

# КАРДИОПУЛМОНАЛНА ДИРОФИЛАРИОЗА – «БОЛЕСТ СРЧАНОГ ЦРВА» КОД ПАСА И МАЧАКА

ДВМ Ненад Милојковић

## КАРДИОПУЛМОНАЛНА ДИРОФИЛАРИОЗА – «БОЛЕСТ СРЧАНОГ ЦРВА» КОД ПАСА

Кардиопулмонална диروفилариоза је паразитска болест проузрокована нематодом *Dirofilaria immitis*. Премда назив болести имплицира срце као локацију где се ови паразити налазе, ово је обољење плућа (одрасли паразити насељавају артерије плућа), а кардиолошке последице (укључујући и могући налаз паразита у срцу), развијају се тек у поодмаклом стадијуму болести.

### БИОЛОГИЈА И ЖИВОТНИ ЦИКЛУС

Пас и неки дивљи каниди (вук, којот, шакал) су прави домаћини и резервоари за нематоду *D. immitis*. С обзиром на то да прелазни домаћини ове болести, комарци, нису специфични за било коју врсту, могуће су инфестације свих домаћих животиња и животиња у зоо – вртovima, али у знатно мањој мери. Вероватноћа инфестације код мачака, на пример, 10 пута је мања него код паса.

Одрасли облици *D. immitis* свој раст започињу у дисталним огранцима пулмоналних артерија. Од величине пса, степена зрелости паразита, броја присутних одраслих паразита и изражености пулмоналне хипертензије, зависи у којој мери ће паразити бити присутни у главној пулмоналној артерији и десној комори срца. Код пса средње величине (бигл), тек ако постоји више од 10 одраслих филарија, паразити ће бити визуелизовани у главној пулмоналној артерији. Гравидна женка *D. immitis* може бити дугачка и до 30 см.

Полно зрела женка *D. immitis* у крвоток домаћина ослобађа ембрионе или микрофиларије. Микрофиларије у циркулацији могу преживети и 4 године. Од микрофиларија не може да се развије одрастао паразит, већ је неопходан део развојног циклуса у прелазном домаћину, комарцу. Женка комарца (све врсте комарца које се налазе у Србији преносе *D. immitis*), током исхране крвљу, усиса и микрофиларије. Од микрофиларија, током преображаја у прелазном домаћину, настају најпре Л2 ларве, а затим Л3 ларвице. При температури од 24 степена, ово «сазревање» траје око 14 дана. Током нове исхране крвљу, кроз раницу коју комарац начини, Л3 ларвице продиру у кожу и субкутис. Ова, инфективна ларвица, мигрира кроз субкутис, мишићно ткиво, преображава се у Л4 ларву, улази у крвне судове и настањује пулмоналне артерије. Период миграције, преображаја и раста у адултни облик траје у просеку 6 месеци (препатентни период).

Рикеција *Wolbachia pipiens* је ендоцелуларни симбионт свих врста филарија и неопходна је за дугорочно преживљавање, ембриогенезу и преображај развојних облика *D. immitis*. Преноси се вертикално и може се наћи у свим развојним стадијумима *D. immitis*.

## ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИЧКА СЛИКА

Након настањивања у пулмонарним артеријама, одрасли облици *D. immitis* узрокују оштећење ендотела, вилозну пролиферацију интима артерија, и периваскуларну инфилтрацију инфламаторним ћелијама и ексудатом. Тако се развијају хроничне запаљенске лезије, не само васкуларног стабла, већ и периваскуларног плућног паренхима. Исход ових патолошких промена је повећање пулмоналног притиска (плућна хипертензија), које, кроз дужи временски период, најпре доводи до хипертрофије миокарда десне коморе, затим до дилатације десне коморе и слабости «десног срца», тј. развоја *cor pulmonale*. У било којој фази болести, током спонтаних угинућа одраслих паразита, може доћи до емболије дисталних огранака плућних артерија. Код паса са великим бројем паразита у главној пулмоналној артерији, током пораста пулмоналног притиска, паразити неретко бивају нагло потиснути ка десној комори и предкомори, где се онда налазе као велико клупко. Ово има за последицу акутни настанак тешких хемодинамичких поремецаја (синдром *venae cavae*) и хемоглобинурију.

Инфекција може годинама протицати потпуно асимптоматски, поготово код паса са релативно малим бројем одраслих паразита. Начелно, симптоматологија кардиоваскуларне диروفилариозе обухвата оне манифестације које се срећу код хроничних болести плућа, код плућне емболије и клиничке манифестације слабости «десног срца»: губитак кондиције, кашаљ, кахексију, синкопе узроковане емболијом плућа (нарочито при физичкој активности), асцитес, наглу појаву хемодинамских поремећаја и диспнеју са хемоглобинуријом.

## ДИЈАГНОЗА

Присуство одраслих облика *D. immitis* код паса потврђује се лабораторијским путем. На основу клиничке слике и историје пацијента, поготову код паса у ендемским областима, може се само поставити основана сумња да је реч о кардиопулмоналној диروفилариози.

Рендген торакса, који показује васкуларни и/или интерстицијални образац плућа, није увек патогномичан за кардиоваскуларну диروفилариозу. Рендгенски налаз је важан са становишта избора терапије и прогнозе тока болести и ризика лечења, о чему ће бити речи касније.

Ултразвук срца највећу корист има у контексту јасног дефинисања кардиолошких консеквенци пулмонарне хипертензије. Додуше, искусан оператер са добром машином може визуелизовати филарије у десној грани пулмонарне артерије, почетном делу леве гране, главној пулмоналној артерији и у десној комори и предкомори, али не и у мањим гранама пулмоналног артеријског стабла. Слично као и са рендгеном, ехокардиографски налаз је битан за одређивање стадијума болести, избор лечења и прогнозу.

Хематолошки и биохемијски профили код паса оболелих од кардиопулмоналне диروفилариозе не показују специфичне промене.

### *Лабораторијски тестови за D. immitis*

Женке *D. immitis* у крви домаћина «остављају трагове» свог присуства: ембрионе – микрофиларије и антигене пореклом из утеруса. Следствено томе, лабораторијска

дијагностика усмерена је на откривање антигена женки филарија у крви (антиген тест) и на откривање присуства микрофиларија у крви (Кнот тест).

С обзиром, да је лабораторијска дијагностика *D. immitis* базирана на присуству одраслих женки у домаћину, репрезентативне резултате, можемо добити тек након 6 месеци од тренутка инфекције (толико дуго, у просеку, траје препатентни период). Не постоји могућност да докажемо присуство развојних облика *D. immitis* у организму. Због тога је најбоље рутинску проверу, код клинички здравих паса, вршити у априлу месецу (шест месеци од престанка сезоне комараца).

### **Антиген тест на *D. immitis***

Овај тест је «златни стандард» за дијагностику кардиопулмоналне дирофилариозе. Заснован је на принципу утврђивања присуства антигена утеруса одраслих женки филарија у крви пацијента. Специфичност му је 100% (не постоји укрштена реакцијама са другим филариозама), што значи да не постоје лажно позитивни резултати. Сензитивност му је редовно преко 90%, што значи да ће највише један од десет инфестираних паса имати лажно негативан резултат. Постоје тестови који имају декларисану осетљивост 98%. Доказано је постојање унакрсне реактивности комерцијалних антиген тестова за *D. immitis* и нематоду *Angiostrongylus vasorum*. У случајевима кад се историја болести, старост и други налази нису типични за болест срчаног црва потребно је искључити ангиостронгилозу.

Антиген тестови се на тржишту налазе као амбулантни тестови и једноставни су за употребу. Важно је следити упутства произвођача током њихове примене.

Важно је истаћи да се резултати већине антиген тестова може интерпретирати семиквантитативно: интензитет обојености поља које означава позитиван резултат, најчешће је сразмеран броју одраслих женки у домаћину.

### **Модификовани Кнот тест**

Овим тестом се потврђује присуство микрофиларија у периферној крви пацијента. Веома је важно јасно детерминисати микрофиларије *D. immitis*, у односу на могући налаз микрофиларија других филариоза попут *Dirofilaria repens* *Acantochelionema reconditum* (раније *Dipetalonema reconditum*). У случају да је потврђено присуство микрофиларија *D. immitis* специфичност је 100 %. Осетљивост теста је мала - свега око 60%. То значи да на овај начин дијагнозу можемо поставити само код нешто више од половине инфицираних пацијената.

Извођење теста захтева познавање морфолошких одлика микрофиларија, центрифугу, микроскоп. Предност му је мала цена реагенаса који се користе.

### **Преглед свеже капи крви и крвног размаза**

Покушај постављања дијагнозе микроскопским прегледом свеже капи крви или обојеног размаза крви има ниску специфичност и сензитивност и никако се не може сматрати валидном дијагностичком методом.

На основу историје, клиничке слике и специјалних метода испитивања, пацијенти оболели од кардиоваскуларне дирофилариозе могу се поделити у следеће групе:

	Благо оболели	Умерено оболели	Тешко оболели	Синдром <i>venae cavae</i>
Антиген тест	+(-)	+	+	+
Клот тест	+(-)	+(-)	+(-)	+(-)
Симптоми	Немају или имају повремени кашаљ	Кашаљ, јак замор при физичкој активности, абнормална аускултација плућа.	Кашаљ, јак замор, диспноја, абнормалан налаз при аускултацији плућа и срца, хепатомегалија, синкопе, асцитес.	Изненадна појава летаргије и диспноје праћене хемоглобинуријом.
Рендген торакса	Нормалан	Нормалан или благо изражен васкуларни, интерстицијални или мешовити цртеж плућа.	Кардиомегалија. Плућа са изразитим мешовитим цртежом (проширење пулмоналних артерија и губитак њихове арборизације, периваскуларно интерстицијални цртеж)	Исто као код тешко оболелих
Ултразвук срца	Не визуелизују се филарије у главној пулмоналној артерији, нема знакова пулмоналне хипертензије	Не визуелизују се филарије у главној пулмоналној артерији, нема знакова пулмоналне хипертензије	Изразити знаци плућне хипертензије и развијеног <i>cor pulmonale</i> : хипертрофија и дилатације десне коморе, изразито проширење пулмоналне артерије, у којој се могу визуелизовати филарије.	Исто као код тешко оболелих. Поред тога, у десној комори и десној предкомори могу се визуелизовати читава клупка филарија.

## ТЕРАПИЈА

Третман кардиопулмоналне дирофилариозе није лак нити једноставан. Поред доброг познавања протокола који за циљ има убијање дирофиларија, морају се познавати принципи третмана и праћења конгестивне слабости срца.

Пси који показују знаке конгестивне слабости «десног срца», односно имају *cor pulmonale* (група 3), што пре треба да добију терапију усмерену на стабилизацију кардиолошког статуса : диуретике, ACE - инхибиторе, кардиотонике, вазодилататоре.

### Алтернативни адултицидни третман (раније називан и „слоу кил“ третман - енгл. *slow kill*)

Овакав облик терапије подразумева дуготрајно давање превентивних доза ивермектина у комбинацији са доксициклином. Адулти угињавају полако, током наступајућих недеља и месеци, тако да је опасност од озбиљне емболије плућа минимална.

Ивермектин се апликује у дози од 6 – 12 µg/kg, p.o. или s.c., сваких 14 дана. Да би се овако ниска доза могла правилно доzirати, ивермектин солуција за инјекциону употребу, може се разблажити пропилен гликолом. Приликом првог третмана ивермектином, код пацијената који су микрофиларијемични, урадити премедикацију антихистаминицима и преднизолоном, да би се избегла анафилакса узрокована наглим угинућем микрофиларија.

Доксициклин се апликује у дози од 10 до 20 mg/kg једанпут дневно током 30 дана. Сврха давања доксициклина је у сузбијању *Wolbachie pipens*, симбиота неопходног за живот филарија.

Обавезна је стриктна поштеда од физичке активности, без обзира на клинички статус пацијента.

Након шест месеци третмана изводи се прва провера антиген тестом, а након тог периода провера се врши сваког месеца. Третман се спроводи све док не се не добију два узастопна негативна теста. Подаци из литературе указују да је код 68% оболелих паса након десет месеци антиген тест негативан (фактички излечени). У теренским условима у Србији, 82,3 % паса буде излечено током 12 месеци третмана.

Алтернативни адултицидни третман може се спровести и употребом моксидектина, као „spot on“ препарата, апликацијом на сваке две седмице. Начин апликације доксициклина је исти како је већ описано. Пси лечени на овај начин имају негативан антиген тест након десет месеци лечења.

Пацијентима који у тренутку постављања дијагнозе имају патолошки образац на рендгену плућа, са или без присуства *cor pulmonale*, потребно је администрирати преднизолон 0,5 mg/kg два пута дневно прве седмице, 0,5 mg/kg једанпут дневно друге седмице и 0,5 mg/kg сваки други дан 3. и 4. седмице третмана.

Недостатак дуготрајног третмана, у томе је, што се, током времена лечења, које може код одређених паса да траје и неколико година, и даље развијају промене на васкуларном стаблу и плућном паренхиму, што чини прогнозу лошијом у смислу даљег погоршања кардиопулмоналног статуса. Након две године, код примене «слоу кил» третмана само ивермектином, око 30 % паса и даље позитиван Аг. тест, са унапредовалим променама на рендгенограму торакса. Најновији подаци из студије која је

трајала десет месеци у којој је оболелим псима апликован доксициклин и ивермектин, показују да је 32% паса остало и даље позитивно на Аг. тесту, наравно, са ризиком од погоршања налаза на плућима. Додатна отежавајућа околност је што све време третмана пацијенти не смеју да буду физички активни, тако да је дугорочно угрожен квалитет живота тих паса.

### Адултицидни третман

Апликација органског арсениковог једињења, меларлсомин дихидрохлорида (*Immiticide*®) доводи до брзог и масовног угинућа одраслих филарија који се налазе у пулмоналним артеријама. *Имитицид* тренутно је једини регистровани адултицидни препарат на светском тржишту. У нашој земљи није, нажалост, регистрован.

Нагло угинуће великог броја одраслих филарија неизбежно доводи до појаве пулмоналне емболије. Блага форма пулмоналне тромбоемболије може бити клинички инапаратна, али у озбиљнијим случајевима може се појавити респираторни поремећај опасан по живот. Ово је у директој сразмери са бројем паразита присутним у пулмоналном васкуларном стаблу, затим, од изражености промена на пулмоналним артеријама и плућном паренхиму, као и од степена физичке активности пацијента. Због тога се пре започињања адултицидног третмана мора направити пажљива процена сваког случаја.

Пси код којих постоји низак степен ризика од развоја пулмоналне тромбоемболије морају да задовоље све доле наведене критеријуме:

- Немају клиничке симптоме.
- Нема патолошких образаца на рендгенограму торакса.
- Низак ниво антигена у циркулацији или негативан резултат антиген теста праћен позитивним Кнот тестом.
- Ултразвучним прегледом се не могу визуелизовати филарије у пулмоналној артерији и срцу, нити постоје ехокардиографски показатељи плућне хипертензије.
- Не постоје конкурентне болести
- Псу је могуће обезбедити физичку поштеду

Пси код којих постоји висок степен ризика од пулмоналне тромбоемболије након адултицидног третмана имају макар један од доле наведених критеријума:

- Симптоме типичне за кардиопулмоналну диروفилариозу
- Патолошке образце на рендгенограму торакса
- Висок ниво антигена у циркулацији
- Ултразвуком се могу визуелизовати одрасли облици и присутни су знаци пулмоналне хипертензије
- Присуство конкурентне болести
- Немогуће је обезбедити физичку поштеду

Меларсомин дихидрохлорид не делује на микрофиларије, које могу остати још пар година у домаћину и бити извор нових инфекција. Због тога, пре апликације меларсомина,

врши се најпре третман макроцикличним лактонима (ивермектин, моксидектин, селемектин) и тридесетодневна апликација доксициклина, у дози од 10mg/kg.

Третман доксициклином, који елиминише *Wolbachia pipiens*, пре апликације прве ињекције мелорсамина, смањује озбиљност промена на плућима након адултицидног третмана.

Режим давања мелорсамин дихидрохлорида је састоји се из два корака. Најпре се администрира једна ињекција, у дози од 2,5 mg/kg; након 30 дана апликује се још два пута, у истој дози, у размаку од 24 сата. Једнократна ињекција убија 90% мужјака и 10% женки, тако да смањује број адулата за 50%. Накнадни пар ињекција елиминише преостале одрасле филарије. Антигенијемја након угинућа филарија у просеку траје 6 месеци; тек након тог периода је сврсисходно проверити пацијенте лечене на овај начин антиген тестом.

Ињекције меларсомина апликују се дубоко у лумбалну мускулатуру.

Једну недељу пре отпочињања третмана меларсомином започиње се давање 50 - 100 IU хепарина а прекида се 5 недеља након окончања третмана. Од петог до десетог дана након ињекција меларсомина апликује се преднизолон, перорално, сваки други дан, у дози од 0,5 mg/kg.

Током три месеца од започињања адултицидног третмана спроводи се стриктна поштеда од физичке активности (смештање у стан или бокс, без шетњи).

### **Хирушко уклањање филарија**

Овај облик лечења захтева посебну обуку, рендгеноскопију и специјално, за ту намену дизајниран, флексибилни «алигатор» форцепс. Примењује се код пацијената који имају велики број филарија у главној пулмоналној артерији или синдром вене кафе. С обзиром да се филарије уклањају из организма, нема ризика од плућне емболије као код адултицидног третмана.

## **ПРЕВЕНЦИЈА**

С обзиром на карактер болести и неизвесну прогнозу код оболелих пацијената, превентивне мере су најважнији сегмент борбе против кардиоваскуларне диофилариозе. Суштина превентивних мера је да, током сезоне комараца, буде спречен развој одраслих паразита од Л3 и Л4 ларвица. С обзиром на то, да се апликација препарата за превенцију спроводи једанпут месечно, ефекат се остварује на оне развојне облик који су се у домаћину обрели и започели развој током предходног месеца.

У климатском појасу Србије, просечна дневна температура која омогућава сазревање инфективних ларвица у женкама комарца, постоји између априла и новембра месеца. Тако, превентивне мере започињемо почетком маја, а окончавамо почетком новембра месеца.

На нашем тржишту, као хемопрофилактике, имамо на располагању макроцикличне лактоне: ивермектин, моксидектин и селемектин.

Активни састојак	Облик лека	Доза, пас	Доза, мачка
Ивермектин	Солуција (про ин.)	6-12 µg/kg	24-71 µg/kg
Моксидектин	Топикални (спот он)	2,5 – 6,25 mg/kg	1-2 mg/kg

Селамектин	Топикални (спот он)	6-12 mg/kg	6-12 mg/kg
Милбемицин	таблете	0,5 – 1 mg/kg	

Када први пут започињемо превентивне мере, изузетно је важно да се сваки пацијент тестира Аг. тестом, како би се установила евентуално постојећа инапаратна инфекција. Уколико одлучимо да направимо проверу пре априла, и запошњемо превентивни програм, наредног априла обавезно поновити тест.

У последње време све су учесталија саопштења о развоју резистенције развојних облика, код неких сојева *D. immitis*, на одређене макроцикличне лактоне (ивермектин). Због тога је важно сваког пролећа, пре отпочињања новог циклуса хемопрофилактике, изнова тестирати сваког пацијента, без обзира на негативан налаз из предходне сезоне и конзистентно спроведену хемопрофилактику.

### **КАРДИПОУЛМОНАЛНА ДИРОФИЛАРИОЗА - „БОЛЕСТ СРЧАНОГ ЦРВА“ КОД МАЧАКА**

Учесталост инфекције *D. immitis* код мачака, у ендемским областима, свега је 5-15 % од оне код паса на истом подручју. Већина случајева инфестација са *D. immitis* код мачака је са малим бројем адултних облика, веома често су једнополне, где су присутне 1-3 филарије у пулмоналним артеријама. Разлог је у томе што је велика смртност ЛЗ ларви у мачки тако да се мали број њих развије у адултне облике. Ипак, с обзиром на малу величину тела мачке, и овакве инфекције представљају озбиљан здравствени проблем.

Поред тога, микрофиларијемиа код мачака је изузетно ретка. Разлог је у једнополним инфекцијама и у имунски посредованој супресији продукције микрофиларија и/или клиренсу истих.

#### **Патогенеза и клиничка слика**

Специфичност кардиоваскуларне диروفилариозе мачака је у непредвидивом току болести и, често, недовољно специфичној симптоматологији. Није реткост да мачке буду инапаратно инфициране и да до угинућа филарија (у мачкама живе краће него у псима) дође без појаве икаквих клиничких симптома. Са друге стране, може доћи до изненадног угинућа, без икаквих продромалних симптома.

Након настањивања одраслих облика у пулмоналне артерије, промене које настају на крвним судовима и плућном паренхиму, сличне су онима које настају код паса. Кашаљ и отежано дисање које могу пратити ову фазу болести често се у клиничкој пракси приписују астми мачака или алергијском бронхитису. Могу се појавити и неуролошки симптоми као и неспецифични симптоми попут наузеје или инапетенце.

Угинуће адултних облика прате симптоми пулмоналне тромбоемболије или анафилакса која доводи до перакутног тока болести и угинућа.

Код мачака не долази до развоја плућне хипертензије на начин који је описан код паса.



## Дијагноза кардиоваскуларне диروفилариозе код мачака

**Кнот тест** је потпуно излишан, јер је код мачака микрофиларијемија изузетно ретка.

**Антиген тест** је мање сензитиван него у код паса, због тога што 30 до 50% мачака има само адулте мужјаке. Због тога се код мачака сумњивих на диروفиларизу, а које су Аг. негативне, примењује одређивање антитела на *D. immitis*. Позитиван тест на антитела само повећава “индекс сумње”, не значи 100% присутну инфекцију, већ само потвђује изложеност мачке одраслим филаријама и/или развојним облицима филарија.

**Рендген торакса** показује исте промене које се срећу код паса – наглашен и задебљао васкуларни цртеж са периваскуларним инфилтратима.

**Ултразвук срца** у дијагностици диروفилариозе мачака може бити изузетно значајно “оруђе”, због тога што једна једина одрасла филарија заузима целу дужину артеријског стабла у плућима мачке, а скоро увек се пружа и у главној пулмоналној артерији. Наравно, важно је имати добар апарат и велико искуство у визуелизацији диروفиларија на овај начин.

Услед свега наведеног, не постоји “златни стандард” за дијагностику кардиоваскуларне диروفилариозе код мачака. Најчешће, када се добију резултати расположивих тестова и имидинг дијагностике, у односу на преваленцу диروفилариозе на дотичном терену, може се само поставити основана сумња да је реч о “болести срчаног црва”.

## Третман

Мачкама које имају респираторне симптоме или васкуларни образац на плућном паренхиму, који у својој основи имају инфестацију са *D. immitis*, третирамо преднизолоном, 2 mg/kg дневно прве седмице, 1mg/kg дневно друге седмице, 0,5 mg/kg сваки други дан треће седмице. У случају погоршања овај режим можемо поновити. На овај начин спречавамо погоршање болести, до спонтаног угинућа филарија.

Премда у литератури постоје подаци да двогодишња апликација 24µg/kg ивермектина доводи до угинућа 50% одраслих филарија, овакав третман нема смисла, јер филарије у мачкама не живе битно дуже од тог периода.

Код мачака с акутним респираторним колапсом или анафилаксом приступамо симптоматском лечењу (кисеоник, антишок терапија).

Не постоје препоруке за третман мачака меларсомином.

## Превенција

Хемопрофилактици који се користе код паса, подједнако су ефикасни када је у питању заштита мачака од инфекције *D. immitis* :

Активни састојак	Облик лека	Доза, пас	Доза, мачка
Ивермектин	Солуција (про ин.)	6-12 µg/kg	24-71 µg/kg

Моксидектин	Топикални (спот он)	2,5 – 6,25 мг/kg	1-2 мг/kg
Селамектин	Топикални (спот он)	6-12 мг/kg	6-12 мг/kg

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Control of vector- borne diseases in dogs and cats; ESCCAP Guideline 05 second edition – October 2012, <http://www.esccap.org>
2. Current Canine Guidelines, <http://www.heartwormsociety.org>
3. Guidelines and Tutorials, <https://www.esda.vet>
4. Ferasin L., Venco L., Filarial infections, (2016), in Arthropod-borne Infectious Diseases of the Dog and Cat, Day M., CRC Press , Boca Raton, USA, (55-76)
5. Venco L, Mc Call JW, Guerrero J, Genchi C. (2004) Efficacy of long-term monthly administration of ivermectin on the progress of naturally acquired heartworm infections in dogs. Vet Parasitol. Oct 5; 124(3-4):259-68
6. Rawlings C., Calvert C., Heartworm disease, (1995), in Textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and Cat, Ettinger S., Feldman E., Elsevier Saunders, USA, (1046-1067)
7. Atkins C., Canine heartworm disease; Feline heartworm disease, (2005), in Textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and Cat, Ettinger S., Feldman E., Elsevier Saunders, USA (1118 – 1144)
8. Grandi G, Quintavalla C, Mavropoulou A, Genchi M, Gnudi G, Bertoni G, Kramer L. A combination of doxycycline and ivermectin is adulticidal in dogs with naturally acquired heartworm disease (*Dirofilaria immitis*) Veterinary Parasitology, Volume 169, Issues 3–4, 11 May 2010, Pages 347-351
9. McCall J, Genchi C, Kramer L, Guerrero J, Dzimianski M, Supakorndej P, Mansour A, McCall S, Supakorndej N, Grandi G, Carson B. (2008), Heartworm and Wolbachia: Therapeutic implications; Veterinary Parasitology, Volume 158, 204-214
10. Schnyder M., Deplazes P., (2012) Cross-reactions of Sera from Dogs Infected with *Angiostrongylus vasorum* in Commercially Available *Dirofilaria immitis* Test Kits; Parasites & Vectors, Volume 5, 258