

Для цитирования: Корнюшенко, Е.А. Пилотное сравнительное клиническое исследование анестезиологической активности нового отечественного препарата на основе тилетамина-золазепама «Везотил®» и его оригинального аналога «Золетил® 100» / Е.А. Корнюшенко, Д.В. Вдовина, П.А. Анисимова, А.А. Шимширт, Е.В. Викторова // Российский ветеринарный журнал. — 2024. — № 1 — С. 5–11. DOI 10.32416/2500-4379-2024-1-5-11  
 For citation: Kornyushenkov E.V., Vdovina D.V., Anisimova P.A., Shimshirt A.A., Viktorova E.V., The pilot comparative clinical study of the anesthetic activity of a new domestic drug based on tiletamine-zolazepam «Vesotil®» and its original analogue «Zoletil® 100», Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal, 2024, No. 1, pp. 5–11. DOI 10.32416/2500-4379-2024-1-5-11

УДК: 619:615.211  
 DOI 10.32416/2500-4379-2024-1-5-11  
 RAR

# Пилотное сравнительное клиническое исследование анестезиологической активности нового отечественного препарата на основе тилетамина-золазепама «Везотил®» и его оригинального аналога «Золетил® 100»

**Е.А. Корнюшенко**<sup>1,2</sup>, кандидат биологических наук, главный врач ветеринарной клиники «Биоконтроль»; Президент АНО ВИТАР;  
**Д.В. Вдовина**<sup>1,2</sup>, ветеринарный врач анестезиолог-реаниматолог ([Daxi@inbox.ru](mailto:Daxi@inbox.ru));  
**П.А. Анисимова**<sup>1,2</sup>, ветеринарный врач анестезиолог-реаниматолог ([mavlinka@yandex.ru](mailto:mavlinka@yandex.ru))  
**А.А. Шимширт**<sup>1,3</sup>, кандидат биологических наук, ветеринарный врач, ведущий онколог ([spring05-79@yandex.ru](mailto:spring05-79@yandex.ru));  
**Е.В. Викторова**<sup>4</sup>, кандидат биологических наук, ветеринарный врач, научный руководитель компании «ВЕТСТЕМ» ([eviktorova@vetstem.ru](mailto:eviktorova@vetstem.ru)).

<sup>1</sup> Ветеринарная клиника «Биоконтроль» (115522, РФ, Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 10).

<sup>2</sup> Анестезиологическое ветеринарное общество России — АНО ВИТАР (115569 г. Москва, Каширское ш. д.24, стр. 10).

<sup>3</sup> ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий (125315, РФ, Москва, ул. Балтийская, д.8).

<sup>4</sup> ООО «ВЕТСТЕМ» (121205, РФ, г. Москва, б-р Большой (Сколково Инновационного Центра), д. 42 стр. 1, эт. 4 оф. 209).

В настоящей статье приведены результаты оригинального исследования на терапевтическую эквивалентность отечественного препарата «Везотил®» на основе комбинации препаратов тилетамин-золазепама препарату-аналогу «Золетил® 100». «Везотил®» был использован в качестве основного анестетика 28 животным (собаки и кошки), которым проводилось хирургическое вмешательство. «Везотил®» показал себя как безопасный и надежный препарат, не уступающий оригинальному.

**Ключевые слова:** тилетамин-золазепама, Везотил®, Золетил® 100, средства для анестезии, собаки, кошки

## The pilot comparative clinical study of the anesthetic activity of a new domestic drug based on tiletamine-zolazepam «Vesotil®» and its original analogue «Zoletil® 100»

**E.V. Kornyushenkov**<sup>1,2</sup>, Ph.D. in Biol. Sc., Chief Physician of the Veterinary Clinic «Biocontrol»; President of ANO VITAR;  
**D.V. Vdovina**<sup>1,2</sup>, veterinarian anesthesiologist-resuscitator ([Daxi@inbox.ru](mailto:Daxi@inbox.ru));  
**P.A. Anisimova**<sup>1,2</sup>, veterinarian anesthesiologist-resuscitator  
**A.A. Shimshirt**<sup>1,3</sup>, Ph.D. in Biol. Sc., veterinarian, leading oncologist;  
**E.V. Viktorova**<sup>4</sup>, Ph.D. in Biol. Sc., veterinarian, scientific supervisor of LLC VETSTEM

<sup>1</sup>Veterinary Clinic «Biocontrol» (h. 24, build. 10, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522 RF);

<sup>2</sup>Russian veterinary society of anesthesiologists «ANO VITAR» (h. 24, build. 10, Kashirskoe shosse, Moscow, 115569 RF)

<sup>3</sup>FSBSI «Federal research center for innovator and emerging biomedical and AND pharmaceutical technologies»

<sup>4</sup>LLC VETSTEM (of. 209, fl. 4, build. 1, h. 42, Bolshoy b-r (Skolkovo Innovation Center). Moscow, 121205)

This article presents the results of an original study on the therapeutic equivalence of the domestic drug «Vesotil®» based on a combination of drugs tiletamine-zolazepam, an analog drug «Zoletil® 100». «Vesotil®» was used as the main anesthetic for 28 animals (dogs and cats) undergoing surgery. «Vesotil®» has proven to be a safe and reliable drug, not inferior to the original one.

**Keywords:** tiletamine-zolazepam, Vesotil®, Zoletil® 100, means for anesthesia, dogs, cats

**Сокращения:** АД — артериальное давление, АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза, в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно, ВЧД — внутричерепное давление, ДВ — действующее вещество, ССС —

сердечно-сосудистая система, ЦНС — центральная нервная система, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЩФ — щелочная фосфатаза, GMP — Good Manufacturing Practice.

## Введение

В современной ветеринарной практике России среди неингаляционных анестетиков одними из самых распространенных к применению являются комбинированные препараты на основе тилетамина гидрохлорида и золазепама гидрохлорида.

Тилетамин вызывает катаlepsию и диссоциацию (как и кетамин), в больших дозах — угнетение сознания и хирургическую анестезию у кошек и судороги у собак.

Золазепам обладает антиконвульсивными и анксиолитическими свойствами и обеспечивает мышечную релаксацию. Он, как и все бензодиазепины, вызывает довольно слабую седацию у здоровых животных, минимальное угнетение ЦНС и оказывает минимальное действие на ССС.

Таким образом, комбинация данных веществ снижает вероятность побочных эффектов, которые могли бы возникать, если бы их вводили по отдельности.

Комбинация тилетамина и золазепама способна обеспечивать седацию или общую анестезию у собак и кошек. После в/в введения анестезия наступает быстро (60...90 с). После в/м инъекции эффект наступает через 1...7 мин у кошек и через 5...12 мин у собак. Длительность анестезии зависит от дозы препарата (30...60 мин).

У тилетамина достаточно высокий уровень анальгезии и значительная терапевтическая широта, поэтому он может быть использован как компонент анальгезии при различных видах хирургии, в том числе и при максимально инвазивной. В связи с вышеизложенными свойствами, комбинация тилетамина и золазепама зарекомендовала себя как эффективный и безопасный анестетик для применения в ветеринарной практике у животных разных видов при различных процедурах, сопряженных как с необходимостью седации, так и общей анестезии с анальгезией.

### Практические рекомендации к использованию комбинации тилетамин-золазепам

- Вводная анестезия (в/в).
- Как самостоятельный анестетик для диагностических или малых хирургических процедур.
- Вводная анестезия у агрессивных и беспокойных животных (в/м).
- Рекомендации по дозированию относятся к препарату в целом.
- Эффективен при в/м и при в/в введении.
- Использовать глазную мазь.
- Не использовать у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.
- Избегать применения у эпилептиков.
- Избегать применения у животных с повышенным ВЧД (травма, опухоль).
- Апноэстическое дыхание (апноэ при больших дозах или в комбинациях с пропофолом).
- Пробуждать животных в тихом, затемненном и отапливаемом помещении.

- При премедикации ацепромазином, альфа-2-агонистами или бензодиазепинами дозы препарата снижаются, а качество пробуждения улучшается.

Тем не менее форс-мажорные обстоятельства, связанные с логистикой и запретом на оборот импортных ветеринарных препаратов, производители которых не получили сертификат GMP, привели к дефициту ряда средств и повышению их стоимости.

Компанией ООО «ВЕТСТЕМ» был разработан препарат «Везотил®» в качестве воспроизведенного препарата и аналога препарата «Золетил® 100». В одном флаконе препарата «Везотил®» в качестве ДВ содержится: 250 мг тилетамина основания (эквивалентно 290,85 мг тилетамина гидрохлорида) и 250 мг золазепама основания (эквивалентно 281 мг золазепама гидрохлорида). «Везотил®» выпускается в виде комплекта, состоящего из одного флакона с лиофилизатом и одного флакона с растворителем (вода для инъекций 5 мл). Таким образом действующий состав препарата «Везотил®», форма применения и внешний вид полностью соответствуют препарату-аналогу.

## Цель исследования

Провести пилотное исследование на терапевтическую эквивалентность лекарственного препарата «Везотил®» препарату-аналогу «Золетил® 100».

## Материалы и методы

В период с 1.09.2023 г. по 12.10.2023 г. было проведено исследование на 28 животных, проходивших плановое хирургическое лечение в ветеринарном онкологическом научном центре «Биоконтроль».

Анестезиологический протокол был стандартизирован для данного исследования. В качестве премедикации у одной кошки и одной собаки в группе «Везотил®» использовали трамадол в дозе 2 мг/кг в/м за 20 мин до индукции, в группе «Золетил® 100» одна собака получала ацепромазин 25 мкг/кг за 1 ч до индукции. Остальные пациенты, включенные в исследование, премедикацию не получали.

Индукция во всех группах («Везотил®» или «Золетил® 100»): 1...1,5 мг/кг в/в болюсно, затем вводили пропофол 2...4 мг/кг до достижения релаксации, достаточной для интубации. Поддерживающая анестезия: «Везотил®»/«Золетил® 100» 1...1,5 мг/кг ч, изофлюран 1...2 %.

В группу с препаратом «Везотил®» включили 7 собак в возрасте от 2,5 до 13 лет и 9 кошек в возрасте от 1,7 до 14 лет. Хирургические вмешательства были 2...3-й степени анестезиологического риска по ASA-VITAR, в основном связанные с онкологическими заболеваниями (унилатеральная мастэктомия, новообразования кожи). Длительность нахождения в анестезии — от 40 до 90 минут, у одной собаки —

20 минут. В ходе хирургического вмешательства все животные получали «Везотил®» в дозе от 1,5 до 3 мг/кг в/в.

После индукции были отмечены: незначительная саливация у трех собак, кратковременное падение АД у 7 кошек и одной собаки и выраженная седация — у всех животных. Пациент принимал боковое положение в среднем через 30 с...1 мин, чтобы можно было сбривать шерсть без его сопротивления.

В ходе хирургического вмешательства наблюдали умеренную гипотонию у 5 кошек и двух собак (среднее АД 68...78 мм рт.ст), которая компенсировалась самостоятельно при окончании хирургического вмешательства и прекращении введения препарата «Везотил®». Только одной кошке потребовалось введение вазопрессоров — норадреналин ИПС 0,1 мкг/кг/мин для стабилизации АД.

Пробуждение у животных проходило гладко, без видимого возбуждения, от 120 до 240 мин от начала анестезии. У одной собаки пробуждение наступило через 60 мин (наименьшее время); у 4 кошек (25 % всех исследуемых пациентов, 77 % всех исследуемых кошек) пробуждение заняло до 300...360 минут.

У всех пациентов брали на исследование кровь (биохимия, коагулограмма и клинический анализ) перед хирургическим вмешательством и через сутки после него. Отмечено повышение активности ЩФ у 11 животных в среднем на 180 %, АлАТ на 92 % у 3 животных, АсАТ на 213 % у 7 животных. Данные изменения, вероятнее всего, связаны с хирургической травмой, что однако требует более обширных исследований. Также наблюдали гиперфибриногемию у 2 кошек (на 28 %) и 2 собак (на 22 %). Так как фибриноген — это белок острой фазы, данные изменения могут быть связаны с хирургической травмой.

В контрольную группу с препаратом «Золетил® 100» включили 6 собак в возрасте от 4 до 10 лет и 6 кошек от 1 года до 15 лет. Хирургические вмешательства также были 2...3-й степени анестезиологического риска по ASA-VITAR, в основном связанные с онкологическими заболеваниями (унилатеральная мастэктомия, новообразования кожи, 2 кошки с овариогистероэктомией). Длительность нахождения в анестезии составила от 30 до 90 мин. В ходе хирургического вмешательства все животные получали от 1,5 до 3 мг/кг «Золетил® 100».

После индукции у двух собак наблюдали выраженную саливацию, и у всех пациентов — слабовыраженную седацию в момент индукции. В ходе оперативного вмешательства на первом этапе анестезии у 5 из 6 кошек (83 % исследуемых кошек) отмечена умеренная гипотония, которая нивелировалась при прекращении введения препарата «Золетил® 100».

У большинства пациентов пробуждение проходило гладко. У трех собак (50 %) наблюдали саливацию и возбуждение при пробуждении. Период пробуждения составил от 1 до 3 ч.

Почти всем пациентам были выполнены анализы крови (биохимия, коагулограмма и клинический

анализ) перед хирургическим вмешательством и на следующий день после него. У четырех животных в послеоперационный период исследование провести не удалось, так как владельцы пожелали забрать животных. У одной собаки с хроническим заболеванием печени через сутки наблюдали выраженное повышение активности печеночных ферментов и ЩФ. Изначально активность ЩФ была повышена на 323 % от нормы и увеличилась на 661 %, АлАТ была повышена на 68 %, в последующем увеличилась до 857 %. У двух собак наблюдали повышение содержания билирубина на 190 %, активности ЩФ на 277 %, АсАТ на 195 % от нормы. Клинических симптомов печеночной недостаточности не было отмечено ни у одного из данных животных, однако надо учитывать этот фактор как указывающий на потенциальную гепатотоксичность при использовании препарата «Золетил® 100» у пациентов с сопутствующей печеночной недостаточностью. Для объективной оценки необходимы дополнительные исследования с большей группой больных животных.

## Обсуждение и выводы

При сравнительной оценке препаратов «Везотил®» и «Золетил® 100» не было выявлено различий между дозировками, необходимыми для достижения нужного уровня анальгезии. Препарат «Везотил®» давал более выраженную седацию при болюсном введении в индукцию, в сравнении «Золетил® 100», отмечалась выраженная релаксация пациента, что требовало введения меньших доз пропофола для осуществления интубации. Время пробуждения кошек в группе «Везотил®» составило 300...360 мин. В группе «Золетил® 100» время пробуждения у кошек варьировалось от 60 до 240 мин и в среднем составило 171 мин. Время пробуждения у собак варьировалось от 60 до 180 мин и в среднем составило 110 мин. Критерием пробуждения считалось полное восстановление сознания, рефлексов, способность пациента принимать естественное положение.

Так же мы наблюдали, что препарат «Везотил®» дает менее выраженную саливацию при индукции и пробуждении и стадию возбуждения. Возможно, более пролонгированный сон влияет на меньшую вероятность проявления эпизодов возбуждения при пробуждении, что нередко отмечают при применении диссоциативных анестетиков.

Оба исследуемых препарата оказывали влияние на гемодинамические показатели: наблюдалась гипотония в обоих исследуемых группах на первом этапе анестезиологического обеспечения — у 10 (66 %) из 15 кошек и у 2 (15 %) из 13 собак; умеренная гипотония самостоятельно нивелировалась (рис. 1...8).

Резюмируя, исследователи сделали выводы, подкрепленные клиническими данными о хорошей переносимости препарата «Везотил®» собаками и кошками при внутривенной анестезии по сравнению с оригинальным препаратом.

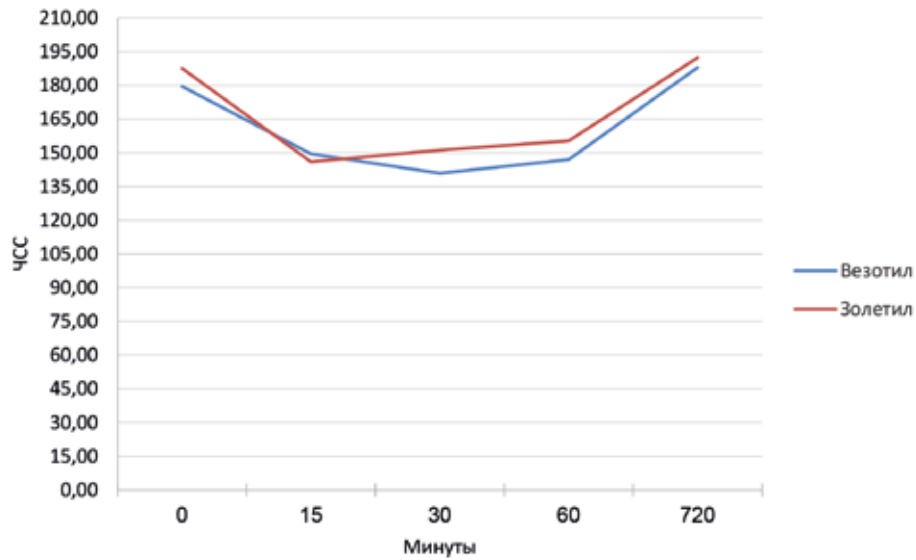


Рис. 1. Влияние препаратов «Везотил®» и «Золетил® 100» на ЧСС у кошек  
The effect of the drugs «Vesotil®» and «Zoletil® 100» on heart rate in cats

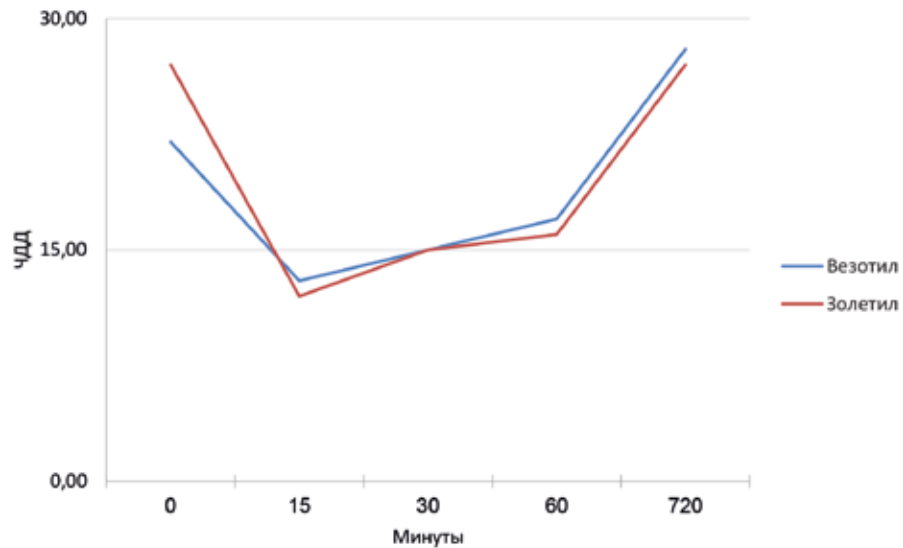


Рис. 2. Влияние препаратов «Везотил®» и «Золетил® 100» на ЧДД у кошек  
The effect of the drugs «Vesotil®» and «Zoletil® 100» on frequency of respiratory movements in cats

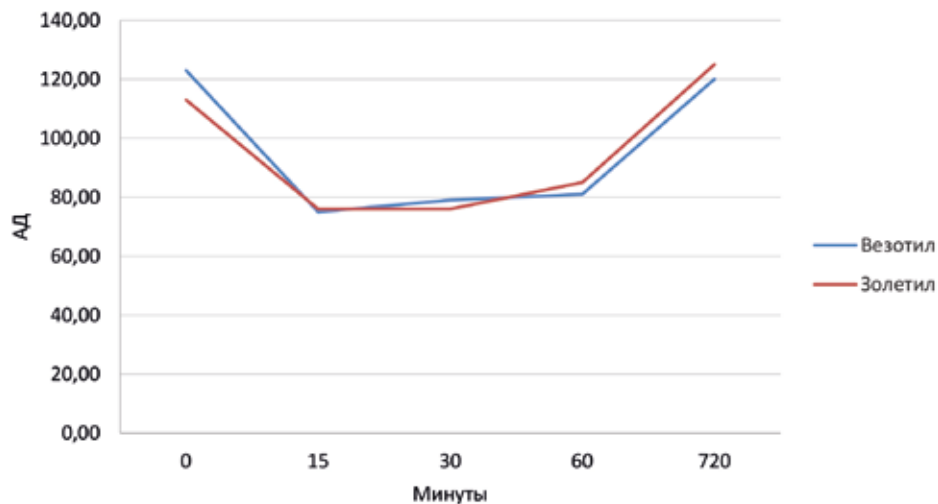


Рис. 3. Влияние препаратов «Везотил®» и «Золетил® 100» на АД у кошек  
The effect of the drugs «Vesotil®» and «Zoletil® 100» on blood pressure in cats

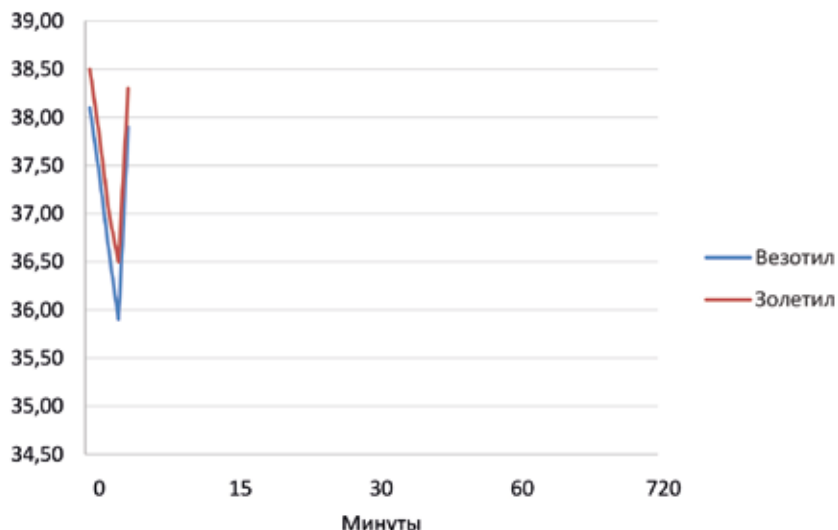


Рис. 4. Влияние препаратов «Везотил®» и «Золетил® 100» на температуру тела у кошек  
The effect of the drugs «Vesotil®» and «Zoletil® 100» on body temperature in cats

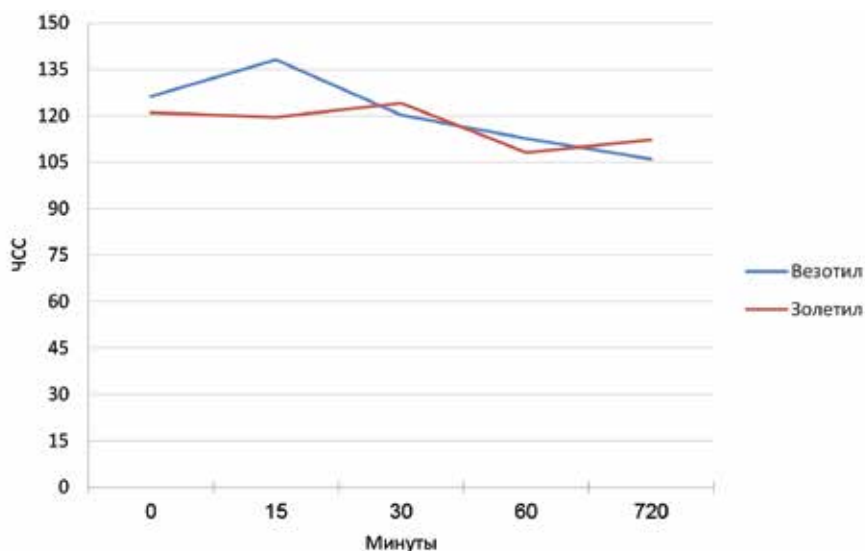


Рис. 5. Влияние препаратов «Везотил®» и «Золетил® 100» на ЧСС у собак  
The effect of the drugs «Vesotil®» and «Zoletil® 100» on heart rate in dogs

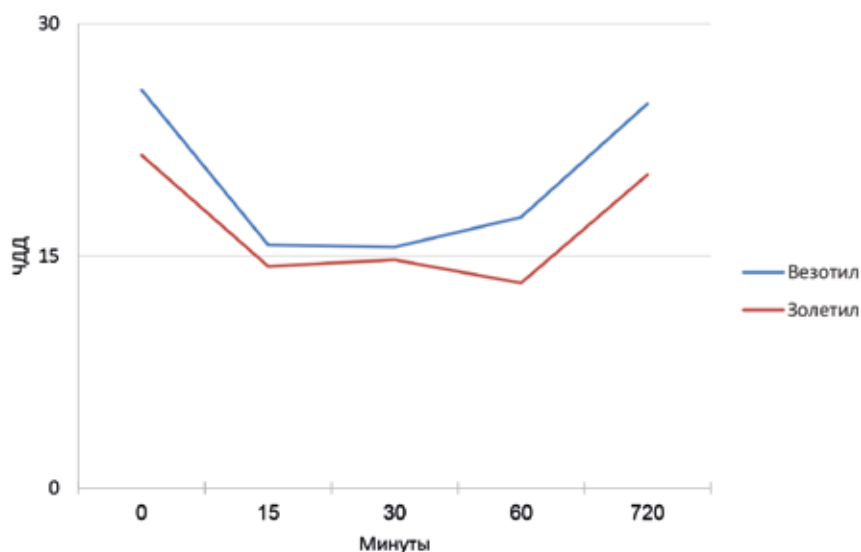
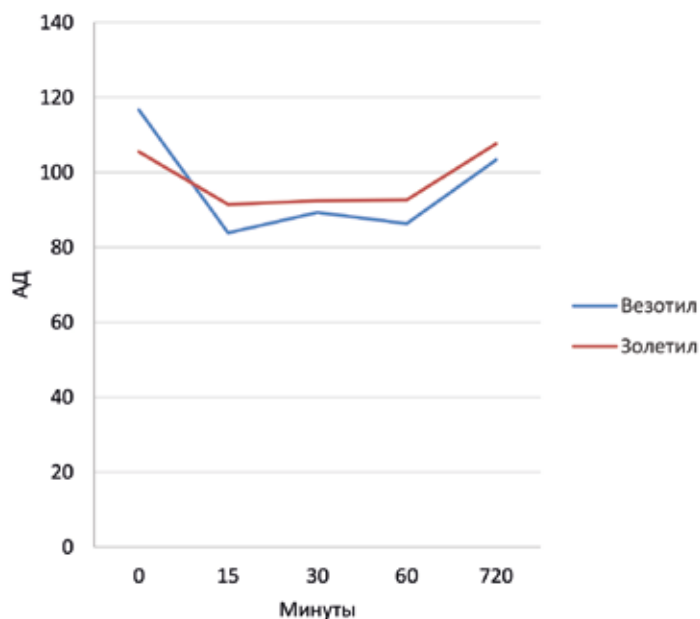
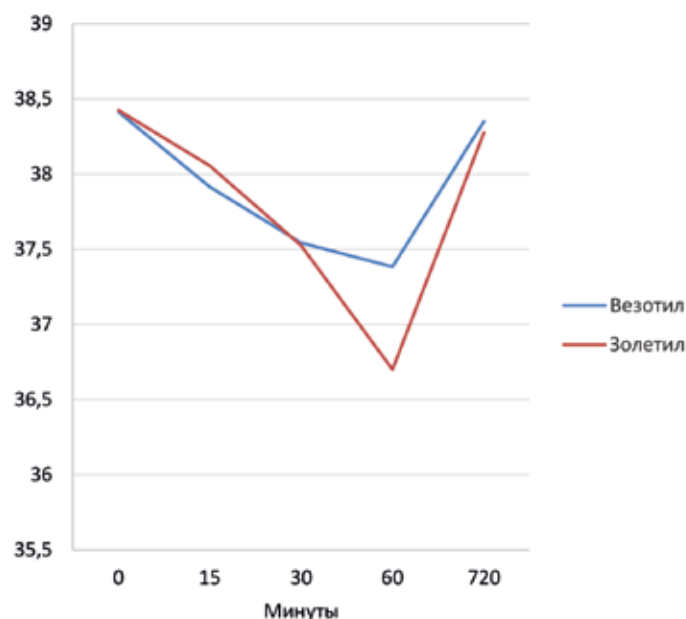


Рис. 6. Влияние препаратов «Везотил®» и «Золетил® 100» на ЧДД у собак  
The effect of the drugs «Vesotil®» and «Zoletil® 100» on frequency of respiratory movements in dogs



**Рис. 7. Влияние препаратов «Везотил®» и «Золетил® 100» на АД у собак**  
The effect of the drugs «Vesotil®» and «Zoletil® 100» on blood pressure in dogs



**Рис. 8. Влияние препаратов «Везотил®» и «Золетил® 100» на температуру тела у собак**  
The effect of the drugs «Vesotil®» and «Zoletil® 100» on body temperature in dogs

## Конфликт интересов

О конфликте интересов не сообщается.

## Библиография

1. Корнюшенков Е.А. Особенности фармакологии препаратов используемых при анестезии и интенсивной терапии собак и кошек / Корнюшенков Е.А. // Материалы XVIII Московского международного ветеринарного конгресса. — М., 2010. — С. 144-146.
2. Корнюшенков, Е.А. Влияние комбинации различных схем тотальной внутривенной анестезии на кардиореспираторные показатели у собак / Корнюшенков Е.А., Данилевская Н.В., Лисицкая К.В. // Российский ветеринарный журнал. — 2011. - №1. — С. 13-14.
3. Корнюшенков, Е.А. Использование препарата Пропован в качестве компонента внутривенной анестезии у кошек / Е.А. Корнюшенков, А.И. Гимельфарб // Journal of small animal practice. — 2010. — №3. — С.41- 46.
4. Корнюшенков, Е.А. Фармакодинамические эффекты различных сочетаний пропофола с препаратами других групп при внутривенной анестезии собак: автореф. дис...канд. биол. наук. Защищено 30.06.2011 г. / Е.А. Корнюшенков. — М.: ВГНКИ, 2011. — С.22.
5. Корнюшенков, Е.А. Диссоциативные анестетики в клинике мелких домашних животных // Российский ветеринарный журнал. — 2015. — №3. — С. 38-40.
6. Корнюшенков, Е.А. Общие вопросы анестезиологии и интенсивной терапии мелких домашних животных: учебное пособие / Е.А. Корнюшенков. — М.: Сам полиграфист, 2018 — 276 с.
7. Уайт, П. Тотальная внутривенная анестезия / П. Уайт, Й. Смит. — М.: Бином, 2006. — С. 172.
8. Dugdale, A. Veterinary anaesthesia / Dugdale A. — Wiley — Blackwell, 2010. — 392 p.
9. Hall, L.W. Veterinary Anaesthesia, 10<sup>th</sup> ed. / Hall L.W., Clarke K.W., Trim C.M. — London, W.B. Sanders, 2001. — 356 p.
10. Seymour C. Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia. Third edition // Seymour C., Duke-Novakovski T. BSAVA, 2016. — 464 p.

## References

1. Kornuyshekov E.A., Osobennosti farmakologii preparatov ispol'zuemykh pri anestezii i intensivnoj te-rapii sobak i koshek [Pharmacological features of drugs used in anesthesia and intensive care in dogs and cats]. Proceedings of XVIII Moscow International Veterinary Congress. Moscow, 2010, p. 144–146. (In Russian)
2. Kornuyshekov E.A., Danilevskaya N.V., Lisitskaya K.V., Vliyanie kombinacii razlichny'x sxem total'noj vnutrivvennoj anestezii na kardiore-spiratorny'e pokazateli u sobak [Effect of combination of different total intravenous anesthesia schemes on cardiorespiratory parameters], *Russian veterinary journal*, 2011, No. 1, pp. 13-14.
3. Kornuyshekov E.A., Gimelfarb A.I., Ispol'zovanie preparata Propovan v kachestve komponenta vnutrivvennoj anestezii u ko-shek [Use of the drug Propovan as a component of intravenous anesthesia in cats], *Journal of small animal practice*, 2010, No. 3, pp. 41-46.
4. Kornuyshekov E.A. *Farmakodinamicheskie e'ffekty' razlichny'x sochetanij propofola s preparatami drugix grupp pri vnutrivvennoj anestezii sobak* [Pharmacodynamic effects of various combinations of propofol with drugs of other groups used for general anesthesia in dogs]. The thesis of the doctoral dissertation. Moscow, VGNKI, 2011, 22 p. (In Russian)
5. Kornuyshekov E.A., Dissociativny'e anestetiki v klinike melkix domashnix zhivotny'x [Dissociative anesthetics at the small animal practice], *Russian veterinary journal*, 2015, No. 3, pp. 38-40.
6. Kornuyshekov E.A. *Obshhie voprosy' anesteziologii i intensivnoj terapii melkix domashnix zhivotny'x: uchebnoe posobie* [General issues of anesthesiology and intensive care of small animals], Moscow, Sam polygraphist, 2018, 276 p. (In Russian).
7. White P., Smith I., *Total'naya vnutrivvennaya anesteziya* [Total Intravenous Anaesthesia], Moscow, Binom, 2006, p. 172. (In Russian).
8. Dugdale A., *Veterinary anaesthesia*, Wiley — Blackwell, 2010, 392 p.
9. Hall L.W., Clarke K. W., Trim C.M., *Veterinary Anaesthesia*. W.B. Sanders, London, 2001, 356 p.
10. Seymour C., Duke-Novakovski T., *Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*, BSAVA, 2016, 464 p.