

Диагностика и лечение демодекоза у собак и кошек

Согласованные клинические рекомендации

Всемирной Ассоциации ветеринарной дерматологии

Ralf S. Mueller*, Wayne Rosenkrantz†, Emmanuel Bensignor‡, Joanna Karas-Tecza§, Tara Paterson и Michael A. Shipstone**

*Центр клинической ветеринарии, Университет Людвиг-Максимилиана, Мюнхен, Veterinaerstraße 13, 80539 Мюнхен, Германия

†Дерматологическая ветеринарная клиника, 2965 Edinger Ave, Тастин, Калифорния 92780, США

‡Специализированная дерматологическая служба, 75003 Париж, 35510 Cesson-Sevigne, и 44000 Нант, Франция

§Дерматологическая служба Dermawet для собак и кошек, Odyhca 37 lok. 1/2, 02-606 Варшава, Польша

¶Кафедра терапии и хирургии мелких животных, ветеринарная школа, Университет Сент-Джордж, а/я #7, Сент-Джордж, Гренада, Вест-Индия

**Дерматология для животных, 263 Appleby Road, Stafford Heights, Брисбен, Квинсленд 4053, Австралия

Для переписки: Ralf S. Mueller, Centre for Clinical Veterinary Medicine, LMU Munich, Veterinaerstraße 13, 80539 Munich, Germany.

Эл. почта: R. Mueller@lmu.de

Предпосылки. Демодекоз — распространенное заболевание мелких животных, встречающееся в ветеринарной практике во всем мире, с различными возможностями диагностики и лечения.

Цели. Дать согласованные рекомендации по диагностике, профилактике и лечению демодекоза у собак и кошек.

Методы и материалы. Авторы работали в составе экспертной группы по разработке рекомендаций (ЭГРР) и изучали литературу, доступную до декабря 2018 г. ЭГРР подготовила подробный обзор литературы и дала рекомендации по избранным темам. Черновой вариант документа был представлен на Североамериканском форуме по ветеринарной дерматологии в Мауи, Гавайские острова, США (май 2018 г.), на Европейском конгрессе по ветеринарной дерматологии в Дубровнике, Хорватия (сентябрь 2018 г.) и организациям-членам Всемирной Ассоциации ветеринарной дерматологии предоставили доступ к документу через Интернет на 3 месяца. При этом приветствовались комментарии, и ответы были включены в окончательный документ.

Выводы. По-видимому, у молодых собак с генерализованным демодекозом в патогенезе играют роль генетические и иммунологические факторы, поэтому таких собак не следует использовать для разведения. Пожилых собак и кошек следует обследовать на наличие основных иммуносупрессивных состояний, способствующих демодекозу. Глубокие соскобы кожи — «золотой стандарт» диагностики демодекоза, однако при определенных обстоятельствах также информативны такие методы, как трихограмма и скотч-тест с выдавливанием. Амитраз, макроциклические лактоны и, позднее, изоксазолины показали свою эффективность для лечения демодекоза собак. При выборе лечения следует руководствоваться местным законодательством, регулирующим обращение лекарств, доступностью лекарств и параметрами в каждом конкретном случае. Наиболее веские доказательства эффективности лечения демодекоза кошек получены для ванн с раствором сернистой извести и амитраза.

Принято: 12 мая 2019 г.

Источники финансирования: WAVD оплатила поездку Ральфа Мюллера на Североамериканский форум ветеринарной дерматологии в 2018 г в Мауи, Гавайи, США, для представления предварительной рукописи с целью первых отзывов, в остальном финансирование было самостоятельным.

Конфликт интересов: Ральф Мюллер является консультантом, лектором или получал финансовую поддержку за исследования от компаний Bayer Animal Health (производитель Advocate), Elanco Animal Health (производитель Interceptor и Credelio), Merial (производитель Ivomec и Nexgard), MSD (производитель Bravecto), Novartis (производитель Interceptor) и Zoetis (производитель Mitaban, Simparica и Stronghold/ Revolution).

Уэйн Розенкранц является консультантом, лектором или получал финансовую поддержку за исследования от компаний Merial (производитель Ivomec и Nexgard), Merck Animal Health (производитель Bravecto), Elanco Animal Health (производитель Interceptor и Lotilaner) и Zoetis (производитель Mitaban, Simparica и Stronghold/ Revolution).

Эммануэль Бенсигнор является консультантом, лектором или получал финансовую поддержку за исследования от компаний Merial (производитель Ivomec и Nexgard), Merck Animal Health (производитель

Bravecto), Elanco Animal Health (производитель Interceptor и Credelio) и Zoetis (производитель Mitaban, Simparica и Stronghold).

Джоанна Карас-Тетча читала лекции для Bayer Animal Health (производитель Advocate), MSD (производитель Bravecto), Zoetis (производитель Mitaban, Simparica и Stronghold/Revolution).

Тара Паттерсон получала финансовую поддержку за исследования от компании Bayer Animal Health (производитель Advocate).

Майкл Шунстон является консультантом, лектором или получал финансовую поддержку за исследования от компаний Merck Animal Health (производитель Bravecto), Elanco Animal Health (производитель Interceptor и Credelio) и Zoetis (производитель Mitaban, Simparica и Stronghold).

Краткое описание заявлений

Диагностика и лечение демодекоза у собак и кошек

1. У молодых собак с генерализованным демодекозом важную роль в патогенезе, вероятнее всего, играют временные изменения иммунной системы. У собак старшего возраста заболевание может быть связано с заболеванием или лечением, приводящим к ослаблению иммунитета. Также возможна роль других пока неизвестных факторов. У кошек демодекоз обычно сопутствует другим заболеваниям, за исключением контактиозного *Demodex gatoi*, который может поражать кошек, в остальном здоровых.
2. У молодых собак демодекоз имеет генетические основы, вероятнее всего, роль играют несколько генов.
3. У собак встречаются два вида *Demodex*, более короткий *D. canis* и более длинный *D. injai*. У кошек короткий *D. gatoi* характеризуется более региональным распространением и вызывает другие клинические признаки, чем классический *D. cati*.
4. Демодекоз у собак характеризуется алопецией и комедонами, фолликулярными слепками, папулами и пустулами. При более тяжелом поражении могут появиться струп с вторичной бактериальной инфекцией и развиться системные симптомы. У собак с демодекозом, обусловленным *D. canis*, также возможен зуд, особенно при наличии вторичной инфекции. *Demodex injai* чаще встречается у терьеров и дополнительно вызывает чрезмерную сальность шерсти. У кошек *D. cati* вызывает сходные клинические симптомы, тогда как инвазия контактиозным *D. gatoi* часто сопровождается зудом в области туловища.
5. Идентифицировать клещей *Demodex* можно такими методами, как глубокие соскобы кожи (в настоящее время предпочтительный метод диагностики), трихограмма, взятие материала при помощи клейкой ленты и исследование экссудата. Обнаружение более одного клеща любым методом указывает на клинически значимый демодекоз.
6. Собак с генерализованным демодекозом и их родителей не следует использовать для разведения.
7. Лечение генерализованного демодекоза необходимо отслеживать по клиническим признакам и микроскопически каждый месяц до двух отрицательных соскобов кожи подряд. Чтобы снизить риск рецидива, терапию акарицидными препаратами следует продолжать еще 4 недели после второго ежемесячного отрицательного соскоба.
8. Собакам с демодекозом обычно не требуются системные антибиотики и достаточно местной антибактериальной терапии в сочетании с эффективным препаратом для уничтожения клещей, если нет бактериальной инфекции.
9. При демодекозе собак эффективны еженедельные обработки раствором амитраза в концентрации 0,025–0,05 %; длинношерстных собак следует постричь.
10. Ивермектин внутрь в дозе 0,3–0,6 мг/кг в сутки, моксидектин 0,3–0,5 мг/кг в сутки, милбемицина оксим 1,0–2,0 мг/кг в сутки и дорамектин подкожно раз в неделю в дозе 0,6 мг/кг — эффективные препараты для лечения демодекоза собак, однако при системном применении моксидектина и ивермектина рекомендуется повышать начальную дозу постепенно на случай чувствительности к токсическому действию этих макроциклических лактонов. При демодекозе собак от легкой до умеренной степени тяжести следует рассмотреть местное применение моксидектина/имидаклоприда.
11. В ряде исследований оценивалась эффективность изоксазолинов при демодекозе собак, содержащихся в качестве домашних любимцев. Опубликованные данные очень многообещающи и делают этот препарат превосходным выбором для лечения демодекоза собак.
12. Демодекоз у кошек можно лечить с помощью еженедельных ванночек с сернистой известью в концентрации 2 % или с амитразом в концентрации 0,0125 %. Более простой альтернативой может быть еженедельная обработка средствами для точечного нанесения, содержащими моксидектин / имидаклоприд.

1. Введение

В своем предыдущем согласованном руководстве Всемирная Ассоциация ветеринарной дерматологии (World Association of Veterinary Dermatology; WAVD) постаралась предоставить современную и актуальную информацию по определенным темам, доступную во всем мире и написанную международными экспертными группами; эта информация отражала мнения специалистов из разных стран мира и была общедоступна [1, 2]. Ассоциация пригласила авторов этой рукописи поучаствовать в создании согласованных клинических рекомендаций по лечению демодекоза. Сначала авторы согласовали ответственность каждого по написанию конкретных разделов руководства, затем выполнили поиск литературы и собрали опубликованные данные по своим разделам. При отсутствии опубликованных исследований использовали учебники, резюме докладов на ветеринарных конференциях и мнения специалистов. После написания чернового варианта каждого раздела все авторы рассматривали рукопись целиком. После обсуждения комментариев по всему содержанию рукописи ее черновой вариант был размещен на сайте WAVD и представлен на конференции Североамериканского форума ветеринарной дерматологии в Мауи, Гавайские острова, США (май 2018 г.) и на Европейском конгрессе по ветеринарной дерматологии в Дубровнике, Хорватия (сентябрь 2018 г.), и приветствовались отзывы. После обсуждения отзывов все авторы согласовали окончательный вариант рукописи, которая была отправлена в журнал.

2. Патогенез

Демодекоз — распространенное заболевание собак [3, 4], вызванное размножением клещей *Demodex*. Эти клещи — нормальные комменсальные организмы, обитающие в волосяных фолликулах многих млекопитающих [5–10]. У собак они передаются от суки к щенкам в первые несколько месяцев жизни [11]. У большинства видов животных демодекоз развивается только при ослаблении иммунитета в результате других заболеваний или терапии иммуносупрессивными препаратами. Демодекоз на фоне ослабления иммунитета описан, помимо прочих, у людей, собак и кошек [12–18]. За исключением кошек с *Demodex gatoi*, собаки — единственный вид, у которого демодекоз развивается у молодых и здоровых в остальном животных. Полагают, что ювенильный демодекоз обусловлен недостаточностью клеточного иммунитета [19].

2.1. Иммунология

Более ранние исследования показали нормальный гуморальный ответ, но сниженный бластогенез лимфоцитов у молодых собак со спонтанно раз-

вившимся демодекозом [20, 21]. Введение щенкам антилимфоцитарной сыворотки привело к генерализованному демодекозу у восьми щенков, тогда как их однопометники, которым не вводили сыворотку, остались здоровыми [22]. В последующем, в ряде исследований по сравнению собак с генерализованным демодекозом и здоровых контрольных животных описано истощение Т-лимфоцитов с низким количеством CD4⁺ Т-лимфоцитов [23], повышение концентрации интерлейкинов (IL) — 2 [24], IL-5, IL-6 [25, 26] IL-18 [24], а также иммуносупрессивных цитокинов IL-10 [27, 28] и TGF-бета [9, 25, 27–29]. В противоположность этому, концентрация воспалительного цитокина TGF-альфа у собак с демодекозом была снижена [28]. У собак с генерализованным демодекозом было ниже соотношение CD4: CD8 и повышено количество CD8-положительных клеток [29]. Однако неясно, являются ли эти изменения следствием демодекоза или способствуют патогенезу. Гистологически демодекоз характеризуется муральным фолликулитом с инфильтрацией CD8⁺ цитотоксическими Т-лимфоцитами, которая быстро исчезает после разрешения демодекоза [30]. В коже собак с демодекозом наблюдается активация рецепторов MHC класса II, особенно в кератиноцитах [31].

Предположение, что демодекоз обусловлен ослаблением иммунитета, дополнительно подтверждается экспериментами на мышах с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (ТКИД). Мышам ТКИД, лишенным В- и Т-лимфоцитов, пересаживали кожные трансплантаты от собак и в последующем заражали *D. canis*, взятыми от собак с демодекозом. В течение 1–3 месяцев клещи размножились в пересаженных лоскутах кожи от собак, но не в окружающей коже мышей [32]. В другом эксперименте на иммунодефицитных дважды нокаутных мышах, лишенных CD28 (молекула совместной стимуляции, участвующая в активации Т-лимфоцитов) и STAT6 (необходим для пути передачи сигнала посредством IL-4 и дифференциации Т-хелперов 2 типа) у мышей развился тяжелый дерматит из-за пролиферации клещей *Demodex* [33]. В этой модели демодекоз сопровождался выраженной инфильтрацией дермы CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитами, повышенными концентрациями IL-12, интерферона-гамма и IgG2, что указывает на выраженную реакцию Т-хелперов 1 типа, которая заметно снизилась после начала лечения амитразом [33]. Снижение реакции Т-хелперов при применении препарата для уничтожения клещей в эксперименте на дважды нокаутных мышах, по-видимому, не согласуется с дефектом клеточного иммунитета в качестве причины демодекоза. В другом исследовании Rag²-нокаутным мышам пересаживали лоскуты кожи собак и заражали клещами *D. canis* [34]. Клещи размножились в трансплантатах, однако клинические повреждения не появлялись. Через девять

недель после заражения в некоторые трансплантаты вводили путем инъекции мононуклеарные клетки периферической крови собак (нестимулированные или стимулированные фитогемагглютинином и IL-2). Месяц спустя наибольшее количество клещей наблюдалось в лоскутах, в которые вводили МКПК (у этих мышей также выработались антитела IgG к собачьей сыворотке), в лоскутах, куда не вводили МКПК, количество клещей было ниже, а наименьшее количество обнаружено в лоскутах, в которые вводили нестимулированные МКПК [34].

Возможно, что патогенез демодекоза более сложен или имеет свои особенности у молодых собак или в зависимости от породы. Возможно, что функциональный ответ Т-хелперов 2 типа имеет большее значение для контроля численности клещей, чем полагали ранее. В одном исследовании оценивали только собак типа питбультерьера с генерализованным демодекозом в сравнении с контролями такой же породы и возраста, при этом сообщается о значительно более высоких концентрациях IgA, IL-2, IL-18 и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 у больных собак, что также указывает на как минимум частичное усиление иммунной реакции у этой породы [24]. В дальнейшем исследовании сообщается о повышении количества толл-подобных рецепторов (TLR) — 2 и снижении TLR-4 и TLR-6 у собак с демодекозом по сравнению со здоровыми контролями [35]. Возможно, что клещи индуцируют дезактивацию TLR у больных собак в качестве стратегии снижения иммунного ответа хозяина. Альтернативно, это может быть предрасполагающим фактором развития болезни, либо случайной находкой, не влияющей на болезнь. Необходимы дополнительные исследования для установления роли TLR в развитии демодекоза собак.

Вопрос о том, способствует ли вторичная бактериальная инфекция при генерализованном демодекозе этим иммунологическим изменениям или каким-то образом вызывает их, изначально вызывал споры [36, 37]. Но на основании опубликованных данных это представляется менее вероятным [38, 39], и, по крайней мере, сниженный лимфобластогенез представляется следствием, а не причиной заболевания [39, 40]. Неудивительно, что демодекоз сопровождается повышением содержания маркеров окислительного стресса [41].

Так как в подавляющем большинстве случаев ювенильного демодекоза у собак не развивается рецидив после успешной терапии [42], по-видимому, предполагаемое нарушение иммунной системы временно.

Первые клинические признаки ювенильного демодекоза обычно возникают в первые 18 месяцев жизни [19]. Также встречается демодекоз, развивающийся во взрослом возрасте, как и у других видов.

Сообщается, что у собак это связано с заболеваниями или лекарствами, ведущими к снижению иммунитета, такими как лейшманиоз [43], гипердренокортицизм [14, 44], гипотиреоз [14], новообразования [14], бабезиоз [45], эрлихиоз [45] и глюкокортикоидная или химиотерапия [14]. Хотя в одной публикации упоминается атопический дерматит в качестве распространенного сопутствующего заболевания, многие собаки получали глюкокортикоидную терапию [46]. В ретроспективном исследовании большого количества собак с демодекозом, развившимся во взрослом возрасте (в двух странах), в котором этих собак сравнивали с контрольной популяцией, предрасполагающими факторами были гипердренокортицизм, гипотиреоз и лейшманиоз, но не новообразования [47]. Однако в отдельных случаях может быть сложно дифференцировать ювенильный демодекоз от развивающегося во взрослом возрасте. Для наилучшего возможного исхода важнее правильно установить предрасполагающие факторы (такие как внутренние паразиты или основные заболевания) независимо от возраста.

У кошек описан демодекоз в сочетании с вирусом иммунодефицита кошек [18, 48, 49], ксантомой [50] и сахарным диабетом [51]. Описана локальная форма в очагах плоскоклеточного рака *in situ* [52, 53].

Совместное заключение 1

Вероятнее всего, у молодых собак с генерализованным демодекозом важную роль в патогенезе играют временные изменения иммунной системы. У собак старшего возраста заболевание может быть связано с заболеванием или лечением, приводящим к ослаблению иммунитета. Однако также возможна роль других пока неизвестных факторов. У кошек демодекоз обычно сопутствует другим заболеваниям, за исключением контактиозного *Demodex gatoi*, который может поражать кошек, в остальном здоровых.

У людей демодекоз описан как первичное иммуносупрессивное заболевание при наследственном дефекте Т-лимфоцитов [54] или вследствие иммунодефицита [17].

2.2. Генетика ювенильного демодекоза

Сильная породная предрасположенность к ювенильному демодекозу собак известна уже много десятилетий. В более ранних публикациях списки пород были в основном неподтвержденными. Одно крупное исследование с высокой статистической мощностью выявило более чем четырехкратный риск развития генерализованного демодекоза у американских стаффордшир-терьеров, стаффордширских бультерьеров, шар-пеев и французских бульдогов по сравнению с другими породами [55].

Дальнейшее исследование в США показало, что английский бульдог, питбультерьер и силихэм-терьер предрасположены к ювенильному демодекозу [46].

Такая породная предрасположенность и частое развитие ювенильного демодекоза в определенных линиях, у щенков из одного помета и родственных собак делает наследственную основу очень вероятной. Кроме того, имеются отдельные данные о том, что исключение пораженных собак из разведения снижает частоту заболевания [19]. Однако, насколько известно авторам, опубликовано всего одно исследование, более подробно оценивавшее генетические основы. В этом исследовании с использованием микросателлитных маркеров обнаружена значительная связь между генерализованным демодекозом и гаплотипами DLA FH2002, FH2975 и FH2054 у аргентинских мастиффов и боксеров [56].

Демодекоз у молодых собак проявляется очень разнообразными клиническими признаками, от легкой локальной алопеции до тяжелых генерализованных форм с выраженными системными симптомами. Эти различия иногда наблюдаются у щенков из одного помета. Кроме того, собаки по-разному отвечают на разные подходы к лечению. Вероятно, что в патогенезе участвует несколько генов и, таким образом, для изучения генетических основ заболевания необходимы дополнительные и более крупные исследования. Дополнительные доказательства в пользу полигенной природы дает вышеупомянутый эксперимент на иммунодефицитных дважды нокаутных мышцах, лишенных CD28 и STAT6 [33]. В противоположность дважды нокаутным мышцам, их однопометники с одним нокаутным геном, лишенные CD28 или STAT6, не проявляли клинических симптомов несмотря на тесный контакт [33].

Совместное заключение 2

У молодых собак демодекоз имеет генетические основы; вероятнее всего, роль играют несколько генов.

3. Виды рода *Demodex* у собак и кошек

У собак и кошек описано несколько видов клещей. У собак изначально было описано три вида. *Demodex canis* — самый распространенный клещ, вызывающий демодекоз собак. Также описаны клещи с более длинным телом [57–60], названные *D. injai* («*inj*» — «собака» по-зулусски) [57]. Взрослые самки клещей примерно на 50 % длиннее, а самцы на 100 % длиннее взрослых клещей *D. canis*. Клещи с более коротким телом были названы некоторыми авторами *D. cornei* в связи с их предположительно поверхностным расположением [61–65]. Генетическое сравнение [66, 67] показало наличие всего одного [66] или двух [67] видов *Demodex* у собак: *D. canis* и *D. injai*.

По результатам генетических исследований клещей с коротким телом отнесли к морфологическому варианту *D. Canis* [67]. В одной публикации предполагается, что *D. cornei* — это мертвые или почти мертвые клещи *D. canis*, что дополнительно поддерживает представление о существовании всего двух видов [68]. Тем не менее, таксономический анализ показал, что клещи с коротким телом являются отдельным собачьим видом [65].

У кошек встречаются три вида клещей *Demodex*: *D. cati* [69], *D. gatoi* [70] и третий неназванный вид [13, 71]. У неназванного вида более длинная гнатосома и короткая опистосома, чем у *D. cati*; соотношение длины: ширины опистосомы равно примерно 2:1, тогда как у *D. cati* примерно 5:1 [13]. В отличие от *D. cati*, *D. gatoi* контагиозен и вызывает интенсивный зуд [72, 73]. Это заболевание считалось исключительно региональным и диагностируется преимущественно в юго-восточных штатах США [73]. Позже были описаны случаи инвазии *D. gatoi* у кошек в других частях мира [72, 74, 75].

Совместное заключение 3

У собак встречаются два вида *Demodex*, более короткий *D. canis* и более длинный *D. injai*. У кошек более короткий *D. gatoi* характеризуется региональным распространением и вызывает иные клинические признаки, чем классический *D. cati*.

4. Клинические признаки у собак

У собак локальные и генерализованные формы демодекоза дифференцировали на основании спонтанной ремиссии, наступающей у подавляющего большинства собак с локальным демодекозом без лечения [19]. Однако определение локального демодекоза субъективно и, следовательно, разные заводчики и ветеринары по-разному судят о проявлениях. Степень поражения, при которой демодекоз считается локальным, в разных источниках варьирует от четырех очагов до 50 % поверхности тела [76, 77]. Неизвестно, учитывается ли при оценке размера очагов, классифицируемых как локальные, размер собаки и наличие воспалительных элементов, таких как папулы, пустулы, экссудация, струп и язвы (в противоположность только алопеции и комедонам). Из-за этого в некоторых случаях бывает сложно дифференцировать локальное и генерализованное заболевание.

Клинические признаки развиваются после размножения клещей; они зависят от степени размножения. Сначала может появиться невоспалительный гипотрихоз / алопеция и / или воспалительный дерматит с легкой эритемой, формированием комедонов, шелушением и связанным гипотрихозом



Рис. 1. Комедоны в области вокруг петли у собаки с демодекозом.



Рис. 2. Эритема и шелушение ушной раковины у собаки с демодекозом.

/ алопецией (рис. 1 и 2). Поражения могут быть локальными или многоочаговыми, до сливающихся, поражающих большие площади тела. Могут присутствовать забитые, растянутые фолликулы с гиперпигментированными устьями, что является клиническим показателем диагноза. Демодекоз лап часто вызывает довольно выраженную гиперпигментацию (фолликулов и окружающей кожи) и может проявляться значительным межпальцевым воспалением, отеком и болью (рис. 3). При более выраженных воспалительных явлениях могут образоваться фолликулярные папулы. Считается, что зуд обычно не характерен для более легкой клинической картины; он чаще встречается при наличии морфологического варианта *D. canis* [61, 62] с коротким телом и / или при развитии вторичной бактериальной инфекции. Могут присутствовать фолликулярные слепки (чешуйки, прилипшие к стержням волос).

При более тяжелом заболевании или поздней стадии (рис. 4 и 5) вторичная бактериальная инфекция может привести к появлению фолликулярных пустул, фурункулеза с чешуйками, струпом, экссу-



Рис. 3. Демодекоз лап у годовалого кастрированного кобеля мопса с генерализованным демодекозом.

дацией, изъязвлением и свищами, из которых выделяется жидкость. Тяжелый генерализованный пустулезный демодекоз может быть болезненным и сопровождаться гиперпигментацией, лимфаденопатией, вялостью и лихорадкой. У собак с тяжелым заболеванием возможна септицемия в результате



Рис. 4. Пустулезный демодекоз на животе у собаки с генерализованным демодекозом.



Рис. 5. Тяжелый демодекоз на морде у собаки.

бактериальной инфекции, даже со смертельным исходом.

Demodex injai описан у нескольких пород собак, но, по-видимому, чаще встречается у терьеров и их метисов [60]. Хотя он может вызывать покраснение, образование комедонов гиперпигментацию и алопецию, сходно с *D. canis*, наиболее заметной и постоянной клинической особенностью является выраженная сальность дорсальной стороны туловища.

Иногда отмечалось, что внешние факторы, такие как высокая влажность и температура, ведут к более тяжелым клиническим симптомам у собак, хотя научных исследований для подтверждения этого заявления не проводилось.

5. Клинические признаки у кошек

Demodex cati может вызвать локальное или генерализованное заболевание и очаги, в том числе эритемы, гипотрихоза / алопеции, шелушения и об-



Рис. 6. Демодекоз, вызванный *Demodex cati*, у 8-летней кастрированной домашней короткошерстной кошки с лимфомой.



Рис. 7. Алопеция, обусловленная *Demodex gatoi*, у ДКШ кошки.

разования струпа (рис. 6). Степень зуда может быть различной, у некоторых животных он интенсивный. Генерализованное заболевание часто связано с основным заболеванием, таким как вирусный иммунодефицит кошек [18, 48, 49], ксантома [50] или сахарный диабет [51]. У некоторых кошек не удается выявить другие заболевания. Также описано размножение клещей *Demodex* в участках шелушения и алопеции при карциноме *Bowenoid in situ* (BISC) [52, 53].

Demodex gatoi — контагиозный клещ, населяющий роговой слой (как *Sarcoptes*); наиболее распространенным клиническим проявлением является зуд от легкого до очень интенсивного. К изменениям кожи, кроме алопеции в результате самотравмирования и шелушения (рис. 7), относятся вторичная гиперпигментация, поверхностная эрозия и изъязвление. Очаги располагаются преимущественно на туловище, с предпочтительным поражением вентральной поверхности живота [72, 73].

Совместное заключение 4

Демодекоз у собак характеризуется алопецией и комедонами, фолликулярными слепками, папулами и пустулами. При более тяжелом поражении может появиться струп с вторичной бактериальной инфекцией и развиться системные симптомы. У собак с демодекозом, обусловленным *D. canis*, также возможен зуд, особенно при наличии вторичной инфекции. *Demodex injai* чаще встречается у терьеров и дополнительно вызывает чрезмерную сальность шерсти. У кошек *D. cati* вызывает сходные клинические симптомы, тогда как инвазия контагиозным *D. gatoi* часто ведет к зуду туловища.

6. Диагноз

6.1. Глубокие соскобы кожи

Глубокие соскобы кожи считаются предпочтительным методом диагностики для большинства па-

циентов с подозрением на демодекоз [78]. Образцы можно отбирать при помощи кюреток, шпателей, острых или тупых лезвий скальпеля. Чтобы отбираемый материал лучше прилипал к инструменту, можно нанести на инструмент или непосредственно на кожу каплю минерального масла. Необходимо взять несколько соскобов с участков пораженной кожи площадью примерно 1 см² в направлении роста шерсти; важно постоянно или периодически сдавливать складку кожи во время взятия соскобов, чтобы выдавить клещей из глубины волосяных фолликулов на поверхность. Показано, что при сжатии кожной складки количество обнаруженных клещей возрастает [79]. Для наилучших диагностических результатов следует выбирать первичные поражения, такие как фолликулярные папулы и пустулы. Если папулы и пустулы на ранней стадии отсутствуют, можно выбрать участки с эритемой и алопецией. Изъязвленные области не подходят, так как обнаружение паразитов в таких зонах менее вероятно. Кожу скоблят до появления капиллярного кровотечения, говорящего о достаточной глубине соскоба. Собранный материал должен иметь цвет от красноватого до коричневатого, что указывает на достаточное количество материала (рис. 8). У собак с длинной или средней шерстью при необходимости можно немного постричь области соскоба (в направлении роста шерсти), чтобы свести к минимуму прилипание полученного материала к окружающей шерсти. Затем материал переносят на стекло, смешивают с минеральным или парафиновым маслом, накрывают покровным стеклом и рассматривают под микроскопом при малом увеличении (×40 или ×100). Клещи лучше видны, если опустить конденсор микроскопа и уменьшить яркость освещения для повышения контраста поля зрения (рис. 9). Образцы следует исследовать немедленно, так как, по наблюдениям, клещи могут разрушиться со временем, что затрудняет точный подсчет количества и определение стадии развития.



Рис. 8. Материал, полученный при глубоком соскобе кожи.



Рис. 9. Клещи *Demodex canis* в соскобах кожи (×100).

Так как клещи *Demodex* являются частью нормальной микрофауны, один клещ на несколько глубоких соскобов кожи может быть нормой, хотя это встречается довольно редко. Однако обнаружение более одного клеща с высокой вероятностью говорит о клиническом демодекозе. Если у собаки с соответствующими клиническими симптомами обнаружен только один клещ, следует сделать дополнительные соскобы для подтверждения диагноза. Следует подсчитать и записать количество клещей на разных стадиях развития (яйца, личинки, нимфы и взрослые особи), а при последующих осмотрах повторять соскобы с тех же мест и сравнивать количество для объективной оценки успешности лечения.

6.2. Трихограмма

Трихограмма описана как альтернатива глубоким соскобам кожи [79, 80] и особенно хорошо подходит для зон, где сложно сделать соскобы, например, вокруг глаз и между пальцами. Необходимо выдернуть пинцетом шерсть на области площадью 1 см² в направлении роста и нанести каплю минерального или парафинового масла на стекло. Использование покровного стекла очень облегчает исследование образца (рис. 10). Чтобы повысить шансы на положительный результат трихограммы, по возможности следует выдернуть достаточно много волос (50–100). При правильном выполнении трихограмма имеет высокую диагностическую ценность [79, 80]. В случае отрицательного результата следует сделать



Рис. 10. Клещи *Demodex canis* при трихограмме.

глубокие соскобы кожи, прежде чем исключать демодекоз. У здоровых собак трихограмма редко выявляет клещей [81].

6.3. Взятие образцов с помощью клейкой ленты («скотча»)

Сообщается, что полоски клейкой ленты также являются превосходным инструментом для диагностики демодекоза собак [82]. Необходимо сдавить складку кожи и прижать к ней прозрачную ленту клейкой стороной вниз. Хотя сначала эта техника была описана как более чувствительная, чем глубокие соскобы [82], последующие исследования дали противоположные результаты [83, 84].

6.4. Биопсия кожи (гистологическое исследование)

В некоторых редких случаях клещей *Demodex* не удастся выявить с помощью соскобов кожи, трихограммы и клейкой ленты, и для их обнаружения в волосяных фолликулах или гранулемах вокруг инородного тела может потребоваться биопсия кожи для гистологического исследования. Это может быть более вероятно в определенных частях тела, например, на лапах, и у определенных пород, таких как шар-пей.

6.5. Прочие способы обнаружения клещей

Непосредственное исследование экссудата из пустул или свищей с отделяемым позволяет выявить клещей в некоторых случаях. Образцы можно взять, выдавив экссудат на предметное стекло; затем на стекло наносят минеральное масло и накрывают покровным стеклом. В одном исследовании у собак с экссудативными очагами собирали экссудат с помощью тупой стороны второго лезвия скальпеля после осторожного удаления корок и сдавливания складки кожи в очаге [85]. В этом конкретном исследовании взятие экссудата сравнивали с глубокими соскобами и трихограммой, и у всех собак был по-

лучен положительный результат. Однако эта техника возможна только у собак с более тяжелыми формами демодекоза.

Кроме того, клещей *Demodex* можно обнаружить в цитологических препаратах, окрашенных имеющимися в продаже красителями по Романовскому, такими как «Дифф-Квик» (их легче увидеть, если опустить конденсор микроскопа). Хотя этот метод не очень чувствителен для постановки такого диагноза, у собак с экссудативной формой демодекоза нередко обнаруживаются клещи при цитологическом исследовании.

Оценивался метод флотации кала для диагностики демодекоза собак и кошек, однако сообщается, что при этом выявляется меньше клещей, чем в соскобах с кожи, и часты ложноотрицательные результаты [74, 75, 86].

Совместное заключение 5

Идентифицировать клещей *Demodex* можно такими методами, как глубокие соскобы кожи (в настоящее время предпочтительный метод диагностики), трихограмма, взятие материала при помощи клейкой ленты и исследование экссудата. Обнаружение более одного клеща любым методом указывает на клинически значимый демодекоз.

6.6. Диагностика бактериальных инфекций

Генерализованный демодекоз часто связан с вторичными бактериальными инфекциями. В частности, в тяжелых случаях с фурункулезом возможна бактериальная септицемия. При наличии клинических признаков возможной бактериальной инфекции, таких как пустулы или свищи с выделением жидкости, следует сделать мазки-отпечатки, окрасить и оценить на наличие повышенного количества и / или внутриклеточного расположения бактерий. Чаще всего присутствует *Staphylococcus pseudintermedius* [42], но у некоторых животных, особенно с фурункулезом, могут преобладать грамотрицательные палочки, такие как *Escherichia coli* или *Pseudomonas aeruginosa*. В таких случаях показан посев и определение чувствительности.

6.7. Вопросы разведения

Генерализованный демодекоз собак — относительно частое и часто очень тяжелое паразитарное заболевание кожи. До 0,58 % собак в США страдает от генерализованной формы болезни [55]. В развитии демодекоза собак участвуют многие факторы риска, один из наиболее важных известных факторов — породная предрасположенность [55]. Ювенильный демодекоз чаще встречается у чистопородных собак определенных пород. Селекция при разведении

для получения определенного набора желаемых характеристик у конкретной породы может привести к снижению генетической вариабельности в пределах породы. Это может способствовать клинической экспрессии рецессивных генов и, в свою очередь, привести к большей восприимчивости к определенным заболеваниям.

Знания о породной предрасположенности к определенным заболеваниям, таким как демодекоз, полезны не только при составлении списка дифференциальных диагнозов и консультировании клиентов по поводу того, какую породу лучше приобрести, но также и при консультировании заводчиков. Применение подходящих стратегий профилактики позволяет заметно снизить распространенность генерализованного ювенильного демодекоза у собак [19]. Исключение из разведения сук, у щенков которых развился демодекоз, приведет к заметному снижению числа щенков с демодекозом [19]. Еще в 1981 г. Американская академия ветеринарной дерматологии приняла резолюцию, рекомендующую «кастрировать всех собак с генерализованным демодекозом, чтобы снизить частоту заболевания, а не поддерживать его в популяции» [87]. Мы рекомендуем не использовать больных собак и их родителей для разведения. В одной работе рекомендовалось считать необходимость акарицидной терапии определяющим фактором для исключения собак из разведения, однако с появлением изоксазолинов для борьбы с наружными паразитами ее сложно выполнить. Авторы пришли к общему мнению, что собак с генерализованным демодекозом и их родителей не следует использовать для разведения, пока не появятся данные оценки дополнительных исследований, посвященных влиянию изоксазолинов.

Совместное заключение 6

Собак с генерализованным демодекозом и их родителей не следует использовать для разведения.

7. Лечение

7.1. Общие вопросы

Демодекоз варьирует от легкого локального до тяжелого генерализованного заболевания. Легкое локальное заболевание в большинстве случаев разрешается самопроизвольно. Неясно, у скольких собак с более тяжелым заболеванием оно также разрешилось бы самопроизвольно без лечения. Хотя целью исследования была оценка пропорции собак с генерализованной формой болезни, у которых наступила спонтанная ремиссия [88], такие исследования сложны для проведения, и устойчивые данные, которые позволили бы ответить на этот вопрос, отсутствуют. Кроме того, в большинстве

стран считается неэтичным лишать лечения собак с тяжелым демодекозом, и владельцы обычно не соглашаются просто наблюдать за животными вместо акарицидной терапии, которая обычно эффективна. Тем не менее, имеются некоторые данные о возможности спонтанной ремиссии в субпопуляции собак с генерализованным заболеванием [88, 89].

По неподтвержденным сообщениям, у некастрированных сук с генерализованным демодекозом, у которых наступила ремиссия после успешного лечения, может возникнуть рецидив с наступлением течки. Некоторые из настоящих авторов также наблюдали это. У суки доберман-пинчера было четыре рецидива, каждый в связи с течкой, пока владелец не согласился на кастрацию. В исследовании американских стаффордшир-терьеров, стаффордширских бультерьеров и мопсов с демодекозом, проведенном в Швеции, не отмечено повышенной частоты рецидивов в группе некастрированных сук [90].

У неполовозрелых собак обычно нет необходимости в дополнительном диагностическом обследовании перед лечением демодекоза и, возможно, вторичной бактериальной инфекции (если есть). В противоположность этому, кошек и собак с заболеванием, развившимся во взрослом возрасте, следует обследовать на основные иммуносупрессивные заболевания. У одной собаки с демодекозом, развившимся во взрослом возрасте, демодекоз разрешился после лечения основного заболевания [57]. В другом исследовании, в котором оценивались собаки с демодекозом, развившимся во взрослом возрасте [14], выздоровели четыре из девяти собак, которым было диагностировано и успешно пролечено основное заболевание. В противоположность этому, из 25 собак без основных заболеваний или при невозможности лечения сопутствующих заболеваний излечилось всего 3. Однако даже подробное обследование на основные заболевания не всегда выявляет причину демодекоза. В одном исследовании 30 % взрослых собак имело идиопатический демодекоз [14].

Независимо от конкретной акарицидной терапии, успешность лечения отслеживают по клиническим признакам и с помощью повторных соскобов. Обычно рекомендуется обследовать собак и кошек с демодекозом ежемесячно. При каждом повторном осмотре берут соскобы с тех же участков, что в предыдущие разы. В дополнение к клиническому улучшению, при каждом осмотре количество клещей и незрелых стадий должно уменьшаться. Если клиническое улучшение не наступает и количество клещей не снижается, следует рассмотреть возможность изменения терапии [42]. Владельцев необходимо предупредить, что внешний вид их животных может улучшиться до того, как клещи полностью исчезнут, поэтому им необходимо приводить жи-

вотное на ежемесячный осмотр до тех пор, пока оно не будет признано излечившимся по паразитологическим критериям. Кроме того, необходимо предупредить их, что уменьшение клинических признаков может происходить медленно на протяжении нескольких недель или месяцев.

Чтобы снизить риск рецидива, терапию препаратами против клещей следует продолжать в течение 4 недель после получения двух отрицательных соскобов с месячным интервалом [42]. У собак, отвечающих на лечение очень медленно, лечение может продлиться еще дольше. В систематическом обзоре 124 собак, не отвечавших на начальную терапию, у 2/3 животных наблюдался ответ после изменения терапии [42]. Сходным образом, из 40 собак с рецидивом демодекоза в течение 12 месяцев после начального ответа на терапию более чем у 2/3 наступила ремиссия после еще одного курса лечения тем же или альтернативным препаратом [42]. Рекомендуется наблюдать за собакой не менее 12 месяцев после прекращения лечения, прежде чем констатировать выздоровление, хотя в некоторых исследованиях заболевание рецидивировало более чем через 12 месяцев [42].

Совместное заключение 7

Лечение генерализованного демодекоза необходимо отслеживать по клиническим признакам и микроскопически каждый месяц до двух отрицательных соскобов кожи подряд. Чтобы снизить риск рецидива, терапию препаратами для уничтожения клещей следует продолжать еще 4 недели после второго ежемесячного отрицательного соскоба.

У большинства собак с демодекозом со временем развивается вторичная бактериальная инфекция. В прошлом всем собакам с клиническими и цитологическими признаками вторичной бактериальной инфекции рекомендовалась системная антибиотикотерапия. Однако в рандомизированном контролируемом исследовании 58 собак с генерализованным демодекозом половина собак получала системные антибиотики в дополнение к акарицидной терапии с ежедневным применением ивермектина и шампуня с пероксидом бензоила, а вторая половина получала только ивермектин и мытье шампунем [91]. Между группами не было отмечено значительных различий во времени цитологического разрешения бактериальной пиодермы, времени до получения отрицательных соскобов и клинической ремиссии. Системные антибиотики требуются не всегда, так как местная терапия антимикробным шампунем была настолько же эффективной в случаях вторичной пиодермы от легкой до умеренной степени [91]. Собакам с глубокой пиодермой и наличием бактери-

альной инфекции и палочковидных бактерий в цитологических препаратах следует рекомендовать микробиологический посев с определением чувствительности для выбора подходящих антибиотиков. В связи с ростом распространенности кожных инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, рекомендуется применять системные антибиотики рационально [2], и в большинстве случаев демодекоза у собак следует рассмотреть местную антибактериальную терапию.

Совместное заключение 8

Собакам с демодекозом обычно не требуются системные антибиотики и достаточно местной антибактериальной терапии в сочетании с эффективным препаратом для уничтожения клещей, если нет бактериальной инфекции.

7.2 Амитраз

Амитраз в качестве раствора для местного нанесения без смывания, представляет собой одобренное основное лечение генерализованного демодекоза собак во многих странах на протяжении десятилетий. Он представляет собой диамид, N⁰- (2,4-диметилфенил) — N- [(2,4-диметилфенил) имино] 1-8-метил]-N-метилметанидамид [92]. Амитраз — ингибитор моноаминоксидазы, альфа 2-адренергический агонист, подавляющий синтез простагландина [92]. Кроме растворов для местной обработки, амитраз также выпускается в форме профилактических ошейников против клещей с содержанием действующего вещества 9 % [93] и в сочетании с другими средствами против наружных паразитов [94]. Данные об эффективности противоклещевых ошейников с амитразом при демодекозе противоречивы. Предварительные исследования препаратов для наружного нанесения (в сочетании с метафлумизоном [95, 97] и фипронилом [98]) говорят об успешном лечении генерализованного демодекоза собак. Однако при применении обоих продуктов описаны случаи реакций, похожих на листовидную пузырчатку [16, 99]. Производители обоих продуктов прекратили их производство в форме для наружного нанесения.

Амитраз в форме раствора для наружного нанесения показал свою эффективность во многих исследованиях [42]. Для оптимальной эффективности необходим достаточный контакт раствора амитраза с кожей. Таким образом, собак с длинной или средней длины шерстью рекомендуется постричь [113]. Шерсть следует стричь коротко на протяжении всего периода лечения. Раствор наносят губкой, тщательно промачивая кожу, и дают высохнуть без смывания. Собака не должна намочать в промежутке между обработками во избежание смывания амитраза. Перед обработкой раствором амитраза реко-

мендуется осторожно удалить струп и разрушенный материал с поверхности кожи шампунем [113]. После мытья шампунем собаку следует слегка вытереть полотенцем и ополоснуть водой перед нанесением раствора амитраза.

Обработку следует проводить в помещении с хорошей вентиляцией и надевать защитную одежду, так как у людей описаны случаи нежелательных явлений, таких как нарушения со стороны органов дыхания [19, 42]. Необходимо соблюдать меры предосторожности во избежание случайного попадания в пищеварительный тракт или чрезмерного воздействия. При отравлении амитразом описаны не только респираторные явления, но и множество других нежелательных явлений. В систематическом обзоре было проанализировано 32 исследования, описывающих 310 случаев отравления людей амитразом [114]. Наиболее распространенными клиническими проявлениями отравления амитразом были изменения чувствительности, миоз, гипергликемия, брадикардия, рвота, дыхательная недостаточность, гипотензия и гипотермия [114]. Больным диабетом следует избегать любого контакта с амитразом. Описанные нежелательные явления амитраза у собак включают угнетение, сонливость, атаксию, зуд, крапивницу, отек, раздражение кожи, полифагию, полидипсию, гипотензию, брадикардию, гипергликемию, рвоту и диарею [19, 42]. При тяжелых реакциях интоксикации у собак в качестве антидота можно применять йохимбин или атипамезол. Можно добавить дополнительное симптоматическое лечение. У более мелких пород собак, в частности, карликовых, таких как померанский шпиц и чихуахуа, выше риск токсичности, и описаны смертельные случаи [115]. В инструкции к препарату указано, что его применение для чихуахуа исключено. Для очень молодых, старых и / или ослабленных животных амитраз следует применять с осторожностью. Так как амитраз представляет собой 2-адренергический агонист, следует избегать седативных препаратов, также являющихся агонистами α -адренорецепторов (например, бензодиазепины, ксилазин), из-за возможной синергической токсичности [19].

Рекомендуемая концентрация варьирует от 0,025 до 0,06 % от раза в неделю до раза в 2 недели. Клиническая эффективность повышается с увеличением концентрации и сокращением интервалов между обработками [104, 105]. Для собак, не отвечающих на традиционную терапию, описаны интенсивные протоколы с ежедневной обработкой каждой половины тела поочередно в концентрации 0,125 % [107] или еженедельная обработка амитразом в концентрации 1,25 % [104]. В последней публикации собакам однократно вводили атипамезол (0,1 мг/кг внутримышечно) и затем йохимбин (0,1 мг/кг внутрь раз в сутки) в течение

трех дней, чтобы свести к минимуму системные нежелательные явления каждого еженедельного лечения [104]. Лечение демодекоза лап путем обработки раствором амитраза может быть особенно проблематичным во влажной среде, так как в таких условиях сложно поддерживать достаточную концентрацию амитраза на коже лап. При этом может потребоваться ежедневная обработка лап [19] или другие способы лечения. До 20 % собак с генерализованным демодекозом так и не достигают двух отрицательных результатов соскоба, либо у них происходит рецидив после прекращения лечения амитразом [105]. Сообщается, что у собак с демодекозом, развившимся во взрослом возрасте, частота случаев успешного излечения с помощью местных обработок раствором амитраза ниже [42].

Сочетание амитраза с другими акарицидными средствами описано ранее, однако в настоящее время используется редко в связи с высокой эффективностью других препаратов. Описан случай потенцированной нейротоксичности у собаки, получавшей ивермектин и амитраз [113].

Совместное заключение 9

При демодекозе собак эффективны еженедельные обработки раствором амитраза в концентрации 0,025–0,05 %; длинношерстных собак следует постричь.

7.3. Ивермектин

Ивермектин получают биосинтетически с помощью *Streptomyces avermitilis* [116]. С началом его применения в 1981 г. в качестве средства против паразитов широкого спектра действия он начал широко применяться в ветеринарии. На протяжении почти двух десятилетий ивермектин был самым распространенным макроциклическим лактоном для лечения демодекоза собак. Однако для собак он одобрен только для профилактики сердечных гельминтов *Dirofilaria immitis* — применение во всех остальных целях считается применением не по утвержденным показаниям [117].

В предварительных исследованиях ивермектина для лечения демодекоза оценивались разные дозы и пути введения. Начальные результаты показали, что ежедневная дача ивермектина внутрь является наиболее эффективным протоколом, тогда как подкожное (п/к) введение раз в неделю в дозе 0,4 мг/кг [109] или применение ивермектина в форме 0,5 % раствора для местной обработки [118] давало плохие результаты. В нескольких исследованиях изучалось применение ивермектина внутрь в разных дозах с различными результатами. Дача внутрь в дозе 350 мкг/кг [76] и 400 мкг/кг [119] в сутки показала низкую эффективность с частотой излечения

30 и 48 %, соответственно. Однако малый размер выборки и сопутствующее применение других препаратов могло отрицательно сказаться на результатах этих исследований. В противоположность этому, в другом исследовании процент излечения составил 85 %, когда ивермектин давали в дозе 300 мг/кг внутрь раз в день [120]; сходные результаты получены при применении 500–600 мкг/кг [121–123]. Протоколы, рекомендуемые в настоящее время, обычно предписывают применять его в дозе 300–600 мг/кг внутрь раз в сутки и продолжать лечение в течение 4–8 недель после излечения по паразитологическим критериям.

Несмотря на то, что ивермектин часто успешно применяют для лечения демодекоза, маловероятно, что когда-либо он будет одобрен по этому показанию в связи с потенциальной токсичностью. За собаками, получающими ивермектин, следует внимательно наблюдать на случай потенциальной нейротоксичности, особенно в случае чувствительных к ивермектину пород, таких как колли, австралийские овчарки, шелти и староанглийские овчарки, а также высоких доз ивермектина. Возможные клинические признаки интоксикации включают мидриаз, вялость, рвоту, атаксию, тремор и временную слепоту, которые могут быстро прогрессировать до судорог, ступора, комы, дыхательной недостаточности и смерти [42, 124, 125]. Мидриаз обычно является первым клиническим симптомом токсичности ивермектина и разрешается в последнюю очередь. Специфического антидота при отравлении ивермектином не существует. В зависимости от тяжести, клинические признаки обычно разрешаются за несколько дней или недель после отмены препарата при поддерживающем лечении. В случае острой передозировки после дачи внутрь можно дать несколько доз активированного угля в попытке предотвратить печеночно-кишечную рециркуляцию [117]. Показано, что внутривенное введение липидной эмульсии эффективно для лечения нежелательных реакций на все липофильные препараты, включая ивермектин [126]. Полагают, что этот эффект обусловлен механизмом «липидного смыва», при котором препарат выводится из тканей и секвестрируется в липидной фазе внутри сосудов, что снижает концентрацию в тканях ЦНС [126]. Показано, что физостигмин, парасимпатомиметический алкалоид и обратимый ингибитор холинэстеразы, вызывает кратковременное облегчение неврологических симптомов, однако не рекомендуется для длительного применения в связи со значительными холинергическими эффектами и лишь временным действием [125]. Эксперименты на грызунах показали, что флумазенил, антагонист гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), обращает эффекты ивермектина [125, 127]. Однако клиническая эффективность пока не показана.

Токсическое действие ивермектина возможно в результате острой передозировки, повышения концентрации в сыворотке после длительного применения или генетической чувствительности, которая чаще всего встречается у пастушьих пород, таких как колли, австралийская овчарка, шелти и староанглийская овчарка и их метисы; известны также случаи у других пород [124, 128–130]. Нередко оно приводит к тяжелой и иногда смертельной идиосинкратической нейротоксичности. Чувствительность к ивермектину наблюдается у индивидов с мутацией в виде делеции со сдвигом рамки в гене ABCB1 (ранее ген полирезистентности к лекарствам, *mdr1*), ответственном за выработку Р-гликопротеина (Р-gp), АТФ-зависимого трансмембранного переносчика, играющего важную роль в гематоэнцефалическом барьере [129]. Эта делеция приводит к преждевременному прерыванию синтеза Р-gp с образованием сильно укороченных нефункциональных молекул Р-gp. Следовательно, ухудшается транспорт определенных препаратов из центральной нервной системы (ЦНС), что ведет к накоплению препарата в ЦНС до токсичного уровня [129]. Ивермектин является субстратом Р-gp, таким образом, индивиды, гомозиготные по этому аутосомно-рецессивному гену, имеют фенотип повышенной чувствительности к ивермектину. Собак можно исследовать на генотип ABCB1-1D перед началом терапии ивермектином; такое исследование предлагает ряд лабораторий [125, 130]. Однако у собак без этого дефекта также возможны признаки токсичности [13].

У индивидов, чувствительных к ивермектину, признаки токсичности могут появиться через 4–12 ч после дачи внутрь [125]. Для собак всех пород при начале терапии ивермектином рекомендуется постепенно повышать дозу до терапевтической на протяжении нескольких дней, чтобы тщательно наблюдать за нежелательными реакциями и своевременно выявить чувствительных к ивермектину индивидов [124]. Рекомендуется начальная доза 0,005 мг/кг в 1-й день, затем 0,1 мг/кг во 2-ой день, после чего дозу повышают на 0,1 мг/кг до достижения конечной дозы [124]. В случае появления неврологических симптомов в этот период титрования лечение следует прекратить и рассмотреть возможность альтернативной терапии.

В связи с длительным временем полувыведения ивермектина (80 ± 30 ч) [126], концентрация в сыворотке возрастает на протяжении нескольких недель, и равновесное состояние достигается, вероятно, через 6 недель. Также описаны случаи субхронической токсичности ивермектина после длительной терапии, когда концентрации в сыворотке достигали токсичного уровня [42, 119]. В исследовании 28 собак, у которых развились признаки субхронической токсичности во время лечения демодекоза ивер-

мектином или другими макроциклическими лактонами, всего одна собака была гетерозиготной, а все остальные были гомозиготными по гену ABCB1 [131]. Интересно, что 10 собак в этом исследовании также получали один или несколько препаратов, также являющихся субстратами P-gp, таких как кетоконазол, циклоспорин или глюкокортикоиды. По возможности следует избегать сопутствующего применения ивермектина с другими субстратами P-gp. Кроме того, следует избегать применения препаратов, содержащих спиносид, так как описаны случаи интоксикации ивермектином от легкой до умеренной степени при одновременном применении таких средств [132]. Показано, что у собак спиносид является мощным ингибитором P-gp, что влияет на фармакокинетику ивермектина [132,133]. В Европе и США согласно Уточняющему закону о применении лекарственных препаратов для животных (AMDUCA), применение вне утвержденных показаний допускается только в случаях, когда препарат, лицензированный для лечения демодекоза, оказался неэффективным или противопоказан.

7.4. Милбемицина оксим

Милбемицина оксим — продукт ферментации *Streptomyces hygroscopus aureolacrimosus*. Он одобрен во многих странах в качестве средства для уничтожения наружных паразитов. В некоторых странах внутренняя форма милбемицина оксима лицензирована для лечения демодекоза собак в дозе 0,5–2 мг/кг в сутки. В исследованиях, проведенных в США и Австралии, при более высокой дозе 1–2 мг/кг частота случаев успешного излечения была очевидно выше, чем при дозе 0,5–1 мг/кг внутрь [15, 134, 135]. Однако эти исследования проводились на базе специализированных клиник, где может быть больше хронических и тяжелых случаев. В противоположность этому, шведское исследование показало хороший ответ на протокол с низкой дозой [136]; возможно, это обусловлено тем, что большинству собак в этом исследовании диагноз был поставлен на ранней стадии, и до этого не применялось каких-либо препаратов от клещей. Альтернативно, на результаты могли повлиять различия в генетических особенностях этих собак или разная чувствительность клещей к милбемицину оксиму. Показано, что для собак, у которых демодекоз развился во взрослом возрасте, частота успешных случаев лечения милбемицином оксимом гораздо ниже [15, 135].

По-видимому, милбемицина оксим имеет широкий терапевтический диапазон [42]. Его применяли для лечения длинношерстных колли в дозе 2,5 мг/кг в сутки на протяжении 10 дней без видимых побочных явлений [137]. Однако у собак, гомозиготных по мутации ABCB1-1D (MDR-1), развивалась атаксия при дозе милбемицина оксима всего 1,5 мг/кг в сут-

ки, хотя они нормально переносили препарат в дозе 0,6 мг/кг в сутки [128]. Таким образом, у пастушьих пород будет благоразумным определить генотип ABCB1-1D (MDR-1) и использовать более низкие дозы для собак, гомозиготных по мутации ABCB1-1D (MDR-1), сходно с рекомендациями по применению ивермектина внутрь [124].

7.5. Моксидектин

Моксидектин, макроциклический лактон, продукт ферментации *Streptomyces* spp., показал сравнимую эффективность с другими макроциклическими лактонами при лечении генерализованного демодекоза собак. При ежедневном введении в дозе 300–400 мкг/кг внутрь частота случаев излечения составила 72–85 % [138–140], а при дозе 500 мкг/кг раз в 72 ч результаты были сходными [121]. При сравнении дачи внутрь (500 мкг/кг) с подкожным введением (500–1000 мкг/кг), в каждом случае раз в 72 ч, частота случаев излечения составила 75 % и 86 %, соответственно. Нежелательные явления описаны у 10–37 % собак в этих исследованиях [121, 138–140]; они были в основном легкими и включали рвоту, слюнотечение, анорексию, вялость, одышку и отек морды. Так как при подкожном введении они возникали чаще [140], предпочтительнее давать препарат внутрь. По эффективности моксидектин представляется сходным с ивермектином; хотя при передозировке описаны неврологические симптомы, такие как мидриаз, тремор, атаксия и судороги [125], моксидектин, по-видимому, лучше переносится животными, чувствительными к ивермектину [139]. Тем не менее, благоразумным представляется постепенное повышение дозы в течение нескольких дней, как рекомендуется для ивермектина [24], чтобы выявить редких собак, не переносящих этот препарат, прежде чем нежелательные явления станут тяжелыми и потенциально смертельными [42].

Наружные обработки, по-видимому, переносятся лучше, чем любой из вышеупомянутых способов. Препарат моксидектина 2,5 % в сочетании с 10 % имидаклопридом хорошо переносился даже породами, чувствительными к ивермектину, которым его наносили три раза в месяц в дозе, до 5 раз превышающей рекомендованную [141]. При нанесении раз в 2 недели эффективность для собак с ювенильным демодекозом была выше, чем для собак, у которых заболевание развилось во взрослом возрасте, что сходно с результатами исследований, в которых использовались другие протоколы лечения [77]. В исследовании по сравнению частоты применения форм моксидектина / имидаклоприда для точечного нанесения наблюдали значительную зависимость эффекта от дозы; при более частом применении, чем раз в месяц, эффективность была выше [123, 142]. У собак, которых лечили моксидек-

тином / имидаклопридом, не отмечено нежелательных явлений. В противоположность этому, в том же исследовании у трех собак развилась интоксикация во время лечения ивермектином в дозе 500 мкг/кг внутрь раз в сутки. Хотя в этом исследовании ивермектин был эффективнее моксидектина / имидаклоприда, еженедельное нанесение последнего дало хорошие клинические результаты и представляет собой безопасный вариант лечения [123, 142]. Данные последующего наблюдения также показали хороший долговременный эффект без рецидивов болезни в течение одного года после излечения по паразитологическим критериям. На основании показанной зависимости эффективности от дозы этот препарат зарегистрирован для еженедельного применения для собак с демодекозом во многих странах, и его следует рассмотреть в легких или умеренных случаях.

Необходимы дополнительные исследования для оценки влияния местного применения препарата моксидектина / имидаклоприда для профилактики рецидива демодекоза после излечения по паразитологическим критериям. В одном предварительном исследовании оценивался ответ 12 собак на рецидивирующий генерализованный демодекоз, ювенильный и развившийся во взрослом возрасте, после излечения по паразитологическим критериям. Все собаки, кроме одной, оставались в ремиссии на протяжении 12-месячного исследования [143]. Так как данный препарат для точечного нанесения часто назначают молодым собакам для ежемесячного лечения и профилактики других паразитарных заболеваний, следует оценить его влияние на прогрессирование локального демодекоза до более генерализованной формы. Однако высокая частота спонтанного разрешения локального заболевания осложняет интерпретацию таких исследований [19].

7.6. Дорамектин

Дорамектин — макроциклический лактон длительного действия, описанный как эффективный препарат для лечения демодекоза собак [144–146]. В первом исследовании этот препарат вводили 23 собакам путем инъекций раз в неделю в дозе 600 мкг/кг п/к в течение 5–23 недель [144]. 10 из этих собак излечились, у 7 развился рецидив через 1–24 месяца (2 из этих собак отвечали на повторное лечение дорамектином), и 6 оказались недоступны для наблюдения. Ни у одного из животных в этом исследовании не отмечено каких-либо побочных явлений лечения. Во втором исследовании дорамектин давали внутрь 29 собакам с генерализованным демодекозом, и показана высокая эффективность [145]. У одного золотистого ретривера отмечена атаксия в качестве нежелательного явления терапии дорамектином [145]. Еще в одном исследова-

нии участвовало 400 принадлежащих владельцам собак, которым еженедельно вводили дорамектин (9,6 мг/кг п/к); 232 из этих собак успешно завершили протокол. 220 этих собак (94,8 %) достигли клинической ремиссии, о чем говорили два отрицательных результата соскобов подряд с интервалом 2 недели. Время достижения ремиссии варьировало от 4 до 20 недель (средняя длительность 7,1 недель). У трех собак (1,3 %) развился рецидив в течение месяца после прекращения лечения, однако все они были успешно излечены при помощи второго курса инъекций. У 10 собак (4,3 %) лечение оказалось неэффективным, без заметной разницы в количестве клещей в последующих соскобах (средняя длительность лечения 6,4 недели). Лечение хорошо переносилось, отмечено всего две нежелательные реакции, одна — локальное раздражение в месте инъекции и вторая — атаксия, обе развились во время лечения и разрешились после его прекращения. Из 17 взрослых животных (старше 4 лет) 47 % были диагностированы сопутствующие заболевания. Эффективность в этой группе была ниже, и всего 66,7 % достигли ремиссии через 6–8 недель (средняя длительность 7,1 недель).

Еще в одном исследовании 16 собак получали дорамектин п/к в дозе 600 мкг/кг раз в неделю, а 13 собак — в дозе 600 мкг/кг дважды в неделю. Среднее время до получения отрицательных соскобов составило 13 и 12 недель, соответственно ($P = 0,955$). У 5 из 16 и 2 из 13 собак, соответственно, демодекоз развился во взрослом возрасте ($P = 0,662$). Частота успешных случаев лечения составила 13 из 16 (81 %) собак, получавших подкожные инъекции раз в неделю, и 12 из 13 (92 %) собак, получавших их дважды в неделю ($P = 0,691$). Ни у одной собаки не наблюдалось нежелательных явлений. Дача дорамектина внутрь дважды в неделю не привела к более быстрому разрешению генерализованного демодекоза в сравнении с подкожными инъекциями раз в неделю, однако успешность лечения по обоим протоколам была одинаковой [147]. И наконец, в одной работе описано применение дорамектина для лечения 2-недельного помета из девяти щенков мопса с пустулезными поражениями, покрывающими несколько областей тела. Лечение всех щенков дорамектином в дозе 0,6 мг/кг в неделю было безопасным и эффективным, клинические поражения разрешились в течение 4 недель, и к восьми неделям перестали обнаруживаться клещи [148]. По-видимому, это лечение хорошо переносится и может быть эффективно для лечения генерализованного демодекоза у собак.

Совместное заключение 10

Ивермектин внутрь в дозе 0,3–0,6 мг/кг в сутки, моксидектин 0,3–0,5 мг/кг в сутки, милбеми-

цина оксим 1,0–2,0 мг/кг в сутки и дорамектин подкожно раз в неделю в дозе 0,6 мг/кг — эффективные препараты для лечения демодекоза собак, однако при системном применении моксидектина и ивермектина рекомендуется повышать начальную дозу постепенно на случай чувствительности к токсическому действию этих макроциклических лактонов. При демодекозе собак от легкой до умеренной степени следует рассмотреть местное применение моксидектина / имидаклоприда.

7.7. Изоксазолины

Недавно в ветеринарии начали применять новую группу паразитицидов, также эффективных против демодекоза собак [149]. Эти вещества, убивающие наружных паразитов — изоксазолины, включая флураланер, сароланер, афоксоланер и лотиланер. Показано, что их молекулы связываются с определенным участком связывания, подавляя лиганд-зависимые хлоридные каналы, в особенности, ГАМК-зависимые, у насекомых и клещей [150]. Длительное перевозбуждение, вызванное изоксазолином, приводит к неконтролируемой активности ЦНС и гибели насекомых и клещей. Селективная токсичность изоксазолинов у насекомых, клещей и млекопитающих может быть обусловлена тем, что чувствительностью рецепторов ГАМК у насекомых и клещей иная, чем у млекопитающих [151, 152].

7.7.1. Флураланер

Флураланер (4-[5-(3,5-дихлорфенил) — 4,5-дигидро-5-(трифторметил) — 3-изоксазолил] -2-метил-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторэтил) амино] этил]-бензамид) — быстро всасывающийся изоксазолин, достигающий максимальной концентрации в течение 24 ч и сохраняющийся в плазме в концентрации, достаточной для количественного определения, до 112 дней после однократной дачи внутрь [153]. Всасывание повышается при даче с кормом [154]; препарат выводится преимущественно печенью в неизменном виде с калом [153]. Его дают внутрь раз в 3 месяца. Длительные интервалы между дозами могут повысить вероятность того, что владелец будет соблюдать режим лечения и, следовательно, успешного результата. Флураланер можно применять без дополнительного риска для колли и других чувствительных пастушьих пород с мутацией MDR1 [155]. После внутривенного введения флураланер демонстрирует относительно высокий кажущийся объем распределения, низкий клиренс из плазмы, длительное конечное время полувыведения 12–15 и длительное среднее время пребывания в организме 15–20 дней, таким образом, флураланер длительно сохраняется в организме собак и кошек [156].

Флураланер раз в 3 месяца сравнивали с препаратом для точечного нанесения раз в месяц, содержащим имидаклоприл / моксидектин [157]. Через 28 дней количество клещей снизилось на 99,8 и 98 %, соответственно. У всех собак, получавших флураланер, соскобы стали отрицательными через 56 дней [157]. Однако собаки в этом исследовании были из Южной Африки и, возможно, их нельзя сравнивать с собаками из Европы и Северной Америки, принадлежащими владельцам. В более крупном клиническом исследовании участвовало 163 собаки разных пород с генерализованным демодекозом (63 % с ювенильным и 37 % с развившимся во взрослом возрасте), которым вводили флураланер однократно в дозе 25 мг/кг [158]. У большинства собак (87 %, все собаки с ювенильным демодекозом и большинство с развившимся во взрослом возрасте) были получены отрицательные соскобы через один месяц, а через 2 месяца соскобы стали отрицательными у всех собак. Нежелательных явлений не отмечено [158]. Другое исследование, в которое включили 67 собак, также показало, что флураланер в рекомендованной дозе для профилактики блох и клещей был эффективен для лечения генерализованного демодекоза собак [159]. У 46 собак с демодекозом, развившимся во взрослом возрасте, частота излечения составила 63, 85 и 100 % через два, три и четыре месяца, соответственно. У 21 собаки с ювенильным демодекозом в этом же исследовании частота излечения составила 81 и 100 % через 2 и 3 месяца, соответственно.

Нежелательные реакции у собак, получавших флураланер, в исследованиях по оценке методов борьбы с блохами и клещами были нечастыми или редкими. За 12-недельный период всего у 4 из 233 собак, получавших флураланер (2,0 %), возникли нежелательные явления, которые во всех случаях представляли собой временные желудочно-кишечные симптомы, в том числе рвоту и анорексию [160]. В исследованиях токсичности введение флураланера в высочайшей рекомендованной терапевтической дозе (56 мг/кг внутрь) с интервалом 8 недель не вызывало клинических признаков, и терапевтический диапазон для здоровых собак 8 недель и старше весом > 2 мг более чем в 5 раз превышал утвержденную дозу согласно инструкции [155]. Из 224 собак, участвовавших в 182-дневном исследовании в естественных условиях, у 7,1 %, 6,7 % и 4,9 % отмечена рвота, снижение аппетита и диарея, соответственно. Вялость, полидипсия и вздутие живота отмечены у 5,4, 1,8 и 1,3 % собак, соответственно [16].

Флураланер можно применять без дополнительного риска для колли и других чувствительных пастушьих пород с мутацией MDR1 [155]. При лечении флураланером колли ABCB1-1Δ (— / —) в дозе, втрое превышающей высочайшую ожидаемую клиническую дозу, не было отмечено нежелательных

явлений. Флуранер представляется эффективным, безопасным и удобным средством, подходящим для собак любых пород с генерализованным демодекозом [157, 158]. Однако поскольку описаны очень редкие случаи неврологических нежелательных явлений, в листке-вкладыше к препарату указано, что при эпилепсии его следует применять с осторожностью.

7.7.2. Аfoxсоланер

Аfoxсоланер [1-нафталенкарбоксамид, 4-(3-хлор-5-(трифторметил) фенил) — 4,5-дигидро-5-(трифторметил) — 3-изоксилосил) — N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил) амино) этил)] — один из членов семейства изоксазолинов. В различных исследованиях аfoxсоланер показал себя высокоэффективным и безопасным препаратом для борьбы с блохами и клещами [162–165].

Аfoxсоланер — продукт с привлекательным для животных вкусом говядины, который можно давать с кормом или отдельно. У собак после дачи внутрь он быстро всасывается в кровь, где становится активным. Аfoxсоланер сильно связывается с белками (> 99 %) и несвязанная фракция распределяется в тканях в умеренной степени [166]. Он медленно выводится из организма с желчью в свободной форме, а также подвергается метаболизму в печени и в последующем выводится с желчью и мочой в форме метаболитов. Благодаря такому медленному клиренсу аfoxсоланер обладает длительным временем полувыведения и стойким антипаразитарным действием. В исследовании биодоступности после приема внутрь аfoxсоланер быстро всасывался ($T_{max} = 2-4$ ч), достигал максимальной концентрации в плазме (C_{max}) 1655 ± 332 нг/мл, показал биодоступность 73,9 % и конечное время полувыведения из плазмы 15 дней [166]. Данные исследования, полученные компанией, не показали различий в фармакокинетике у собак, которым препарат давали натощак или после кормления, таким образом, препарат необязательно давать с кормом.

Нежелательные явления в исследованиях эффективности против блох и клещей редки. В 90-дневном исследовании с участием 415 собак, проведенном в США в естественных условиях, у 17 (4,1 %) животных отмечена рвота, у 13 (3,1 %) сухая шелушащаяся кожа, у 13 (2,1 %) — диарея без примеси крови и у 7 (1,7 %) — вялость [167]. Всего у пяти собак была анорексия во время исследования, и у двух из них она возникла после первой дозы, но отсутствовала после последующих. У трех собак в этом исследовании были судороги в анамнезе. У одной собаки возникли судороги в день получения первой и второй дозы, а также через неделю после третьей дозы, однако она завершила исследование. У одной собаки с судорогами в анамнезе возник один судорожный

припадок через 19 дней после третьей дозы. У третьей собаки с судорогами в анамнезе не было судорог во время участия в исследовании [167]. Показатели безопасности аfoxсоланера дополнительно оценивали в двух исследованиях на 8-недельных щенках породы бигль [164]. В первом исследовании 32 биглям в случайном порядке вводили дозу, равную 1х, 3х или 5х максимальной (6,3 мг/кг). Препараты вводили в трех дозах с интервалом в месяц (в дни 0, 28 и 59), а затем еще три дозы с 2-недельным интервалом (дни 84, 98 и 112). На протяжении исследования проводили клинический осмотр и брали кровь для анализа и определения концентрации аfoxсоланера. Не было обнаружено связанных с аfoxсоланером изменений роста, физических переменных, лабораторных показателей или гистологических изменений тканей. Не отмечено клинически или статистически значимых нарушений, связанных с введением аfoxсоланера. Во всех группах, включая контрольную, наблюдалась спорадическая рвота и диарея [164]. Во втором исследовании аfoxсоланер сочетали с милбемицином и повторяли тот же протокол, что и в первом исследовании. При этом не обнаружено каких-либо связанных с лечением изменений любых показателей, описанных выше. Во всех группах, включая контрольную, спорадически наблюдалась рвота и диарея [168]. В США аfoxсоланер одобрен для 8-недельных щенков. Безопасность аfoxсоланера для племенных, ценных и лактирующих сук не оценивалась.

Аfoxсоланер зарегистрирован для лечения демодекоза собак в Европе и показал себя очень эффективным для лечения демодекоза, как описано в публикациях, посвященных клиническим случаям [169–171], и в одном контролируемом исследовании [172]. В опубликованном контролируемом исследовании участвовало 8 собак с диагнозом генерализованного демодекоза, и аfoxсоланер сравнивали с местным комбинированным препаратом имидаклоприда / моксидектина. Аfoxсоланер вводили в рекомендованной дозе ($\geq 2,5$ мг/кг) в дни 0, 14, 28 и 56, а местный препарат имидаклоприда / моксидектина применяли через такие же интервалы в рекомендованной концентрации. Каждый месяц проводили клинический осмотр и делали глубокие соскобы кожи для оценки эффекта по снижению количества клещей и разрешению клинических симптомов. Процентное снижение количества клещей составило 99,2 %, 99,9 % и 100 % в дни 28, 56 и 84, соответственно, в группе лечения аfoxсоланером, и 89,8 %, 85,2 % и 86,6 % в дни 28, 56 и 84 в группе лечения имидаклопридом / моксидектином. Уменьшение количества клещей в дни 28, 56 и 84 в группе аfoxсоланера было значительно более выраженным, чем в группе имидаклоприда / моксидектина [172].

В большой серии клинических случаев на базе специализированной дерматологической клиники было пролечено 102 животных с генерализованным демодекозом с превосходными результатами. В 68 из 102 случаев демодекоз развился во взрослом возрасте. Препарат давали в дозе 2,5 мг/кг внутрь, первым 10 собакам раз в 2 недели. В связи с высокой наблюдаемой эффективностью у этих собак в оставшихся случаях дозу уменьшили до раза в месяц. В 90 % случаев через 2 месяца лечения были получены отрицательные результаты соскобов, а у оставшихся собак это произошло через 3 месяца. Единственная собака, которой потребовалось введение раз в 2 недели, получала иммуносупрессивную терапию в связи с листовидной пузырчаткой, и у нее в соскобах появились клещи, когда интервал увеличили до 4 недель, однако при интервале 2 недели соскобы оставались отрицательными [170]. Еще в одном исследовании 50 собак с генерализованным демодекозом получали афоксоланер (Нексгард®) отдельно или в сочетании с миблемицином (Нексгард Спектра®) в дозе 2,5–2,7 мг/кг раз в месяц, и количество клещей в соскобах кожи снизилось на 87,6 %, 96,5 % и 98,1 % в дни 28, 56 и 84, соответственно, и у 36 из 50 собак соскобы стали отрицательными через 3 месяца [173]. В более недавнем исследовании оценивали афоксоланер в сочетании с милбемицином (Нексгард Спектра®) в дозе 2,5–6,3 мг/кг внутрь раз в 4 недели для собак с ювенильным (n = 4) и развившимся во взрослом возрасте (n = 11) генерализованным демодекозом с различными клиническими поражениями. Степень снижения количества клещей составила 91,2 %, 99,8 % и 99,9 % в дни 28, 56 и 84, соответственно [171]. На основании этих данных афоксоланер представляется эффективным, безопасным и удобным средством лечения собак с генерализованным демодекозом.

7.7.3. Сароланер

Сароланер [1-(5'- (5S) — 5- (3,5-дихлор-4-фторфенил) — 5- (трифторметил) — 4,5-дигидроксазол-3-ил) — 3'-Н-спиро (азетидин-3,1'- (2) бензофуран) — 1-ил) — 2- (метилсульфонил) этанон] был получен с помощью программы целенаправленного синтеза и отбора и выбран для разработки на основе уникальности структуры, силы действия, безопасности для млекопитающих и пригодности по фармакокинетическим параметрам [174]. Этот изоксазолин можно безопасно применять для щенков от 8 недель [175]. В начальном исследовании на собаках *in vivo* сароланер показал стойкую эффективность (> 99,8 %) в течение 35 дней как против блох, так и против взрослых клещей [175]. Сароланер в форме жевательных таблеток в целом хорошо переносится и редко

вызывает нежелательные реакции, связанные с лечением. Большая часть наблюдаемых нежелательных явлений представляет собой типичные и распространенные явления, наблюдаемые в популяции собак в целом. В 90-дневном исследовании отмечена рвота у 10 из 315 собак (3,5 %) и вялость у 8 собак (2,5 %) [176]. В настоящее время сароланер одобрен в форме жевательных таблеток для борьбы с блохами, клещами, демодекозом и ушными клещами у собак.

В одном исследовании 16 собак с генерализованным демодекозом получали сароланер внутрь раз в месяц, либо препарат имидаклоприда и моксидектина для точечного нанесения на кожу раз в неделю [177]. У собак, получавших сароланер и местный препарат для точечного нанесения, обнаружено снижение количества клещей на 99 % и 96 % через 1 месяц и отрицательные соскобы через 1 месяц и 11 недель, соответственно [177]. Кроме того, у собак, зараженных клещами *Demodex*, отмечено выраженное снижение клинических симптомов. Нежелательных явлений, связанных с лечением, не отмечено. В последующем исследовании для подтверждения не меньшей эффективности сравнивали эти же два препарата при лечении 81 собаки, принадлежащей владельцам [178]. У собак, получавших сароланер, излечение по паразитологическим критериям наступило через 3 месяца в 93 % случаев и через 5 месяцев в 100 % случаев, что подтверждает эффективность сароланера при генерализованном демодекозе собак.

Совместное заключение 11

В ряде исследований оценивалась эффективность изоксазолинов при демодекозе собак, содержащихся в качестве домашних любимцев. Опубликованные данные очень многообещающие и делают этот препарат превосходным выбором для лечения демодекоза собак.

7.7.4. Лотиланер

Лотиланер (Кределио™, Эланко) — новейший изоксазолин, эффективность которого против *Demodex spp.* оценивали на 10 собаках со спонтанно развившимся генерализованным демодекозом [179]. Собакам давали внутрь 20 мг/кг в 0, 28 и 56 дни. Количество клещей в соскобах кожи с пяти участков снизилось на > 99,9 % по сравнению с исходным до лечения (P < 0,0001) в период до 59 дней после первой и второй ежемесячной дозы. После 56 дня, включая 84 день после лечения, ни у одной собаки не было обнаружено живых клещей [179], что указывает на возможную эффективность этого препарата при демодекозе собак.

7.8. Прочие препараты

Для лечения генерализованного демодекоза также использовались различные другие препараты. Как описано выше, нарушения иммунитета, по-видимому, способствуют развитию генерализованного демодекоза [180]. Таким образом, представляется логичным, что для собак с демодекозом могут быть полезны иммуномодулирующие препараты, и проведено несколько исследований для оценки ряда таких препаратов.

Компонент клеточной стенки микобактерий, мурамилдипептид, вводили собакам с генерализованным демодекозом в дозе 0,2 мг/кг п/к раз в неделю, в форме монотерапии или в сочетании с амитразом в двух концентрациях (0,025 и 0,05 % дважды в неделю) и сравнивали с лечением только амитразом в концентрации 0,025 % дважды в неделю [181]. Все собаки достигли ремиссии. Число животных в этом исследовании было очень малым (по 2 собаки на группу лечения) и не было периода последующего наблюдения, поэтому пользу мурамилдипептида сложно установить. Отдельное исследование также показало, что мурамилдипептид усиливал реакцию лимфоцитов на митогены у 8 собак с демодекозом, тогда как у здоровых собак сравнимых значений не получено [21]. О нежелательных явлениях не упоминается.

Левамизол в дозе от 3 до 10 мг/кг через разные интервалы использовался в двух исследованиях [180, 182], показавших положительное влияние на пролиферацию лимфоцитов, однако повышения эффективности по паразитологическим критериям разрешения демодекоза не отмечено.

В другом исследовании 16 собак с генерализованным демодекозом лечили путем внешних обработок раствором амитраза в концентрации 0,0375 % раз в 5 дней, отдельно или в сочетании с 2 мл инактивированного парапোকсивируса свиней п/к в дни 0, 2 и 9 [183]. У собак, получавших комбинированную терапию, наступила ремиссия в течение 85 дней, в сравнении с 104 днями в контрольной группе ($P < 0,05$), хотя анализ статистической мощности не представлен. Насколько известно авторам, это первое рандомизированное исследование, показавшее благоприятное действие иммуностимулятора при лечении демодекоза собак.

36 собак с генерализованным демодекозом лечили с помощью 1000 мг витамина Е в сутки, еженедельных обработок раствором амитраза в концентрации 0,05 % или сочетания обоих средств [184]. У всех собак наступила ремиссия, у собак в группе комбинированной терапии ремиссия наступила быстрее всего (7,1 недель в сравнении с 7,3 недели при лечении только амитразом и 8,5 недель при лечении только витамином Е), однако статистическую оценку не выполняли. У больных собак концентрация витамина Е в сыворотке была ниже, чем в контрольной группе. Было неизвестно, обусловлено ли это различие не-

достаточным поступлением витамина Е в начале исследования или заболеванием. При сравнении средней концентрации витамина Е у собак с пиодермой, генерализованным демодекозом и здоровых собак не было обнаружено значительных различий [185].

Луфенурон представляет собой ингибитор синтеза хитина. Так как хитин присутствует в оболочках и экзоскелете всех стадий развития *Demodex* spp. [186], предполагалось, что это соединение может нарушить цикл развития клещей. Однако луфенурон в средней дозе до 15,8 мг/кг трижды в неделю в течение 2–3 месяцев не привел к улучшению состояния собак с демодекозом [187].

Трех собак с генерализованным демодекозом еженедельно опрыскивали делтаметрином в концентрации 0,005 % из аэрозольного баллончика. После трех еженедельных обработок не было обнаружено различия в клинических симптомах или количестве клещей в соскобах кожи [111]. В другой работе использовали делтаметрин в концентрации 12,5 % и сравнивали с препаратом местного производства, содержащим экстракты *Mallotus philippensis*, *Oleum pinus*, *Oleum terebinth* и *Sulphur sublimatum*. Наружные средства наносили дважды в сутки до получения отрицательных результатов соскоба, что заняло 7 дней в группе, получавшей препарат местного производства, и 11 дней в группе делтаметрина [188]. Во избежание слизывания препарата собак удерживали в течение часа после обработки. Через месяц после прекращения терапии соскобы кожи по-прежнему оставались отрицательными.

Гомеопатические препараты, содержащие Sulphur 200, Heparsulphuris 200 или Psorinum 200, давали внутрь в количестве пяти капель в сутки на протяжении пяти недель трем группам по 6 щенков, экспериментально зараженных *Demodex canis* [189]. Средние показатели тяжести демодекоза в группе, получавшей Sulphur 200 и Psorinum 200, были ниже, чем в группе Heparsulphuris 200 и контрольной группе, однако достичь выздоровления по клиническим и микроскопическим критериям не удалось. Растительным препаратом, содержащим экстракты *Cedrus deodara*, *Azadiracta indica* и *Embelia ribes*, опрыскивали пораженные участки кожи 14 щенков с очевидным генерализованным демодекозом [190]. Собак оценивали повторно через 24 ч и в соскобах по-прежнему присутствовали клещи *D. canis*, обработку повторяли однократно. Последующие еженедельные соскобы кожи на протяжении шести недель были отрицательными у всех собак.

Клозантел ({N 9–5-хлор-4- (4-хлорфенил)цианометил} — 2-метилфенил} -2-гидроксил-3,5-дидобензамид) — противогельминтный препарат из семейства салициланилидов, который применяли для лечения 9 собак с генерализованным демодекозом в дозе 5 мг/кг п/к для первой инъекции и 2,5 мг/кг п/к для последующих инъекций раз в не-

делю [191]. Состояние всех собак улучшилось, однако всего 6 собак достигли ремиссии на основании исследования соскобов кожи после шести инъекций. Период последующего наблюдения не указан.

В целом, почти для всех этих препаратов недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать их для лечения генерализованного демодекоза, из-за низкого количества животных в исследованиях, неясных методов, недостаточной эффективности или выраженных нежелательных явлений [42]. Получены некоторые данные в пользу эффективности инактивированного свиного парапоксивируса подожно в качестве дополнения к амитразу [183].

7.9. Лечение демодекоза кошек

Для лечения демодекоза у кошек применяется ряд препаратов, включая ванны с фосфорорганическими соединениями [192–195], ротенон [192, 196], ванны с сернистой известью [18, 72, 73, 197, 198], наружные обработки раствором амитраза [72, 199–201], ивермектин внутрь и инъекционно [72], селамектин [72], милбемицина оксим [16] и моксидектин / имидаклоприд для точечного нанесения [202].

Успешный результат чаще всего описывают при применении сернистой извести и амитраза. Погружение в раствор сернистой извести 2 % раз в 5–7 дней [72, 73, 197, 198, 201] дало успешный результат у 22 из 24 кошек. Нежелательных явлений не отмечено. Амитраз для наружных обработок обычно применяется в концентрации от 0,0125 % [72, 201] до 0,025 % [199] и до 0,1 % [200] раз в неделю; сообщается, что 12 из 14 кошек отвечали на лечение. Однако оба вида лечения не всегда хорошо переносятся кошками. В серии случаев у 8 из 13 кошек из одного дома появился кожный зуд, и у двух из них в соскобах кожи были обнаружены клещи *D. gatoi*. Кошки хорошо переносят еженедельное применение препарата для точечного нанесения, содержащего моксидектин / имидаклоприд, в течение 10 недель, и зуд во всех случаях разрешился без лечения [202]. Таким образом, возможно, что данный препарат для точечного нанесения является более удобным и эффективным вариантом лечения, как минимум при наличии *D. gatoi*.

Флураланер внутрь применялся для лечения кошки с демодекозом [203] и привел к быстрому разрешению клинических симптомов и исчезновению клещей из соскобов.

Совместное заключение 12

Демодекоз у кошек можно лечить с помощью еженедельных ванночек с сернистой известью в концентрации 2 % или с 2 % амитразом в концентрации 0,0125 %. Более простой альтернативой может быть еженедельная обработка средствами для точечного нанесения, содержащими моксидектин / имидаклоприд.

8. Прогноз и будущие перспективы

Возможно, что появление и широкое распространение изоксазолина для борьбы с блохами и клещами повлияет на частоту демодекоза у собак в последующем. Насколько выражен этот эффект, можно будет увидеть в последующие годы. Сообщается, что лечение 15 племенных сук флураланером в дозе 25 мг/кг за 10 дней до запланированной вязки и второй дозой 3 месяца спустя привело к выраженному снижению числа щенков, у которых развился демодекоз, в сравнении с предыдущими пометами, в которых заболевание присутствовало постоянно [177]. В этом исследовании всем сукам давали флураланер в дозе 25 мг/кг за 10 дней до запланированной вязки и вторую дозу — 3 месяца спустя. Все 15 сук, включенных в исследование, родили здоровых щенков, в 14 из 15 этих пометов не было обнаружено признаков демодекоза на протяжении 12 месяцев жизни, а у двух щенков из оставшегося помета развился только локальный демодекоз [170]. Полученный результат говорит о высокой эффективности флураланера не только для лечения, но и для профилактики в случаях породной предрасположенности к генерализованному ювенильному демодекозу собак. Хотя эти результаты впечатляют, терапия изоксазолином не заменяет необходимости исключения пораженных собак и носителей из разведения.

Также имеются опасения по поводу возможного влияния терапии изоксазолином на нормальную кожную популяцию *Demodex* у собак. Клещи *Demodex* считаются частью микробиоты большинства млекопитающих, включая собак. При нормальных обстоятельствах они являются комменсалами, питаются кожным салом хозяина, и считаются лишь условно-патогенными. Сходно с бактериальной флорой кожи, показано, что фолликулярные клещи людей содержат иммунореактивную липазу [204], которая может образовывать свободные жирные кислоты из триглицеридов кожного сала. Таким образом, клещи могут играть роль в защите кожи от патогенных бактерий, особенно *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes* [205].

Исследования нормальной кожной популяции клещей *Demodex* до недавнего времени были сложными из-за низкого количества клещей у здоровых собак. Развитие техник ПЦР для обнаружения ДНК *Demodex* в образцах кожи сделало возможным успешное изучение популяций *Demodex* [206]. Предыдущее исследование с использованием ПЦР в реальном времени для обнаружения *D. canis* выявило ДНК *Demodex* примерно у 18 % здоровых собак в образцах шерсти с 2–5 участков тела [7]. Четко показана прямая пропорциональность между числом положительных собак и количеством взятых образцов с разных мест, так при взятии материала с 20 участков доля положительных результатов

возросла до 100 % [7]. Еще в одном исследовании оценивалось, сохраняется ли нормальная популяция клещей *Demodex* в составе кожной микробиоты собак, получавших изоксазолины афоксоланер и флураланер в утвержденной дозе для профилактики заражения блохами и клещами. Исследование показало, что через 30 и 90 дней лечения у здоровых собак по-прежнему присутствовали клещи *Demodex*, и их популяция была сходной с наблюдаемой у здоровых собак, не получавших этих препаратов [207]. Однако ПЦР также обнаруживает антиген мертвых клещей, исследование длилось всего 3 месяца и, насколько известно авторам, максимальное время удаления мертвых клещей из фолликулов неизвестно, хотя обновление межфолликулярного эпидермиса занимает меньше трех месяцев. Эти данные могут говорить о том, что у собак, получающих изоксазолины, популяция клещей *Demodex* в составе кожной микробиоты сохраняется несмотря на очевидную способность этих препаратов приводить к разрешению клинического демодекоза. До настоящего времени не проводилось исследований по обнаружению ДНК *Demodex* у собак с демодекозом после лечения. Возможно, что изоксазолины не влияют на клещей *Demodex* у здоровых собак в той же степени, либо совсем не влияют на нормальную популяцию клещей у здоровых собак. Необходимы дополнительные более длительные исследования, чтобы изучить реакцию популяций клещей *Demodex* у собак с клиническим заболеванием на изоксазолины, а также сравнить с реакцией на другие препараты для лечения демодекоза.

В настоящее время производные изоксазолина показали впечатляющие результаты как средства контроля демодекоза и, вероятно, останутся основой терапии на протяжении многих последующих лет. Развитие устойчивости менее вероятно в связи с их избирательным подавлением GABA_A и GluCl насекомых и клещей. Этот новый участок связывания — ключ к инновационному профилю активности, при котором отсутствует критическая перекрестная устойчивость, наблюдаемая с другими неконкурентными антагонистами [208] и, вероятно, развитие устойчивости к этому классу молекул будет замедленным. В Европе выпускается комбинированный препарат, содержащий афоксоланер и милбемицина оксим, для профилактики заражения блохами, клещами, нематодами и сердечными гельминтами [177]. Исследований этого продукта для лечения демодекоза не описано. Однако возможно, что сочетание афоксоланера и милбемицина оксима оказывает аддитивное действие, так как оба препарата воздействуют на клещей *Demodex*. В виду этих разработок вероятно, что в последующем будут одобрены другие производные и сочетания, и в будущем станет доступно больше возможностей лечения.

Благодарности

Авторы хотели бы поблагодарить Всемирную Ассоциацию ветеринарной дерматологии (WAVD) за поддержку этой инициативы, многих коллег, опубликовавших исследования демодекоза у разных видов животных и способов его лечения, тем самым косвенно внося вклад в эту работу, и Соню Беттени за ее вклад в написание рукописи.

Вклад авторов

Ральф С. Мюллер написал введение, разделы о патогенезе, общих вопросах лечения, лотиланере, различных препаратах и лечении демодекоза кошек, собрал материалы других авторов, а также отредактировал, форматировал и окончательно оформил рукопись; Эммануэль Белсигнор написал разделы о диагностике и милбемицина оксима; Джоанна Карас-Тетча написала разделы о вопросах разведения, флураланере и сароланере; Тара Паттерсон написала разделы о моксидектине и ивермектине; Майкл А. Шипстон написал разделы о клинических признаках и дорамектине; и Уэйн Розенкранц инициировал создание этих согласованных клинических рекомендаций и внес вклад в написание разделов об амитразе, афоксоланере, лотиланере и перспективах на будущее.

Литература

1. Moriello KA, Coynor K, Paterson S et al. Diagnosis and treatment of dermatophytosis in dogs and cats: Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. *Vet Dermatol* 2017; 28: 266–e268.
2. Morris DO, Loeffler A, Davis MF et al. Recommendations for approaches to meticillin-resistant staphylococcal infections of small animals: diagnosis, therapeutic considerations and preventative measures: Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. *Vet Dermatol* 2017; 28: 304–e369.
3. Sischo WM, Ihrke PJ, Franti CE. Regional distribution of ten common skin diseases in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1989; 195: 752–756.
4. Scott DW, Paradis M. A survey of canine and feline skin disorders seen in a university practice: Small Animal Clinic, University of Montreal, Saint-Hyacinthe, Quebec (1987–1988). *Can Vet J* 1990; 31: 830–835.
5. Lacey N, Kavanagh K, Tseng SC. Under the lash: Demodex mites in human diseases. *Biochem (Lond)* 2009; 31: 2–6.
6. Nutting WB. Hair follicle mites (*Demodex* spp.) of medical and veterinary concern. *Cornell Vet* 1976; 66: 214–231.
7. Ravera I, Altet L, Francino O et al. Small Demodex populations colonize most parts of the skin of healthy dogs. *Vet Dermatol* 2013; 24: 168–172.e37.
8. Silbermayr K, Horvath-Ungerboeck C, Eigner B et al. Phylogenetic relationships and new genetic tools for the detection and discrimination of the three feline Demodex mites. *Parasitol Res* 2015; 114: 747–752.
9. Tani K, Une S, Hasegawa A et al. Infestivity of *Demodex canis* to hamster skin engrafted onto SCID mice. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 445–448.
10. Jekl V, Hauptman K, Jeklova E et al. Demodicosis in nine prairie dogs (*Cynomys ludovicianus*). *Vet Dermatol* 2006; 17: 280–283.
11. Greve JH, Gaafar SM. Natural transmission of *Demodex canis* in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1966; 148: 1,043–1,045.
12. Bernstein JA, Frank LA, Kania SA. PCR amplification and DNA sequence identification of an unusual morphological form of *Demodex cati* in a cat. *Vet Dermatol* 2014; 25: 487–e80.
13. Lowenstein C, Beck W, Bessmann K et al. Feline demodicosis caused by concurrent infestation with *Demodex cati* and an unnamed species of mite. *Vet Rec* 2005; 157: 290–292.
14. Duclos DD, Jeffers JG, Shanley KJ. Prognosis for treatment of adult-onset demodicosis in dogs: 34 cases (1979–1990). *J Am Vet Med Assoc* 1994; 204: 616–619.
15. Garfield RA, Lloyd R. The use of oral milbemycin oxime (Interceptor) in the treatment of chronic generalized canine demodicosis. *Vet Dermatol* 1992; 3: 231–235.

16. Bizikova P, Linder KE, Olivry T. Fipronil-amitraz-5-methoprenetriggered pemphigus foliaceus in 21 dogs: clinical, histological and immunological characteristics. *Vet Dermatol* 2014; 25: 103–111, e29–30.
17. Ivy SP, Mackall CL, Gore L et al. Demodicidosis in childhood acute lymphoblastic leukemia; an opportunistic infection occurring with immunosuppression. *J Pediatr* 1995; 127: 751–754.
18. Chalmers S, Schick RO, Jeffers J. Demodicosis in two cats seropositive for feline immunodeficiency virus. *J Am Vet Med Assoc* 1989; 194: 256–257.
19. Miller WH Jr, Griffin CE, Campbell KL. Muller and Kirk's Small Animal Dermatology, 7th edition. St Louis, MO: Elsevier Mosby, 2013; 304–315.
20. Hirsh DC, Baker BB, Wiger N et al. Suppression of in vitro lymphocyte transformation by serum from dogs with generalized demodicosis. *Am J Vet Res* 1975; 36: 1,591–1,595.
21. Kraiss A. [In German: Proliferating ability of the lymphocytes of demodectic dogs during immune cell-stimulating therapy]. *Tierarztl Prax* 1987; 15: 63–66.
22. Owen LN. Demodectic mange in dogs immunosuppressed with antilymphocyte serum. *Transplantation* 1972; 13: 616–617.
23. Ferrer L, Ravera I, Silbermayr K. Immunology and pathogenesis of canine demodicosis. *Vet Dermatol* 2014; 25: 427–e65.
24. Souza CP, Schissler JR, Contreras ET et al. Evaluation of immunological parameters in pit bull terrier-type dogs with juvenile onset generalized demodicosis and age-matched healthy pit bull terrier-type dogs. *Vet Dermatol* 2018; 29: 482–e162.
25. Tani K, Morimoto M, Hayashi T et al. Evaluation of cytokine messenger RNA expression in peripheral blood mononuclear cells from dogs with canine demodicosis. *J Vet Med Sci* 2002; 64: 513–518.
26. Gasparetto ND, Almeida A, Nakazato L et al. Density measurement of *Demodex canis* by qPCR and analysis of serum cytokine levels in dogs with different clinical forms of demodicosis. *Vet Parasitol* 2018; 257: 1–4.
27. Felix AO, Guiot EG, Stein M et al. Comparison of systemic interleukin 10 concentrations in healthy dogs and those suffering from recurring and first time *Demodex canis* infestations. *Vet Parasitol* 2013; 193: 312–315.
28. Kumari P, Nigam R, Singh A et al. *Demodex canis* regulates cholinergic system mediated immunosuppressive pathways in canine demodicosis. *Parasitology* 2017; 144: 1,412–1,416.
29. Singh SK, Dimri U, Sharma MC et al. Determination of CD4+ and CD8+ T cells in the peripheral blood of dogs with demodicosis. *Parasitology* 2010; 137: 1,921–1,924.
30. Caswell JL, Yager JA, Parker WM et al. A prospective study of the immunophenotype and temporal changes in the histologic lesions of canine demodicosis. *Vet Pathol* 1997; 34: 279–287.
31. Huisinga M, Failing K, Reinacher M. MHC class II expression by follicular keratinocytes in canine demodicosis—an immunohistochemical study. *Vet Immunol Immunopathol* 2007; 118: 210–220.
32. Caswell JL, Yager JA, Barta JR et al. Establishment of *Demodex canis* on canine skin engrafted onto scid-beige mice. *J Parasitol* 1996; 82: 911–915.
33. Liu Q, Arseculeratne C, Liu Z et al. Simultaneous deficiency in CD28 and STAT6 results in chronic ectoparasite-induced inflammatory skin disease. *Infect Immun* 2004; 72: 3,706–3,715.
34. Linder KE, Kunkle GA, Parker WM et al. Application of the skin graft mouse model in veterinary dermatology research: modeling canine demodicosis. In: Thoday KL, Foil CS, Bond R, eds. *Advances in Veterinary Dermatology*, volume 4. Oxford: Blackwell Science; 2002:76–84.
35. Kumari P, Nigam R, Choudhury S et al. *Demodex canis* targets TLRs to evade host immunity and induce canine demodicosis. *Parasite Immunol* 2018; 40: e12509.
36. Barta O, Waltman C, Oyekun PP et al. Lymphocyte transformation suppression caused by pyoderma—failure to demonstrate it in uncomplicated demodectic mange. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 1983; 6: 9–18.
37. Toman M, Svoboda M, Rynbicek J et al. Immunosuppression in dogs with pyoderma and/or demodicosis. *Vet Med (Praha)* 1997; 42: 299–306.
38. Barriga OO, al-Khalidi NW, Martin S et al. Evidence of immunosuppression by *Demodex canis*. *Vet Immunol Immunopathol* 1992; 32: 37–46.
39. Paulik S, Mojzisoava J, Bajova V et al. Evaluation of canine lymphocyte blastogenesis prior and after in vitro suppression by dog demodicosis serum using ethidium bromide fluorescence assay. *Vet Med (Praha)* 1996; 41: 7–12.
40. Paulik S, Mojzisoava J, Bajova V et al. Lymphocyte blastogenesis to concanavalin A in dogs with localized demodicosis according to duration of clinical disease. *Vet Med (Praha)* 1996; 41: 245–249.
41. Dimri U, Ranjan R, Kumar N et al. Changes in oxidative stress indices, zinc and copper concentrations in blood in canine demodicosis. *Vet Parasitol* 2008; 154: 98–102.
42. Mueller RS. Treatment protocols for demodicosis: an evidencebased review. *Vet Dermatol* 2004; 15: 75–89.
43. Mozos E, Perez J, Day MJ et al. Leishmaniosis and generalized demodicosis in three dogs: a clinicopathological and immunohistochemical study. *J Comp Pathol* 1999; 120: 257–268.
44. Huang HP, Lien YH. Treatment of canine generalized demodicosis associated with hyperadrenocorticism with spot-on moxidectin and imidacloprid. *Acta Vet Scand* 2013; 55: 40.
45. Tarello W. Remission of clinical signs of adult-onset generalized demodicosis after treatment for concurrent babesiosis and/or granulocytic ehrlichiosis in dogs. *Parasite* 2007; 14: 339–341.
46. Bowden DG, Outerbridge CA, Kissel MB et al. Canine demodicosis: a retrospective study of a veterinary hospital population in California, USA (2000–2016). *Vet Dermatol* 2018; 29: 19–e10.
47. Pensenschaum L, Heung Lam C, Weber K et al. Is there a correlation between canine adult-onset demodicosis and other diseases? *Vet Rec* 2019; <https://doi.org/10.1136/vr.105388>
48. Taffin ER, Casaert S, Claerebout E et al. Morphological variability of *Demodex cati* in a feline immunodeficiency virus-positive cat. *J Am Vet Med Assoc* 2016; 249: 1,308–1,312.
49. Neel JA, Tarigo J, Tater KC et al. Deep and superficial skin scrapings from a feline immunodeficiency virus-positive cat. *Vet Clin Pathol* 2007; 36: 101–104.
50. Vogelnest LJ. Cutaneous xanthomas with concurrent demodicosis and dermatophytosis in a cat. *Aust Vet J* 2001; 79: 470–475.
51. White SD, Carpenter JL, Moore FM et al. Generalized demodicosis associated with diabetes mellitus in two cats. *J Am Vet Med Assoc* 1987; 191: 448–450.
52. Besignor E, Carlotti DN. Epidermoid carcinoma in situ associated with localised demodicosis in a cat. *PratMed Chirurg Anim Comp* 2000; 35: 559–562.
53. Guaguere E, Olivry T, Delverdier-Poujade A et al. *Demodex cati* infestation in association with feline cutaneous squamous cell carcinoma in situ: a report of five cases. *Vet Dermatol* 1999; 10: 61–67.
54. Mumcuoglu KY, Akilov OE. The role of HLA A2 and Cw2 in the pathogenesis of human demodicosis. *Dermatology* 2005; 210: 109–114.
55. Plant JD, Lund EM, Yang M. A case-control study of the risk factors for canine juvenile-onset generalized demodicosis in the USA. *Vet Dermatol* 2011; 22: 95–99.
56. It V, Barrientos L, Lopez Gappa J et al. Association of canine juvenile generalized demodicosis with the dog leukocyte antigen system. *Tissue Antigens* 2010; 76: 67–70.
57. Hillier A, Desch CE. Large-bodied *Demodex* mite infestation in 4 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220(623–627): 613.
58. Mueller RS, Bettenay SV. An unusual presentation of generalized demodicosis caused by a long-bodied demodex mite in a Lakeland Terrier. *Aust Vet Practit* 1999; 29: 128–131.
59. Ordeix L, Bardagi M, Scarpella F et al. *Demodex injai* infestation and dorsal greasy skin and hair in eight wirehaired fox terrier dogs. *Vet Dermatol* 2009; 20: 267–272.
60. Robson DC, Burton GG, Bassett R et al. Eight cases of demodicosis caused by a long-bodied *Demodex* species (1997–2002). *Aust Vet Pract* 2003; 33: 64–72.
61. Saridomichelakis M, Koutinas A, Papadogiannakis E et al. Adult-onset demodicosis in two dogs due to *Demodex canis* and a short-tailed demodectic mite. *J Small Anim Pract* 1999; 40: 529–532.
62. Sivajothi S, Sudhakar Reddy B, Rayulu VC. Demodicosis caused by *Demodex canis* and *Demodex cornei* in dogs. *J Parasit Dis* 2015; 39: 673–676.
63. Chesney CJ. Short form of *Demodex* species mite in the dog: occurrence and measurements. *J Small Anim Pract* 1999; 40: 58–61.
64. Tamura Y, Kawamura Y, Inoue I et al. Scanning electron microscopy description of a new species of *Demodex canis* spp. *Vet Dermatol* 2001; 12: 275–278.
65. Izdebska JN, Rolbiecki L. The status of *Demodex cornei*: description of the species and developmental stages, and data on demodectid mites in the domestic dog *Canis lupus familiaris*. *Med Vet Entomol* 2018; 32: 346–357.
66. de Rojas M, Riazco C, Callejon R et al. Molecular study on three morphotypes of *Demodex* mites (Acarina: Demodicidae) from dogs. *Parasitol Res* 2012; 111: 2,165–2,172.
67. Sastre N, Ravera I, Ferreira D et al. Development of a PCR technique specific for *Demodex injai* in biological specimens. *Parasitol Res* 2013; 112: 3,369–3,372.
68. Fiorucci G, Fogel F, Paradis M. *Demodex cornei*: podrian ser acaros *Demodex canis* transformados, moribundos o muertos. *Rev Vet Argentina* 2015; 22: 1–14.
69. Desch C, Nutting WB. *Demodex cati* Hirst 1919: a redescription. *Cornell Vet* 1979; 69: 280–285.
70. Desch CE Jr, Stewart TB. *Demodex gatoi*: new species of hair follicle mite (Acari: Demodicidae) from the domestic cat (Carnivora: Felidae). *J Med Entomol* 1999; 36: 167–170.
71. Moriello KA, Newbury S, Steinberg H. Five observations of a third morphologically distinct feline *Demodex* mite. *Vet Dermatol* 2013; 24: 460–462.
72. Saari SA, Juuti KH, Palojarvi JH et al. *Demodex gatoi*-associated contagious pruritic dermatitis in cats—a report from six households in Finland. *Acta Vet Scand* 2009; 51: 40.
73. Morris DO, Beale KO. Feline demodicosis. In: Bonagura JD, ed. *Kirk's current veterinary therapy XIII*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2000:580–582.
74. Milley C, Dryden M, Rosenkrantz W et al. Comparison of parasitic mite retrieval methods in a population of community cats. *J Feline Med Surg* 2017; 19: 657–664.
75. Silbermayr K, Joachim A, Litschauer B et al. The first case of *Demodex gatoi* in Austria, detected with fecal flotation. *Parasitol Res* 2013; 112: 2,805–2,810.
76. Fondati A. Efficacy of daily oral ivermectin in the treatment of 10 cases of generalized demodicosis. *Vet Dermatol* 1996; 7: 99–104.
77. Mueller RS, Meyer D, Besignor E et al. Treatment of canine generalized demodicosis with a 'spot-on' formulation containing 10% moxidectin and 2.5% imidacloprid (Advocate, Bayer Healthcare). *Vet Dermatol* 2009; 20: 441–446.
78. Mueller RS, Bettenay SV. Scraping, fine-needle aspiration and biopsy of skin and subcutaneous tissues. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E, eds. *Textbook of veterinary internal medicine*, 8th edition. St Louis, MO: Elsevier; 2017:342–345.
79. Beco L, Fontaine F, Bergvall K et al. Comparison of skin scrapes and hair plucks for detecting *Demodex* mites in canine demodicosis, a multicentre, prospective study. Annual Conference of the European Society of Veterinary Dermatology/European College of Veterinary Dermatology 2007; 18: 381 (Abstract).

80. Bensignor E. Comparaison de trois techniques diagnostiques de demodicose à *Demodex canis* chez le chien [Comparison of three diagnostic techniques of *Demodex canis* demodicosis in the dog]. *Prat Med Chir Anim Comp* 2003; 38: 167–171.
81. Fondati A, De Lucia M, Furiani N et al. Prevalence of *Demodex canis*-positive healthy dogs at trichoscopic examination. *Vet Dermatol* 2010; 21: 146–151.
82. Pereira AV, Pereira SA, Gremiao ID et al. Comparison of acetate tape impression with squeezing versus skin scraping for the diagnosis of canine demodicosis. *Aust Vet J* 2012; 90: 448–450.
83. Vogelnest L, Garibotto V. Evaluation of the squeeze tape impression for the diagnosis of canine demodicosis. *Vet Dermatol* 2016; 27 (Suppl 1): 38 (Abstract).
84. Lousada R, Fonseca I, Nunes T et al. New atraumatic technique for *Demodex canis* diagnosis. *Vet Dermatol* 2016; 27 (Suppl 1): 114 (Abstract).
85. Saridomichelakis MN, Koutinas AF, Farmaki R et al. Relative sensitivity of hair pluckings and exudate microscopy for the diagnosis of canine demodicosis. *Vet Dermatol* 2007; 18: 138–141.
86. Moskvina TV, Shchelkanov MY, Begun MA. Fecal flotation in the detection of canine *Demodex* mites. *Vet Dermatol* 2018; 29: 263–264 (Letter).
87. American Academy of Veterinary Dermatology. Dermatologists recommend neutering of canine patients with demodicosis. *J Am Vet Med Assoc* 1983; 182(1): 1,048.
88. Bruzinska-Schmidhalter R, Nett-Mettler CS. Spontaneous remission in canine generalized demodicosis - predisposing factors. *Vet Dermatol* 2011; 22: 301 (Abstract).
89. Scott DW. Untreated generalized demodicosis in young dogs. *Vet Dermatol* 2012; 23: 174–175 (Letter).
90. Bergvall K, Ahman S, Varjonen K et al. Genetic and clinical evaluation of canine juvenile demodicosis. *Vet Dermatol* 2016; 27 (Suppl 1): 114 (Abstract).
91. Kuznetsova E, Bettenay S, Nikolaeva L et al. Influence of systemic antibiotics on the treatment of dogs with generalized demodicosis. *Vet Parasitol* 2012; 188: 148–155.
92. Folz SD, Geng S, Nowakowski LH et al. Evaluation of a new treatment for canine scabies and demodicosis. *J Vet Pharm Ther* 1978; 1: 199–204.
93. Franc M, Soubeyrou H. Le traitement de la demodicose du chien par un collier à 9% d' amitraz [Treatment of canine demodicosis with a collar containing 9% amitraz]. *Rev Med Vet* 1986; 137: 583–586.
94. Hnilica K, Little SE, Medleau LM. Evaluation of the use of Preventic (9% amitraz) collars as an adjunct treatment for generalized canine demodicosis. *Vet Dermatol* 2003; 14: 224 (Abstract).
95. Fourie LJ, Kok DJ, du Plessis A et al. Efficacy of a novel formulation of metaflumizone plus amitraz for the treatment of demodectic mange in dogs. *Vet Parasitol* 2007; 150: 268–274.
96. Rosenkrantz W. Efficacy of metaflumizone plus amitraz for the treatment of juvenile and adult onset demodicosis in dogs: pilot study of 24 dogs. *Vet Dermatol* 2009; 20: 227 (Abstract).
97. Tarallo VD, Lia RP, Sasanelli M et al. Efficacy of Amitraz plus Metaflumizone for the treatment of canine demodicosis associated with *Malassezia pachydermatis*. *Parasit Vectors* 2009; 2: 13.
98. Fourie J, Dumont P, Halos L et al. Efficacy of a topical application of Certifect(R) (fenipronil 6.26% w/v, amitraz 7.48% w/v, (S)-methoprene 5.63% w/v) for the treatment of canine generalized demodicosis. *Parasite* 2013; 20: 46.
99. Oberkirchner U, Linder K, Dunston S et al. Metaflumizone-amitraz (Promeris) -associated pustular acantholytic dermatitis in 22 dogs: evidence suggests contact drug-triggered pemphigus foliaceus. *Vet Dermatol* 2011; 22: 435–448.
100. Folz SD, Kakuk TJ, Henke CL et al. Clinical evaluation of amitraz as a treatment for canine demodicosis. *Vet Parasitol* 1984; 16: 335–341.
101. Muller GH. Amitraz treatment of demodicosis. *J Am Anim Hosp Assoc* 1983; 19: 435–441.
102. Bussieras J, Chermette R. Amitraz and canine demodicosis. *J Am Anim Hosp Assoc* 1986; 22: 779–782.
103. Hamann F, Wedell H, Bauer J. Zur Demodikose des Hundes [Demodicosis of the dog]. *Kleintierpraxis* 1997; 42: 745–754.
104. Hugnet C, Bruchon-Hugnet C, Royer H et al. Efficacy of 1.25% amitraz solution in the treatment of generalized demodicosis (eight cases) and sarcoptic mange (five cases) in dogs. *Vet Dermatol* 2001; 12: 89–92.
105. Kwochka KW, Kunkle GA, Foil CS. The efficacy of amitraz for generalized demodicosis in dogs: A study of two concentrations and frequencies of application. *Comp Cont Educ* 1985; 7: 8–17.
106. Lemarie S, Hosgood G, Foil CS. A retrospective study of juvenile- and adult-onset generalized demodicosis in dogs (1986–1991). *Vet Dermatol* 1996; 7: 3–10.
107. Medleau L, Willemsse T. Efficacy of daily amitraz therapy for refractory, generalized demodicosis in dogs: two independent studies. *J Am Anim Hosp Assoc* 1995; 31: 246–249.
108. Paradis M. New approaches to the treatment of canine demodicosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999; 29: 1,425–1,436.
109. Scott DW, Walton DK. Experiences with the use of amitraz and ivermectin for the treatment of generalized demodicosis in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1985; 21: 535–541.
110. Shirk ME. The efficacy of amitraz in treatment for demodectic mange: a field study. *Vet Med Sm Anim Clin* 1983; 78: 1,059–1,062.
111. Kamboj DS, Singh KB, Avtar S et al. Studies on the therapeutic efficacy of amitraz, deltamethrin and ivermectin on canine demodicosis. *Indian Vet J* 1993; 70: 61–64.
112. Farmer H, Seawright AA. The use of amitraz (N1-(2,4-dimethylphenyl)-N-[(2,4-dimethylphenyl) imino]-methyl]-N-methylmethanimid amide) in demodecticosis in dogs. *Aust Vet J* 1980; 56: 537–541.
113. Kwochka K. Demodicosis. In: Griffin C, Macdonald J, Kwochka KW, eds. *Current veterinary dermatology*. St Louis, MO: Mosby Year Book, 1993: 72–84.
114. Dhooria S, Agarwal R. Amitraz, an underrecognized poison: A systematic review. *Indian J Med Res* 2016; 144: 348–358.
115. Craig M. Demodicosis. In: Foster AP, Foil CS, eds. *BSAVA Manual of Small Animal Dermatology*, 2nd edition. Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association, 2003; 153–158.
116. Campbell WC, Fisher MH, Stapley EO et al. Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. *Science* 1983; 221: 823–828.
117. Plumb DP. *D. P. Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 8th edition. Stockholm, WI: Wiley Blackwell, 2015; 796–802.
118. Paradis M, Page N. Topical (pour-on) ivermectin in the treatment of chronic generalized demodicosis in dogs. *Vet Dermatol* 1998; 9: 55–59.
119. Medleau L, Ristic Z, McElveen DR. Daily ivermectin for the treatment of generalized demodicosis in dogs. *Vet Dermatol* 1996; 7: 209–212.
120. Mueller RS, Hastie K, Bettenay SV. Daily oral ivermectin for the treatment of generalised demodicosis in 23 dogs. *Aust Vet Practit* 1999; 29: 132–136.
121. Delayte EH, Otsuka M, Larsson CE et al. Efficacy of systemic macrocyclic lactones (ivermectin and moxidectin) for the treatment of generalized canine demodicosis. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2006; 58: 31–38.
122. Ristic Z, Medleau L, Paradis M et al. Ivermectin for treatment of generalized demodicosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 207: 1,308–1,310.
123. Paterson T, Halliwell R, Fields P et al. 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.
124. Mueller RS, Bettenay SV. A proposed new therapeutic protocol for the treatment of canine mange with ivermectin. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999; 35: 77–80.
125. Merola VM, Eubig PA. Toxicology of avermectins and milbemycins (macrocyclic lactones) and the role of P-Glycoprotein in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2012; 42: 313–333.
126. Clarke DL, Lee JA, Murphy LA et al. Use of intravenous lipid emulsion to treat ivermectin toxicosis in a Border Collie. *J Am Vet Med Assoc* 2011; 239: 1,328–1,333.
127. Trailovic SM, Nedeljkovic JT. Central and peripheral neurotoxic effects of ivermectin in rats. *J Vet Med Sci* 2011; 73: 591–599.
128. Barbet JL, Snook T, Gay JM et al. ABCB1-1 Delta (MDR1-1 Delta) genotype is associated with adverse reactions in dogs treated with milbemycin oxime for generalized demodicosis. *Vet Dermatol* 2009; 20: 111–114.
129. Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM et al. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 727–733.
130. Mealey KL, Meurs KM. Breed distribution of the ABCB1-1D (multidrug sensitivity) polymorphism among dogs undergoing ABCB1 genotyping. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 233: 921–924.
131. Bissonnette S, Paradis M, Daneau I et al. The ABCB1-1Delta mutation is not responsible for subchronic neurotoxicity seen in dogs of non-collie breeds following macrocyclic lactone treatment for generalized demodicosis. *Vet Dermatol* 2009; 20: 60–66.
132. Dunn ST, Hedges L, Sampson KE et al. Pharmacokinetic interaction of the antiparasitic agents ivermectin and spinosad in dogs. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 789–795.
133. Schrickx JA. Spinosad is a potent inhibitor of canine P-glycoprotein. *Vet J* 2014; 200: 195–196.
134. Miller WH Jr, Scott DW, Wellington JR et al. Clinical efficacy of milbemycin oxime in the treatment of generalized demodicosis in adult dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 203: 1,426–1,429.
135. Mueller RS, Bettenay SV. Milbemycin oxime in the treatment of canine demodicosis. *Aust Vet Practit* 1995; 25: 122–126.
136. Holm BR. Efficacy of milbemycin oxime in the treatment of canine generalized demodicosis: a retrospective study of 99 dogs (1995–2000). *Vet Dermatol* 2003; 14: 189–195.
137. Sasaki Y, Kitagawa H, Murase S. Susceptibility of rough-coated collies to milbemycin oxime. *Jap J Vet Sci* 1990; 52: 1,269–1,271.
138. Bensignor E, Carlotti D. Moxidectin in the treatment of generalized demodicosis in dogs. A pilot study: 8 cases. In: Kwochka KW, Willemsse T, Von Tscherner C, eds. *Advances in Veterinary Dermatology*, volume 3. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1998; 554–555 (Abstract).
139. Burrows A. Evaluation of the clinical efficacy of two different doses of moxidectin in the treatment of generalized demodicosis in the dog. In: *Proceedings of the Annual Meeting of the Australian College of Veterinary Scientists*. Gold Coast, Australia: 1997.
140. Wagner R, Wendlberger U. Field efficacy of moxidectin in dogs and rabbits naturally infested with *Sarcoptes* spp., *Demodex* spp. and *Psoroptes* spp. mites. *Vet Parasitol* 2000; 93: 149–158.
141. Paul AJ, Hutchens DE, Firkins LD et al. Dermal safety study with imidacloprid/moxidectin topical solution in the ivermectin-sensitive Collie. *Vet Parasitol* 2004; 121: 285–291.
142. Paterson TE, Halliwell RE, Fields PJ et al. Treatment of canine generalized demodicosis: a blind, randomized clinical trial comparing the efficacy of Advocate (Bayer Animal Health) with ivermectin. *Vet Dermatol* 2009; 20: 447–455.
143. Colombo S, Leone F, Vercelli A et al. Monthly application of 10 per cent moxidectin and 2.5 per cent imidacloprid spot-on to prevent relapses in generalised demodicosis: a pilot study. *Vet Rec* 2012; 171: 272.
144. Johnstone IP. Doramectin as a treatment for canine and feline demodicosis. *Aust Vet Practit* 2002; 32: 98–103.

145. Murayama N, Shibata K, Nagata M. Efficacy of weekly oral doramectin treatment in canine demodicosis. *Vet Rec* 2010; 167: 63–64.
146. Hutt JC, Prior C, Shipstone M. Treatment of canine generalized demodicosis using weekly injections of doramectin: 232 cases in the USA (2002–2012). *Vet Dermatol* 2015; 26: 345–350.
147. Cordero AM, Quek S, Mueller RS. Doramectin in the treatment of generalized demodicosis. *Vet Dermatol* 2018; 29: 104–e41.
148. Cordero AM, Sheinberg-Waisburd G, Romero NC. Early onset canine generalized demodicosis. *Vet Dermatol* 2018; 29: 173 (letter).
149. Weber T, Selzer PM. Isoxazolines: a novel chemotype highly effective on ectoparasites. *Chem Med Chem* 2016; 11: 270–276.
150. Lahm GP, Cordova D, Barry JD et al. 4-Azolyphenyl isoxazoline insecticides acting at the GABA gated chloride channel. *Bioorg Med Chem Lett* 2013; 23: 3,001–3,006.
151. Gassel M, Wolf C, Noack S et al. The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: selective inhibition of arthropod gamma-aminobutyric acid- and L-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. *Insect Biochem Mol Biol* 2014; 45: 111–124.
152. Shoop WL, Hartline EJ, Gould BR et al. Discovery and mode of action of afoxolaner, a new isoxazoline parasiticide for dogs. *Vet Parasitol* 2014; 201: 179–189.
153. Kilp S, Ramirez D, Allan MJ et al. Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration. *Parasit Vectors* 2014; 7: 85.
154. Walther FM, Allan MJ, Roepke RK et al. The effect of food on the pharmacokinetics of oral fluralaner in dogs. *Parasit Vectors* 2014; 7: 84.
155. Walther FM, Allan MJ, Roepke RK et al. Safety of fluralaner chewable tablets (Bravecto), a novel systemic antiparasitic drug, in dogs after oral administration. *Parasit Vectors* 2014; 7: 87.
156. Kilp S, Ramirez D, Allan MJ et al. Comparative pharmacokinetics of fluralaner in dogs and cats following single topical or intravenous administration. *Parasit Vectors* 2016; 9: 296.
157. Fourie JJ, Liebenberg JE, Horak IG et al. Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate(R)) against generalized demodicosis in dogs. *Parasit Vectors* 2015; 8: 187.
158. Karas-Tecza J, Dawidowicz J. Efficacy of fluralaner for the treatment of canine demodicosis. *Vet Dermatol* 2015; 26: 307 (Abstract).
159. Duangkaew L, Larsuprom L, Anukkul P et al. A field trial in Thailand of the efficacy of oral fluralaner for the treatment of dogs with generalized demodicosis. *Vet Dermatol* 2018; 29: 208–e74.
160. Rohdich N, Roepke RK, 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.
161. Food and Drug Administration. New Animal Drug Application 141-426, 2014. Bravecto Fluralaner. Available at: <https://animaldrugatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/1502>. Accessed 9 November 2019.
162. Kunkle B, Daly S, Dumont P et al. Assessment of the efficacy of orally administered afoxolaner against *Rhipicephalus sanguineus sensu lato*. *Vet Parasitol* 2014; 201: 226–228.
163. Kunkle BN, Drag MD, Chester TS et al. Assessment of the onset of action of afoxolaner against existing adult flea (*Ctenocephalides felis*) infestations on dogs. *Vet Parasitol* 2014; 201: 204–206.
164. Drag M, Saik J, Harriman J et al. Safety evaluation of orally administered afoxolaner in 8-week-old dogs. *Vet Parasitol* 2014; 201: 198–203.
165. Dryden MW, Smith V, Chwala M et al. Evaluation of afoxolaner chewables to control flea populations in naturally infested dogs in private residences in Tampa FL, USA. *Parasit Vectors* 2015; 8: 286.
166. Letendre L, Huang R, Kvaternick V et al. The intravenous and oral pharmacokinetics of afoxolaner used as a monthly chewable antiparasitic for dogs. *Vet Parasitol* 2014; 201: 190–197.
167. Food and Drug Administration. New Animal Drug Application 141-406, 2013. Nexgard Afoxolaner. Available at: <https://animaldrugatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/911>. Accessed 9 September 2019.
168. Drag M, Saik J, Harriman J et al. Safety evaluation of orally administered afoxolaner and milbemycin oxime in eight-week-old dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2017; 40: 447–453.
169. Chavez F. Case report of afoxolaner treatment for canine demodicosis in four dogs naturally infected with *Demodex canis*. *Int J Appl Res Vet Med*. 2016; 14: 123–127.
170. Mueller RS, Shipstone MA. Update on the diagnosis and treatment of canine demodicosis (workshop report). In: Torres SMF, Roudebush P, eds. *Advances in Veterinary Dermatology*, volume 8. Wiley Online Books, 2017: 206–207. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119278368>. Accessed 9 November 2019.
171. Murayama N, Oshima Y. Efficacy of oral afoxolaner for the treatment of canine generalized demodicosis in Japan. *Vet Dermatol* 2018; 29: 269–270 (Abstract).
172. Beugnet F, Halos L, Larsen D et al. Efficacy of oral afoxolaner for the treatment of canine generalised demodicosis. *Parasite* 2016; 23: 14.
173. Lebon W, Beccati M, Bourdeau P et al. Efficacy of two formulations of afoxolaner (NexGard and NexGard Spectra) for the treatment of generalised demodicosis in dogs, in veterinary dermatology referral centers in Europe. *Parasit Vect* 2018; 11:506.
174. Breitschwerdt E, Little S, Rugg D. Sarolaner—a novel isoxazoline—addresses the need for enhanced flea and tick control. *Vet Parasitol* 2016; 222: 1–2 (Editorial).
175. McTier TL, Chubb N, Curtis MP et al. Discovery of sarolaner: A novel, orally administered, broad-spectrum, isoxazoline ectoparasiticide for dogs. *Vet Parasitol* 2016; 222: 3–11.
176. Cherni JA, Mahabir SP, Six RH. Efficacy and safety of sarolaner (Simparica) against fleas on dogs presented as veterinary patients in the United States. *Vet Parasitol* 2016; 222: 43–48.
177. Six RH, Becskei C, Mazaleski MM et al. Efficacy of sarolaner, a novel oral isoxazoline, against two common mite infestations in dogs: *Demodex* spp. and *Otodectes cynotis*. *Vet Parasitol* 2016; 222: 62–66.
178. Becskei C, Cuppens O, Mahabir SP. Efficacy and safety of sarolaner against generalized demodicosis in dogs in European countries: a non-inferiority study. *Vet Dermatol* 2018; 29: 203–e72.
179. Snyder DE, Wiseman S, Liebenberg JE. Efficacy of lotilaner (Credelio), a novel oral isoxazoline against naturally occurring mange mite infestations in dogs caused by *Demodex* spp. *Parasit Vectors* 2017; 10: 532.
180. Scott DW, Schultz RD, Baker EB. Further studies on the therapeutic and immunologic aspects of generalized demodectic mange in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1976; 12: 203–213.
181. Kraiss A, Gothe R. Demodikosetherapie mit Muramyl dipeptide und Amitraz [Demodex therapy with muramyl peptide and amitraz]. *Kleintierpraxis* 1983; 28: 9–30.
182. MojzisoVA J, Paulik S, Bajova V et al. The immunomodulatory effect of levamisole with the use of amitraz in dogs with uncomplicated generalized demodicosis. *Vet Medical-Czech* 1987; 42: 307–311.
183. Pekmezci D, Pekmezci GZ, Guzel M et al. Efficacy of amitraz plus inactivated parapoxvirus ovis in the treatment of canine generalised demodicosis. *Vet Rec* 2014; 174: 556.
184. Figueiredo C, Viana JA, Curi PR. Clinical evaluation of the effect of vitamin E in the treatment of generalized canine demodicosis. In: Ihrke PJ, Mason IS, White SD, eds. *Advances in Veterinary Dermatology*, volume 2. Oxford: Pergamon Press; 1993: 247–261.
185. Gilbert PA, Griffin CE, Rosenkrantz WS. Serum vitamin E levels in dogs with pyoderma and generalized demodicosis. *J Am Anim Hosp Assoc* 1992; 28: 407–410.
186. Stromberg BE, Nutting WB. Adaptive features of the exoskeleton and 'pigment' deposits in *Demodex* spp. (*Demodicidae*). *Acarologia* 1972; 14: 605–611.
187. Schwassmann M, Kunkle GA, Hepler DI et al. Use of lufenuron for treatment of generalized demodicosis in dogs. *Vet Dermatol* 1997; 8: 11–18.
188. Das SS. Efficacy of 'Maggacite', an indigenous preparation against demodicosis in dogs and its comparison with deltamethrin. *Indian Vet J* 1998; 75: 157–158.
189. Nayak DC, Tripathy SB, Dey PC et al. Therapeutic efficacy of some homeopathic preparations against experimentally produced demodicosis in canines. *Indian Vet J* 1998; 75: 342–344.
190. Das SS. Efficacy of Pestoban aerosol spray in treatment of canine demodicosis. *J Vet Parasitol* 1993; 7: 67–69.
191. Losson B, Benakhlia A. Efficacité du closantel dans le traitement de la gale demodectique du chien [Effectiveness of closantel in the treatment of canine demodectic mange]. *Ann Med Vet* 1980; 124: 521–526.
192. Gabbert N, Feldman BF. Feline demodex. *Fel Practice* 1976; 6: 32–33.
193. Stogdale L, Moore DJ. Feline demodicosis. *J Am Anim Hosp Assoc* 1982; 18: 427–432.
194. Conroy JD, Healey MC, Bane AG. New *Demodex* sp. Infesting a cat: a case report. *J Am Anim Hosp Assoc* 1982; 18: 405–407.
195. McDougal BJ, Novak CP. Feline demodicosis caused by an unnamed *Demodex* mite. *Comp Cont Educ Sm Anim* 1986; 8: 820–822.
196. Chesney CJ. An unusual species of demodex mite in a cat. *Vet Rec* 1988; 123: 671–673.
197. Medleau LM, Brown CA, Brown SA et al. Demodicosis in cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1988; 24: 85–90.
198. Morris DO. Contagious demodicosis in three cats residing in a common household. *J Am Anim Hosp Assoc* 1996; 32: 350–352.
199. Carloti DN, Lemaire C, Lavayssiere J et al. La demodécie féline. A propos de trois cas [Feline demodicosis. Three cases]. *Prat Med Chir Anim Comp* 1986; 21: 203–208.
200. Guaguere E. Demodécie féline: étude retrospective de 9 cas [Feline demodex: a retrospective study of nine cases]. *Prat Med Chir Anim Comp* 1993; 28: 31–36.
201. Cowan LA, Campbell K. Generalized demodicosis in a cat responsive to amitraz. *J Am Vet Med Assoc* 1988; 192: 1,442–1,444.
202. Short J, Gram D. Successful treatment of *Demodex gatoi* with 10% imidacloprid/1% moxidectin. *J Am Anim Hosp Assoc* 2016; 52: 68–72.
203. Matricoti I, Maina E. The use of oral fluralaner for the treatment of feline generalised demodicosis: a case report. *J Small Anim Pract* 2017; 58: 476–479.
204. Jimenez-Acosta F, Planas L, Penneys N. *Demodex* mites contain immunoreactive lipase. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1,436–1,437 (Letter).
205. Namazi MR. A possible role for human follicle mites in skin's defense against bacteria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 270 (Letter).
206. Ravera I, Altet L, Francino O et al. Development of a real-time PCR to detect *Demodex canis* DNA in different tissue samples. *Parasitol Res* 2011; 108: 305–308.
207. Zewe CM, Altet L, Lam ATH et al. Afoxolaner and fluralaner treatment do not impact on cutaneous *Demodex* populations of healthy dogs. *Vet Dermatol* 2017; 28: 468–e107.
208. Zhao C, Casida JE. Insect gamma-aminobutyric acid receptors and isoxazoline insecticides: toxicological profiles relative to the binding sites of [(3)H]fluralaner, [(3)H]-4'-ethynyl-4-n-propylbicycloorthobenzoate, and [(3)H]ivermectin. *J Agric Food Chem* 2014; 62: 1,019–1,024.