

ИССЛЕДОВАНИЕ

ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП

Эффективность флуранерана при инфекации *Otodectes cynotis* у собак и кошек

Janina Taenzler, Christa de Vos, Rainer K. A. Roepke, Régis Frénaïs и Anja R. Heckerth

Предпосылки: Была оценена эффективность флуранерана для лечения инфекации *Otodectes cynotis* у собак и кошек при пероральном (у собак) и местном применении (у собак и кошек).

Двадцать четыре собаки и шестнадцать кошек были экспериментально заражены *O. cynotis* и случайным образом распределены по группам одинакового размера (n=8 собак в группе). Собакам в группах препараты применяли однократно: либо флуранеран перорально в минимальной дозе 25 мг/кг массы тела, либо флуранеран местно в дозе 25 мг/кг массы тела, либо физиологический раствор местно (контрольная группа). Группам кошек препараты применяли однократно: либо флуранеран местно в дозе 40 мг/кг массы тела, либо физиологический раствор местно (контрольная группа). До лечения и через 14 и 28 дней после слуховой проход осматривали отоскопически, оценивая наличие живых клещей и количество дебриса и серы. Через двадцать восемь дней после лечения получали смыв из обоих слуховых проходов для подсчета количества живых клещей на одно животное (животные находились в состоянии седации). Эффективность рассчитывали на основании результатов смывов, путем сравнения среднего числа живых клещей в группах, получавших флуранеран, в сравнении с группой, получавшей плацебо.

Результаты: Через 28 дней после однократного местного применения флуранерана среднее количество клещей у кошек уменьшилось на 100% (P < 0,001). Аналогично, у собак среднее количество клещей уменьшилось на 99,8% (P < 0,001) через 28 дней после однократного местного применения флуранерана. У кошек клещи не обнаруживались при отоскопии как через 14, так и через 28 дней после местного применения флуранерана. У всех собак через 28 дней после перорального или местного применения флуранерана клещи не обнаруживались при отоскопии. Через 14 дней после перорального применения только 1-2 клещей обнаружили у трех собак (пероральное применение: 2 собаки, местное применение: 1 собака). У всех животных при применении флуранерана наблюдалось снижение выделений церуминозных желез в сравнении с состоянием до начала лечения. Связанных с применением препарата нежелательных явлений у собак и кошек, участвовавших в данном исследовании, не наблюдалось.

Выводы: В данном исследовании флуранеран, применяемый местно кошкам и перорально и местно собакам, показал высокую эффективность при лечении инфекации *Otodectes cynotis*.

Ключевые слова: Бравекто®, Бравекто® капли на холку, Кошки, Таблетки жевательные, Собаки, Ушной клещ, Эффективность, Флуранеран, Прием внутрь, *Otodectes cynotis*, Отодектоз, Местное применение.

Получено: 14 октября 2016 г. Принято: 23 декабря 2016 г. Опубликовано: 16 января 2017 г.

Общие сведения

Otodectes cynotis («ушной клещ») является распространенной причиной наружных отитов, чаще всего у кошек, а также и у других животных, включая собак, хорьков, лисиц и, изредка, у человека [1,2, 3]. Эти клещи — кожные облигатные паразиты, принадлежат к семейству *Psoroptidae*, обитают преимущественно в горизонтальной и вертикальной частях наружного слухового прохода, а также иногда встречаются на поверхности тела (например, на голове, конечностях и кончике хвоста) [4]. Жизненный цикл клеща проходит полностью в слуховом проходе, включает четыре стадии (яйцо, личинка, нимфа и взрослая особь), и может завершиться примерно за 3 недели [5].

Инфекация ушным клещем (отодектоз) высоко контагиозна [6]; встречается по всему миру у собак и кошек; обычно диагностируется при стандартном ветеринарном физикальном осмотре. Считается, что *O. cynotis* служит причиной до 85% случаев наружного отита у кошек и до 50% случаев у собак [7]. Щенки и котята, в особенности котята в возрасте 3-6 месяцев [8], поражаются чаще, чем взрослые животные, возможно, в связи с отсутствием приобретенного иммунитета [6, 9]. Основной путь заражения — от собак/кошек-матерей к щенкам/котяткам, но клещи могут распространяться посредством расчесок, щеток, подстилок и других аксессуаров для груминга [10]. Ушные клещи питаются преимущественно

слущенными эпителиальными клетками и выделениями кожи слухового прохода, но иногда проникают сквозь кожный покров и питаются тканевой жидкостью [11]. Наружный отит у зараженных собак и кошек характеризуется эритемой горизонтального и вертикального слуховых проходов и характерными темно-коричневыми церуминозными выделениями. Повреждения кожи в виде папул и струпов (милиарный дерматит) могут наблюдаться на голове, конечностях и кончике хвоста, если клещи мигрируют из слухового прохода [12]. Клинические признаки включают выраженный зуд, дерматит от умеренного до тяжелого, частое расчесывание ушей и потряхивания головой. Интенсивный зуд может приводить к самоповреждениям, кровотечениям и развитию отогематом [10]. Иногда инфекация клещами приводит к выраженному воспалению и вторичной бактериальной инфекции, возможным результатом может стать гнойный наружный отит [13].

Флуранеран представляет собой изоксалиновый эктопаразитицид, обеспечивающий непосредственную и стойкую эффективность против эктопаразитов у собак и кошек, включая клещей и блох [14]. Пероральное лечение флуранераном эффективно при генерализованной инфекации клещами *Demodex* у собак [15], пероральное и местное лечение флуранераном эффективно при инфекации *Sarcoptes scabiei* у собак [16], при этом нет сведений об эффективности флуранерана против клещей у кошек. Флуранеран (Бравекто®) коммерчески доступен в виде жевательных таблеток для собак и в виде капель на холку для кошек. В некоторых странах капли на холку зарегистрированы также для применения у собак. Эти формы выпуска флуранерана оценивались при лечении инфекации *O. cynotis* у кошек и собак.

Методы**Организация исследования**

Два исследования, одно на собаках, и одно на кошках, были проведены в соответствии с нормами Надлежащей клинической практики (VICH руководство GL9, Надлежащая клиническая практика, EMA, 2000). Исследование было организовано по дизайну слепого, рандомизированного, в параллельных группах, с контролем эффективности. Маскирование для персонала исследования было обеспечено путем разделения функций в исследовании, т.е. персонал, осуществляющий наблюдения, уход за животными или проводивший оценку поражения клещами и их подсчет после лечения, не знал о распределении животных по группам лечения.

Информация о животных

В исследовании участвовали собаки смешанных пород (в основном метисы) обоих полов (18 самцов, 6 самок), в возрасте от 1 до 9 лет, с массой тела от 8,8 до 24,2 кг на момент начала лечения. Кошки, участвовавшие в исследовании,

принадлежали к смешанной европейской породе (короткошерстной), обоих полов (6 самцов, 10 самок), в возрасте от 10 до 5 лет, с массой тела от 2,3 до 4,7 кг на момент начала лечения.

Заражение всех животных *Otodectes cynotis* проводили путем помещения в каждый слуховой проход животных-реципиентов примерно по 50-100 личинок клещей, собранных у животных-доноров, в зависимости от интенсивности инфекации у донора. Донорами служили животные, инфицированные естественным путем или экспериментально зараженные в исследовательской лаборатории. Для заражения собак использовали доноров-собак, для кошек — доноров-кошек. Животные, принимавшие участие в исследовании, были заражены за один месяц до начала исследования. До включения в исследование наличие *O. cynotis* в обоих слуховых проходах подтверждали отоскопически для каждого животного. Ни одно из животных не получало лечения флуранераном или каким-либо другим препаратом с акарицидным/инсектицидным эффектом в течение как минимум 8 недель до начала исследования. В каждом исследовании объединяли животных одного пола в порядке снижения количества живых клещей и количества выделений, и случайным образом распределяли в одну из трех групп в исследовании для собак, или в одну из двух групп в исследовании для кошек, по восемь животных в каждой группе. За исключением симптомов наружного отита и инфекации клещами животные до начала исследования были клинически здоровы.

В течение исследования собаки размещались индивидуально в закрытых и открытых вольерах, кошек содержали в группах по 2-3 в пределах их группы исследования в открытом вольере. Физический контакт между животными (собаки) или животных разных групп (кошки) был невозможен. Животных кормили соответствующим виду кормом один раз в день в соответствии с рекомендациями производителя корма, для животных был обеспечен свободный доступ к питьевой воде общественного водоснабжения.

Лечение

Одна группа собак однократно получила флуранеран перорально в виде жевательных таблеток в минимальной рекомендованной дозе 25 мг/кг массы тела. Дозу определяли на основании индивидуальной массы тела и номинальной концентрации флуранерана в таблетках. Собаки получали одну целую таблетку или комбинацию таблеток, обеспечивающую дозу флуранерана, максимально приближенную к целевой дозе, и не допускающую недостаточной дозировки (диапазон доз 25,4-32,7 мг/кг массы тела). Жевательные таблетки задавались через 20 (±10) минут после выдачи корма, путем помещения таблетки на корень языка для стимуляции глотания. Ни у одной из собак, получавших препарат, не наблюдалось рвоты или регургитации. Второй группе собак флуранеран при-

меняли местно, однократно, в дозе 25 мг/кг массы тела. Одной из групп кошек флуранер применяли местно, однократно, в дозе 40 мг/кг массы тела. Для обеспечения маскирования распределения методов лечения кошкам и собакам контрольных групп, а также собакам, получившим перорально жевательные таблетки флуранера, однократно местно наносили физиологический раствор. Объем физиологического раствора был эквивалентен объему раствора флуранера, применяемого для соответствующей группы лечения. До местного применения флуранера или физиологического раствора, наносившихся из одноразового пластикового шприца объемом 1 мл, кожу и шерсть в области предполагаемого нанесения осматривали, чтобы убедиться в отсутствии каких-либо повреждений. Для нанесения препаратов животное удерживали в положении стоя, шерсть в месте нанесения раздвигали, наконечник шприца помещали на кожу вертикально, и раствор флуранера или физиологический раствор наносили непосредственно на кожу. Препарат наносили в одном или нескольких местах, в соответствии с указанными на упаковке рекомендациями по применению. Ни у одного из животных, получивших препарат, не наблюдалось нарушений дозирования, таких, как разбрызгивание препарата или его стекание с кожи.

Оценка инфекации клещами

Отоскопический осмотр обоих слуховых проходов проводили для всех животных до лечения, и через 14 и 28 дней после лечения. При каждом отоскопическом осмотре проводили подсчет живых клещей в каждом слуховом проходе, со следующей группировкой результатов: 0 живых клещей; 1-4 живых клеща; 5-10 живых клещей; или > 10 живых клещей. Для включения в исследование выраженность инфекации у животного должна была составлять > 10 живых клещей на каждое ухо. Кроме того, на этот же момент времени регистрировали количество дегрива/серы в каждом слуховом проходе по следующим категориям: отсутствие, небольшое количество, умеренное количество, или выраженное количество дегрива/серы.

Через двадцать восемь дней после лечения получали смыв из обоих слуховых проходов для подсчета количества живых клещей (животные находились в состоянии седации). Слуховой проход заполняли 5% водным раствором докузата натрия (Docusol®, 5% водный раствор докузата натрия, Kugon Laboratories) и слегка массировали для размягчения содержимого слухового прохода. Раствор удаляли из слухового прохода и фильтровали через фильтр 38 мкм. Затем слуховой проход промывали теплым физиологическим раствором и пропускали его через тот же фильтр. Слуховой проход просматривали отоскопом, при необходимости повторяли промывания до полного очищения (отсутствия серы или клещей). Отфильтрованный материал промывали водой и помещали

в чашки Петри, количество живых клещей (взрослых особей, личинок и нимф) подсчитывали при стереомикроскопии.

Состояние здоровья животных

Оценка общего состояния здоровья животных проводилась ежедневно, один раз в день, на протяжении всего исследования. Оценка эффективности препарата

Статистический анализ проводился с использованием пакетного программного обеспечения SAS® (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, версия 9.3 TS Уровень 1 M2), с отдельным животным в качестве экспериментальной единицы. Первичной оцениваемой переменной в каждом исследовании было общее количество живых клещей (сумма количества взрослых особей, нимф и личинок в обоих слуховых проходах), подсчитанное при промывании слуховых проходов на 28 День после лечения. Эффективность против клеща *O. cynotis* в процентном выражении рассчитывалась по формуле Аббота для геометрического среднего:

$$\text{Эффективность (\%)} = 100 \times (M_c - M_t),$$

где M_c — среднее количество всех живых клещей в группе, получавшей физиологический раствор, а M_t — среднее количество всех живых клещей в каждой из групп, получавших флуранер. Значимые отличия оценивали по логарифмически-трансформированному $[\ln(x + 1)]$ значению количества живых клещей *O. cynotis* в группах, получавших флуранер, в сравнении с логарифмически трансформированным $[\ln(x + 1)]$ значением в группе, получавшей физиологический раствор, при помощи смешанной модели дисперсионного анализа, с группой в качестве фактора фиксированного эффекта и блоком в качестве фактора случайного эффекта. Двусторонний уровень значимости был установлен как $P \leq 0,05$ (Односторонний дисперсионный анализ (ANOVA) по эффекту лечения).

Результаты

Во все моменты времени на протяжении исследования ни у одной кошки или собаки не наблюдалось каких-либо нежелательных явлений, связанных с пероральным или местным применением флуранера.

Все включенные в исследование собаки имели достаточную выраженность инфекации в обоих слуховых проходах, за исключением одной, у которой число клещей при отоскопии в одном из слуховых проходов составляло 5-10 особей. Однако у этой собаки имелось значительное количество дегрива/серы в каждом слуховом проходе, и > 10 живых клещей в другом слуховом проходе; таким образом, выраженность инфекации была сочтена достаточной для включения собаки в исследование. Среди включенных в исследование кошек степень инфекации была достаточной в обоих слуховых

Таблица 1. Количество клещей и соответствующая эффективность (%) флуранера против инфекации *O. cynotis* при однократном местном (кошки и собаки) или пероральном применении (собаки) через 28 дней после лечения

	Диапазон (n)	Среднее (n) ^a	Эффективность (%)
Кошки			
Местное применение	0	0	100 (P < 0,0001b)
Отрицательный контроль	6–1,843	197,5	н/п
Собаки			
Местное применение	0–1	0,1	99,8 (P < 0,0001c)
Пероральное применение	0–1	0,1	99,8 (P < 0,0001d)
Отрицательный контроль	24–664	58,9	н/п

н/п = не применимо

^a — Геометрическое среднее

^b — Однофакторный дисперсионный анализ по эффекту лечения (F (2, 21) = 58,44)

^c — Однофакторный дисперсионный анализ по эффекту лечения (F (2, 21) = 100,07)

^d — Однофакторный дисперсионный анализ по эффекту лечения (F (2, 21) = 100,07)

проходах у 9 кошек, у 5 кошек при отоскопии было выявлено > 10 клещей в одном слуховом проходе и от 1 до 10 в другом, и у двух кошек число клещей при отоскопии составило от 1 до 4 в каждом из слуховых проходов. Несмотря на это, вследствие наличия дегрива/серы, инфекация у всех кошек была сочтена достаточной для включения в исследование.

У кошек, получавших флуранер, при промывании слуховых проходов через 28 дней после лечения не было выявлено ни одного клеща, в то время как у контрольных кошек среднее зарегистрированное количество живых

клещей составляло 595,1; таким образом, снижение количества клещей было значимым (P < 0,001) с эффективностью 100% (Таблица 1). У кошек после местного применения флуранера клещи не обнаруживались при отоскопии как через 14, так и через 28 дней (Рис. 1). У кошек, получивших лечение флуранером, через 28 дней наблюдались улучшения в количестве серы/дегрива (Рис. 2).

При промывании слуховых проходов через 28 дней после лечения у одной из собак в группе местного применения флуранера и у одной из собак в группе пе-

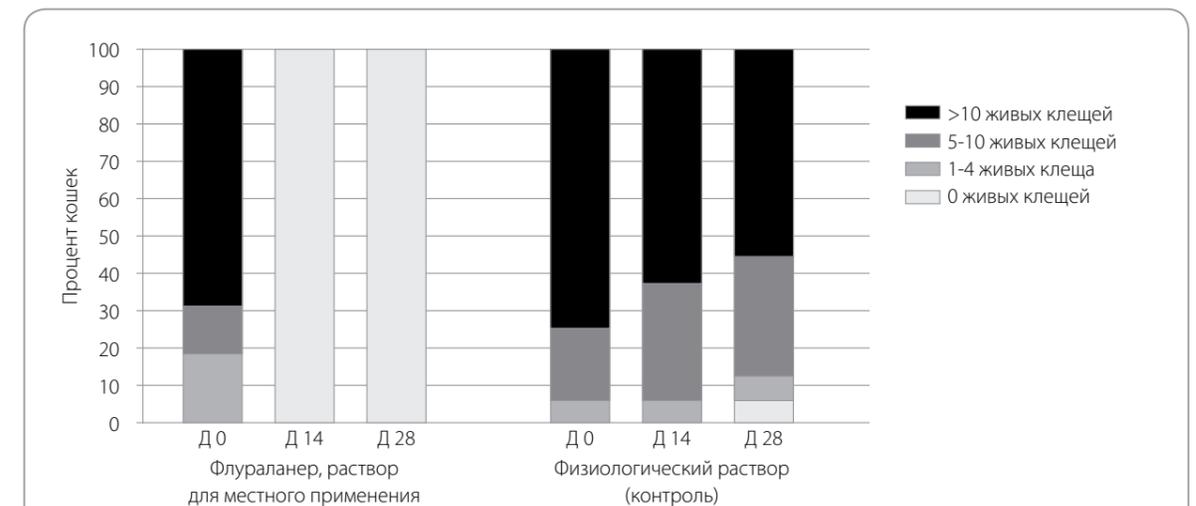


Рис. 1. Кошки с обнаруживаемыми при отоскопии живыми клещами до лечения и через 14 и 28 дней после лечения.

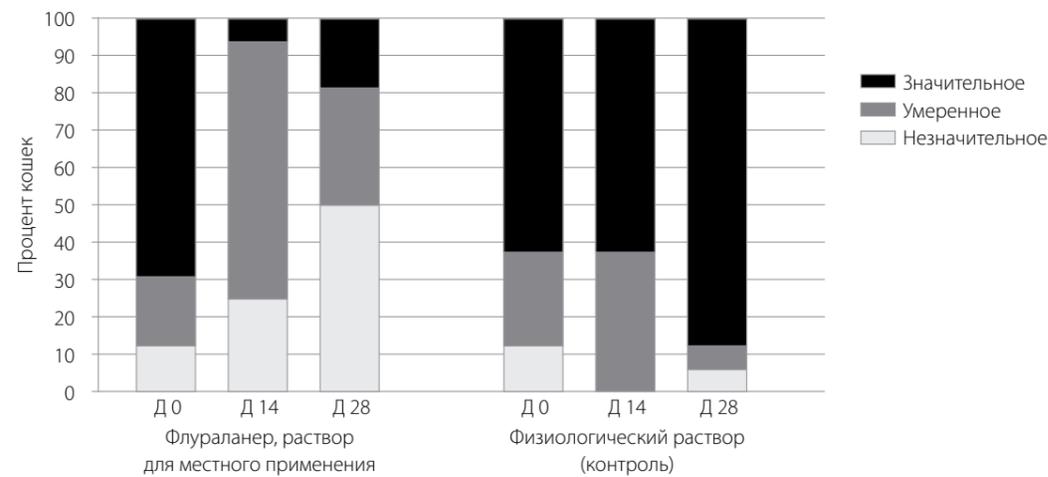


Рис. 2. Кошки с обнаруживаемыми при отоскопии серой/дебрисом до лечения и через 14 и 28 дней после лечения.

рорального применения были обнаружены по одному живому клещу в одном из слуховых проходов, в то время, как в контрольной группе среднее зарегистрированное количество живых клещей составляло 58,9 особей. Таким образом, рассчитанная эффективность составила 99,8% (статистически значимо с $P \leq 0,001$) как при пероральном, так и при местном применении у собак (Таблица 1). У всех собак через 28 дней после перорального или местного применения флураланера клещи не обнаруживались при отоскопии. Через 14 дней после перорального применения только 1-2 клещей обнаружили у трех собак (пероральное применение: 1 собака с 1 клещом, 1 собака с 2 клещами; местное применение: 1 собака с 1 клещом), у всех остальных собак клещи не обнаруживались (Рис. 3). Улучшения в количестве серы/дебриса наблюдались через 28 дней после лечения как в группах перорального, так и местного применения флураланера (Рис. 4).

Обсуждение

Через 28 дней после лечения местное применение флураланера привело к полному исчезновению ушных клещей у кошек, эффективность как перорального, так и местного применения против ушных клещей у собак составила 99,8%. Через 14 дней после лечения клещи не обнаруживались при отоскопии ни у одной кошки, и только один клещ был обнаружен у одной из собак (местное применение), и два клеща у двух собак (пероральное применение). Как у кошек, так и у собак после применения флураланера быстрое уменьшение количества клещей наблюдалось одновременно со снижением выраженности признаков наружного отита. Период на-

блюдений в исследовании продолжался 28 дней; однако, длительность эффективности флураланера против других эктопаразитов составляет более 12 недель [14], таким образом, предполагается, что эффективность и дальнейшее уменьшение выраженности симптомов наружного отита будут продолжаться после завершения этого периода исследования.

Эффективность флураланера против ушных клещей, вероятно, связана с присутствием флураланера во внеклеточной жидкости тканей кожного покрова. Флураланер (Бравекто®) эффективен против других кожных клещей у собак, включая генерализованный демодекоз [15] и саркоптоз [16]. Данное исследование является первым, показывающим эффективность применения флураланера при инфекации клещами у кошек.

Инфекация ушными клещами имеет большое клиническое значение для кошек и собак. Количество клещей в конце 28-дневного периода наблюдений у контрольных кошек было в десять раз больше, чем у контрольных собак, хотя всех животных изначально заражали одинаковым количеством клещей.

Существующие на рынке препараты для лечения инфекации *Otodectes cynotis* у собак и кошек содержат один (селамектин) или комбинацию двух (имидаклоприд и моксидектин) фармацевтических ингредиентов. Эффективность этих препаратов в течение 4 недель показана как после одного применения [9, 17], так и после двух применений с интервалом в месяц [9, 13, 17, 18]. Эффективность, оцененная через месяц после применения, соответствует эффективности флураланера после одного применения у собак и кошек.

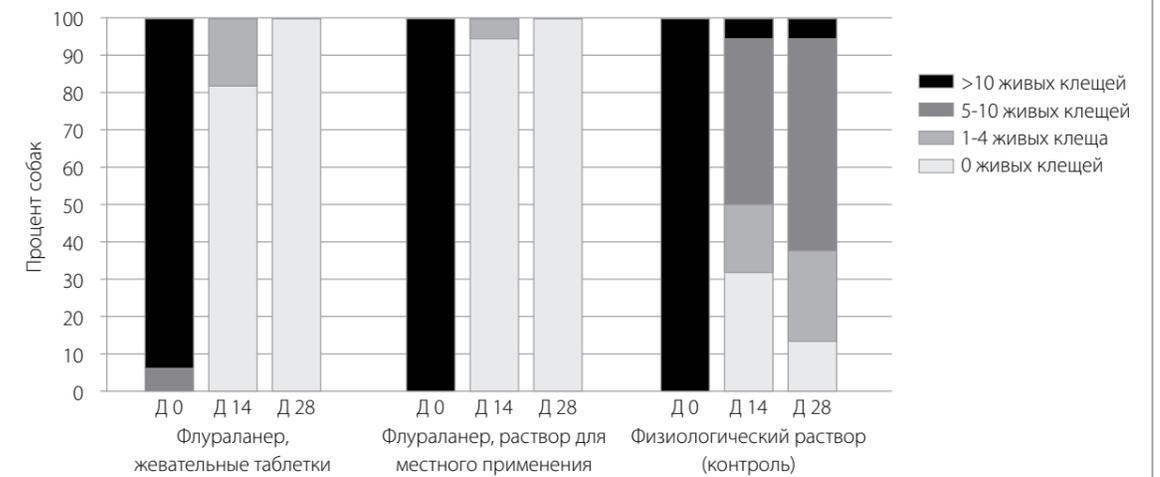


Рис. 3. Собаки с обнаруживаемыми при отоскопии живыми клещами до лечения и через 14 и 28 дней после лечения.

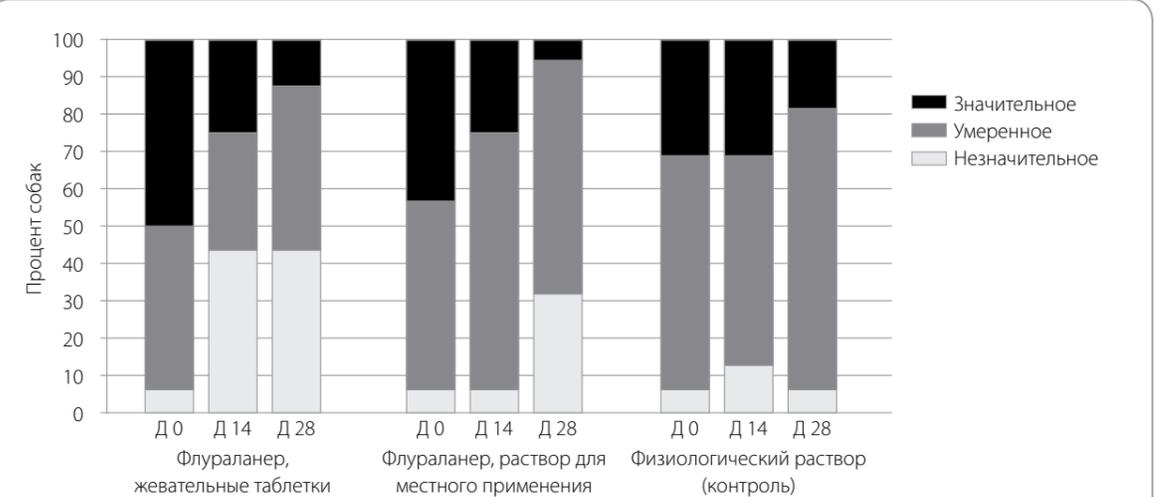


Рис. 3. Собаки с обнаруживаемыми при отоскопии живыми клещами до лечения и через 14 и 28 дней после лечения.

28-дневный период между лечением и последующей оценкой клинических признаков по протоколу данного исследования был слишком коротким для полного разрешения симптомов в виде дебриса и серы, связанных с присутствием ушных клещей. Применение флураланера обеспечивает системную эктопаразитицидную эффективность против клещей и блох у собак и кошек на

период до 12 недель [14], и, следовательно, применение флураланера может обеспечить стабильный контроль против инфекации ушным клещом у предрасположенных собак и кошек. Флураланер может быть удобным вариантом, обеспечивающим лечение инфекации ушным клещом, дополнительно к его быстрому и стойкому эффекту против блох, клещей и зудней у собак и кошек.

Заключение

Через 28 дней после лечения в группе местного применения флураланера наблюдалась 100% эффективность в отношении инфекации ушным клещом у кошек; в группе перорального и местного применения флураланера эффективность против ушного клеща у собак составила 99,8%. В этих двух исследованиях применение флураланера привело к снижению выраженности симптомов наружного отита в течение 28 дней.

Заявления

Благодарности

Авторы выражают благодарность всему персоналу компании Clinvet International Pty (Ltd) South Africa за содействие и вклад в проведение этих двух исследований.

Финансирование

Не применимо.

Доступность данных и других материалов

Все данные представлены в текстовой части или в таблицах основного документа.

Вклад авторов публикации

Дизайн исследований для кошек и собак был подготовлен RF, JT и АН, проверен CV и RR. Протокол и отчет исследования для собак был подготовлен RF и проверен JT, АН, CV и RR. Протокол и отчет исследования для кошек был подготовлен JT и АН, и проверен CV и RR. CV и ее группа в Clinvet International (Pty) Ltd, SA отвечали за фазу экспериментов над животными, сбор данных и статистические вычисления. Все авторы прочли и одобрили окончательную версию статьи.

Конфликт интересов

CV работает в компании ClinVet International (Pty) Ltd, Южная Африка. RF является сотрудником корпорации MSD Animal Health Innovation SAS, Франция; АН, RR и JT работают в корпорации MSD Animal Health Innovation GmbH, Германия. Данные исследования были проведены как часть исследовательской программы по оценке эффективности флураланера для лечения инфекации *Otodectes cynotis* у собак и кошек при пероральном и местном применении.

Согласие на публикацию

Не применимо.

Утверждение комитетом по этике

Дизайн обоих исследований был рассмотрен и одобрен внутренним комитетом по этике компании MSD Animal Health. Все процедуры исследования соответствовали Национальным стандартам Южной Африки (South African National Standard) "SANS 10386:2008: Уход за жи-

вотными и их использование для научных целей». До начала каждого исследования было получено одобрение Комитета по этике обращения с животными и их благополучию (Animal Ethics and Welfare (ССАЕW) компании Clinvet.

Открытый доступ

Эта статья распространяется в соответствии с условиями лицензии Creative Commons Attribution License, версия 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и распространение на любом носителе, при условии указания автора (авторов) оригинальной работы и источника, предоставления ссылки на лицензию бесплатного распространения Creative Commons и, при необходимости, указаний на внесенные изменения. Если не оговорено иное, на данные, приведенные в этой статье, распространяются положения лицензии Creative Commons о добровольном полном отказе от авторских прав и передаче в общественное пользование (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>).

Литература

1. Wilson N, Zarnke RL. Occurrence of the ear canker mite, *Otodectes cynotis* (Hering), on the wolverine, *Gulo gulo* (L.). *J Wildl Dis.* 1985;21:180. View ArticlePubMedGoogle Scholar
2. Van de Heyning J, Thienpont D. Otitis externa in man caused by the mite *Otodectes cynotis*. *Laryngoscope.* 1977;87:1938–41. PubMedGoogle Scholar
3. Beugnet F, Bourdeau P, Chalvet-Monfray K, Cozma V, Farkas R, Guillot J, et al. Parasites of domestic owned cats in Europe: co-infestations and risk factors. *Parasit Vectors.* 2014;7:291. View ArticlePubMedPubMed CentralGoogle Scholar
4. Curtis CF. Current trends in the treatment of *Sarcoptes*, *Cheyletiella* and *Otodectes* mite infestations in dogs and cats. *Vet Dermatol.* 2004;15:108–14. View ArticlePubMedGoogle Scholar
5. Sweatman G. Biology of *Otodectes cynotis*, the ear canker mite of carnivores. *Can J Zool.* 1958;36:849–62. View ArticleGoogle Scholar
6. Sotiraki S, Koutinas A, Leontides L, Adamama-Moraitou K, Himonas C. Factors affecting the frequency of ear canal and face infestations by *Otodectes cynotis* in the cat. *Vet Parasitol.* 2001;96:309–15. View ArticlePubMedGoogle Scholar
7. Wall R, Shearer D, editors. *Veterinary Ectoparasites: Biology, Pathology and Control* 2nd edition. Oxford, London: USA Blackwell Sciences, Iowa State University; 2001; pp. 262. Google Scholar
8. Lefkaditis MA, Koukeri SE, Mihalca AD. Prevalence and intensity of *Otodectes cynotis* in kittens from Thessaloniki area, Greece. *Vet Parasitol.* 2009;163:374–5. View ArticlePubMedGoogle Scholar
9. Six RH, Clemence RG, Thomas CA, Behan S, Boy MG, Watson P, et al. Efficacy and safety of selamectin against *Sarcoptes scabiei* on dogs and *Otodectes cynotis* on dogs and cats presented as veterinary patients. *Vet Parasitol.* 2000;91:291–309. View ArticlePubMedGoogle Scholar
10. Kraft W, Kraiss-Gothe A, Gothe R. *Otodectes cynotis* infestation of dogs and cats: biology of the agent, epidemiology, pathogenesis and diagnosis and case description of generalized mange in dogs. *Tierarztl Prax.* 1988;16:409–15. Google Scholar
11. Mullen G, Oconnor B. Mites (Acari). In: Mullen G, Durden L, editors. *Medical and Veterinary Entomology*. UK: Academic; 2002. p. 449–516. View ArticleGoogle Scholar
12. Scott DW, Horn Jr RT. Zoonotic dermatoses of dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1987;17:117–44. View ArticlePubMedGoogle Scholar
13. Arther RG, Davis WL, Jacobsen JA, Lewis VA, Settje TL. Clinical evaluation of the safety and efficacy of 10% imidacloprid + 2.5% moxidectin topical solution for the treatment of ear mite (*Otodectes cynotis*) infestations in dogs. *Vet Parasitol.* 2007;210:64–8. View ArticleGoogle Scholar
14. European Commission. Community register of veterinary medicinal products, Product information, Annex 1 Summary of product characteristics Bravecto. 2014. Available from: URL: ec.europa.eu/health/documents/community-reg-ister/html/v158.htm. Accessed 1 Jun 2016.
15. Fourie JJ, Liebenberg JE, Horak IG, Taenzler J, Heckerroth AR, Frenais R. Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate) against generalized demodicosis in dogs. *Parasit Vectors.* 2015;8:187. View ArticlePubMedPubMed CentralGoogle Scholar
16. Taenzler J, Liebenberg J, Roepke RK, Frenais R, Heckerroth AR. Efficacy of fluralaner administered either orally or topically for the treatment of naturally acquired *Sarcoptes scabiei* var. *canis* infestation in dogs. *Parasit Vectors.* 2016;9:392. Google Scholar
17. Shanks DJ, McTier TL, Rowan TG, Watson P, Thomas CA, Bowman DD, et al. The efficacy of selamectin in the treatment of naturally acquired aural infestations of *Otodectes cynotis* on dogs and cats. *Vet Parasitol.* 2000;91:283–90. View ArticlePubMedGoogle Scholar
18. Davis WL, Arther RG, Settje TS. Clinical evaluation of the efficacy and safety of topically applied imidacloprid plus moxidectin against ear mites (*Otodectes cynotis*) in client-owned cats. *Parasitol Res.* 2007;101:519–24. View ArticleGoogle Scholar