vadovautasi tokiais kriterijais:

- svoris 4,5–7 kg;
- gera sveikata;
- neagresyvūs;
- mišrios veislės;
- galimai 2–7 metų;
- prieglaudoje nėra gavę nei vieno iš tyrimui naudojamo vaisto.

2.2.2 Patrauklumo testas

Jo metu šunims buvo siūlomos po vieną peroralinės formos tabletę: fluralanero (Bravecto 250 mg) ir afoksolanero (NexGard 28 mg). Tabletės buvo laikomos ant skirtingų rankų (žr. 4 pav.), kurios buvo nuplautos po tekančiu vandeniu iš čiaupo, kad pašalinis kvapas neturėtų įtakos eksperimentui.

Kiekvienam šuniui vaistas buvo siūlomas individualiai. Nei vienas šuo negavo suėsti tabletės, o apsisprendimui turėjo 60 sekundžių, kol aiškiai parodė susidomėjimą konkrečia tablete.

Fiksuota kiekvieno šuns lytis, kurią tabletę ir per kiek sekundžių pasirinko. Teigiamas rezultatas, jei buvo bandoma pagriebti tabletę. Jei pauostęs neparodė susidomėjimo nei viena tablete per 60 sekundžių buvo žymima „Nei viena“. Jei šuo bėgo nuo vienos iki kitos tabletės ir per 60 sekundžių nebandė pagriebti nei vienos konkrečios tabletės, tačiau akivaizdžiai rodė, kad vaistai jį domina, bet negali išsirinkti kuri tabletė labiau, tada žymima „Abejotina“. Tyrimas nebuvo kartotas, kad būtų stebimas pirmas įspūdis apie tiriamus produktus.

1 lentelė. Tyrimo duomenų registracijos lentelė

Eilės nr.	Lytis	Bravecto tabl.	NexGard tabl.	Nei viena	Abejotina	Laikas, s

Galutinis vaisto pasirinkimo koeficientas skaičiuotas pagal formulę (3):

$$\frac{\text{ŠUNŲ SKAIČIUS, KURIE PASIRINKO TABLETĘ}}{\text{VISŲ TYRIME DALYVAVUSIŲ ŠUNŲ SKAIČIUS}} * 100\%$$

Matuotas laikas, kurio prireikė šuniui apsispręsti. Gautų rezultatų analizei šunys suskirstyti į grupes pagal laiką, lytį ir pasirinkimą. Statistinė analizė atlikta *Microsoft Excel* ir *SPSS* kompiuterinėmis programomis ir apskaičiuoti $\bar{X}$ – grupių vidurkiai, s_x – vidurkių paklaidos, SN – standartinis nuokrypis, minimali, maksimali reikšmės ir mediana, vidurkių skirtumai laikyti patikimais, kai $p < 0,05$. Gauti rezultatai pavaizduoti grafiškai diagramose ir lentelėse.

3 TYRIMO REZULTATAI

Tyrimui naudoti 55 šunys – 31 patinas ir 24 patelės. Pirminių tyrimo duomenų registracijos lentelė pateikta 1 priede. Tyrimo duomenys suskirsčius šunis į grupes pagal pasirinkimą ir lytį pateikti 3 lentelėje.

2 lentelė. Apibendrinti tyrimo duomenys pagal lytį

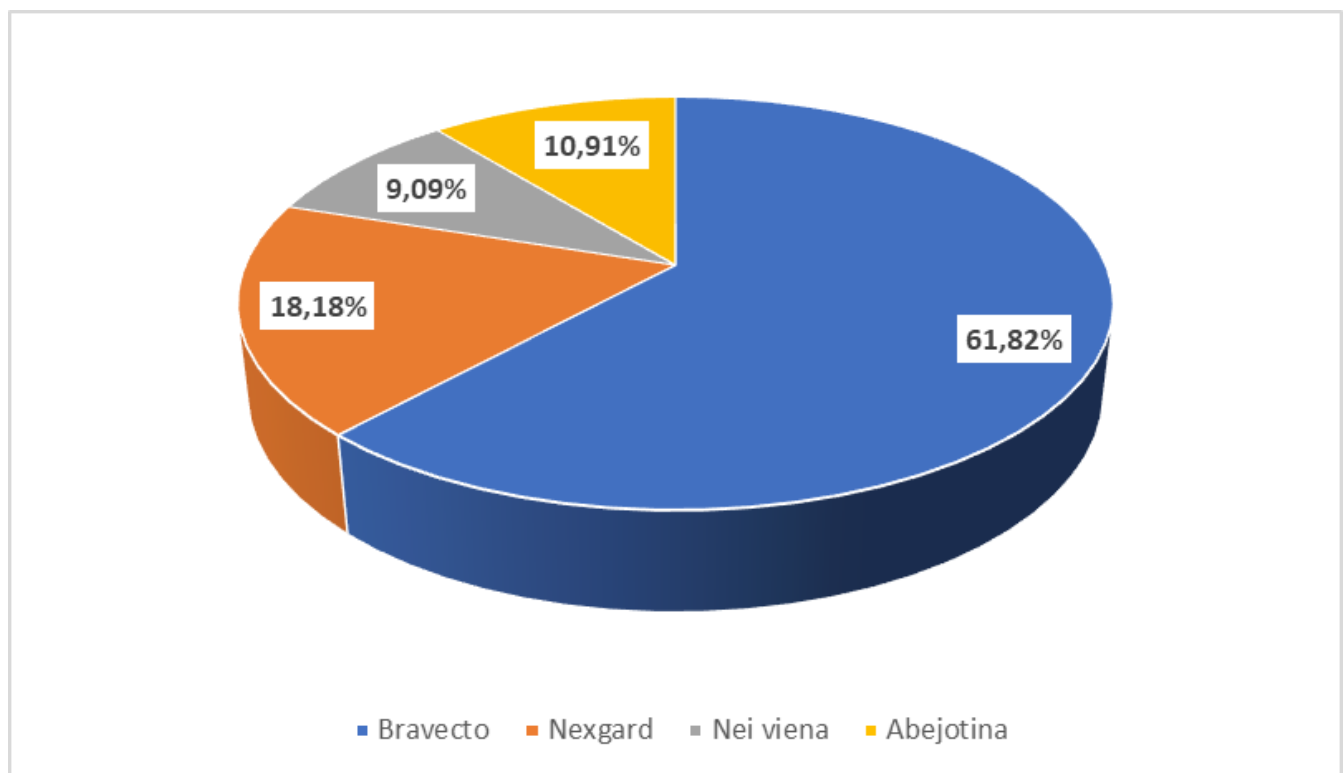
Šuns eil. Nr.	Pasirinkusių Bravecto, laikas, s		Pasirinkusių NexGard laikas, s		Nepasirinkusių laikas, s		Abejotino pasirinkimo laikas, s	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
1.	5	15	7	30	60	60	60	60
2.	4	23	5	12	60	-	60	60
3.	3	20	8	8	60	-	60	60
4.	5	7	9	7	60	-	-	-
5.	10	9	5	4	-	-	-	-
6.	15	12	-	-	-	-	-	-
7.	3	15	-	-	-	-	-	-
8.	5	16	-	-	-	-	-	-
9.	6	8	-	-	-	-	-	-
10.	4	9	-	-	-	-	-	-
11.	8	7	-	-	-	-	-	-
12.	10	7	-	-	-	-	-	-
13.	12	24	-	-	-	-	-	-
14.	15	26	-	-	-	-	-	-
15.	4	34	-	-	-	-	-	-
16.	3	-	-	-	-	-	-	-
17.	7	-	-	-	-	-	-	-
18.	6	-	-	-	-	-	-	-
19.	6	-	-	-	-	-	-	-
$\bar{X} \pm s_x$ pagal lytį	6,89±0,87	15,46±2,15*	6,8±0,8	12,2±4,6	60±0	60±0	60±0	60±0
SN	3,81	8,33	1,78	10,35	0	0	0	0

2 lentelės tęsinys

Minimali reikšmė	3	7	5	4	60	60	60	60
Mediana	6	15	7	8	60	60	60	60
Maksimali reikšmė	15	34	9	30	60	60	60	60
Vid. laikas grupėje	11,17		9,5		60		60	

Pastaba: * – $p < 0,001$, lyginant su patinų grupe;

Kaip matyti iš pateiktų duomenų iš viso Bravecto pasirinko 34 šunys, NexGard – 10 šunų, nei vienos tabletės nepasirinko 5 šunys, abejotinas sprendimas buvo 6 šunų. Duomenys išreikšti procentine išraiška (žr. 10 pav.).



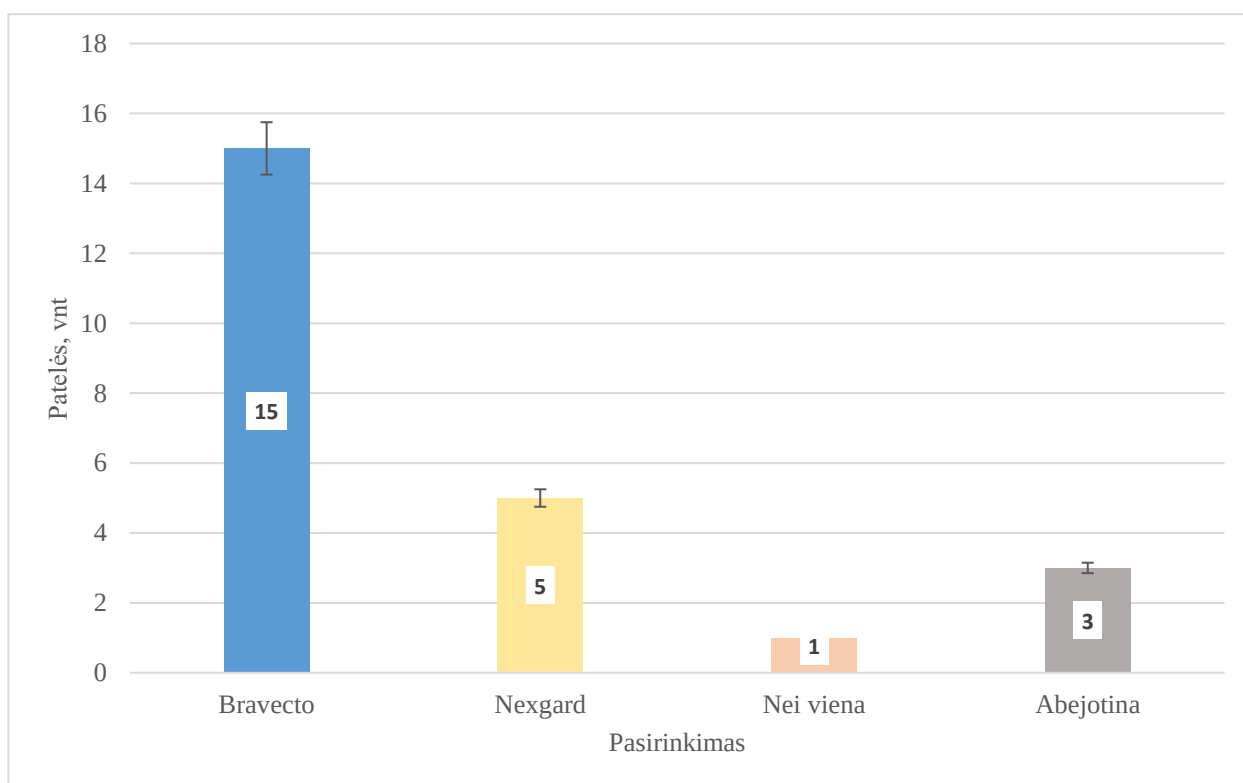
10 pav. Bendri abiejų šunų lyčių pasirinkimų duomenys procentais

3.1 Patelių patrauklumo testo rezultatai

Iš viso 62,5 proc. patelių rinkosi fluralanero tabletes, 20,83 proc. – afoksolanero tabletes, 4,17 proc. nesirinko nei vienos, o likusių 12,5 proc. pasirinkimas abejotinas. Patelės rinkosi Bravecto 3 kartus dažniau nei NexGard santykiu 3 su 1 ($p < 0,0001$) (žr. 11 pav.).

Nei vienos tabletės nepasirinko 1 patelė, kuri prieglaudoje apgyvendinta 3 dienas ir pauosčiusi abi tabletes likusį laiką praleido savo guolyje. Viso tyrimo metu nebuvo raginta prieiti.

Abejotinas sprendimas buvo 3 patelių, kurios pauosčiusios abi tabletes laktė nuo vienos rankos iki kitos, bandė kontaktuoti su tyrimą atlikusiu žmogumi, bet vis tiek grįždavo prie rankų su tabletėmis. Pasibaigus tyrimo laikui nebuvo tiksliai parodytas susidomėjimas konkrečiai kažkuria tablete.

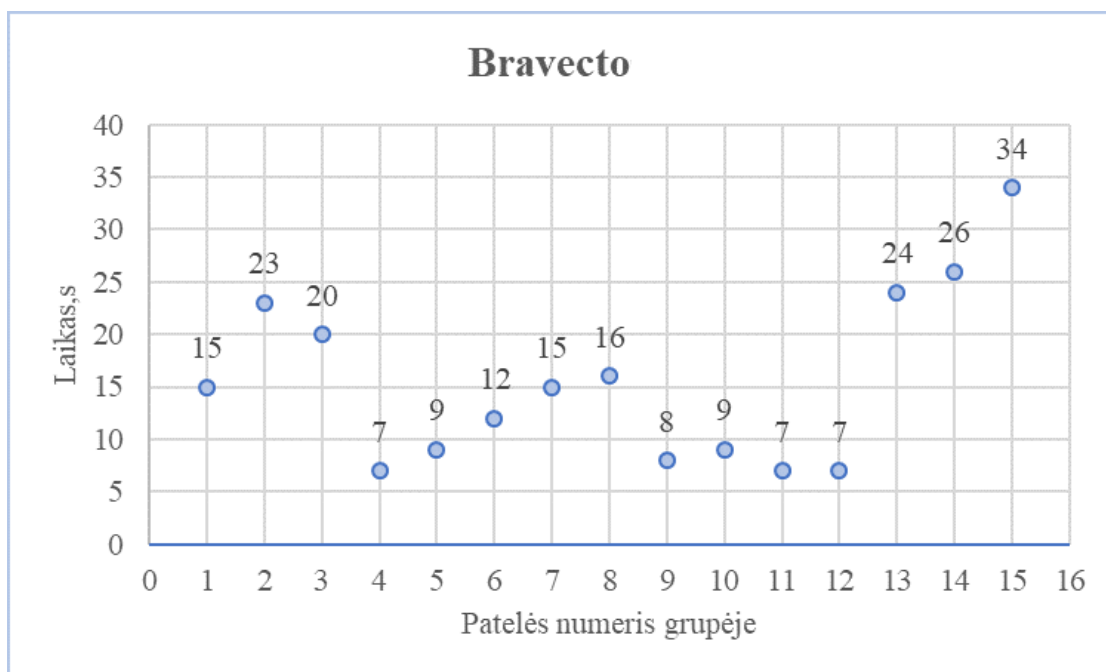


11 pav. Patelių pasirinkimų pasiskirstymas

3.1.1 Patelių patrauklumo testo laiko rezultatai

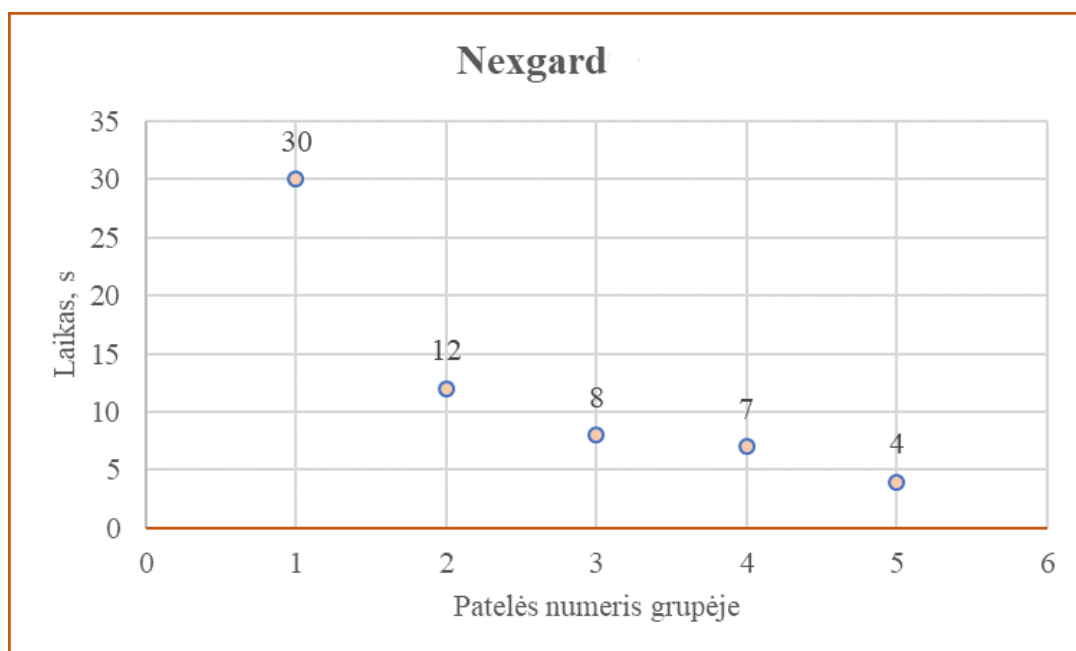
Vidutinis visų grupių patelių pasirinkimo laikas buvo $14,76 \pm 18,99$ sekundės.

Bravecto grupėje patelės vidutiniškai pasirinkimui užtruko $15,46 \pm 2,15$ ($p < 0,001$) sekundės, greičiausiai pasirinkta trijų patelių per $7 \pm 8,33$ sekundės, lėčiausiai per $34 \pm 8,33$ sekundės (žr. 12 pav.).



12 pav. Bravecto pasirinkusių patelių apsisprendimo laikas sekundėmis ($SN = 8,3$, $p < 0,001$)

NexGard grupėje pasirinkusių patelių vidutinis laikas buvo $12,2 \pm 4,6$ sekundės. Duomenys statistiškai nepatikimi ($p > 0,05$). Greičiausiai pasirinkusi patelė tai padarė per $4 \pm 10,35$ sekundės, o ilgiausiai svarsčiusi patelė užtruko $30 \pm 10,35$ sekundžių (žr. 13 pav.).



13 pav. NexGard pasirinkusių patelių apsisprendimo laikas sekundėmis ($SN = 10,35$, $p > 0,05$)

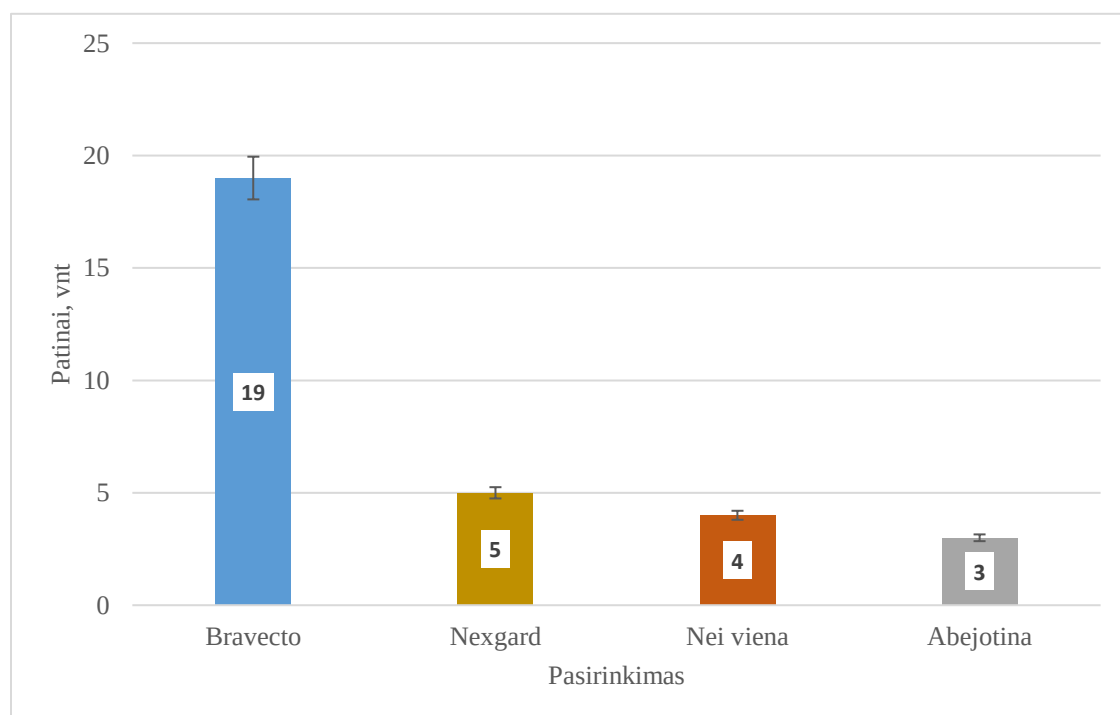
Kalės, kurios pasirinko NexGard vidutiniškai buvo greitesnės $3,27 \pm 4,6$ sekundės nei Bravecto pasirinkusių patelių grupė. Tiek minimalus, tiek maksimalus laikas irgi buvo trumpesnis NexGard patelių grupėje.

3.2 Patinų patrauklumo testo rezultatai

Patinai rinkosi Bravecto 3,8 kartus dažniau nei NexGard santykiu 3,8 su 1 ($p < 0,0001$) (14 pav.). Iš viso 62,29 proc. patinų rinkosi fluralanero tabletes, 16,23 proc. patinų rinkosi afoksolanero tabletes, 12,90 proc. nesirinko nei vienos, o likusių 9,68 proc. pasirinkimas buvo abejotinas (žr. 14 pav.).

Nei vienos tabletės nepasirinko 4 patinai, kurie prieglaudoje apgyvendinti neseniai, atitinkamai prieš 3, 4, 5, 9 dienas. Du tablečių pauostę patinai likusį laiką praleido savo guolyje, likę du labiau domėjosi žmogumi nei tabletėmis ir likusį tyrimo laiką nepriėjo nei prie vienos. Viso tyrimo metu patinai, kaip ir patelės, nebuvo raginti prieiti.

Abejotinas sprendimas buvo 3 patinų, kurie pauostę abi tabletes taipogi lakstė nuo vienos rankos iki kitos, visi bandė kontaktuoti su tyrimą atlikusiu žmogumi, bet irgi vis tiek grįždavo prie rankų su tabletėmis. Pasibaigus tyrimo laikui nebuvo tiksliai pasirinkta nei viena konkreti tabletė.

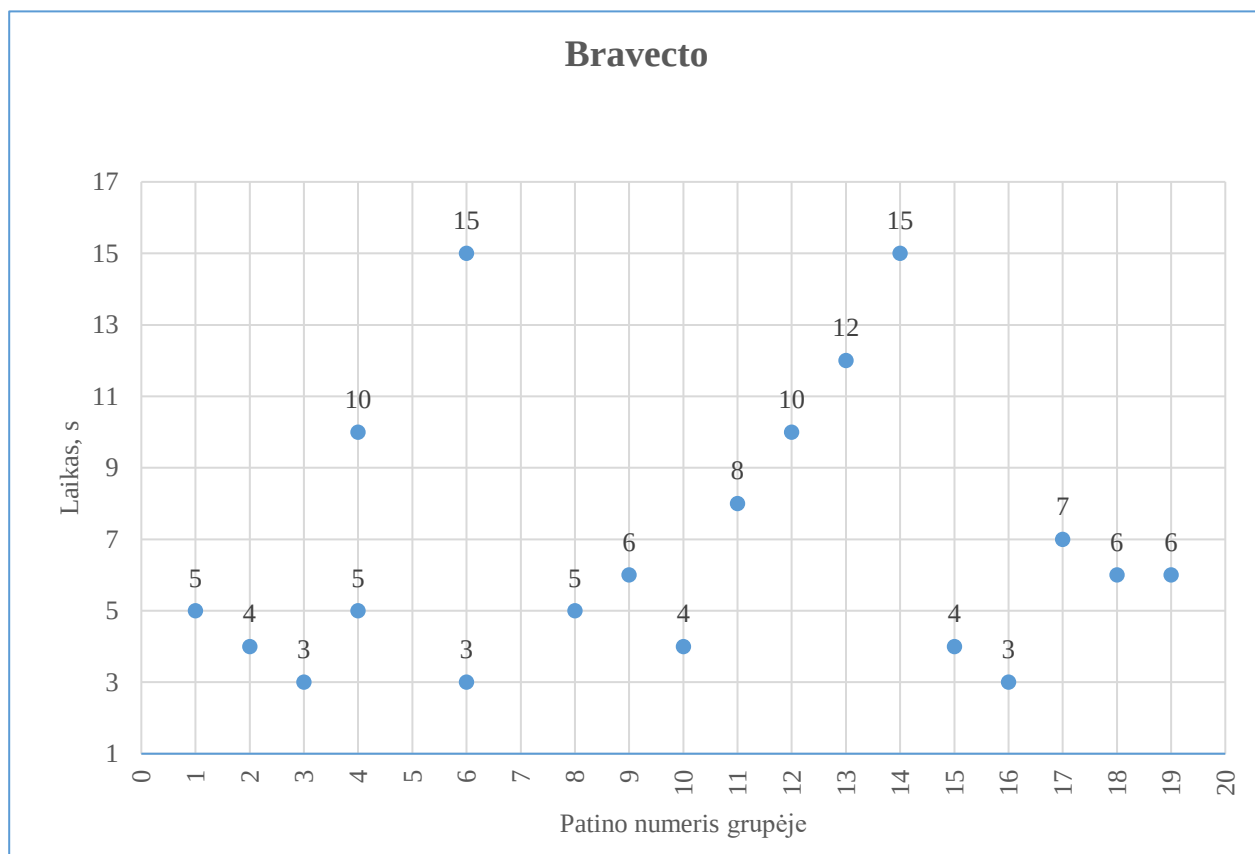


14 pav. Patinų pasirinkimų pasiskirstymas

3.2.1 Patinų patrauklumo testo laiko rezultatai

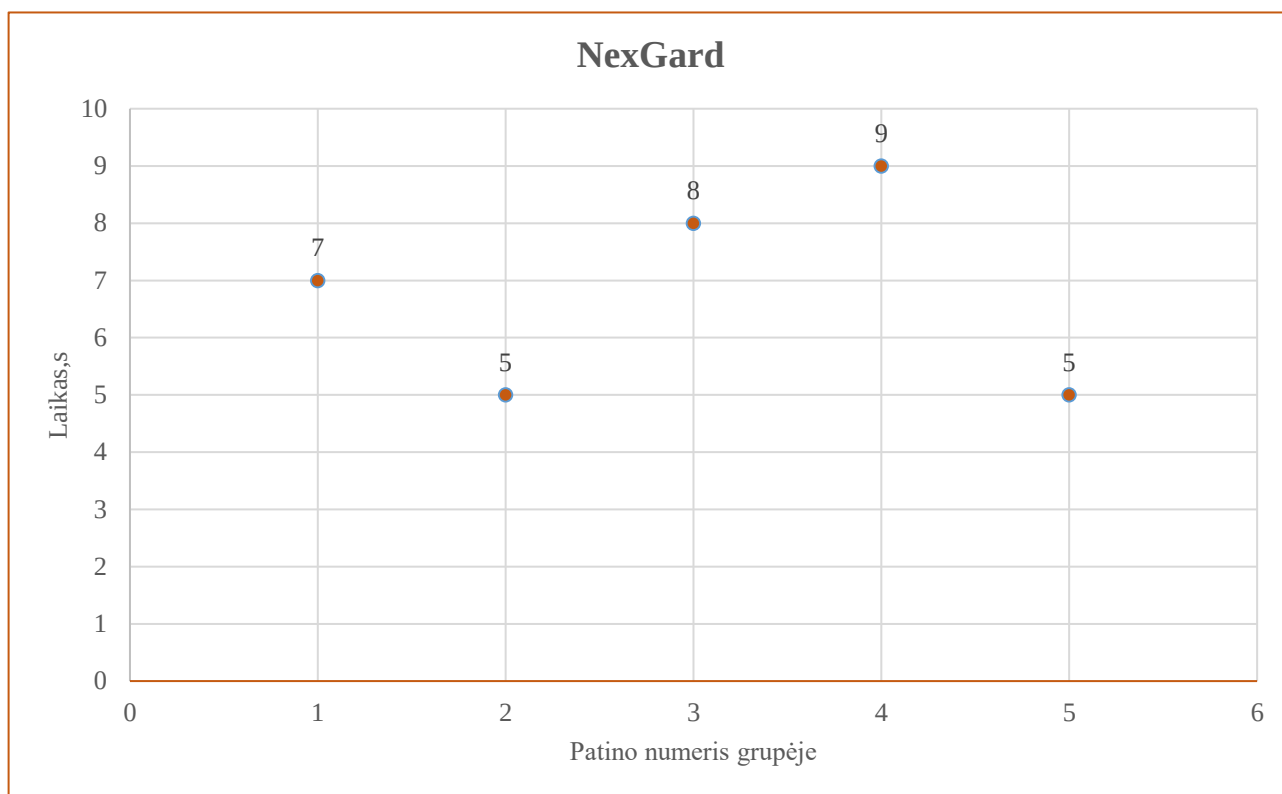
Vidutinis patino pasirinkimo laikas buvo $19,33 \pm 22,78$ sekundžių, todėl patinams vidutiniškai reikėjo 4,57 sekundžių daugiau nei patelėms.

Bravecto grupėje patinai pasirinkimui užtruko $6,8 \pm 0,87$ sekundės ($p < 0,001$), greičiausiai pasirinkta trijų patinų per $3 \pm 3,81$ sekundes, lėčiausiai dviejų patinų per $15 \pm 3,81$ sekundžių (žr.15 pav.)



15 pav. Bravecto pasirinkusių patinų apsisprendimo laikas sekundėmis ($SN = 3,81$, $p < 0,001$)

NexGard pasirinkusių patinų vidutinis laikas buvo $6,8 \pm 0,8$ sekundžių. Duomenys statistiškai nepatikimi ($p > 0,05$). Greičiausiai pasirinkęs du patinai užtruko po $5 \pm 1,78$ sekundes, o ilgiausias laikas buvo $9 \pm 1,78$ sekundės (žr. 16 pav.).



16 pav. NexGard pasirinkusių patinų apsisprendimo laikas sekundėmis ($SN = 1,78, p > 0,05$)

3.3 Patrauklumo testo palyginimas pagal lytis

Dažniausias abiejų lyčių šunų pasirinkimas buvo Bravecto tabletės. Bendras santykis Bravecto su NexGard buvo 3,4 su 1 ($p < 0,0001$). Tarp patinų ir patelių didžiausias skirtumas buvo tarp nepasirinkusių nei vienos tabletės: tokių patinų buvo 3,09 karto daugiau nei patelių.

Lyginant patrauklumo testo greitį Bravecto grupėje, patinai vidutiniškai greičiau pasirinko $8,58 \pm 3,81$ sekundėmis, minimalus užtrukimo laikas patinų pogrupyje buvo $4 \pm 3,81$ sekundėm trumpesnis, o maksimalus $19 \pm 3,81$ sekundžių trumpesnis nei patelių ($p < 0,001$).

NexGard grupėje patinai pasirinkdavo vidutiniškai $5,4 \pm 1,78$ sekundės greičiau nei patelės. Minimalus užtrukimo laikas patinų grupėje toks pat kaip ir patelių, o maksimalus $21 \pm 1,78$ sekundžių trumpesnis. Vidutinis laikas buvo panašus abiejų grupių patinų, skyrėsi tik minimalios ir maksimalios apsisprendimo ribos. Duomenys statistškai nepatikimi ($p > 0,05$).

4 REZULTATŲ APTARIMAS

Atlikus patrauklumo testą Kauno X gyvūnų prieglaudoje ir išanalizavus gautus duomenis nustatyta, kad tiek patinams, tiek patelėms patrauklesnis kvapas buvo fluralanero komercinio vaisto kramtomųjų tablečių nei tokios pačios formos afoksolanero komercinio vaisto. Tyrimas buvo atliktas vieną kartą, kad būtų aiškus „pirmas įspūdis“ apie produktus, o parinktas tyrime naudotų šunų skaičius yra rekomenduotinas pagal EVA ir yra tinkamas statistiniam vertinimui (3). Tačiau dėl gautų statistiškai nepatikimų duomenų NexGard, nei vieno vaisto nepasirinkusių ir abejotino sprendimo grupėse, rekomenduotina ištirti didesnę populiaciją.

Atlikti patrauklumo testą gyvūno prieglaudos sąlygomis yra sudėtinga dėl didelio šunų skaičiaus vienoje patalpoje, triukšmo, vaikščiojančio personalo ir vienoje patalpoje gyvenančių abiejų lyčių santykių. Nei vienos tabletės nepasirinkę šunys prieglaudoje nepraleido nei 2 savaitių, nežinoma kokiomis sąlygomis jie gyveno iki patekdami į prieglaudą, nors pažymėtina, kad tyrimo dieną nebuvo per daug bailūs, baikštūs. Tie šunys, kurie priklausė Braveto, NexGard ir abejotino sprendimo grupėms buvo įvairaus būdo: tiek aktyvūs, smalsūs, tiek ramesni.

Atsižvelgiant į tai, kad mažiausiai tyrimo grupei priklausė šunys, kurie nepasirinko nei vienos tabletės, galima teigti, kad vis dėl to abu tiriami vaistai turi šuniui patrauklią sudėtį. Rezultatai rodo, kad tiek patelės, tiek patinai labiau rinkosi kiaulės kepenų kvapą nei jautienos, tačiau pasirinkti Bravecto užtruko ilgiau nei NexGard abiejose, patinų ir patelių, grupėse. Nors pagal atliktą literatūros analizę jautienos kvapas turėtų būti patrauklesnis nei kiaulės kepenų, pastarąjį kvapą sustiprinti galėjo vaisto sudėtyje esantis saldiklis.

Kol kas yra atliktas tik vienas izoksazolinų klasės junginių gardumo šunims tyrimas, kuriame NexGard buvo dažnesnis pasirinkimas nei Bravecto, santykiu 2,56 su 1 ($p < 0,0001$) (1). Mūsų atliktame tyrime pranašumą turėjo Bravecto santykiu 3,4 su 1 ($p < 0,0001$). Gautas skirtumas galėjo būti nulemtas tyrime naudotų skirtingų kategorijų šunų, pirmuoju atveju naudoti „laboratoriniai“ gyvūnai, antruoju – laikomi prieglaudoje. Atkreiptinas dėmesys, kad minėtą tyrimą atlikę mokslininkai buvo arba darbuotojai, arba pasirašę sutartį su NexGard gaminančia bendrove Merial S.A.S. Todėl dėl galutinio sprendimo rekomenduotina atlikti daugiau tyrimų su šiais komerciniais vaistais.

IŠVADOS

1. Atlikus pripažinimo testą su šunimis Kauno X gyvūnų prieglaudoje nustatyta, kad tik vaistą su fluralaneru pasirinko 61,82 proc. šunų, o tik su afoksolaneru – 18,18 proc., abejotinas sprendimas buvo 10,91 proc., o nei viena tabletė nebuvo patraukli 9,09 proc. šunų.
2. Palyginus firminių veterinarinių vaistų su fluralaneru ir afoksolaneru patrauklumą nustatyta, kad tabletė su fluralanero veikliąja medžiaga buvo priimtinesnė tiek patinams, tiek kalėms santykiu 3,4 su 1 ($p < 0,0001$).

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Halos, Carithers, Solanki, Stanford, Gross. Preference of Dogs between Two Commercially Available Oral Formulations of Ectoparasiticide Containing Isoxazolines, Afoxolaner or Fluralaner. *Open Journal of Veterinary Medicine*, Volume 5, 05(02):25-29, January 2015, 25-29, doi: 10.4236/ojvm.2015.52004.
2. Thombre. Oral Delivery of Medications to Companion Animals: Palatability Considerations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, Volume 56, Issue 10, 23 June 2004, 1339-1526, doi: 10.1016/j.addr.2004.02.012
3. Guideline on the Demonstration of Palatability of Veterinary Medicinal Products. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) of the European Medicines Agency. EMA/CVMP/EWP/206024/2011. 10 July 2014.
4. German, Cannon, Dye, Booth, Pearson, Reay, Gruffydd-Jones. Oesophageal strictures in cats associated with doxycycline therapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Vol 7, Issue 1, 2005 Feb;7(1):33-41, doi: 10.1016/j.jfms.2004.04.001
5. Coles, Dryden, M.W. Insecticide/Acaricide Resistance in Fleas and Ticks Infesting Dogs and Cats. *Parasites and Vectors*, 8 , 2014, doi:10.1186/1756-3305-7-8.
6. Halos, Beugnet, Cardoso, Farkas, Franc, Guillot, Pfister, Wall. Flea Control Failure? Myths and Realities. *Trends in Parasitology*, 2014 May;30(5):228-33. doi: 10.1016/j.pt.2014.02.007.
7. Beugnet, Franc. Insecticide and Acaricide Molecules and/or Combinations to Prevent Pet Infestation by Ectoparasites. *Trends in Parasitology*, 2012 Jul;28(7):267-79. doi: 10.1016/j.pt.2012.04.004.
8. Drontal Plus (praziquantel/pyrantel pamoate/febantel) Taste Tabs. Bayer DVM [elektroninis išteklius] [žiūrėta 2019 m. birželio 4 d.]. Prieiga per internetą: <https://www.bayerdvm.com/products/drontal-plus-praziquantelpyrantel-pamoatefebantel-taste-tabs/>.
9. Berrada, Telford III. Burden of Tick-Borne Infections on American Companion Animals. *Topics in Companion Animal Medicine*, 2009 Nov;24(4):175-81. doi: 10.1053/j.tcam.
10. Aleo, Ross, Becskei, Coscarelli, King, Darling, Lorenz. Palatability Testing of Oral Chewables in Veterinary Medicine for Dogs. *Open Journal of Veterinary Medicine*. Vol.8 No.8, August 2018, doi: 10.4236/ojvm.2018.88011, 2165-3356.

11. Lavan1, Armstrong, Normile, Zhang, Tunceli. Results from a U.S. Dog Owner Survey on the Treatment Satisfaction and Preference for Fluralaner against Flea and Tick Infestations. *J Vet Sci Technol* 2017, 8:3, doi: 10.4172/2157-7579.1000439.
12. Bhadra, A. Bhadra. Preference for meat is not innate in dogs. *Journal of Ethology*, January 2014, Volume 32, Issue 1, pp 15–22, doi: 10.1007/s10164-013-0388-7.
13. Bhadra, Bhattacharjee, Paul, Singh, Gade, Shrestha, Bhadra. The meat of the matter: a rule of thumb for scavenging dogs?, *Ethology Ecology & Evolution*, 28:4, 2016 427-440, doi: 10.1080/03949370.2015.1114777.
14. Bravecto Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. [elektroninis išteklis] [žiūrėta 2019 m. birželio 4 d.]. Prieiga per internetą: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/veterinary/002526/WC500163859.pdf
15. Nexgard Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. [elektroninis išteklis] [žiūrėta 2019 m. birželio 4 d.]. Prieiga per internetą: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/veterinary/002729/WC500164067.pdf
16. Boudreau, White. Dog food flavors. Continuation of Ser. No. 722, 1976, 103, Sep. 10.
17. Ferrell. Preference for sugars and nonnutritive sweeteners in young beagles. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. Volume 8, Issue 2, Summer 1984, Pages 199-203, doi: 10.1016/0149-7634(84)90041-1
18. Araujo, Studzinski, Larson, Milgram. Comparison of the Cognitive Palatability Assessment Protocol and the Two-Pan Test for Use in Assessing Palatability of Two Similar Foods in Dogs. *American Journal of Veterinary Research*. November 2004, Vol. 65, No. 11, Pages 1490-1496, doi: 10.2460/ajvr.2004.65.1490
19. Guaguère, Beugnet. Parasitic Skin Conditions. In: Guaguère, E., Prélaud, P. and Craig, M., Eds. *A Practical Guide to Canine Dermatology*, Kallianxis, Paris, 2008, 179-226.
20. Wells, Hepper. Directional tracking in the domestic dog, *Canis familiaris*. *Applied Animal Behaviour Science*. Volume 84, Issue 4, 22 December 2003, Pages 297-305, doi: 10.1016/j.applanim.2003.08.009.
21. Rooney, Bradshaw. Breed and sex differences in the behavioural attributes of specialist search dogs-a questionnaire survey of trainers and handlers. *Applied Animal Behaviour*

- Science*. Volume 86, Issues 1–2, 20 May 2004, Pages 123-135, doi: 10.1016/j.applanim.2003.12.007.
22. Horowitza, Hechta, Dedrickb. Smelling more or less: Investigating the olfactory experience of the domestic dog. *Learning and Motivation*. Volume 44, Issue 4, November 2013, Pages 207-217, doi: 10.1016/j.lmot.2013.02.002.
 23. Payne-Johnson, Maitland, Bullard, Gossellin. Comparative Palatability of Three Commercial Formulations of Carprofen and One Commercial Formulation of Firocoxib in Dogs. *Revue De Médecine Vétérinaire*, 2006, 431-440.
 24. Thombre. Oral Delivery of Medications to Companion Animals Palatability Considerations. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 56(10):1399-413, 2004, doi: 10.1016/j.addr.2004.02.012.
 25. AFB International. Principles of Pet Food Palatability. AFB International, 2018, St. Charles.
 26. Petry, Fourie, Wolken. Comparison of the Palatability of a New Flavoured Drontal® Plus Tablet (Drontal® Plus Treat 10 kg) and Milbemax® Chewable Tablets When Presented to Privately Owned Dogs. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 2014, 163-169, doi: 10.4236/ojvm.2014.48018
 27. Zemirline, Beranger, Gobbi, Cissay. Comparative Palatability of a New Formulation and Two Commercial Formulations of Benazepril in Dogs. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 2009, 160, 6, 275-281.
 28. Walther, Allan, Roepke, Nuernberger. Safety of Fluralaner Chewable Tablets (Bra-vecto), a Novel Systemic Antiparasitic Drug, in Dogs after Oral Administration. *Parasites and Vectors*, 2014, Article number: 86, 481.
 29. Gassel, Wolf, Noack, Williams, Ilg. The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: Selective inhibition of arthropod γ -aminobutyric acid- and L-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. *Insect Biochem Mol Biol*. Volume 45, February 2014, Pages 111-124, doi: 10.1016/j.ibmb.2013.11.009
 30. Ozoe. γ -Aminobutyrate- and glutamate-gated chloride channels as targets of insecticides. *Adv Insect Physiol*. Volume 44, 2013, Pages 211-286, doi: 10.1016/B978-0-12-394389-7.00004-1
 31. Williams, Young, Qureshi, Zoller, Heckerroth. Fluralaner, a novel isoxazoline, prevents flea (*Ctenocephalides felis*) reproduction in vitro and in a simulated home environment. *Parasites & Vectors*. Volume 7, Article number: 275, 2014.

32. Williams, Zoller, Roepke, Zschiesche, Heckeroth. Fluralaner activity against life stages of ticks using *Rhipicephalus sanguineus* and *Ornithodoros moubata* IN in vitro contact and feeding assays. *Parasites & Vectors*. Volume 8, Article number: 90,2015.
33. Gassel, Wolf, Noack, Williams, Ilg. The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: Selective inhibition of arthropod γ -aminobutyric acid- and l-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*. Volume 45, February 2014, Pages 111-124, doi: 10.1016/j.ibmb.2013.11.009.
34. Paulauskas, Radzijeuskaja, Karvelienė, Grigonis, Aleksandravičienė, Zamokas, ir kt. Detection and molecular characterization of canine babesiosis causative agent *Babesia canis* in the naturally infected dog in Lithuania. *Veterinary Parasitology*, Volume 205, Issues 3–4, 15 October 2014, Pages 702-706
35. Taenzler, Liebenberg, Roepke, Heckeroth. Prevention of transmission of *Babesia canis* by *Dermacentor reticulatus* ticks to dogs treated orally with fluralaner chewable tablets (Bravecto™). *Parasites & Vectors*. Volume 8, Article number: 305, 2015.
36. Turberg. Ectoparasiticides: Antagonists and Modulators of Chloride Channels. Bayer Healthcare AG, Bayer Animal Health GmbH, 2015, Monheim, Germany.
37. Fourie, Liebenberg, Horak, Taenzler, Heckeroth, Frénais. Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto™) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate®) against generalized demodicosis in dogs. *Parasites & Vectors*. Volume 8, Article number: 187, 2015.
38. Shoop, W.L., Hartline, E.J., Gould, B.R., Waddell, M.E., McDowell, R.G., et. Discovery and Mode of Action of Afoxolaner, a New Isoxazoline Parasiticide for Dogs. *Veterinary Parasitology*, Volume 201, Issues 3–4, 2 April 2014, Pages 179-189, doi: 10.1016/j.vetpar.2014.02.020
39. Letendre, Huang, Kvaternick, Harriman, Drag, Soll. The Intravenous And Oral Pharmacokinetics Of Afoxolaner Used As A Monthly Chewable Antiparasitic For Dogs. *Veterinary Parasitology*.Volume 201, Issues 3–4, 2 April 2014, Pages 190-197, doi: 10.1016/j.vetpar.2014.02.021.
40. Beugneta, Liebenbergb, Halosa. Comparative Efficacy Of Two Oral Treatments For Dogs Containing Either Afoxolaner Or Fluralaner Against *Rhipicephalus Sanguineus* Senu Lato And *Dermacentor Reticulatus*. *Veterinary Parasitology*. Volume 209,Issues 1–2, 15 April 2015, Pages 142-145, doi: 10.1016/j.vetpar.2015.02.002

41. Beugneta, Liebenberg, Halosa. Veterinary Parasitology Comparative speed of efficacy against Ctenocephalides felis of two oral treatments for dogs containing either afoxolaner or fluralaner. *Veterinary Parasitology*. Volume 207, Issues 3–4, 30 January 2015, Pages 297–301, doi: 10.1016/j.vetpar.2014.12.007
42. Beugnet, Halos, Larsen, Labuschagné, Erasmus, Fourie. The ability of an oral formulation of afoxolaner to block the transmission of Babesia canis by Dermacentor reticulatus ticks to dogs. *Parasit Vectors*. 2014 Jun 23;7:283. doi: 10.1186/1756-3305-7-283.
43. Halos, Beugnet, Cardoso, Farkas, Franc, Guillot, Pfister, Wall. Flea control failure? Myths and realities. *Trends in Parasitology*. Volume 30, Issue 5, May 2014, Pages 228–233, doi: 10.1016/j.pt.2014.02.007.
44. Lavan, Armstrong, Normile, Zhang, Kunceli. Results from a U.S. Dog Owner Survey on the Treatment Satisfaction and Preference for Fluralaner against Flea and Tick Infestations. *J Vet Sci Technol*. 2017, 8:3, doi: 10.4262/2157-7579.1000439.
45. Thombre. Oral delivery of medications to companion animals: palatability considerations. *Advanced Drug*. 56, 2004, 1399–1413, doi: 10.1016/j.addr.2004.02.012.
46. Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos direktoriaus įsakymas. *Dėl lietuvių bandomųjų gyvūnų naudojimo etikos komisijos prie valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos sudarymo ir jos darbo reglamento patvirtinimo*. 2012 m. Lapkričio 6 d. Nr. B1-870 Vilnius. [elektroninis išteklis] [žiūrėta 2019 m. gruodžio 10 d.]. Prieiga per internetą: <https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/08656c60c41611e9840ec0427c781bac>
47. Beavecto. Merck Animal Health. [elektroninis išteklis] [žiūrėta 2019 m. birželio 4 d.]. Prieiga per internetą: <https://us.bravecto.com/for-dogs>
48. NexGard. Boehringer Ingelheim. [elektroninis išteklis] [žiūrėta 2019 m. birželio 4 d.]. Prieiga per internetą: <https://nexgardfordogs.com/>

PRIEDAI

1 priedas. Pirminių tyrimo duomenų registracijos lentelė

Eilės nr.	Lytis	Bravecto tabl.	NexGard tabl.	Nei viena	Abejotina	Laikas, s
1	patinas	-	+	-	-	7
2	patinas	-	+	-	-	5
3	patinas	+	-	-	-	5
4	patinas	-	-	+	-	60
5	patinas	-	-	+	-	60
6	patinas	-	-	+	-	60
7	patinas	-	-	+	-	60
8	patinas	+	-	-	-	4
9	patinas	+	-	-	-	3
10	patinas	-	-	-	+	60
11	patinas	+	-	-	-	5
12	patinas	+	-	-	-	10
13	patinas	+	-	-	-	15
14	patinas	+	-	-	-	3
15	patinas	-	-	-	+	60
16	patinas	-	-	-	+	60
17	patinas	+	-	-	-	5
18	patinas	+	-	-	-	6
19	patinas	+	-	-	-	4
20	patinas	+	-	-	-	8
21	patinas	+	-	-	-	10
22	patinas	+	-	-	-	12
23	patinas	+	-	-	-	15
24	patinas	+	-	-	-	4
25	patinas	+	-	-	-	3
26	patinas	+	-	-	-	7
27	patinas	+	-	-	-	6
28	patinas	+	-	-	-	6
29	patinas	-	+	-	-	8
30	patinas	-	+	-	-	9
31	patinas	-	+	-	-	5
32	patelė	+	-	-	-	15
33	patelė	+	-	-	-	23
34	patelė	+	-	-	-	20
35	patelė	+	-	-	-	7
36	patelė	+	-	-	-	9
37	patelė	+	-	-	-	12
38	patelė	+	-	-	-	15
39	patelė	+	-	-	-	16
40	patelė	-	+	-	-	30
41	patelė	-	+	-	-	12

1 priedo tęsinys

Eilės nr.	Lytis	Bravecto tabl.	NexGard tabl.	Nei viena	Abejotina	Laikas,s
42	patelė	-	+	-	-	8
43	patelė	-	+	-	-	7
44	patelė	-	+	-	-	4
45	patelė	-	-	-	+	60
46	patelė	-	-	-	+	60
47	patelė	-	-	-	+	60
48	patelė	-	-	+	-	60
49	patelė	+	-	-	-	8
50	patelė	+	-	-	-	9
51	patelė	+	-	-	-	7
52	patelė	+	-	-	-	7
53	patelė	+	-	-	-	24
54	patelė	+	-	-	-	26
55	patelė	+	-	-	-	34

+ – teigiamas rezultatas, - – neigiamas rezultatas