

Эффективность и безопасность флураланера в сочетании с моксидектином (Бравекто® Плюс) в полевых условиях в отношении клещей и блох: рандомизированное слепое многоцентровое полевое исследование в Европе на принадлежащих частным лицам кошках с естественной инвазией

Общие сведения: препарат для наружного нанесения, содержащий флураланер (280 мг/мл) в сочетании с моксидектином (14 мг/мл) (Бравекто® Плюс), разработан в качестве средства с широким спектром действия против паразитов кошек. Эффективность и безопасность этого препарата в отношении клещей и блох изучалась в рандомизированном контролируемом 12-недельном исследовании у кошек, принадлежащих частным лицам в Германии и Испании.

Методы: соответствующие требованиям домохозяйства, в которых имелась как минимум одна кошка с как минимум двумя блохами и / или двумя клещами, случайным образом были распределены в отношении 2:1 на группы, получающие либо однократное лечение препаратом флураланера и моксидектина на 0-й день, либо трёхкратное лечение препаратом фипронила (Фронтлайн®) с интервалом 4 недели. Ветеринарные специалисты, не осведомлённые о назначенном лечении, определяли количество блох у каждой кошки на 14 ± 2 (2 недели), 28 ± 2 (4 недели), 56 ± 2 (8 недель) и 84 ± 2 день (12 недель) после первого лечения.

Результаты: в общей сложности в исследование включено 707 кошек (257 с клещами) из 332 домохозяйств (236 с блохами). Наиболее часто выявляемыми видами клещей были *Ixodes ricinus* (78 %) и *Rhipicephalus sanguineus complex* (18 %). В течение всего исследования количество клещей и блох было ниже в группе флураланера и моксидектина, чем в группе фипронила, причём эффективность флураланера и моксидектина превышала 97 и 98 % соответственно. Через 12 недель 94,1 и 93,3 % кошек в группе флураланера и моксидектина и 92,2 и 60,3 % кошек в группе фипронила были свободны от клещей и блох соответственно. Флураланер в со-

четании с моксидектином не уступал фипронилу ($P < 0,0001$) при каждой оценке и превосходил фипронил через 2 и 8 недель по доле кошек без клещей ($P < 0,0001$). Флураланер в сочетании с моксидектином превосходил фипронил по доле как домохозяйств, так и кошек без блох ($P < 0,0001$). Оба препарата были безопасны и хорошо переносились.

Выводы: препарат флураланера и моксидектина для наружного нанесения после однократного применения хорошо переносился кошками и демонстрировал высокую эффективность против клещей и блох в течение 12 недель. Флураланер в сочетании с моксидектином не уступал фипронилу по доле животных без эктопаразитов и стабильно превосходил фипронил в борьбе с блохами.

Ключевые слова: Бравекто Плюс, эктопаразиты, кошки, фипронил, блохи, флураланер, изоксазоллин, моксидектин, *Rhipicephalus*, клещи

Nadja Rohdich^{1*}, Eva Zschiesche¹, Oliver Wolf², Wolfgang Loehlein², Thierry Pobel³, Maria Jose Gil³, Rainer K. A. Roepke¹

¹ MSD Animal Health Innovation GmbH, Zur Propstei, Швабенхейм, 55270, Германия

² Loehlein & Wolf Vet Research, Maistrasse 69, 80337, Мюнхен, Германия.

³ TPC Biomed, C/Los Betetas 12-4 D, 42002, Сория, Испания

* Для переписки: nadja.rohdich@msd.de

Данные настоящего клинического исследования являются собственностью и поддерживаются MSD Animal Health.

Поступило в редакцию: 27 июня 2018 г.; принято в печать: 28 октября 2018 г. Опубликовано онлайн 19 ноября 2018 г.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Ключевым элементом ветеринарной профилактики у кошек является лечение и / или профилактика экто- и эндопаразитарных инвазий. Распространённость блошиных инвазий у кошек, как правило, выше, чем клещевых [1]. Однако объём информации по клещевым инвазиям у кошек недостаточен. Среди клещей у кошек чаще всего встречаются представители родов *Ixodes* и *Rhipicephalus* [2, 3], однако общая распространённость клещевых инвазий, вероятно, недооценивается, так как клещей легко не заметить, если место прикрепления находится не на голове кошки, кроме того, кошки могут удалять клещей при уходе за шерстью. Недавнее исследование в Австрии, Бельгии, Франции, Венгрии, Италии, Румынии и Испании подтвердило наличие клещевой и / или блошиной инвазии у 16,7 % из 1519 принадлежащих клиентам кошек [1]. Интересно, что выявлена высокая (11,9 %) распространённость сопутствующих желудочно-кишечных нематодных инвазий (чаще всего вызванных *Toxocara cati*).

Современная эра борьбы с эктопаразитами кошек началась в середине 1990-х гг. с появлением местных препаратов для ежемесячного применения в малом объёме. Первые из таких препаратов, фипронил (эффективный в отношении блох и в некоторой степени действующий на клещей) и имидаклоприд (только против блох), были более удобны по форме выпуска (раствор для наружного нанесения вместо аэрозолей, присыпок и ванн) и безопасней, чем более ранние препараты против блох (например, фосфорорганические соединения) [4]. В начале 2000-х произошло внедрение селамектина — макроциклического лактона, предназначенного для местного нанесения, но обладающего системным действием. Несмотря на недостаточную эффективность против клещей у кошек, местно наносимый селамектин более удобен для владельцев из-за широкого спектра действия: он эффективен не только против блох и ушного клеща (*Otodectes cynotis*), но и против взрослых желудочно-кишечных нематод, в том числе анкилостом, а также служит для профилактики дирофиляриоза [5]. В 2009 г. для использования у кошек зарегистрирован схожий по спектру действия с селамектином комбинированный препарат для наружного нанесения, содержащий имидаклоприд и макроциклический лактон системного действия моксидектин [6, 7]. В недавнее время появился комбинированный препарат для кошек для ежемесячного наружного нанесения, содержащий фипронил и регулятор роста насекомых (S)-метопрен, противопаразитарное средство празиквантел и макроциклический лактон эспиромектин, и эффективный в отношении блох, клещей, желудочно-кишечных нематод, лёгочных нематод и ленточных червей, а также служащий для профилактики дирофиляриоза [8]. В 2017 г. в Европе на рынок был выпущен комбинированный препарат селамектина и вещества класса изоксазолинов — сароланер, облада-

ющий системным действием и предназначенный для наружного нанесения у кошек; он позволил расширить спектр действия селамектина, охватив клещей [9]. Таким образом, удобство препаратов для наружного применения, доступных владельцам кошек, существенно возросло, а спектр действия — расширился.

Тем не менее, несмотря на эти усовершенствования, потенциальный недостаток этих препаратов заключается в необходимости ежемесячного нанесения. Это важно в свете недавнего европейского исследования, в котором показано, что кошки, которых обрабатывают препаратами для ежемесячного применения реже четырёх раз в году, подвержены существенно более высокому риску блошиных инвазий, чем те, кого обрабатывают чаще [1]. Аналогично, для успешной борьбы с эндопаразитами владельцам необходимо следовать врачебным назначениям, в т.ч. проводить лечение как минимум четыре раза в год, согласно предложению Европейского научного совета по паразитам домашних животных [10]. Несмотря на эти рекомендации экспертов, обеспечение строгого выполнения мер по борьбе с внутренними и внешними паразитами владельцами собак и кошек остаётся существенной проблемой ветеринарии [11–14]. Таким образом, потребность в препаратах, способных повысить приверженность владельцев рекомендациям ветеринарных врачей, существует постоянно.

Чтобы удовлетворить эту потребность, был выпущен препарат флулаланера — изоксазолинового соединения длительного действия с высокой инсектицидной и акарицидной активностью, предназначенный для наружного нанесения. Клинические исследования на принадлежащих клиентам собаках и кошках подтвердили безопасность флулаланера и контроль над блошиными и клещевыми инвазиями в полевых условиях до 12 недель [15–19]. Несмотря на отсутствие публикаций о методах, которые позволили бы повысить приверженность владельцев кошек ветеринарным рекомендациям по борьбе с паразитами, в исследовании с участием владельцев собак обнаружено, что стойкая активность флулаланера может привести к более строгому следованию таким рекомендациям [14].

Чтобы обеспечить более широкий спектр действия при малом объёме препарата для наружного нанесения, флулаланер применён в сочетании с моксидектином — хорошо известным безопасным и эффективным макроциклическим лактоном с высокой нематоцидной активностью, профилем безопасности и длительным периодом полувыведения, позволяющим использовать его в составе препаратов пролонгированного действия для собак [20]. Моксидектин более 15 лет используется для лечения кошек в составе препарата для наружного нанесения в дозе 1 мг/кг. Новый раствор для наружного нанесения, содержащий флулаланер (минимальная рекомендованная доза 40 мг/кг) и моксидектин (минимальная рекомендованная доза 2 мг/кг) теперь зарегистрирован для применения у кошек для лечения и профилактики клещевых и блошиных инвазий

в течение 12 недель, для профилактики дирофиляриоза в течение 12 недель и для лечения нематодозов. В европейском полевом исследовании показана эффективность и безопасность этого препарата при лечении естественных инвазий, вызванных желудочно-кишечными паразитами (нематодами, в т.ч. анкилостомами) и капилляриями у принадлежащих клиентам кошек [21]. В настоящем исследовании описывается эффективность и безопасность данного комбинированного препарата в лечении и профилактике естественных клещевых и блошиных инвазий у кошек, принадлежащих частным лицам.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Это многоцентровое рандомизированное слепое исследование с положительным контролем проводилось с марта по октябрь 2015 г. в 33 ветеринарных клиниках, расположенных в Германии и Испании. Исследование проводилось с учётом Руководства по надлежащей клинической практике GL9 VICH (Международное сотрудничество по гармонизации технических требований для регистрации ветеринарных средств), ЕАЛС (Европейское агентство лекарственных средств), 2000, Руководства по статистическим основам ветеринарных клинических исследований (ЕАЛС, 2010), Руководства по испытанию и оценке эффективности противопаразитарных субстанций для лечения и профилактики клещевых и блошиных инвазий у собак и кошек (ЕМЕА/CVMP/EWP/ 005/2000-Rev.2) и Руководства Всемирной ассоциации содействия развитию ветеринарной паразитологии (WAAVP) по оценке эффективности паразитицидов для лечения, профилактики и контроля клещевых и блошиных инвазий у собак и кошек [22–25]. Перед включением животных в исследование и началом лечения владельцы кошек заполнили форму информированного согласия на включение в исследование всех кошек в домохозяйстве.

Животные и домохозяйства

К включению в исследование допускались здоровые кошки не младше 10 недель с массой тела не менее 1,2 кг. Кошки с хроническими заболеваниями могли быть включены на усмотрение исследователя в каждой клинике. Домохозяйства допускались к включению, если в них проживала как минимум одна кошка с как минимум двумя блохами и / или как минимум двумя клещами и исключались, если в них проживала беременная или кормящая кошка, или проживало более пяти кошек, или проживали животные помимо кошек, могущие служить хозяевами для блох или клещей. Все кошки в каждом включённом в исследование домохозяйстве получали одно и то же лечение.

К критериям включения относился запрет на получение кошками эктопаразитицидов в течение предыдущих 7–30 дней, в зависимости от предпо-

лагаемой продолжительности эффекта лечения. Обработка предметов обихода в домохозяйствах от блох не разрешалась в течение 2 месяцев до включения в исследование. Во время исследования использование любых не предусмотренных планом исследования препаратов с инсектицидными свойствами или свойствами регуляторов роста насекомых было запрещено как для домашних животных, так и для территории участвующих домохозяйств. Во время исследования разрешалось вычёсывать и купать животных, за исключением 3 дней до назначенного визита и 3 дней после применения препарата.

В Европейском Союзе руководством по установлению эффективности в отношении клещей и блох требуется провести лечение 50 животных в каждом из двух географических регионов как от блох, так и от клещей; таким образом, в исследование предполагалось включить 150 поражённых клещами кошек (100 кошек в группе флуранелера и моксидектина и 50 — в группе фипронила) [24]. Предполагая, что вероятность выбытия составит 15 %, а на домохозяйство будет приходиться в среднем по 2 поражённых клещами кошки, в исследование планировалось включить 90 домохозяйств со 180 кошками с клещевой инвазией. Аналогичный расчёт для домохозяйств с кошками, поражёнными блохами, привёл к такому же требованию по включению домохозяйств. Предполагалось, что в 50 % включённых в исследование домохозяйств с поражённой клещами кошкой будет хотя бы одна кошка, поражённая блохами; таким образом, общее количество включаемых домохозяйств составляет 225 (исходя из предполагаемого количества в 45 домохозяйств только с клещами, 45 — с клещами и блохами и 135 — только с блохами).

Владельцам было предписано записывать между посещениями все наблюдения, связанные с клещевой или блошиной инвазией, и обеспечить сбор клещей и их доставку в клинику в течение одной недели после наблюдения или немедленно организовать дополнительный визит. Собранные клещи отправлялись в центральную лабораторию в Германии (IDEXX laboratories, Людвигсбург) для определения биологического вида. При наличии очагов поражения, характерных для блошиного дерматита, фиксировался также размер, тип (эритема, папулы, корки, шелушение, алопеция, царапины) и локализация крупнейшего очага. Весь клинический персонал, участвовавший в проведении оценок, не был осведомлён о назначенном лечении.

Рандомизация и лечение

С помощью сгенерированных на компьютере рандомизационных списков домохозяйства случайным образом распределялись по группам, в условиях стратификации на блоки по три в рамках исследовательского центра, в отношении 2 : 1: им назначался либо препарат флуранелера и моксидектина для наружного нанесения, либо имеющийся в продаже препарат фипронила

для наружного нанесения. Все препараты наносились в каждой клинике клиническим персоналом.

Препарат для наружного нанесения, содержащий флуранер (280 мг/мл) в сочетании с моксидектином (14 мг/мл) (Бравекто® Плюс для кошек), поставлялся в пипетках, содержащих 0,4, 0,89 и 1,79 мл для кошек массой 1,2–2,8 кг, > 2,8–6,25 кг и > 6,25–12,5 кг соответственно. Препарат применялся местно один раз, в 0-й день, в дозе 40–94 мг флуранера плюс 2,0–4,65 мг моксидектина / кг массы тела. При нанесении препарата кошка должна была стоять или лежать на груди, держа спину горизонтально. Для лечения кончиком пипетки касались кожи у основания черепа кошки, после чего пипетку осторожно сжимали, нанося всё её содержимое непосредственно на кожу. Возможность стекания препарата минимизировали за счёт ограничения количества, наносимого в одной точке: если было необходимо наносить препарат в двух точках, то первая выбиралась у основания черепа, а вторая — между лопатками.

Фипронил (Фронтлайн® для наружного применения для кошек, 10 % мас./об. раствор, Boehringer Ingelheim, Германия), поставлялся в пипетках по 0,5 мл для кошек массой не менее 1 кг. Препарат применялся местно на ± 2 и 56 ± 2 день, исходя из минимального интервала между применениями, равного 4 неделям, в дозе приблизительно 7,5–15 мг/кг массы тела. Препарат наносился в точки на спине: одна — у основания черепа, вторая, при необходимости, — на 2–3 см дистальнее от неё, согласно инструкциям производителя. Выполнялись все необходимые действия, чтобы нанести препарат непосредственно на кожу и избежать чрезмерного смачивания шерсти в месте нанесения, так как по информации от производителя, это оставляет липкое на вид пятно вплоть до 24 часов после нанесения.

После лечения каждую кошку осматривали, чтобы определить, не произошло ли стекание препарата. За кошками наблюдали в течение 10 минут, чтобы определить наличие раздражения кожи в месте нанесения. Владелец был предписано наблюдать за кошками на наличие нежелательных явлений (т.е. неблагоприятных или непредвиденных явлений) и немедленно сообщать исследователю о таких явлениях.

Оценка

На 0-й день каждая кошка была тщательно осмотрена исследователем, чтобы определить общее состояние здоровья и пригодность для включения в исследование. Во время этого и всех последующих плановых визитов через 14 ± 2 (2 нед.), 28 ± 2 (4 нед.), 56 ± 2 (8 нед.) и 84 ± 2 дня (12 нед.) проводилось физикальное обследование, определялось количество клещей и блох, клещи собирались для классификации, и оценивались симптомы блошиного дерматита. Оценка безопасности была основана на всех наблюдениях нежелательных явлений владельцами или сотрудниками клиник у всех

кошек, включённых в исследование и распределённых в одну из групп (популяция с назначенным лечением — ПНЛ).

Количество клещей и блох определялось квалифицированными сотрудниками клиник методом вычёсывания, описанным в Руководстве WAAVP по оценке эффективности паразитицидов для лечения, профилактики и контроля клещевых и блошиных инвазий у собак и кошек [25]. При необходимости кошки могли вводиться в наркоз непосредственно перед вычёсыванием. Для оценки клещевой инвазии шерсть прочёсывалась против направления роста, чтобы выявить блох и клещей, как прикреплённых, так и свободных. Всех клещей осторожно удаляли пинцетом, подсчитывали и классифицировали как живых или мёртвых. Оценка продолжалась таким образом в течение как минимум 5 минут. После её завершения кошек вычёсывали в направлении спереди (включая всю голову, уши и шею) назад (включая хвост, бока, ноги, грудь, подмышечные впадины, пах, вентральную часть грудной клетки и живот) перекрывающимися движениями в течение как минимум 5 минут частым гребнем (приблизительно 11–13 зубцов/см). Особое внимание уделяли местам потенциального скопления эктопаразитов (в завитках шерсти за ушами и на задних лапах, в подмышечных впадинах и вентральной части живота, у основания хвоста и на спине в непосредственной близости от хвоста). Если клещи и / или блохи выявлялись при вычёсывании, то процедуру продолжали ещё 5 минут, пока клещи и блохи не переставали обнаруживаться; таким образом, общее время оценки составляло не менее 10 минут на кошку. Между визитами владельцам было предписано наблюдать за своими кошками на наличие живых клещей и / или блох и записывать их количество. Всех прикрепившихся клещей, обнаруживаемых между визитами, следовало удалять пинцетом, помещать в предоставленные клиникой пробирки, помеченные кличкой кошки, и доставлять в клинику в течение одной недели для классификации и идентификации. Если хозяин не мог удалить клеща, то кошку следовало доставить в клинику на внеплановый визит.

Статистическая обработка данных

Для определения основного исследуемого параметра учитывались все кошки, получившие лечение и прошедшие обследование согласно протоколу (протокольная популяция — ПП). Основным критерием эффективности было процентное снижение количества клещей и блох для каждого препарата во время каждого визита после начала лечения в сравнении с исходным количеством клещей и блох. Статистической единицей являлось отдельное животное для эффективности в отношении клещей и домохозяйство — для эффективности в отношении блох. Анализ эффективности также проводился для ПНЛ.

Средние для исследуемых групп определялись для каждого визита (до лечения на 0-й день и для последующих визитов на 14 ± 2 , 28 ± 2 , 56 ± 2 и 84 ± 2 день).

Для расчёта использовалось количество живых клещей и блох у кошек, первоначально поражённых клещами, и кошек, проживающих в поражённых блохами домохозяйствах соответственно. Процентное снижение среднего геометрического и арифметического количества рассчитывалось для каждой исследуемой группы и каждого визита при наблюдении по следующей формуле:

$$\text{Снижение (\%)} = (\bar{X}_{\text{до}} - \bar{X}_{\text{после}} / \bar{X}_{\text{до}}) \times 100,$$

где $\bar{X}_{\text{до}}$ соответствует среднему количеству живых клещей или блох на 0-й день, а $\bar{X}_{\text{после}}$ — среднему при каждой оценке после 0-го дня. Чтобы обеспечить возможность расчёта в случае нулевого количества, среднее геометрическое рассчитывалось следующим образом:

$$x_g = \left(\prod_{i=1}^n (x_i + 1) \right)^{\frac{1}{n}} - 1$$

Для компенсации на смещённое распределение средних геометрических, количество клещей и блох перед проведением статистического анализа было логарифмировано: $x'_i = \ln(x_i + 1)$. Количество клещей и блох во время последующих визитов сравнивалось попарно с количеством до лечения с помощью одностороннего двухвыборочного t -критерия. Уровень достоверности (α) был выбран равным $\alpha = 0,025$.

Дополнительный критерий эффективности основывался на доле кошек, свободных от живых клещей, и / или доле домохозяйств, свободных от блох. При каждом визите во время наблюдения после лечения не меньшая или большая эффективность устанавливалась по доле свободных от клещей или блох кошек в группе флураланера и моксидектина в сравнении с долей свободных от клещей или блох кошек в группе фипронила. Критерий не меньшей эффективности для разности рисков использовался при уровне значимости $\alpha = 0,025$ и допустимой разности $\delta = 0,15$ [26]. Рассчитывалось значение P и нижний предел одностороннего 97,5 % доверительного интервала (ДИ). Если нижний предел ДИ превышал 0,15, делалось заключение о не менее высокой эффективности флураланера в сочетании с моксидектином относительно фипронила. Если нижний предел ДИ превышал 0, делалось заключение о более высокой эффективности флураланера в сочетании с моксидектином относительно фипронила.

Таблицы частотности использовались для сравнения распределений по полу, породе, длине шерсти, условиям проживания, количеству кошек в домохозяйстве и наличию поражений кожи, возможно связанных с блошиным дерматитом, в обеих группах. Наличие симптомов блошиного дерматита и облегчение этих симптомов оценивалось описательно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности 332 домохозяйства с как минимум одной кошкой удовлетворяли критериям включения. Целевые показатели для включения поражённых клещами кошек ($n = 50$) и поражённых блохами до-

мохозяйств ($n = 50$) достигнуты как в Германии, так и в Испании. В случае клещей ПП включала 229 кошек (136 в Германии, 93 в Испании), а ПНЛ — 257 кошек (154 в Германии, 103 в Испании). В случае блох ПП включала 208 домохозяйств с как минимум одной поражённой блохами кошкой (88 в Германии, 120 в Испании), а ПНЛ — 236 домохозяйств (103 в Германии, 133 в Испании). ПНЛ составляла 707 кошек, а ПП — 635 кошек. Однородность между исследуемыми группами была показана на момент включения (0-й день) для кошек из всех домохозяйств. Более одной кошки имелось приблизительно в 60 % домохозяйств в каждой группе; 14 и 16 % кошек в группе флураланера с моксидектином и группе фипронила соответственно были описаны как домашние кошки, а 79 и 73 % кошек соответственно были описаны как проводящие время как в доме, так и на улице. Распределение по породам для разных групп было схожим: имелись европейские ($n = 380$), помеси ($n = 28$), персидские ($n = 22$) и сиамские ($n = 14$) кошки, с небольшим количеством кошек породы британская короткошёрстная ($n = 5$), мейн-кун ($n = 4$), бирманская ($n = 3$), рэгдолл ($n = 2$), тонкинская ($n = 1$), турецкая ангорская ($n = 1$), гаванская ($n = 1$) и шартрез ($n = 1$). Для ПНЛ средний возраст составлял 4,9 года в группе флураланера и моксидектина и 4,8 года в группе фипронила. Средняя масса составляла 4,2 и 4,1 кг соответственно. Самцы составляли 57 % особей в группе флураланера и моксидектина и 52 % — в группе фипронила, причём кастрированные коты / стерилизованные кошки составляли 83 % особей в каждой группе.

На момент включения в группу флураланера и моксидектина было распределено 6 кошек с сопутствующими заболеваниями (эпилепсией, гипертиреозом, гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, инфекцией вирусом лейкемии кошек), требующими длительного лечения (фенобарбитал, карбимазол или тиамазол, амлодипин, беназеприл и интерферон-альфа соответственно). Состояние одной кошки в группе фипронила на момент включения было стабилизировано беназеприлом и фуросемидом по поводу застойной сердечной недостаточности, и применение этих препаратов продолжалось во время исследования.

В ходе исследования 72 кошки прекратили участие, перестали являться для наблюдения или были исключены из анализа для одного из визитов: 35 кошек исключено из анализа эффективности из-за нарушений протокола, в основном из-за мытья или ухода за шерстью в течение запретного интервала до или после лечения, либо за нарушения графика плановых визитов; данные 17 кошек из группы флураланера и моксидектина исключены из анализа эффективности (но включены в анализ безопасности) из-за использования неверной пипетки, из-за чего нанесённая доза превысила максимально рекомендованную; 13 кошек прекратили являться для наблюдения; 5 кошек в группе флураланера и моксидектина умерли (два дорожно-транспортных

происшествия, для двух дополнительных сведений получить не удалось (одна — из-за несчастного случая, одна обнаружена мёртвой), а одна была усыплена из-за снижения массы тела, лимфаденопатии и диспноэ (что было объяснено злокачественной лимфомой)). Ни один из случаев смерти не был сочтён связанным с лечением. Одна кошка из группы флураланера и моксидектина была выведена из исследования владельцем, указавшим в качестве причины недостаточную эффективность, а одна кошка из группы фипронила была выведена из исследования с указанием в качестве причины непереносимость препарата.

На момент включения было собрано в общей сложности 873 клеща (ПНЛ): наиболее распространёнными видами были *Ixodes ricinus* ($n = 684$, 78,4 %, 1,57 на кошку) как в Германии, так и в Испании, *Rhipicephalus sanguineus complex* ($n = 154$, 17,6 %, 1,4 на кошку) в основном в Испании (было поражено две кошки в Германии) и *Dermacentor reticulatus* ($n = 2$, 0,2 %, 1 на кошку); также обнаружены *Dermacentor marginatus* ($n = 2$, 0,2 %, 1 на кошку), *Haemaphysalis concinna* ($n = 2$, 0,2 %, 2 клеща на кошку) и клещи рода *Ixodes* ($n = 1$, 0,1 %), а также личинки ($n = 15$, 1,7 %, 1,4 на кошку) и нимфы ($n = 13$, 1,5 %, 1,2 на кошку) клещей рода *Ixodes*.

Среднее снижение количества клещей и блох было достоверно относительно 0-го дня при каждой оценке во время наблюдения (табл. 1, 2; рис. 1, 2). Среднее снижение количества клещей и блох относительно исходного в группе флураланера и моксидектина было больше, чем в группе фипронила, при всех оценках после 0-го дня. Для ПП на 2, 4, 8 и 12 неделях среднее геометрическое снижение количества живых клещей в группе флураланера и моксидектина составляло как минимум 97,2 %, а в группе фипронила — как минимум 92,7 %. Для ПП на 2, 4, 8 и 12 неделях среднее

геометрическое снижение количества блох в группе флураланера и моксидектина составляло как минимум 98,9 % (среднее арифметическое — как минимум 96,6 %), а в группе фипронила — как минимум 86,3 % (среднее арифметическое 74,9 %) и превышало 90 % лишь в одном случае, через 2 недели после лечения (табл. 2, рис. 2).

Для межгрупповых сравнений вторичного критерия эффективности, учитывая, что нижний предел 97,5 % одностороннего ДИ с большим запасом превышал порог не меньшей эффективности в $-0,15$, не меньшая эффективность флураланера с моксидектином в сравнении с фипронилом в отношении клещей и блох была показана ($P < 0,0001$) в ПП и ПНЛ при каждом визите во время наблюдения (табл. 3, 4). При всех оценках после 0-го дня доля кошек, свободных от клещей, была выше в группе флураланера с моксидектином, чем в группе фипронила. Флураланер в сочетании с моксидектином превосходил фипронил через 2 и 4 недели по количеству кошек без клещей ($P < 0,0001$) и через 2, 4, 8 и 12 недель по доле домохозяйств без блох и кошек без блох ($P < 0,0001$). В ПП через 2, 4, 8 и 12 недель как минимум 92,8 и 81,8 % поражённых клещами кошек из группы флураланера с моксидектином и группы фипронила соответственно были свободны от клещей. В ПП через 2, 4, 8 и 12 недель как минимум 93,3 и 60,3 % кошек из группы флураланера с моксидектином и группы фипронила соответственно были свободны от блох.

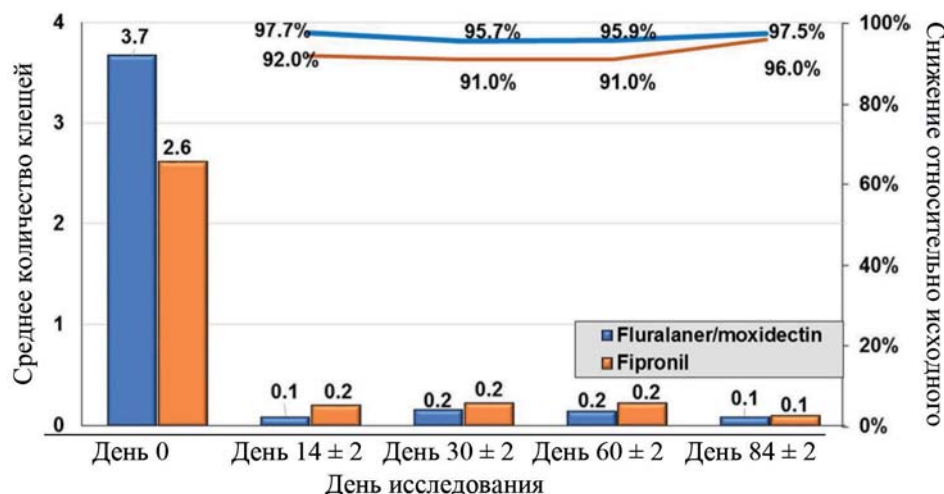
В ПП на момент включения имелось 30 кошек с симптомами блошиного дерматита среди получавших лечение флураланером и моксидектином (7,1 %) и 6 — среди получавших лечение фипронилом (2,8 %). Из этих кошек в группе флураланера и моксидектина состояние улучшилось или констатировано клиническое излечение у 86,7 %, а в группе фипронила —

Таблица 1. Среднее геометрическое (арифметическое) количество живых клещей и его снижение в процентах относительно исходного в каждой группе

Визит	Среднее	Снижение (%)	критерий t (tdf)	Значение P (Pr > t)	Среднее	Снижение (%)	критерий t (tdf)	Значение P (Pr > t)
Протокольная популяция								
	Флураланер + моксидектин (n = 152)				Фипронил (n = 77)			
1	2,59 (3,67)	-			2,17 (2,61)	-		
2	0,05 (0,09)	98,3 (97,7)	t(200,37)= 26,6	<0,0001	0,12 (0,21)	94,4 (92,0)	t(152)= 17,9	<0,0001
3	0,07 (0,16)	97,2 (95,7)	t(228,96)= 24,9	<0,0001	0,11 (0,23)	94,9 (91,0)	t(152)= 17,6	<0,0001
4	0,07 (0,15)	97,3 (95,9)	t(228,17)= 25,0	<0,0001	0,16 (0,23)	92,7 (91,0)	t(144,27)= 17,5	<0,0001
5	0,05 (0,09)	97,9 (97,5)	t(199,31)= 26,5	<0,0001	0,07 (0,10)	97,0 (96,0)	t(119,53)= 21,0	<0,0001
Популяция с назначенным лечением								
	Флураланер + моксидектин (n = 171)				Фипронил (n = 86)			
1	2,54 (3,61)	-			2,22 (2,70)	-		
2	0,04 (0,08)	98,4 (97,9)	t(219,73)= 28,1	<0,0001	0,17 (0,34)	92,2 (87,6)	t(170)= 16,0	<0,0001
3	0,08 (0,15)	96,9 (95,6)	t(255,62)= 25,9	<0,0001	0,15 (0,35)	93,2 (87,0)	t(169)= 16,1	<0,0001
4	0,07 (0,14)	97,3 (96,0)	t(252,87)= 26,2	<0,0001	0,15 (0,22)	93,4 (92,0)	t(156,24)= 18,6	<0,0001
5	0,06 (0,10)	97,6 (97,1)	t(230,92)= 27,2	<0,0001	0,07 (0,11)	96,9 (96,0)	t(132,43)= 21,6	<0,0001

Таблица 2. Среднее геометрическое (арифметическое) количество блох в домохозяйствах и его снижение в процентах относительно исходного

Визит	Среднее	Снижение (%)	критерий t (tdf)	Значение P (Pr > t)	Среднее	Снижение (%)	критерий t (tdf)	Значение P (Pr > t)
Протокольная популяция								
	Флураланер + моксидектин (n = 135)				Фипронил (n = 73)			
1	6,89 (14,93)	-			6,38 (9,23)	-		
2	0,06 (0,51)	99,1 (96,6)	t(186,21)= 249	<0,0001	0,50 (1,34)	92,1 (85,5)	t(144)= 13,0	<0,0001
3	0,06 (0,10)	99,1 (99,3)	t(154,39)= 26,4	<0,0001	0,71 (2,44)	88,8 (73,6)	t(131,94)= 10,7	<0,0001
4	0,04 (0,06)	99,5 (99,6)	t(145)= 27,2	<0,0001	0,66 (1,60)	89,7 (82,6)	t(144)= 12,0	<0,0001
5	0,08* (0,18)	98,9 (98,8)	t(168,67)= 25,6	<0,0001	0,87 (2,32)	86,3 (74,9)	t(134,98)= 10,3	<0,0001
Популяция с назначенным лечением								
	Флураланер + моксидектин (n = 152)				Фипронил (n = 84)			
1	6,82 (14,26)	-			6,44 (10,0)	-		
2	0,08 (0,50)	98,9 (96,5)	t(214,76)= 26,6	<0,0001	0,52 (1,46)	91,9 (85,4)	t(166)= 13,4	<0,0001
3	0,06 (0,11)	99,1 (99,3)	t(174,87)= 28,4	<0,0001	0,71 (2,49)	88,9 (75,1)	t(156,73)= 11,2	<0,0001
4	0,03 (0,05)	99,5 (99,6)	t(1628,1)= 29,4	<0,0001	0,61 (1,48)	90,5 (85,2)	t(164)= 13,0	<0,0001
5	0,07 (0,16)	99,0 (98,9)	t(189,22)= 27,7	<0,0001	0,81 (2,15)	87,4 (78,5)	t(163)= 11,2	<0,0001

**Рис. 1. Среднее арифметическое количества клещей и снижение относительно исходного в процентах при каждом последующем посещении для кошек, получавших флураланер в сочетании с моксидектином или фипронил (столбцами показано среднее арифметическое количество клещей, линиями — снижение относительно исходного в процентах)**

у 66,7 %. Клиническое излечение зафиксировано у 53,3 % кошек, получавших флураланер и моксидектин, и 33,3 % получавших фипронил.

Серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением, не было ни в одной из групп. Сообщения о нежелательных явлениях в группе флураланера и моксидектина включали одно сообщение о зуде в месте нанесения в 0-й день, ещё у одной кошки проявлялось диспноэ и было подозрение на лизание места нанесения на следующий день после применения препарата; сообщалось о небольших участках выпадения шерсти у одной кошки на 4-й день и лёгкой алопеции ещё у 8 кошек, у каждой по одному разу, с 13 по 15 день.

В группе фипронила алопеция в месте нанесения была обнаружена у двух кошек на 28 день, у третьей в месте нанесения на 35 день обнаружена корка. На 0-й день усиленное слюноотделение и вялость у одной кошки

из группы флураланера и моксидектина сочтены возможно связанными с лечением. В группе фипронила усиленное слюноотделение и тремор, наблюдавшиеся у одной кошки на 0-й день, сочтены исследователем вероятно связанными с лечением, как и зуд, дополнительно не уточнённый, наблюдавшийся у одной кошки на 29-й день и у двух кошек — на 85-й день. В обеих группах в разное время во время исследования выявлены отдельные проявления лёгких, обычно кратковременных желудочно-кишечных симптомов, связь которых с лечением сочтена маловероятной.

Обсуждение результатов

Насколько нам известно, это первое опубликованное полевое исследование, в котором показана безопасность и эффективность флураланера против клещей у кошек на протяжении 12 недель в условиях

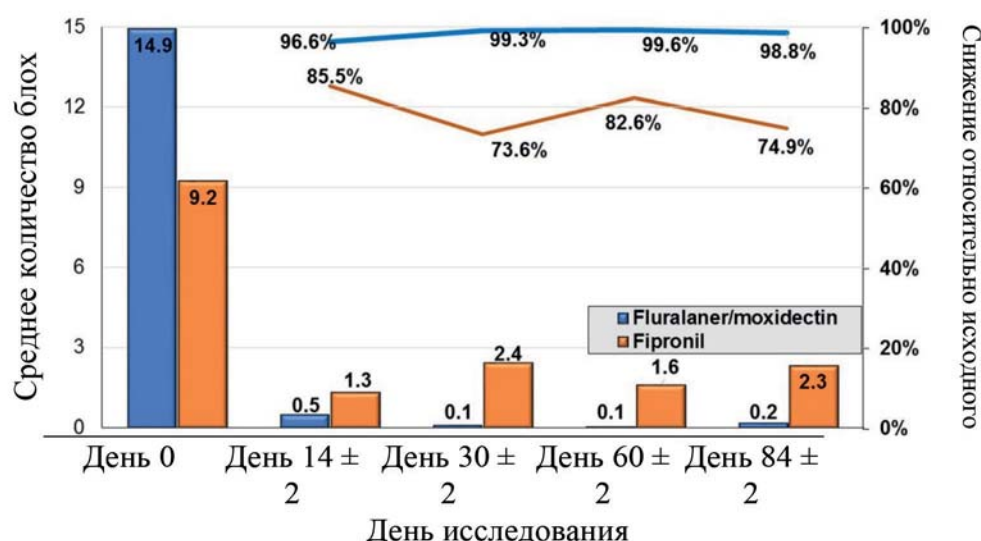


Рис. 2. Среднее арифметическое количества блох и снижение относительно исходного в процентах при каждом последующем посещении для кошек, получавших флуранер в сочетании с моксидектином или фипронил (столбцами показано среднее арифметическое количество блох, линиями — снижение относительно исходного в процентах)

Таблица 3. Доля кошек, поражённых клещами на 0-й день, у которых при последующих визитах не обнаружено клещей

Группа животных	Кошки без клещей (%)			
	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Протокольная популяция				
Флуранер + моксидектин	96,1	92,8	93,4	94,1
Фипронил	88,3	89,6	81,8	92,2
Нижний предел 97,5 % одностороннего доверительного интервала (а)	0,0008	-0,0456	0,0294	-0,0534
Значение Р для не меньшей эффективности (b)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Популяция с назначенным лечением				
Флуранер + моксидектин	96,5	91,8	93,4	93,3
Фипронил	86,1	88,2	83,1	91,6
Нижний предел 97,5 % одностороннего доверительного интервала (а)	0,0293	-0,0403	0,0215	-0,0530
Значение Р для не меньшей эффективности (b)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

(а) Нижний предел 97,5 % одностороннего доверительного интервала был существенно выше предела не меньшей эффективности, равного -0,15. Если нижний предел доверительного интервала превышал 0, делался вывод о большей эффективности.

(b) метод Фаррингтона–Маннинга

полевого применения и первое европейское полевое исследование, в котором подтверждена безопасность и эффективность флуранера против блох у кошек на протяжении 12 недель. Новый препарат флуранера и моксидектина для наружного нанесения для кошек (Бравекто® Плюс), применявшийся местно с промежутком 12 недель, был безопасен и высокоэффективен против естественных клещевых и блошиных инвазий у кошек. Флуранер в сочетании с моксидектином не уступал фипронилю по эффективности ($P < 0,0001$) во все моменты времени и превосходил фипронил через

2 недели и 2 месяца после лечения по доле кошек без клещей ($P < 0,0001$) и во все моменты времени по доле домохозяйств без блох и кошек без блох ($P < 0,0001$).

Количество клещей у кошек, получавших лечение флуранером и моксидектином, было снижено как минимум на 97,2 % во все моменты времени после однократного применения.

Эффективность в отношении клещей у кошек согласуется с эффективностью, продемонстрированной в европейском полевом исследовании (в Германии, Франции и Испании) флуранера у собак, в котором

количество клещей было снижено как минимум на 99 % через 2, 4, 8 и 12 недель после однократного применения [15]. Кроме того, результаты настоящего исследования выигрывают в сравнении с результатами двух отдельных публикаций об изоксазолинах в европейских 12-недельных полевых исследованиях, проведённых на поражённых клещами кошках, принадлежащих клиентам. В одном исследовании эффективность в отношении клещей трёх последовательных применений местного препарата сароланера и селамектина (изоксазолина и макроциклического лактона соответственно) с интервалом в один месяц превышала 92,6 %, а то время как эффективность фипронила, применяемого по той же схеме, составляла 74,6–93,4 % [27]. Комбинация сароланера и селамектина не уступала фипронилу во все моменты времени и превосходила его на 30 и 60 день. В другом исследовании эффективность лотиланера против клещей при пероральном применении составляла 98,3–100 %, а фипронила — 89,6–99,6 % [28]. Лотиланер превосходил фипронил на 14–70 день и не уступал ему в остальные дни, когда проводилась оценка. Таким образом, совокупность результатов показывает, что фипронил в целом сохраняет эффективность против клещей, однако может уступать изоксазолинам, с которыми он сравнивается в исследованиях.

Результаты настоящего исследования в поражённых блохами домохозяйствах, показавшие снижение среднего геометрического количества блох на 98,9–99,5 % относительно исходного, подтверждают немедленное и стойкое снижение бремени блох в течение 12 недель после однократного применения флураланера в сочетании с моксидектином для обработки кошек. Полученные результаты дополнительно подтверждают эффективность флураланера против *Ctenocephalides felis* — доминирующего вида блох в Европе [29].

Эти результаты подкрепляют результаты полевого исследования в США, в котором отмечено снижение количества блох у получивших лечение кошек на 98,6–99,1 % в течение 12 недель после однократного применения флураланера [16]. В других исследованиях, в которых у кошек применялись более короткодействующие препараты для наружного нанесения или приёма внутрь, для обеспечения эффективности в течение 12 недель требовалось три применения с интервалом в один месяц, в то время как флураланер (с моксидектином или без него) обеспечивал такую продолжительность действия после однократного применения. Результаты настоящего исследования выигрывают в сравнении с результатами двух европейских полевых исследований (не меньшей эффективности) у кошек, в одном из которых исследовалась успешность борьбы с блохами с помощью трёх применений комбинации сароланера и селамектина с интервалом в один месяц в сравнении с тремя применениями местного препарата имидаклоприда и моксидектина, а в другом — однократный приём лотиланера внутрь сравнивался с однократным нанесением фипронила / (S)-метопрена. В первом из этих исследований трёхкратное применение сароланера–селамектина привело к снижению среднего количества блох относительно исходного на 97,3, 98,8 и 94,4 % на 30, 60 и 90 день соответственно; в группе имидаклоприда / моксидектина снижение составило 83,6, 87,7 и 96,3 % [27]. Во втором из исследований среднее снижение количества блох составило 97,2 и 98,1 % через 2 и 4 недели после лечения лотиланером соответственно, а для фипронила / (S)-метопрена соответствующая эффективность равнялась лишь 48,3 и 46,4 % соответственно [30].

Низкая эффективность фипронила в этом исследовании соответствует результатам нашей работы, в которой снижение количества блох в домохозяйствах

Таблица 4. Доля домохозяйств, в которых при последующих визитах не обнаружено блох, среди тех, в которых как минимум у одной кошки первоначально было как минимум 2 блохи

Группа животных	Домохозяйства без блох (%)			
	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Протокольная популяция				
Флураланер + моксидектин	95,6	94,1	95,6	93,3
Фипронил	76,7	69,9	68,5	60,3
Нижний предел 97,5 % одностороннего доверительного интервала (a)	0,0929	0,1388	0,1673	0,2190
Значение Р для не меньшей эффективности (b)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Популяция с назначенным лечением				
Флураланер + моксидектин	94,7	93,4	96,0	93,9
Фипронил	75,0	70,2	69,5	61,7
Нижний предел 97,5 % одностороннего доверительного интервала (a)	0,1046	0,1337	0,1682	0,2169
Значение Р для не меньшей эффективности (b)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

(a) Нижний предел 97,5 % одностороннего доверительного интервала был существенно выше предела не меньшей эффективности, равного –0,15. Если нижний предел доверительного интервала превышал –0,15, делался вывод о не меньшей эффективности. Если нижний предел доверительного интервала превышал 0, делался вывод о большей эффективности.

(b) метод Фаррингтона–Маннинга

в группе фипронила составляло менее 90 % во всех случаях, кроме одного (через 2 недели после первого лечения), а доля домохозяйств без блох была низкой (60,3 %) несмотря на то, что препарат наносился в ветеринарной клинике с интервалом 4 недели. Меры борьбы с блохами у собак и кошек часто оказываются неэффективными, что часто объясняют их нерациональным осуществлением [30]. Однако в настоящем исследовании фипронил применялся каждые четыре недели ветеринарной группой. Кроме того, различные разновидности блох существенно различаются по чувствительности к инсектицидам [31, 31], что может привести к появлению блошиных инвазий, которые сложно побороть определёнными препаратами в полевых условиях. Из результатов нашего исследования и других исследований в Европе и США ясно, что фипронил, который в более ранних работах был эффективен в полевых условиях, часто плохо действует против блох в контролируемых условиях полевых исследований [16, 17, 30, 33–38].

В то время как блохи давно признаны важными паразитами кошек в Европе, клещевым инвазиям у кошек уделялось гораздо меньше внимания. Обнаружение нами столь большого количества поражённых клещами кошек, аналогично результатам работы 2017 г. Geurden et al. [27], указывает, что кошки подвержены существенному риску клещевой инвазии, а, следовательно, сопряжённому риску трансмиссивных инфекций. Эти свежие результаты показывают, что риску клещевых инвазий у кошек и способности таких инвазий приводить к трансмиссивным заболеваниям следует уделять больше внимания.

В настоящем исследовании в Германии и Испании наиболее распространённым клещом до лечения был собачий клещ (*I. ricinus*, 78,4 %), а также другие клещи рода *Ixodes* (0,1 %), в т.ч. нимфы (1,5 %) и личинки (1,7 %), а также коричневый собачий клещ (*R. sanguineus complex*, 17,6%). Ещё один клещ рода *Ixodes*, встречающийся у кошек, иногда в качестве основного, — *I. hexagonus*, обнаруженный в Бельгии, Франции, Германии и Италии [2, 39, 40]. Как собачий клещ, так и коричневый собачий клещ относились к наиболее распространённым видам в исследовании сароланера в сочетании с селамектином, хотя *R. sanguineus* в этой работе был обнаружен у кошек только во Франции, но не в Германии и Венгрии. В том же исследовании небольшое количество лугового клеща (*D. reticulatus*) обнаружено у кошек в Германии и Венгрии; тот же клещ обнаружен в Испании в настоящем исследовании вместе с небольшим количеством пастбищного клеща (*D. marginatus*). В настоящем исследовании у кошек в Испании в небольших количествах также обнаружен *H. concinna* — распространённый паразит грызунов. Этот евразийский твёрдый клещ ранее в небольшом количестве обнаруживался у собак в Венгрии [39, 40], однако у кошек, по-видимому, раньше не наблюдался. Эти результаты подчёркивают, что кошкам благодаря их поведению могут встречаться охотящиеся клещи — таким образом, у них можно обнаружить большое разнообразие клещей.

Как кратковременная, так и долговременная эффективность эктопаразитицидов особенно важна в полевых условиях, в которых кошки не просто контактируют с клещами и блохами в окружающей среде, но и сталкиваются с риском передачи возбудителей трансмиссивных болезней. Обладающий длительным действием препарат флураланера и моксидектина для наружного нанесения, испытанный в настоящем исследовании, в полевых условиях подтвердил свою 12-недельную активность после однократного местного нанесения. Это поможет обеспечить безопасный и эффективный длительный контроль над эктопаразитами кошек в той форме, которая снижает потенциальные перерывы в защите и удобна для владельцев кошек.

Выводы

Раствор флураланера и моксидектина для наружного нанесения для кошек проявлял высокую эффективность в течение 12 недель против клещей (*I. ricinus*, клещей рода *Ixodes* (в т.ч. нимф и личинок), *R. sanguineus complex*, *D. reticulatus*, *D. marginatus*, *H. concinna*) и блох (рода *Ctenocephalides*) у кошек с естественной инвазией. Он был безопасен, доля животных без паразитов в группе флураланера-моксидектина была выше, а препарат всегда достоверно не уступал зарегистрированному препарату фипронила для наружного нанесения для кошек.

Выражение благодарности

Авторы хотели бы поблагодарить ветеринарных врачей и их клиентов за участие в исследовании. Мы также благодарим Bill Ryan из Ryan Mitchell Associates LLC и Linda Horspool за руководство и поддержку в подготовке рукописи.

Финансирование

Данное исследование было профинансировано MSD Animal Health.

Вклад авторов

NR, EZ и RKAR составили план и протокол исследования. Исследование проведено NR, OW, WL, TP и MJG. EZ проводил статистические расчёты. Все авторы редактировали, прочитали и утвердили итоговый вариант рукописи.

Утверждение комитета по этике и согласие на участие

Данное исследование проведено в соответствии с местными и национальными нормативами. Все владельцы кошек (или их представители) были должны подписать форму информированного согласия до включения каких-либо кошек в исследование.

Конфликт интересов

NR, EZ и RKAR являются сотрудниками MSD Animal Health. OW, WL, TP и MJG заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- 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.
- Claerebout E, Losson B, Cochez C, Casaert S, Dalemans AC, De Cat A, et al. Ticks and associated pathogens collected from dogs and cats in Belgium. *Parasit Vectors*. 2013;6:183.
- Savary De Beauregard B. Contribution à l'étude épidémiologique des maladies vectorielles bactériennes observées chez le chat dans le sud de la France. *Veterinary Thesis*. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse; 2003.
- Taylor MA. Recent developments in ectoparasitocides. *Vet J*. 2001;16:253–68.
- Bishop BF, Bruce CI, Evans NA, Goudie AC, Gratton KAF, Gibson SP, et al. Selamectin: a novel broad-spectrum endectocide for dogs and cats. *Vet Parasitol*. 2000;91:163–76.
- Arther RG, Charles S, Ciszewski DK, Davis WL, Settje TS. Imidacloprid/moxidectin topical solution for the prevention of heartworm disease and the treatment and control of flea and intestinal nematodes of cats. *Vet Parasitol*. 2005;133:219–25.
- Venco L, Mortarino M, Carro C, Genchi M, Pampurini F, Genchi C. Field efficacy and safety of a combination of moxidectin and imidacloprid for the prevention of feline heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection. *Vet Parasitol*. 2008;154:67–70.
- European Medicines Agency. Summary of product characteristics. Broadline. 2017. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/broadline-epar-product-information_en.pdf. Accessed 1 Oct 2018.
- Otranto D, Little S. Tradition and innovation: selamectin plus sarolaner. A new tool to control endo- and ectoparasites of cats - a European perspective. *Vet Parasitol*. 2017;238(Suppl. 1):S1–2.
- European Scientific Counsel Companion Animal Parasites (ESCCAP). ESCCAP Guideline 1: Worm control in dogs and cats. 3rd edition. 2017. <https://www.escap.org/>. Accessed 30 Mar 2018.
- Cummings J, Vickers L, Marbaugh J. Evaluation of veterinary dispensing records to measure clinic compliance with recommended heartworm prevention programs. In: Soll MD, Knight DH, editors. *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*. Batavia, IL: American Heartworm Society; 1995. p. 183–6.
- Gates MC, Nolan TJ. Factors influencing heartworm, flea, and tick preventative use in patients presenting to a veterinary teaching hospital. *Prev Vet Med*. 2010;93:193–200.
- Atkins CE, Murray MJ, Olavessen LJ, Burton KW, Marshall JW, Brooks CC. Heartworm 'lack of effectiveness' claims in the Mississippi delta: computerized analysis of owner compliance - 2004–2011. *Vet Parasitol*. 2014;206:106–13.
- Lavan RP, Tunceli K, Zhang D, Normile D, Armstrong R. Assessment of dog owner adherence to veterinarians' flea and tick prevention recommendations in the United States using a cross-sectional survey. *Parasit Vectors*. 2017;10:284.
- Rohdich N, Roepke RK, Zschesche 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.
- Meadows C, Guerino F, Sun F. A randomized, blinded, controlled USA field study to assess the use of fluralaner topical solution in controlling feline flea infestations. *Parasit Vectors*. 2017;10:37.
- Meadows C, Guerino F, Sun F. A randomized, blinded, controlled USA field study to assess the use of fluralaner topical solution in controlling canine flea infestations. *Parasit Vectors*. 2017;10:36.
- Dryden MW, Canfield MS, Kalosy K, Smith A, Crevoiserat L, McGrady JC, et al. Evaluation of fluralaner and afoxolaner treatments to control flea populations, reduce pruritus and minimize dermatologic lesions in naturally infested dogs in private residences in west central Florida USA. *Parasit Vectors*. 2016;9:365.
- Crosaz O, Chapelle E, Cochet-Favre N, Ka D, Hubinois C, Guillot J. Open field study on the efficacy of oral fluralaner for long-term control of flea allergy dermatitis in client-owned dogs in Ile-de-France region. *Parasit Vectors*. 2016;9:174.
- Prichard R, Ménez C, Lespine A. Moxidectin and the avermectins: consanguinity but not identity. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2012;2:134–53.
- Rohdich N, Zschesche E, Wolf O, Loehlein W, Kirkova Z, Iliev P, et al. A randomized, blinded, controlled, multicentered field study assessing the treatment of nematode infections in cats with fluralaner plus moxidectin spot-on solution (Bravecto® Plus). *Parasit Vectors*. 2018 (In Press).
- EMA. Guideline on good clinical practices. VICH Topic GL9. GCP. 2000. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004343.pdf. Accessed 17 May 2018.
- EMA. Guideline on statistical principles for veterinary clinical trials. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004329.pdf. Accessed 4 Apr 2018.
- EMA. Guideline for the testing and evaluation of the efficacy of antiparasitic substances for the treatment and prevention of tick and flea infestation in dogs and cats (EMA/CVMP/EWP/005/2000-Rev.2). http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500004596. Accessed 01 Oct 2018.
- Marchiondo AA, Holdsworth PA, Fourie LJ, Rugg D, Hellmann K, Snyder DE, et al. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W. A.A.V.P.) second edition: Guidelines for evaluating the efficacy of parasiticides for the treatment, prevention and control of flea and tick infestations on dogs and cats. *Vet Parasitol*. 2013;194:84–97.
- Farrington CP, Manning G. Test statistics and sample size formulae for comparative binomial trials with null hypothesis of non-zero risk difference or non-unity relative risk. *Stat Med*. 1990;9:1447–54.
- Geurden T, Becskei C, Farkas R, Lin D, Rugg D. Efficacy and safety of a new spot-on formulation of selamectin plus sarolaner in the treatment of naturally occurring flea and tick infestations in cats presented as veterinary patients in Europe. *Vet Parasitol*. 2017;238(Suppl. 1):S12–7.
- Cavalleri D, Murphy M, Seewald W, Drake J, Nanchen S. A randomized, controlled study to assess the efficacy and safety of lotilaner (Credelio™) in controlling ticks in client-owned cats in Europe. *Parasit Vectors*. 2018;11:411.
- Gálvez R, Musella V, Descalzo MA, Montoya A, Checa R, Marino V, et al. Modelling the current distribution and predicted spread of the flea species *Ctenocephalides felis* infesting outdoor dogs in Spain. *Parasit Vectors*. 2017;10:428.
- Cavalleri D, Murphy M, Seewald W, Drake J, Nanchen S. A randomized, controlled study to assess the efficacy and safety of lotilaner (Credelio™) in controlling fleas in client-owned cats in Europe. *Parasit Vectors*. 2018;11:410.
- Dryden MW, Rust MK. The cat flea: biology, ecology and control. *Vet Parasitol*. 1994;52:1–19.
- Bossard RL, Hinkle NC, Rust MK. Review of insecticide resistance in cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae). *J Med Entomol*. 1998;35:415–22.
- Dryden MW, Ryan WG, Bell M, Rumschlag AJ, Young LM, Snyder DE. Assessment of owner-administered monthly treatments with oral spinosad or topical spot-on fipronil/(S)-methoprene in controlling fleas and associated pruritus in dogs. *Vet Parasitol*. 2013;191:340–6.
- Dryden MW, Payne PA, Smith V, Chwala M, Jones E, Davenport J, et al. Evaluation of indoxacarb and fipronil (s)-methoprene topical spot-on formulations to control flea populations in naturally infested dogs and cats in private residences in Tampa FL, USA. *Parasit Vectors*. 2013;6:366.
- Cavalleri D, Murphy M, Seewald W, Drake J, Nanchen S. A randomised, blinded, controlled field study to assess the efficacy and safety of lotilaner tablets (Credelio™) in controlling fleas in client-owned dogs in European countries. *Parasit Vectors*. 2017;10:526.
- Beugnet F, Franc M. Results of a European multicentric field efficacy study of fipronil-(S) methoprene combination on flea infestation of dogs and cats during 2009 summer. *Parasite*. 2010;17:337–42.
- Dryden MW, Denenberg TM, Bunch S. Control of fleas on naturally infested dogs and cats and in private residences with topical spot applications of fipronil or imidacloprid. *Vet Parasitol*. 2000;93:69–75.
- Dryden MW, Payne PA, Vicki S, Riggs B, Davenport J, Kobuszewski D. Efficacy of dinotefuran-pyriproxyfen, dinotefuran-pyriproxyfen-permethrin and fipronil-(S)-methoprene topical spot-on formulations to control flea populations in naturally infested pets and private residences in Tampa, FL. *Vet Parasitol*. 2011;182:281–6.
- Földvári G, Farkas R. Ixodid tick species attaching to dogs in Hungary. *Vet Parasitol*. 2005;129:125–31.
- Cavalleri D, Murphy M, Seewald W, Drake J, Nanchen S. A randomized, controlled study to assess the efficacy and safety of lotilaner (Credelio™) in controlling ticks in client-owned dogs in Europe. *Parasit Vectors*. 2017;10:531.