

Эффективность применения препарата флураланер орально (Бравекто™) и имидаклоприда/моксидектина местно (Адвокат®) при генерализованном демодекозе у собак.

Josephus J Fourie^{1§}, Julian E Liebenberg¹, Ivan G Horak², Janina Taenzler³, Anja R Heckeroth^{3*}, Regis Frenais⁴

¹ClinVet International, Uitsigweg, Bainsvlei, 9338 Bloemfontein, Free State, South Africa

²Department of Veterinary Tropical Diseases, Faculty of Veterinary Science, University of Pretoria, Onderstepoort 0110 South Africa

³MSD Animal Health Innovation GmbH, Zur Propstei, 55270 Schwabenheim

⁴MSD Animal Health Innovation SAS, 49071 Beaucouzé Cedex, France

Ответственный автор

Электронный адрес:

JF: josephus.fourie@clinvet.com

JL: julian.liebenberg@clinvet.com

IH: ivan.horak@up.ac.za

JT: janina.taenzler@msd.de

AH: anja.heckeroth@msd.de

RF: regis.frenais@merck.com

Резюме

Общие сведения

В данном лабораторном исследовании сравнивалась эффективность препарата Бравекто™ (флураланер) в виде жевательной таблетки с эффективностью препарата Адвокат® (имидаклоприд/моксидектин) для местного применения при генерализованном демодекозе у собак.

Методы

Шестнадцать собак с выявленным генерализованным демодекозом были случайным образом распределены на две равные группы. В одной группе собак применялись жевательные таблетки Бравекто™ однократно в минимальной дозировке 25 мг препарата флураланер/кг массы тела, а в другой применялся препарат Адвокат® местно 3 раза с интервалом 28 дней в дозировке 10 мг имидаклоприда/кг массы тела и 2,5 мг моксидектина/кг массы тела. Подсчитывалось число клещей в кожных соскобах, и оценивалась выраженность очагов демодекоза у каждой собаки до начала лечения и на протяжении 12 недель исследования с интервалом в 28 дней. Каждое последующее обследование включало взятие глубокого соскоба кожи (~4 см²) на одних и тех же пяти участках тела животного.

Результаты

После однократного приема внутрь жевательных таблеток Бравекто™ число клещей в кожных соскобах снизилось на 99,8% к 28 дню и на 100% к 56 и 84 дням. Число клещей у собак, получавших местное лечение трехкратно с интервалом в 28 дней препаратом Адвокат®, снижалось на 98,0% к 28 дню, на 96,5% к 56 дню и на 94,7% к 84 дню. К 56 и 84 дням число клещей, обнаруженных у собак, получавших Бравекто™, было статистически

достоверно ниже ($P < 0,05$), чем у получавших Адвокат®. Отмечено значительное снижение числа эритематозных пятен, корок и шелушения кожи у собак, получавших Бравекто™, а также числа эритематозных пятен у собак, получавших Адвокат®. За исключением одной собаки в каждой группе, к концу исследования у всех отмечалось восстановление шерстного покрова не менее чем на 90% по сравнению с началом исследования.

Выводы

При однократном приеме внутрь жевательные таблетки Бравекто™ обладают высокой эффективностью для лечения генерализованной формы демодекоза, при этом клещи не выявляются через 56 и 84 дня после начала лечения. Препарат Адвокат®, применяемый три раза с интервалом 28 дней, также обладает высокой эффективностью, но у большинства собак во всех обследованиях обнаруживалось некоторое количество клещей. Оба метода лечения обеспечили снижение числа кожных очагов и увеличение шерстного покрова через 12 недель после первого применения.

Ключевые слова: Бравекто™, жевательные таблетки, флуранер, Адвокат®, средство для точечного нанесения, имидаклоприд, моксидектин, эффективность, собаки, генерализованный демодекоз, *Demodex canis*, чесотка.

Общие сведения

Ранее считалось, что единственным видом железничных клещей, поражающих собак, является *Demodex canis* [1], но позже было описано два других вида клещей. Desch и Hillier [2] описали клеща *Demodex injai*, который существенно длиннее *D. canis*, а Tamura et al. [3] описали клеща существенно короче *D. canis*, не дав, однако, ему названия. В литературе в настоящее время этого клеща обычно называют *Demodex cornei*. Согласно описанию Izdebska и Fryderyk [4], эти три вида отличаются по средней длине. Длина взрослой самки *D. canis* составляет 226,0 мкм, а самца – 195,2 мкм. Длина взрослой самки *D. injai* составляет 330,9 мкм, а самца – 371,8 мкм. Длина взрослой самки *D. cornei* составляет 139,4 мкм, а самца – 120,8 мкм. Для определения особенностей каждого из трех видов клещей были выполнены различные молекулярные исследования. На основе результатов исследований митохондриальных маркеров 16S рДНК и цитохромоксидазы I (ЦО I) для трех морфологических типов *D. canis*, De Rojas et al. [5] сделали вывод, что они представляют собой полиморфные варианты одного и того же вида. С другой стороны филогенетический анализ трех видов, основанный на частичных последовательностях митохондриальной 16S рДНК привел Sastre et al. [6] к предположению, что *D. canis* и *D. injai* представляют собой отдельные виды, а *D. cornei* – морфологический вариант *D. canis*. Год спустя сходный метод анализа использовали Milosevic et al. [7], подтвердив, что *D. injai* представляет собой отдельный вид клещей. Очевидно, что для уточнения статуса клеща, который носит название *D. cornei*, требуются дополнительные исследования.

Клещи рода *Demodex* (*D. canis*, *D. injai* и *D. cornei*) в норме являются комменсалами, обитающими на коже собак в сальных железах, связанных с волосяными фолликулами. В случае выраженного увеличения их числа они могут вызывать заболевание, известное как демодекоз собак или демодекозная чесотка. Демодекоз собак – это воспалительное паразитарное заболевание кожи, которое проявляется в виде локализованной или генерализованной формы в зависимости от величины поражённых участков. Локализованный демодекоз проявляется формированием небольших очагов выпадения шерсти, главным образом на морде и передних конечностях. Это доброкачественное

заболевание, которое в большинстве случаев разрешается самостоятельно за 6-8 недель. Демодекоз считается генерализованным при поражении пяти или больше участков тела, либо двух и более конечностей, либо при вовлечении тела целиком [8,9]. Также выделяют ювенильный демодекоз (у собак младше 18 месяцев), демодекоз взрослых (как правило, поражает собак в возрасте старше 4 лет без предшествующих признаков болезни) и хронический генерализованный демодекоз (когда заболевание персистирует на протяжении не менее 6 месяцев) [10,11]. На чувствительность собак к поражению клещами *Demodex* и прогрессирование клинической формы заболевания влияют различные факторы, в том числе (перечислены в порядке убывания значимости): снижение иммунного статуса в связи с тяжелым заболеванием, наличие эндопаразитов, особенности породы, возраст, а также пищевой и гормональный статус, другие иммунологические нарушения, например, генетические дефекты, и изменение биохимических свойств и структуры кожи [12]. Хотя при демодекозе по-прежнему наиболее часто выявляют *D. canis*, умеренное выпадение шерсти в сочетании с себорейным дерматитом вдоль позвоночника в некоторых случаях сопровождался увеличением числа *D. injai* [13]. Кроме того, у гончих собак был описан двусторонний церуминозный отит, вызванный *D. injai* [7]. По-видимому, *D. cornei* обитают в роговом слое кожи хозяина [5], а Shipstone [11] отметил связь между наличием *D. cornei*, выявлявшихся в поверхностных чешуйках, и генерализованным зудящим чешуйчатым дерматитом.

Лечение хронического генерализованного демодекоза часто сопряжено с трудностями [14-16]. У собак, не имеющих других заболеваний, генерализованная форма болезни редко разрешается без лечения [10]. В настоящее время для лечения используются амитраз, ивермектин, мильбемицина оксим и моксидектин, большинство из этих препаратов принимаются несколько раз на протяжении трех или более месяцев [16-18]. Они оказывают эффект при условии высокой приверженности лечению владельца животного на протяжении длительного времени.

Действующее вещество в составе препарата Бравекто™, флуранер, представляет собой новый длительно действующий системный инсектицид и акарицид, который относится к классу изоксазолинов и селективно подавляет работу хлоридных каналов, активируемых гамма-аминомасляной кислотой и L-глутаматом [19]. В полевых исследованиях с участием собак, заразившихся естественным путем, Бравекто™ применялся однократно внутрь в виде жевательной таблетки. Было показано, что эффективность препарата в отношении блох и клещей превышала 99% при каждом измерении на протяжении 12 недель после приема [20]. Собаки в этих исследованиях были инфицированы клещами по меньшей мере четырех видов, в том числе из группы *Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes hexagonus*, *Ixodes ricinus* и *Dermatocentor reticulatus*. При имитации домашних условий однократный прием внутрь жевательных таблеток Бравекто™ оказал эффект в отношении более 99% блох *Ctenocephalides felis* по данным на каждый момент времени на протяжении 12 недель после приема препарата [21].

В лабораторном исследовании, целью которого было определение скорости паразитицидного эффекта жевательных таблеток Бравекто™ в отношении собак, зараженных клещом *I. Ricinus*, акарицидный эффект составил 89,6% через 4 часа, 97,9% через 8 часов и 100% через 12 часов и 24 часа после лечения [22]. У собак, зараженных блохами *C. felis* в экспериментальных условиях, гибель паразитов начиналась еще быстрее, уже через 1 час после приема внутрь Бравекто™ [23].

Целью данного исследования было: а) оценить эффективность флуранера в отношении клещей рода *Demodex* и б) продемонстрировать степень эффективности в течение 12

недель после однократного приема внутрь жевательных таблеток Бравекто™. В качестве положительного контроля использовалась вторая группа собак, которая получала местное лечение препаратом Адвокат® (имидаклоприд и моксидектин) трехкратно с интервалом 28 дней.

Методы

Организация исследования

В качестве исследуемого препарата использовались жевательные таблетки Бравекто™, которые принимали однократно, а в качестве положительного контроля использовался препарат Адвокат®, который применяется три раза с интервалом в 28 дней. Это позволило сравнить эффективность жевательных таблеток Бравекто™ на протяжении 12 недель после однократного приема с эффективностью препарата Адвокат® при применении через 28 дней.

Данное слепое рандомизированное одноцентровое исследование в параллельных группах с положительным контролем проводилось в соответствии со сводом федеральных правил FDA по надлежащей лабораторной практике в отношении неклинических лабораторных исследований 2009 [24]. Все процедуры проводились в соответствии с южноафриканским национальным стандартом «SANS 10386:2008: Использование животных для научных исследований и уход за ними» [25]. Протокол был направлен в Комитет по контролю этических норм обращения с животными, который одобрил проведение исследования.

В качестве тест-системы использовались собаки. С согласия их владельцев животные, заразившиеся клещами *Demodex* с клиническими признаками генерализованного демодекоза, в частности эритемой, выпадением шерсти, комедонами, фолликулярными пробками и корками, включались в исследование и возвращались владельцам по завершении фазы исследования на животных. Преимущественно включались беспородные собаки обоих полов в возрасте старше 12 месяцев массой тела 3,5 – 13,7 кг. За исключением клинических признаков генерализованного демодекоза собаки были здоровы и, насколько удалось узнать, не получали кортикостероидов или каких-либо препаратов, оказывавших акарицидный эффект, на протяжении по меньшей мере 12 недель до включения в исследование. В качестве дополнительного критерия включения использовался положительный результат глубокого соскоба кожи на *Demodex* до проведения лечения.

В исследование было включено 16 собак (7 кобелей и 9 сук), разделенных по полу и ранжированных по числу клещей до начала исследования внутри каждой группы. Они были поделены поровну на две группы. Каждое животное было размещено в вольере с возможностью прогулок на улице и в помещении, не контактировало с другими особями и получало корм один раз в день в соответствии с рекомендациями производителей собачьего корма. Животные имели неограниченный доступ к питьевой воде.

На привыкание собак к новому месту жительства и условиям содержания выделялось не менее 14 дней до начала лечения. В качестве меры профилактики все собаки получали антибиотики подкожно (цефовецин) по схеме лечения пиодермии за 14 дней и 1 день до лечения и на 13 и 27 день лечения. Кроме того, за 14 дней до лечения и на 27 день

лечения под наркозом проводилась глубокая биопсия кожи. Биопсия показала наличие эксудативной пиодермии у двух собак из каждой группы за 14 дней до начала лечения, которая была излечена к 27 дню терапии. В обоих случаях у всех собак имелись хронический дерматит, эпидермальный акантоз и гиперкератоз, каких-либо изменений в отношении их выраженности отмечено не было. При проведении биопсии на 27 день воспалительных клеток и бактерий выявлено не было, и после ее проведения антимикробная терапия была прекращена. Два раза за период привыкания (за 14 дней и за 1 день до лечения), а также на 27 или 28 день, а затем 56 и 84 день после лечения каждая собака была обследована ветеринарным врачом.

Для подбора дозировки препарата Бравекто™, точного определения дозы средств для наркоза при биопсии кожи и контроля массы тела за период исследования собак взвешивали на откалиброванных электронных весах за 2 дня до лечения, а также на 13, 27, 41, 55, 69 и 84 день лечения. Состояние здоровья животных оценивалось ежедневно на протяжении всего периода исследования.

Лечение

В день 0 собаки из одной группы получали жевательные таблетки Бравекто™ (флураланер, 13,64% в весовом отношении) из расчета на массу каждого животного, при этом минимальная доза составляла 25 мг/кг для обеспечения эффекта в течение 12 недель после применения. Лекарство применялось через 20 (±10) минут после приема пищи путем размещения в задней части полости рта над языком с целью стимулирования глотательного рефлекса. На 0 день в другой группе собак в качестве положительного контроля местно (накожно), в соответствии с инструкцией применялся Адвокат® (имидаклоприд, 10 % моксидактин, 2,5 % масс./об.). С учетом того, что эффект от лечения препаратом Адвокат® длится 28 дней, эти собаки получали повторное лечение на 28 и 56 день. Для нанесения препарата Адвокат® собаке раздвигали шерсть, и препарат наносили непосредственно на кожу. В обеих группах оценивали состояние собак перед лечением и каждый час в течение 4 часов после проведения лечения у последнего животного в группе. Это проводилось для выявления возможных нежелательных эффектов. Обследование животных после лечения проводили сотрудники, не осведомленные относительно проводимой терапии.

Выявление клещей

За 4 дня до проведения лечения, а также на 28, 56 и 84 день терапии собакам проводился глубокий соскоб кожи (~4 см²), для чего на пяти участках кожи у каждой собаки формировалась кожная складка, а затем кожу соскабливали до появления капиллярной кровоточивости. У собак, получавших Адвокат®, соскобы кожи выполнялись на 28 и 56 день перед нанесением второй и третьей дозы препарата соответственно. При каждом последующем обследовании соскоб брали на тех же участках или на вновь образовавшихся очагах поражения. Материал, полученный при каждом соскобе, переносили на отдельный микропрепарат, содержащий жидкий парафин, который затем исследовали под стереомикроскопом на предмет наличия клещей *Demodex*. Отдельно записывалось число клещей в каждом соскобе.

Обследование кожи и шёрстного покрова

Клинические проявления и распространенность очагов демодекоза в каждом случае оценивались в дни выполнения соскобов и указывались на стандартизованном бланке. Для каждой собаки оценивали ряд показателей, зарисовывая на контуре собаки (слева и справа) участки тела с эритемой; участки тела с шелушением и корками; участки тела с выпадением шерсти. Проводилась полуколичественная оценка восстановления шерстного покрова, в ходе которой сравнивались его показатели до начала исследования, во время его проведения и после 12 недель лечения. Результаты указывались в виде процентных показателей восстановления роста шерсти (0-50%, 50-90% или >90%) и оценивались как доля покрытых шерстью участков по сравнению с исходной площадью участков, лишённых шерстного покрова до назначения лечения. В каждом случае делали фотографии собаки, на которых было видно распространение очагов и их разрешение, за 4 дня до лечения, а затем ежемесячно до 84 дня после лечения.

Оценка эффективности

Основным показателем, который оценивали в данном исследовании, было общее число клещей, найденных в кожных соскобах после лечения.

Для расчета эффективности использовалось среднее геометрическое, полученное по формуле Аббота:

$$\text{Эффективность (\%)} = (\text{Кл}_{\text{до}} - \text{Кл}_{\text{после}}) / \text{Кл}_{\text{до}} \times 100$$

где $\text{Кл}_{\text{до}}$ – среднее число клещей до лечения, а $\text{Кл}_{\text{после}}$ – среднее число клещей после лечения.

Кроме этого, для сравнения групп использовался дисперсионный анализ эффекта лечения после логарифмирования данных по клещам (количество + 1) для каждого дня исследования.

На 50 день у одной из собак, получавшей лечение препаратом Адвокат®, развился тяжелый отек задней левой конечности и крайней плоти, при этом отек не уменьшался после проведения антибиотикотерапии и применения диуретиков и кортикостероидов. Собака была исключена из исследования на 59 день и под наркозом ей была выполнена лапаротомия, выявившая крупную узловатую опухоль прикрепленную к вентральной поверхности позвоночника и по своим характеристикам соответствующую злокачественной лимфоме. Собака была усыплена во время проведения операции. Результаты применения препарата у данной собаки до 56 дня, до ее исключения из исследования на 59 день, были включены вместе с показателями других собак, у которых применялся Адвокат®.

Результаты

Ни у одной собаки не было отмечено нежелательных явлений, которые были бы сочтены связанными с пероральным применением Бравекто™ или местным применением препарата Адвокат®.

Применение жевательных таблеток Бравекто™ позволило снизить среднее число клещей в кожных соскобах на 99,8% к 28 дню и на 100% к 56 и 84 дню после проведения лечения. При применении препарата Адвокат® снижение среднего числа клещей в кожных соскобах составило 98,0% на 28 день, 96,4% на 56 день и 94,7% на 84 день. В группе,

получавшей Бравекто™, число обнаруженных клещей было статистически достоверно меньше, чем в группе, где применялся Адвокат® (таблица 1).

Распространённость эритематозных пятен у собак, однократно получивших жевательные таблетки Бравекто™, снизилась с 62,5% (5 из 8 собак) до лечения до 12,5% (1 из 8 собак) через 12 недель после начала лечения. Распространённость корок, фолликулярных пробок и шелушения снизилась со 100% (8 из 8 животных) до лечения до 12,5% (1 из 8 животных) через 12 недель после его проведения. В то же время распространённость эритематозных пятен у собак, получавших препарат Адвокат® три раза с интервалом в 28 дней, снизилась с 87,5% (7 из 8 собак) до 0% (0 из 8 собак), а распространённость корок, пробок и шелушения снизилась от 100% (8 из 8 собак) до лечения до 42,9% (3 из 7 собак) (таблица 2).

В таблице 3 приводится степень восстановления шёрстного покрова в отношении к площади поверхности тела, покрытой шерстью до начала лечения. К 56 и 84 дню с начала лечения у большей части собак в обеих группах площадь поверхности тела, покрытая шерстью, возросла на 90% по сравнению с показателем до начала лечения (рисунок 1). За период исследования у собак в обеих группах отмечено сходное увеличение массы тела.

Обсуждение

Однократное пероральное применение жевательных таблеток Бравекто™ у собак с генерализованным демодекозом, приобретенным естественным путем, обеспечило достоверное уменьшение количества клещей на 56 и 84 день после лечения, при этом соответствующий эффект за каждый период времени был выше, чем при трехкратном применении препарата Адвокат® с интервалом в 28 дней. В кожных соскобах собак, выполненных на 56 и 84 день после лечения жевательными таблетками Бравекто™, не было выявлено клещей, в то время как у получавших лечение препаратом Адвокат® некоторое количество клещей сохранялось на 56 (средний показатель составил 18,5) и 84 день (средний показатель – 25,6).

Снижение количества клещей соответствовало уменьшению распространенности и тяжести изменений кожного покрова. В обеих группах собак отмечено разрешение дерматологических проявлений при стабильном улучшении на протяжении 12 недель лечения. У собак, получавших Бравекто™, чаще отмечалось уменьшение выраженности корок, пробок и шелушения, а также восстановление шёрстного покрова, в то время как в группе препарата Адвокат® на 84 день лечения ни у одной собаки не выявлялась эритема.

При лечении демодекоза у собак специалисты часто сталкиваются с невозможностью удостовериться в том, что животное полностью избавлено от клещей после завершения специфического лечения, а через несколько месяцев после предположительно успешного лечения выявляется повторное заражение [15,16]. Полученные результаты представляются обнадеживающими, поскольку было показано, что назначение жевательных таблеток Бравекто™ обеспечивает защиту от заражения клещами рода *Demodex* в течение по меньшей мере трех месяцев после однократного применения.

В тех случаях, когда для достижения благоприятного исхода требуется многократное применение препарата на протяжении длительного времени, важным фактором успеха лечения может оказаться приверженность к лечению владельца собаки. Жевательные таблетки Бравекто™, которые применяются однократно, не только позволяют устранить имеющихся на собаке клещей рода *Demodex*, но и обеспечивают защиту на протяжении 12 недель после применения. Более того, на протяжении этого времени данный препарат защищает животное от возможного сопутствующего поражения блохами и

паразитиформными клещами [20,21]. Таким образом, однократное применение позволяет снизить риск неэффективности терапии, связанный с недостаточной приверженностью владельца рекомендациям по лечению.

Было показано, что жевательные таблетки Бравекто™ безопасны у собак в дозах, в пять раз превышающих терапевтические [26]. Этот препарат можно использовать у племенных собак, а также у беременных и кормящих сук. С учетом этого, препарат может оказаться эффективным средством для профилактики передачи клещей *Demodex* от кормящей суки к новорожденным щенкам и тем самым послужить средством профилактики и борьбы с демодекозом во всех его формах у последующих поколений собак.

Выводы

Однократное применение внутрь жевательных таблеток Бравекто™ является высокоэффективным методом лечения генерализованного демодекоза; через 56 и 84 день после лечения клещи у собак не выявлялись. В то же время препарат Адвокат® при его трехкратном применении с интервалом 28 дней также высокоэффективен при генерализованном демодекозе, однако у большинства собак клещи обнаруживались при каждом обследовании. Оба препарата обеспечили значительное уменьшение числа кожных очагов и восстановление шерстного покрова через 12 недель после первого применения.

Конфликт интересов

JF и JL являются сотрудниками ClinVet, а IH – сотрудником отдела тропических болезней животных, факультет ветеринарии университета Претории, Южно-Африканская республика. RF является сотрудником MSD Animal Health Innovation SAS, Франция, а AH и JT являются сотрудниками MSD Animal Health Innovation GmbH, Германия. Исследование проводилось в рамках программы оценки эффективности препарата флураланер в лечении генерализованного демодекоза у собак по сравнению с положительным контролем.

Вклад авторов

Дизайн исследования, протокол и отчет по его проведению были подготовлены RF, JF и JL, обзор статьи был выполнен AH и JT. JL, JF и группа исследователей в ClinVet SA отвечали за фазу проведения исследований на животных, сбор данных и статистическую обработку. IH и JF отвечали за составление первой версии статьи. Финальная версия статьи была рассмотрена и одобрена всеми авторами.

Благодарности

Авторы статьи хотели бы выразить благодарность всем сотрудникам ClinVet SA за их помощь и вклад в осуществление исследования.

Ссылки

1. Zumpt F: **The arthropod parasites of vertebrates in Africa south of the Sahara (Ethiopian region)**. Vol.1. Chelicerata. South African Institute for Medical Research, Johannesburg 1961.
2. Desch, CE, Hillier A: **Demodex injai: A new species of hair follicle mite (Acari: Demodecidae) from the domestic dog (Canidae)**. *J Med Entomol* 2003, **40**:146-149.
3. Tamura Y, Kawamura Y, Inoue I, Ishino S: **Scanning electron microscopy**

- description of a new species of *Demodex canis* spp. *Vet Dermatol* 2001, **12**:275-278.
4. Izdebska, J.N., Fryderyk, S. **Diversity of three species of the genus *Demodex* (Acari, Demodecidae) parasitizing dogs in Poland.** *Polish J. of Environ. Stud.* 2011, **3**: 565-569.
 5. De Rojas M, Riazco C, Callejón R, Guevara D, Cutillas C: **Molecular study on three morphotypes of *Demodex* mites (Acarina: Demodicidae) from dogs.** *Parasitol Res* 2012, **111**:2165-2172.
 6. Sastre N, Ravera I, Villanueva S, Altet L, Bardagit M, Sánchez A, Francino O, Ferrer L: **Phylogenetic relationships in three species of canine *Demodex* mite based on partial sequences of mitochondrial 16s rDNA.** *Vet Dermatol* 2012, **23**:509-e101.
 7. Milosevic MA, Frank, LA, Brahmabhatt RA, Kania SA: **PCR amplification and DNA sequencing of *Demodex injai* from otic secretions of a dog.** *Vet Dermatol* 2013, **24**:286-e66.
 8. Paradis M: **New approaches to the treatment of canine demodicosis.** *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999, **29**:1425-1436.
 9. Scott DW, Miller WH, Griffin CE. **Parasitic skin diseases.** In: Scott DW, Miller WH, Griffin CE, editors. **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology.** 5th Edition. W B Saunders, Philadelphia, 1995; 417-432.
 10. Paradis M, Pagé N: **Topical (pour-on) ivermectin in the treatment of chronic generalized demodicosis in dogs.** *Vet Dermatol* 1998, **9**:55-59.
 11. Shipstone M: **Generalized demodicosis in dogs, clinical perspective.** *Aust Vet J* 2000, **78**:240-242.
 12. Singh KS, Dimri U: **The immuno-pathological conversions of canine demodicosis.** *Vet Parasitol* 2014, **203**:1-5.
 13. Ordeix L, Mar Bardagí M, Scarpampella F, Ferrer L, Fondati F: ***Demodex injai* infestation and dorsal greasy skin and hair in eight wirehaired fox terrier dogs.** *Vet Dermatol* 2009, **20**:267-272.
 14. Medleau L, Ristic Z: **Treating chronic refractory demodicosis in dogs.** *Vet Medicine* 1994, **89**:775-777.
 15. Burrows AK: **Generalised demodicosis in the dog: the unresponsive or recurrent case.** *Aust Vet J* 2000, **78**:244-246.
 16. Mueller RS: **Treatment protocols for demodicosis: an evidence-based review.** *Vet Dermatol* 2004, **15**:75-89.
 17. Fourie JJ, Delpont PC, Fourie LJ, Heine J, Horak IG, Krieger KJ: **Comparative efficacy and safety of two treatment regimens with a topically applied combination of imidacloprid and moxidectin (Advocate®) against generalised demodicosis in dogs.** *Parasitol Res* 2009, **105**:115-124.
 18. Paterson TE, Halliwell RE, Fields PJ, Louw ML, Ball G, Louw J, Pinckney R: **Canine generalized demodicosis treated with varying doses of a 2.5% moxidectin + 10% imidacloprid spot-on and oral ivermectin: Parasitocidal effects and long-term treatment outcomes.** *Vet Parasitol* 2014, **205**:687-696.
 19. Gassel M, Wolf C, Noack S, Williams H, Ilg T: **The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: Selective inhibition of arthropod γ -aminobutyric acid- and L-glutamategated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity.** *Insect Biochem Mol Biol* 2014, **45**:111-124.
 20. Rohdich N, Roepke RKA, Zschiesche E: **A randomized, blinded controlled and multi-centered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto™ (fluralaner) against Frontline™ (fipronil) in flea- and tick-infested dogs.** *Parasit Vectors* 2014, **7**:83.
 21. Williams H, Young DR, Qureshi T, Zoller H, Heckerroth AR: **Fluralaner, a**

novel isoxazoline, prevents flea (*Ctenocephalides felis*) reproduction in vitro and in a simulated home environment. *Parasit Vectors* 2014, **7**:275.

22. Wengenmayer C, Williams H, Zschiesche E, Moritz A, Langenstein J, Roepke, RKA, Heckerroth AR: **The speed of kill of fluralaner (Bravecto™) against *Ixodes ricinus* ticks on dogs.** *Parasit Vectors* 2014, **7**:525.

23. Taenzler J, Wengenmayer C, Williams H, Fourie J, Zschiesche E, Roepke, RKA, Heckerroth AR: **Onset of activity of fluralaner (BRAVECTO™) against *Ctenocephalides felis* on dogs.** *Parasit Vectors* 2014, **7**:567.

24. FDA, US. (2009). Code of Federal Regulations Title 21, Part 58: Good Laboratory Practice For Nonclinical Laboratory Studies. US Department of Health and Human Services, US FDA. Center for Drug Evaluation and Research, MD, USA.

25. SANS 10386 : 2008. “The care and use of animals for scientific purposes”

26. Walther FM, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC: **Safety of fluralaner chewable tablets (Bravecto™), a novel systemic antiparasitic drug, in dogs after oral administration.** *Parasit Vectors* 2014, **7**:87.

Таблицы

Таблица 1: Среднее геометрическое снижения числа клещей Demodex у собак, получивших препарат Бравекто™ внутрь однократно или местную терапию препаратом Адвокат® трехкратно с интервалом в 28 дней

День исследования	Группа	Бравекто™	Адвокат®	Значение p
-4	Среднее число клещей ^a (n)	447,0	509,4/478,6 ^b	НП ^c
	Размах значений (n)	41-1740	79-2724	
28	Среднее число клещей ^a (n)	0,8	10,0	
	Размах значений (n)	0-14	0-496	
	Эффективность (%)	99,8	98,0	0,0917
56	Среднее число клещей ^a (n)	0,0	18,5	
	Размах значений (n)	НП ^c	0-115	
	Эффективность (%)	100,0	96,4	<0,0001
84	Среднее число клещей ^a (n)	0,0	25,6	
	Размах значений (n)	НП ^c	0-286	
	Эффективность (%)	100,0	94,7	0,0020

^a Геометрическое среднее

^b Число клещей на одной собаке, усыпленной на 59 день

^c Не применимо

Таблица 2. Снижение частоты изменений со стороны кожи у собак с генерализованным демодекозом после применения препаратов Бравекто™ и Адвокат®

Бравекто™: распространённость очагов до и после проведения лечения (собаки получали лечение на 0 день: число собак/число собак в группе)				
Клинический симптом	День -4	День 28	День 56	День 84
Эритематозные пятна	62,5% (5/8)	37,5% (3/8)	12,5% (1/8)	12,5% (1/8)
Корки, пробки и шелушение	100% (8/8)	62,5% (5/8)	62,5% (5/8)	12,5% (1/8)
Адвокат®: число очагов до и после начала лечения (собаки получали лечение на 0, 28 и 56 дни: число собак/число собак в группе)				
Клинический симптом	День -4	День 28	День 56	День 84
Эритематозные пятна	87,5% (7/8)	50% (4/8)	0% (0/8)	0% (0/7) ^b
Корки, пробки и шелушение	100% (8/8)	100% (8/8)	37,5% (3/8)	42,9% (3/7) ^b

^a Состояние кожи оценивалось до начала лечения

^b На 59 день одна собака была усыплена из-за выявления злокачественной опухоли желудка.

Таблица 3. Восстановление шёрстного покрова у собак с генерализованным демодекозом после применения препарата Бравекто™ или Адвокат®

День исследования	Оценка степени восстановления шёрстного покрова (в%)^a					
	Бравекто™^b (число собак/число собак в группе)			Адвокат®^c (число собак/число собак в группе)		
	0-50%	50-90%	>90%	0-50%	50-90%	>90%
28	3/8	1/8	4/8	6/8	1/8	1/8
56	0/8	1/8	7/8	0/8	1/8	7/8
84	0/8	1/8	7/8	0/7 ^d	1/7 ^d	6/7 ^d

^a Процент восстановления шёрстного покрова определяется как оценочная доля восстановившегося шёрстного покрова относительно исходной площади бесшёрстных участков по результатам обследования до назначения лечения

^b Собаки получали лечение один раз в день 0

^c Проводилось местное лечение в дни 0, 28 и 56. Перед лечением оценивалось состояние шерсти.

^d На 59 день одна собака была усыплена из-за выявления злокачественной опухоли желудка.

Рисунок 1 – Пример восстановления шёрстного покрова после лечения у собаки, страдавшей генерализованным демодекозом: состояние до лечения (а) и через 12 недель после его начала (b)

