

3
2024

RUSSIAN VETERINARY JOURNAL

РОССИЙСКИЙ ВЕТЕРИНАРНЫЙ ЖУРНАЛ



АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Гемангиосаркома домашних животных



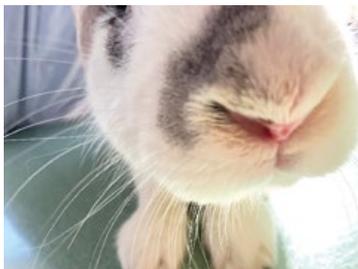
СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКО- И БИОПРЕПАРАТЫ

Supramil® эмульсия — для лечения кишечных нематодозов и цестодозов, микстинвазий у кошек и собак, а также для профилактики дирофиляриоза

Курс Успокоин таблетки — для коррекции возрастных когнитивных нарушений у кошек

Контрапаин-10® — для мультимодальной анальгезии собак

«Ипекон®» — для лечения инфекционного перитонита кошек

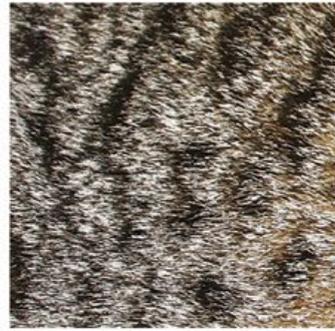


ДЕРМАТОЛОГИЯ

Местная терапия при пиодерме

ДИЕТОЛОГИЯ

Диагностика неблагоприятных пищевых реакций у кошек

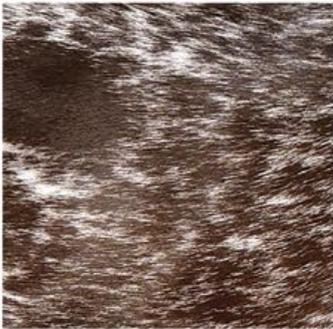


11 – 12 декабря



**III ВЕТЕРИНАРНЫЙ
ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС**

Москва, отель «Милан»



Содержание/Contents

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Якунина М.Н., Сергеева Е.С. Гемангиосаркома домашних животных: литературный обзор5

СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКО- И БИОПРЕПАРАТЫ

Оробец В.А., Севостьянова О.И., Кастарнова Е.С., Мукасеев С.В., Зейналов О.А. Доклиническая оценка безопасности нового лекарственного препарата для собак и кошек Supramil® эмульсия13

Елизарова Е.А., Белоглазов Д.В., Зейналов О.А., Мукасеев С.В. Оценка эффективности нового лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки для коррекции возрастных когнитивных нарушений у кошек27

Маслова К.М. Эффективность применения Контрапаина-10® (нефопам гидрохлорида) при мультимодальной анальгезии собак35

Лобанов П.С., Короткевич Е.И., Платонова С.А., Викторова Е.В. Эффективность препарата «Ипекон®» при инфекционном перитоните кошек, доказанная в официально зарегистрированных мультицентровых рандомизированных клинических и постклинических исследованиях40

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Николаева Л.В. Вылечить пиодерму без антибиотиков — возможно!50

ДИЕТОЛОГИЯ

Ноли К., Белтрандо Дж. Польза элиминационной диеты из гидролизованной рыбы и рисового крахмала для диагностики неблагоприятных пищевых реакций у кошек: открытое клиническое исследование54

VITAL TOPIC

Yakunina M.N., Sergeeva E.S. Hemangiosarcoma of pets: a literary review5

MODERN PHARMACOLOGICAL DRUGS & BIOPREPARATIONS

Orobets V.A., Sevostyanova O.I., Kastarnova E.S., Mukaseev S.V., Zeinalov O.A. Preclinical safety evaluation of a new drug for dogs and cats Supramil® emulsion13

Yelizarova E.A., Beloglazov D.V., Zeinalov O.A., Mukaseev S.V. Evaluation of the effectiveness of a new drug Kurs Uspokoin tablets for the correction of age-related cognitive impairment in cats27

Maslova K.M. The effectiveness of Contrapain-10® (nefopam hydrochloride) in multimodal analgesia of dogs34

Lobanov P.S., Korotkevich E.I., Platonova S.A., Viktorova E.V. The effectiveness of the drug «Ipecon®» in infectious feline peritonitis, proven in officially registered multicenter randomized clinical and postclinical studies39

DERMATOLOGY

Nikolaeva L.V. It is possible to cure pyoderma without antibiotics!48

DIETETICS

Noli C., Beltrando G. The usefulness of a hydrolysed fish and rice starch elimination diet for the diagnosis of adverse food reactions in cats: an open clinical trial51

Главный редактор выпуска СХЖ

Ф.И. Василевич, докт. вет. наук, Заслуженный работник высшей школы, академик РАН, проф. кафедры паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина (Москва)

Главный редактор выпуска МДЖ

С.А. Ягников, докт. вет. наук, проф., руководитель Центра вет. хирургии «ВетПрофАльянс» (Москва, Чехов), проф. Департамента ветеринарной медицины РУДН (Москва)

Выпускающий редактор

В.В. Ракитская (rakitskaya.vera@yandex.ru)

Редакционная коллегия

Акбаев Р.М., канд. вет. наук, доцент Кафедры паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина
Бажбина Е.Б., канд. вет. наук, эксперт в области лаб. диагностики (Сеть вет. клиник «Свой доктор», Москва)
Балакирев Н.А., докт. с/х наук, академик РАН, проф. Кафедры мелкого животноводства, рыбоводства и пчеловодства ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина (Москва)
Бардюкова (Середа) Т.В., канд. биол. наук, эксперт в области кардиологии (Вет. клиника «Центр», Москва)
Буряков Н.П., докт. биол. наук, проф., Почетный работник АПК России, зав. Кафедрой кормления и разведения животных ФГБОУ ВО РГАУ — МСХА имени К.А. Тимирязева (Москва)
Васильев Д.Б., докт. вет. наук, ведущий герпетолог Московского зоопарка
Верховский О.А., докт. биол. наук, проф., Президент АНО «НИИ ДПБ» (Москва)
Власов Н.А., докт. биол. наук, проф. (Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору) (Москва)
Герасимчик В.А., докт. вет. наук, профессор, зав. Кафедрой болезней мелких животных и птиц (УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины») (Москва)
Грищенко Л.И., докт. вет. наук, эксперт в области ихтиопатологии, проф. Кафедры мелкого животноводства, пчеловодства и рыбоводства ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина (Москва)
Джакупов И.Т., докт. вет. наук, проф. Кафедры ветеринарной медицины Казахского агротехнического университета им. С. Сейфуллина (Астана)
Дюльгер Г.П., докт. вет. наук, зав. Кафедрой ветеринарной медицины факультета зоотехники и биологии ФГБОУ ВО РГАУ — МСХА им. К.А. Тимирязева (Москва)
Ермаков А.М., докт. биол. наук, проф., декан Факультета БиоВет ДГТУ, научный руководитель вет. клиники «Центр» (Ростов-на-Дону)
Зайцев С.Ю., докт. биол. наук, докт. хим. наук, проф., ведущий научный сотрудник, руководитель группы аналитической биохимии отд. физиологии и биохимии с/х животных ФГБНУ ФНЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста (Москва)
Замокас Г. (Zamokas Gintaras), докт. биомедицинских наук, проф. (Dr. L. Kriauciūnas Small Animal Clinic, Veterinary Academy, Lithuanian University of Health Sciences)
Зуева Н.М., канд. биол. наук, эксперт в области ультразвуковой диагностики болезней животных, Президент Ветеринарного общества по методам визуальной диагностики (Вет. клиника «Центр», Москва)
Илларионова В.К., канд. биол. наук, эксперт в области кардиологии (Вет. клиника «Биоконтроль», «Корветцентр», Москва)
Кемельман Е.Л., канд. вет. наук, врач-рентгенолог, ведущий специалист КТ вет. госпиталя Skolkovo Vet (Москва)
Козловская Н.Г., канд. биол. наук, помощник гл. редактора «РВЖ.МДЖ» (вет. центр «А.М. Вет», Москва)
Корнюшенков Е.А., канд. биол. наук, эксперт в области анестезиологии, реаниматологии, интенсивной терапии, Президент АНО ВИТАР (Клиника экспериментальной терапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вет. клиника «Биоконтроль», Москва)
Кузнецова А.Л., канд. биол. наук, эксперт в области онкологии-химиотерапии (Клиника экспериментальной терапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вет. клиника «Биоконтроль»)

Кузьмич Р.Г., докт. вет. наук, проф., зав. Кафедрой акушерства, гинекологии и биотехнологии размножения животных (УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины») (Москва)
Максимов В.И., докт. биол. наук, профессор Кафедры физиологии, фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина
Митрохина Н.В., руководитель Вет. центра патоморфологии и лабораторией диагностики доктора Митрохиной (Москва)
Николаева Л.В., ветеринарный врач-дерматолог, руководитель Дерматологического отделения ветеринарной клиники «Белый Клык» (Москва)
Пронин А.В., докт. биол. наук, проф. (Минздрав РФ) (Москва)
Пронин В.В., докт. биол. наук, проф., Почетный работник Высшего профессионального образования, зам. директора по науке ФГБНУ ФИЦВиМ (Владимирская обл., пос. Вольгинский)
Rondelli Vincenzo, DVM, PhD, MSc, зав. Отделением анестезиологии BluVet Gregorio VII (Рим, Италия)
Руколь В.М., докт. вет. наук, проф. и.о. зав. Кафедрой общей, частной и оперативной хирургии (УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины») (Москва)
Самошкин И.Б., докт. вет. наук, проф. (ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина, Центр травматологии животных ГУ «Мосветобъединение») (Москва)
Сансызбай А.Р., докт. вет. наук, проф., Генеральный директор «НИИ проблем биологической безопасности» КН МОН (Республика Казахстан)
Санин А.В., докт. биол. наук, проф., руководитель Лаборатории клеточного иммунитета ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава РФ (Москва)
Сережина Л.А., эксперт в области терапии (вет. клиника «Биоконтроль», Москва)
Сидорчук А.А., докт. вет. наук, проф. Кафедры эпизоотологии и организации ветеринарного дела ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина
Слесаренко Н.А., докт. биол. наук, проф., зав. Кафедрой анатомии, гистологии и морфологии ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина
Сноз Г.В., докт. вет. наук, Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, проф. Кафедры диагностики болезней и терапии животных ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина (Москва)
Сотникова Л.Ф., докт. вет. наук, проф., эксперт в области офтальмологии, зав. Кафедрой биологии и патологии мелких домашних, лабораторных и экзотических животных ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ» (Москва)
Федоров Ю.Н., докт. биол. наук, член-корреспондент РАН, Заслуженный деятель науки РФ, проф., эксперт в области иммунологии (Москва)
Фролов В.В., докт. биол. наук, проф., эксперт в области стоматологии, ортодонтии, амбидекстрологии, челюстно-лицевой хирургии (СГЭСУ, вет. клиника «Центральная на Московской», Саратов)
Чернов А.В., канд. вет. наук, эксперт в области эндоскопических и малоинвазивных методов диагностики и лечения патологий животных, научный руководитель вет. клиник «Эндовет», г. Курган; «ВетЭндоШкола» (Москва)
Шилкин А.Г., канд. мед. наук, эксперт в области офтальмологии (Центр ветеринарной офтальмологии доктора Шилкина А.Г., Москва), лауреат премии «Золотой скальпель» (2014) и медали им. В.Н. Митина «За вклад в клиническую ветеринарную медицину» (2013)
Ягникова Я.А., канд. вет. наук, эксперт в области хирургии и травматологии (Центр вет. хирургии «ВетПрофАльянс», Москва)
Якунина М.Н., докт. вет. наук, эксперт в области общей онкологии, Президент ИРСО (Клиника экспериментальной терапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вет. клиника «Биоконтроль», Москва)

Российский ветеринарный журнал представлен на следующих информационно-справочных платформах: Научная электронная библиотека (<http://www.elibrary.ru>), Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), Международная база данных AGRIS (FAO), CrossRef, Ассоциация научных редакторов и издателей (АНРИ), Российская государственная библиотека (РГБ).



Научно-практический журнал

Издается с марта 2005 г.

Издательство «Логос Пресс»

Директор М.В. Гейне

Издатель ИП Солодилов Е.В.

Руководитель проекта И.М. Шугурова, кандидат биол. наук

Руководитель отдела маркетинга Е.В. Лебедева

Компьютерный дизайн ИП Солодилов Е.В.

Адрес редакции: 111250, Москва,

ул. Красноказарменная, 12

E-mail: info@logospress.ru, <http://logospress.ru>

Тел.: +7 (962) 927-32-82

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-67320 от 30 сентября 2016

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение издания допускается без размещения знака информационной продукции.

Воспроизведение материалов в любом виде, включая электронный, возможно только по письменному согласованию с издательством. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Мнение редакции не всегда совпадает с мнением авторов статей.

Рукописи, принятые на рассмотрение, редакция не возвращает.

Журнал выходит при поддержке

ООО «Биоконтроль», ИРСО, ВИТАР



Гемангиосаркома домашних животных: литературный обзор

М.Н. Якунина, доктор ветеринарных наук, ветеринарный врач-онколог, руководитель отделения общей онкологии и химиотерапии;

Е.С. Сергеева, ветеринарный врач-онколог.

Ветеринарная клиника «Биоконтроль» (115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 10).

Гемангиосаркома — высокоагрессивное злокачественное новообразование, развивающееся из эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. Опухоль обладает агрессивным характером роста и ранним метастазированием, приводящим к быстрой гибели пациентов. Разнообразие клинических проявлений и регионов поражения делает эту опухоль наиболее интересной для клиницистов, при этом прогноз напрямую зависит от локализации поражения и стадии заболевания. В этом обзоре описаны как наиболее распространенные, так и редкие клинические формы гемангиосаркомы и основные способы лечения.

Ключевые слова: гемангиосаркома, собака, химиотерапия.

Hemangiosarcoma of pets: a literary review

M.N. Yakunina, PhD in Veterinary Sciences, veterinary oncologist, Head of the Department of General Oncology and Chemotherapy;

E.S. Sergeeva, veterinary oncologist.

Veterinary clinic «Biocontrol» (24, p. 10, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522).

Hemangiosarcoma is a highly aggressive malignant neoplasm that develops from endothelial cells of blood vessels. The tumor has an aggressive growth pattern and early metastasis, leading to rapid death of patients. The variety of clinical manifestations and regions of the lesion makes this tumor the most interesting for clinicians, while the prognosis directly depends on the location of the lesion and the stage of the disease. This review describes both the most common and rare clinical forms of hemangiosarcoma and the main methods of treatment.

Keywords: hemangiosarcoma, dog, chemotherapy.

Сокращения: ГС (HSA) — гемангиосаркома (hemangiosarcoma), ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ДИ — доверительный интервал, ИГХ — иммуногистохимия, КТ — компьютерная томография, МБП — медиана безметастатической продолжительности жизни (выживаемости), МПЖ — медиана продолжительности жизни, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОПЖ — общая продолжительность жизни, СКМ — синдром Казабаха–Мерритт, СПЖ — средняя продолжительность жизни, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХТ — химиотерапия, ЭХОКГ — эхокардиография, bFGF — base fibroblast growth factors (базовый фактор роста фибробластов), PDGF — platelet-derived growth factor (фактор роста тромбоцитов), VAC — vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide (винкристин, актиномицин D/дактиномицин, циклофосфамид), VEGF — vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

Введение

Гемангиосаркома (ГС, HSA), также называемая в некоторых источниках гемангиоэндотелиомой или ангиосаркомой, является высокоагрессивным злокачественным новообразованием, развивающимся из эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. Однако по некоторым данным, HSA может возникать из клеток — предшественников костного мозга, которые подвергаются нарушенному созреванию и впоследствии перемещаются в участки периферических сосудов, образуя опухоли.

Этиология, патогенез, инициентность. В этиологии развития заболевания описывают инактивацию гена PTEN — супрессора опухолевого роста, что было продемонстрировано более чем в 50% образцов ГС собак. Отмечено повышение уровня pRB, циклина D1, Bcl2 и сурвивина (белки, регулирующие рост и апоптоз) в ГС по сравнению с гемангиомами или нормальными тканями. Мутации в генах-супрессорах опухолей, таких как p53 и Ras, зарегистрированные

в патогенезе ГС у людей, нечасты в развитии ГС у собак.

Важный момент в развитии ГС — нарушение регуляции ангиогенных путей. Несколько исследований продемонстрировали выраженную экспрессию ангиогенных маркеров, таких как VEGF, bFGF, PDGF и ангиопоэтин-2 в тканях HSA. Выраженная положительная экспрессия маркеров отмечена в 80...100% образцов кожной формы, что коррелировало с прогнозом данного заболевания у собак [1]. В исследовании Meike Frenz уровень VEGF в сыворотке крови был значительно выше у собак с ГС по сравнению со здоровыми собаками, но существенно не отличался от уровня у собак с гематомами. Собаки с ГС значительно чаще имели определяемые концентрации VEGF в плазме по сравнению со здоровыми собаками, при этом средняя концентрация VEGF в плазме крови у собак с ГС составляла 17,2 мг/мл, но не коррелировала со стадией заболевания или тяжестью опухоли. В заключение авторы предположили, что VEGF имеет диагностическую ценность в качестве маркера поражения селезенки у собак [2].

Инцидентность ГС у собак составляет около 2% всех опухолевых поражений, при этом в селезенке ГС верифицируют в 45...51% случаев всех злокачественных опухолей данной локализации. У кошек ГС встречается значительно реже, и считается, что составляет 0,5...2% всех опухолевых заболеваний.

Болеют животные средней возрастной группы, как правило, после 5 лет. По исследованиям Сергеевой Е.С., Якуниной М.Н., Ватникова Ю.А. [3], 48% пациентов имели средний возраст 5...10 лет и 49% — более 10 лет. У собак выявлена породная предрасположенность, преимущественно у немецкой овчарки, золотистого ретривера, боксера, бульдога и йоркширского терьера.

Диагностика. В зависимости от локализации первичного очага ГС подразделяют на два основных типа: висцеральные, которые первоначально поражают селезенку, печень, сердце, легкие, почки, полость рта, кости, мочевой пузырь, матку, язык и брюшинное пространство, и невисцеральные — с поражением кожи и мышечной ткани [4].

С учетом многообразия локализаций клиническая картина и методы диагностики заболевания могут варьироваться в зависимости от очага поражения и стадии болезни. Однако с учетом крайне агрессивного биологического поведения опухоли стандартная диагностика включает в себя такие методы, как рентгенография, УЗИ и, при необходимости, КТ и МРТ для определения стадии болезни и выявления метастазов.

Окончательный диагноз основан на морфологической диагностике, преимущественно на гистологическом исследовании, в том числе результатах ИГХ, которая в большей степени необходима для диагностики висцеральной ГС. В исследовании S.Sabattini проанализировано 40 образцов кожной и висцеральной HSA, 29 образцов кожной и висце-

ральной гемангиомы и 10 контрольных образцов грануляционной ткани. Проведено ИГХ-исследование с использованием виментина, гладкомышечного актина, фактора Виллебранда (vWF), CD117, рецептора фактора роста эндотелия сосудов-3 (VEGFR-3), фактора роста эндотелия сосудов-С (VEGFC) и CD44. По результатам исследования выявлено, что в ГС более высокая экспрессия CD117, VEGFR-3 и CD44, чем в гемангиомах [5].

Цитологическое исследование применимо преимущественно для невисцеральных форм ГС; может быть неэффективно и/или небезопасно для висцеральных форм и неэффективно в отношении выпотов на фоне развития опухоли.

Изменения в клиническом анализе крови встречаются чаще всего при висцеральных формах ГС и включают в себя регенераторную анемию, тромбоцитопению и нейтрофилию. Однако описаны нарушения в клиническом анализе крови и при кожных ГС. Так, Szivek et al. выявили, что только у 2 из 82 собак с кожным HSA была анемия, у одной была анемия, связанная с тромбоцитопенией [6]; Shiu K.B. (2011г.) на примере 70 собак с подкожным и внутримышечным ведением ГС выявили анемию и тромбоцитопению у 28% и 25% пациентов, соответственно [7].

У собак с висцеральными формами ГС отмечено нарушение свертываемости крови до 50%, что предположительно связано с СКМ (состояние, характеризующееся наличием сосудистой опухоли, коагулопатии и тромбоцитопении потребления). Нарушения в системе гемостаза приводят к развитию синдрома ДВС.

СКМ ассоциирован с капошиформной гемангиоэндотелиомой и «пучковой» ангиомой. Развитие тромбоцитопении, которая служит основной причиной геморрагического синдрома, связано с задержкой и агрегацией тромбоцитов. Чем больше размеры опухоли, тем выше вероятность развития вторичных коагулопатических нарушений и хронического синдрома ДВС.

Лечение. Основным способом лечения ГС является хирургическое иссечение опухоли, подходы к которому разнятся в зависимости от формы роста и локализации поражения — спленэктомия, перикардэктомия/резекция ушка, широкое хирургическое иссечение по правилам абластики и антиблаستيци и др. В исследовании по висцеральной форме СПЖ собак, получавших только хирургическое вмешательство, составила 66 дней (диапазон от 7 до 1075 дней).

Химиотерапия — второй по частоте применения метод лечения, который эффективен при послеоперационном лечении. Основные применяемые препараты — антрациклины в монорежиме или в комбинации с циклофосфамидом и/или винкристином, однако не описаны преимущества комбинированной ХТ над монорежимом. По литературным данным, СПЖ пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству и адьювантной ХТ доксорубици-

ном, составляет 274 дня (диапазон от 202 до более 1747 дней). Описано применение лучевой терапии в качестве основного или дополнительного адъювантного лечения [8].

Висцеральная гемангиосаркома

Висцеральная форма ГС является наиболее агрессивной формой ГС у собак, с поражением преимущественно селезенки и/или печени. Заболеванию подвержены собаки в возрасте от 6 до 17 лет. Большая предрасположенность наблюдается у крупных собак со средней массой тела >25 кг, однако, по данным авторов, заболеванию могут быть подвержены и мелкие породы, такие как йоркширский терьер [3]. Отмечена породная предрасположенность у золотистого ретривера, лабрадор-ретривера, немецкой овчарки, боксера, коккер-спаниеля и у беспородных собак. В некоторых источниках описано, что большая предрасположенность наблюдалась у самцов; кроме того, считается, что у кастрированных животных более вероятно развитие заболевания, независимо от возраста, в котором животное было кастрировано.

Клинические признаки включают в себя потерю аппетита, аритмию, потерю массы тела, слабость, летаргию, коллапс, бледность слизистых оболочек и/или внезапную смерть. Увеличенный живот часто наблюдается из-за гемабдомена. Более 50% пациентов поступают с явлениями острого коллапса после

Клиническая классификация гемангиосаркомы селезенки

Clinical classification of hemangiosarcoma of the spleen

| Первичная опухоль (T) | |
|------------------------------------|---|
| T0 | Нет признаков опухоли |
| T1 | Опухоль ограничена одним органом, без признаков разрыва |
| T2 | Опухоль с признаками разрыва |
| Регионарные лимфатические узлы (N) | |
| N0 | Отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов |
| N1 | Подтвержденные метастазы в лимфатические узлы |
| Отдаленные метастазы (M) | |
| M0 | Нет признаков отдаленного метастазирования |
| M1 | Наличие отдаленных метастазов |
| Стадирование | |
| I | T0 или T1N0M0 |
| II | T1N1M0 или T2N0M0 |
| III | T1, T2 или T3; N0, N1 или N2; M1 |

спонтанного разрыва первичной опухоли или ее метастазов. В исследовании M. Kessler на примере 52 собак с ГС селезенки было показано, что только 19% собак при поступлении имели I стадию болезни без клинических симптомов, 34% имели признаки кровотечения и/или вовлечения в процесс лимфатических узлов и 46% были с признаками отдаленного метастазирования. У 50% пациентов с II...III стадией наблюдали шок или коллапс после острого разрыва опухоли.

Клинический анализ крови выявлял анемию, лейкоцитоз, тромбоцитопению [9]. По другим данным, первичное метастазирование встречается до 8,11% при первичной диагностике, преимущественно в печени, лимфатических узлах, брыжейке и легких. Кроме того, у 25% собак висцеральная ГС селезенки сочетается с развитием ГС в сердце [8]. Аналогичные данные получены авторами: отмечено первичное метастазирование у 18,1% собак с поражением в первую очередь печени, перфорация капсулы опухоли — у 27,2%, с развитием гемабдомена — у 23,3% [3]. На основании прогностических данных предусмотрена классификация ГС селезенки.

Основным методом лечения является спленэктомия, однако, в связи с поздним обращением пациентов эффективность метода остается низкой. Медиана выживаемости пациентов составляет 2...3 месяца, а годовая выживаемость отмечается у 6,25% [10, 11].

Собственные исследования подтверждают описанные результаты: средняя продолжительность безметастатического периода составляет 78,6 дней, а СПЖ — 152,5 дня [3].

Лучшая выживаемость достигается при I стадии болезни, а прогноз остается неблагоприятным при II и III стадиях. По данным Kristin M., МПЖ собак с I стадией после только спленэктомии составляет 5,5 мес; при годовой и 2-летней выживаемости — у 35% и 11,7% пациентов, соответственно. При II стадии МПЖ составляет 2 мес, а при III стадии — 0,9 мес при годовой выживаемости — 12,5% и 0%, соответственно [12].

Химиотерапия является неотъемлемой частью лечения пациентов с висцеральными ГС в послеоперационном периоде. Основными препаратами, описанными для данного вида лечения, считаются антрациклины (доксорубин), которые применяют в монорежиме или в комбинации с винкристином и эндоксаном. Использование схем ХТ на основе доксорубина позволяет увеличить продолжительность жизни животных в среднем до 200 дней [13...18]. При этом добавление к монотерапии комбинантов (винкристин, эндоксан) не увеличивает эффективность лечения [13, 19, 20].

Аналогичные данные получены в ходе собственных исследований, по результатам которых, комбинированное лечение с послеоперационной ХТ доксорубином существенно улучшает отдаленный прогноз и приводит к увеличению продолжительности жизни собак до 428 дней и годовой выживаемо-

сти у 83,3% пациентов с I стадией процесса; у собак со II и III стадией — до 122 дней, при выживаемости в течение 6 месяцев у 44,4% и достижение годовой выживаемости у 11% пациентов [21].

Описано применение эпирубицина: общая выживаемость составила 144 дня, при этом у собак с I стадией — 345 дней, со II стадией — 93 дня и с III стадией — 68 дней [22].

Карбоплатин может быть альтернативным препаратом для животных с противопоказаниями к антрациклинам. В одном исследовании показана схожая эффективность карбоплатина и доксорубицина, МПЖ составила 160 и 139 дней, соответственно [23]. Наилучший результат после операционной ХТ продемонстрирован в исследовании R. Finotell, где сравнивали эффективность комбинации доксорубицина с циклофосфаном и комбинации доксорубицина с дакарбазином. У 72,2% в группе доксорубицина выявлено метастазирование в среднем через 89 дней (диапазон 44...188 дней). В группе доксорубицина с дакарбазином у 11,1% пациентов выявлены метастазы в срок 378 дней. МПЖ была больше у собак, получавших схему с дакарбазином, по сравнению с собаками, получавшими доксорубицин (>550 дней против 112 дней, соответственно) [24].

Однако, хирургия и ХТ имеют ограниченный успех в продлении сроков выживаемости и повышении качества жизни собак с ГС. Понимание механизмов развития и метастазирования привело к разработке новых методов лечения, предназначенных для задержки или ингибирования распространения опухоли. Перспективным направлением являются новые варианты лечения, включающие в себя новые системы доставки и ингибиторы ангиогенеза (интерфероны, талидомид) [25]. Использование препаратов, в той или иной степени ингибирующих ангиогенез, начат в ветеринарной практике: описано применение талидомида и тоцераниба у собак.

В 2015 году опубликована статья о применении тоцераниба у собак с I или II стадией ГС после спленэктомии и однократной ХТ доксорубицином. Исследование не показало принципиального различия в продолжительности жизни животных, получавших тоцераниб. СПЖ всех пациентов составила 169 дней, а СПЖ животных, которые продолжали получать тоцераниб, — 172 дня. Выживаемость в течение 1 года составила 21,2% для всех собак, и 24,4% для собак, получавших тоцераниб [26]. Первое упоминание об использовании талидомида в качестве адъювантного средства лечения ГС у собак опубликовано в 2018 году. По данным авторов, СПЖ составила 172 дня (от 93 до 250 дней); 33% пациентов выжили более чем через 1 год (от 458 до 660 дней) после операции, при этом, пациенты со II стадией имели МПЖ 303 дня, а с III стадией — 40 дней [27].

В другом исследовании изучали уровень VEGF в метастазах ГС, которые развились после лечения талидомидом, в сравнение с VEGF в первичных опухолях у тех же собак до лечения и у собак, не

получавших лечение. Установлено, что уровень VEGF при метастатических поражениях после лечения имел средний балл 1,4, что было значительно ниже, чем средний балл при первичном ГС селезенки (3,8) и при метастазах у нелеченых собак (3,5). Данные исследования подтвердили гипотезу о том, что талидомид ингибирует рост сосудов в ГС [28].

Прогноз висцеральной ГС у собак остается неблагоприятным вследствие высокого метастатического потенциала. В целом он зависит от стадии болезни при первичном поступлении, пациенты со стадиями TI и TII имеют более длительное среднее время выживания, чем пациенты со стадией TIII. Возможность и своевременное назначение ХТ или адъювантного протокола увеличивает время выживания пациентов, которые подвергаются спленэктомии. Описано, что у собак получивших ХТ до 21-го дня после операции МПЖ значительно выше (МБП — 163 дня и ОПЖ — 238 дней), чем у собак при начале адъювантной терапии позже 21-го дня после операции (МБП — 118 дней и ОПЖ — 146 дней) [29].

Гемангиосаркома кожи

По данным североамериканских исследований, ГС кожи составляет примерно 14% всех ГС у собак, и менее 5% всех опухолей данной локализации [30, 31]. При этом бразильские исследования показывают значительно большее распространение данной патологии: ГС кожи составляет от 27 до 80% всех ГС и 13,9% всех новообразований кожи.

Одним из этиологических факторов развития патологии является ультрафиолетовое излучение, и авторы статьи частоту возникновения опухоли напрямую связывают с более выраженной солнечной радиацией в странах с тропическим климатом. Предполагается, что острое воздействие ультрафиолетового излучения вызывает воспаление кожи и окислительный стресс, а длительное воздействие ультрафиолетового излучения может привести к канцерогенезу [32...34].

Заболеванию подвержены собаки среднего и пожилого возраста (от 8 до 15 лет). Половая предрасположенность не выявлена. Отмечена породная предрасположенность у итальянской борзой, уиппета, далматинца, питбуля, боксера и бассет-хаунда.

Клиническая картина описывается поверхностно локализованными темно-красными или фиолетовыми бляшками или кожными и/или подкожными опухолевыми узлами, в некоторых случаях с изъязвлением кожи и кровотечением, образованием кровенаполненных полостей. Данные полости могут «вскрывать» подкожно, образуя гематомы и кровоизлияния с последующим имплантационным метастазированием в подкожную жировую клетчатку и развитием диссеминированных опухолевых узлов. Данная форма ГС характеризуется выра-

женным лимфогенным и ранним гематогенным метастазированием.

Описано, что первичные множественные поражения кожи встречаются в 28...35% случаев кожной ГС [35].

Первичные кожные HSA чаще возникают в преимущественно непигментированной коже с локализацией в области брюшной стенки и препуциальной области. В исследовании А.М. Hargis оценено развитие гемангиом и ГС в коже и подкожной клетчатке у 212 собак. Было выявлено, что кожные гемангиомы встречались в 73% случаев, кожные ГС — в 27%. ГС локализовались преимущественно в дерме — 73% и реже в подкожной ткани — 7% [36]. Описан случай развития глубокой кожной ГС в перианальной области у собак [37].

Клиническая классификация кожной ГС адаптирована по материалам Mullin, Clifford (2020); Wardetal (1994) рассматривает первичный опухолевый очаг в зависимости от уровня инвазии.

Клиническая классификация кожной гемангиосаркомы Clinical classification of cutaneous hemangiosarcoma

| Первичная опухоль (T) | |
|------------------------------------|---|
| T0 | Нет признаков опухоли |
| T1 | Первичная опухоль, ограниченная дермой |
| T2 | Первичная опухоль с инвазией в подкожную жировую клетчатку с или без поражения кожи |
| T3 | Первичная опухоль с инвазией в мышцы |
| Регионарные лимфатические узлы (N) | |
| N0 | Отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов |
| N1 | Подтвержденные метастазы в регионарные лимфатические узлы |
| N2 | Подтвержденные метастазы в отдаленные лимфатические узлы |
| Отдаленные метастазы (M) | |
| M0 | Нет признаков отдаленного метастазирования |
| M1 | Наличие отдаленных метастазов |
| Стадирование | |
| I | T1N0M0 |
| II | T2N0M0 или T2N1M0 |
| III | T1, T2 или T3; N0, N1 или N2; M1 |

Основным методом лечения кожной ГС является хирургическое иссечение, при этом разница для кожной и подкожной опухоли зависит от границ резекции. Так, для собак с кожным HSA (стадия I)

рекомендуется хирургическая резекция с отступом от границ опухоли на 1...2 см и глубокими краями резекции на 1 фасцию, а инфильтративные опухоли с инвазией в подкожную и мышечную ткани требуют более обширного объема операции, и рекомендуются границы хирургической резекции не менее 3 см, аналогичные тем, которые приняты при саркомах мягких тканей +/- лимфаденэктомия при увеличенных лимфатических узлах. Эффективность хирургического лечения напрямую коррелирует со стадией опухолевого процесса. Опухоли I стадии связаны со средним сроком выживаемости более 2 лет только при хирургическом вмешательстве, в то время как опухоли II и III стадии были связаны со средним сроком выживаемости примерно от 6 до 10 месяцев. Н. Ward оценивал эффективность оперативного лечения у 25 собак с кожными ГС. У собак с кожной ГС на I стадии частота полной хирургической резекции составляет 78%, частота метастазирования — 30%, медиана выживаемости — 780 дней. У II и III стадии гиподермальной опухоли радикальная резекция была возможна только в 23%, а метастазирование зарегистрировано у 60% пациентов. МПЖ пациентов с II стадией составила 307 дней, с III стадией — 173 дня [38].

Лучевая терапия рассматривается в качестве паллиативного метода при нерезектабельных опухолях и в послеоперационном периоде при сомнительных результатах операции (грязные края резекции). Hillers оценил эффект паллиативной лучевой терапии (6...24 Гр) у 20 собак с неоперабельной подкожной и внутримышечной ГС с хирургическим вмешательством и ХТ или без них и выявил общую частоту ответа у 70% собак, однако эффективность местного лечения не повлияла на продолжительность жизни пациентов [39]. По данным другого автора, послеоперационная терапия не показала клинической значимости: у трех из пяти пролеченных собак произошел местный рецидив [40]. При этом по данным ШИу (2011), не выявлено местного рецидива после адьювантного лучевого лечения [41].

Описана эффективность фотодинамической терапии с наноземульсией хлорида алюминия и фталоцианина в качестве фотосенсибилизатора у 8 собак. У 7 из 8 пациентов наблюдалась полная ремиссия. Гистологически выявляли некроз и кровоизлияние, без признаков опухолевого роста [42].

Химиотерапия на основе доксорубицина показала значимый эффект при кожных формах ГС.

Применение протокола VAC при кожных ГС после оперативного лечения показал СПЖ до 436 дней [32], а протокол AC при той же стадии после полной и частичной резекции — до 240 дней [23]. В более поздних исследованиях комбинация доксорубицина и циклофосфида у 21 собаки (17 кожных и 4 инвазивных в мышцу) показали СПЖ 1189 дня и 272 дня после резекции кожных и инвазивных ГС, соответственно [25]. В исследовании на 36 собаках после резекции опухоли при кожных (18 собак) и инвазивных (18 собак) опухолях пациенты имели

продолжительность жизни до 212 дней и 136 дней, соответственно [26].

Прогноз заболевания зависит от стадии процесса. Благоприятный прогноз — при неинвазивных опухолях, локализованных в коже, диаметром менее 4 см, с морфологически чистыми краями резекции, без лимфогенного метастазирования. Неблагоприятный прогноз — при опухолях, инвазирующих подкожную жировую клетчатку и мышечные ткани, более 4 см в диаметре, морфологически грязными краями резекции, наличием лимфогенного и/или гематогенного метастазирования.

Гемангиосаркома сердца

Это редкая опухоль у собак. По различным литературным данным, инцидентность колеблется между 0,17...0,19% от всех ГС. У собак ГС является наиболее распространенной опухолью сердца и составляет около 40% всех опухолей данной локализации.

Отмечена породная предрасположенность у немецкой овчарки, золотистого ретривера, лабрадора и пуделя.

Основным регионом поражения считается правое предсердие в виде солитарных опухолевых узлов, однако могут образовываться в том числе множественные опухолевые поражения в пределах предсердия, ушек предсердий и прилегающих тканей. Так, описан случай 5-летнего лабрадор-ретривера, поступившего в клинику с признаками одышки, тахикардии и отеками. При патологоанатомическом обследовании в межжелудочковой перегородке была обнаружена опухоль с множественными отсевами по всему миокарду. При гистологическом исследовании выявлена ГС [43]. Другое крупное исследование описывает 51 случай ГС сердца у собак. Первичный клинический диагноз был подтвержден патологоанатомически. Опухоль локализовалась в правом ушке (25/51) и правом предсердии (21/51). Эхокардиографическое выявление опухоли в группе локализации ушка составило 60%, а в группе опухолей предсердия — 95%.

Диагностика основана на проведении ЭХОКГ, при этом цитологическое исследование перикардального выпота не является эффективным. Диагностически значимым может быть определение концентрации сердечного тропонина в сыворотке крови. По данным Ruthanne Chun, концентрация тропонина значительно выше у собак с перикардальным выпотом вследствие ГС по сравнению с идиопатическим выпотом. В проведенном им исследовании на 22 собаках с сердечной ГС и 21 собаке с перикардальным выпотом, не вызванным ГС, показано, что средняя концентрация тропонина в плазме > 0,25 нг/мл может быть использована для выявления ГС сердца, при этом чувствительность метода составила 78%, а специфичность 71% [44, 45].

Сердечная ГС проявляется локальным агрессивным поведением, сопровождается тампонадой, инвазией и распространением на соседние ткани.

Метастатический потенциал высокий даже при ранних стадиях болезни. Метастазирование реализуется гематогенным путем и имплантационным с поражением перикарда и других камер сердца. Около 62% случаев имеют метастазы при первичной диагностике и при патологоанатомическом исследовании до 75% случаев [46, 47].

Основным методом лечения является хирургическое иссечение опухоли, при этом СПЖ составляет 4 мес. Описана торакоскопическая резекция опухолей у 9 собак с клиническими признаками тампонады сердца и правосторонней сердечной недостаточностью. Всем собакам выполнена торакоскопическая резекция опухолей правого предсердия. Одна собака с опухолью, расположенной у основания правого предсердия, умерла во время операции. Послеоперационных осложнений не отмечено [48].

Химиотерапия применяется на основе доксорубицина при СПЖ около 2...3 месяцев. Описано применение доксорубицина в качестве основного метода лечения, СПЖ составила 139 дней (диапазон от 2 до 302 дней), при этом не отмечено выраженной токсичности [49]. В другом исследовании 64 собаки с предполагаемой ГС сердца лечили однократно доксорубицином. Частота объективного ответа составила 41%, медиана выживаемости без прогрессирования составила 66 дней. Среднее время выживаемости 116 дней [50].

Операция и ХТ на основе доксорубицина в дополнение к хирургическому вмешательству улучшает среднее время выживаемости примерно до 6 месяцев при условии отсутствия признаков отдаленного метастазирования во время операции. В исследовании Chick Weisse 23 собаки получали оперативное и комбинированное лечение. У 8 собак, получавших адьювантную ХТ, СПЖ составила 164 дня, а медиана — 175 дней; у 15 собак, которые не получали ХТ, СПЖ составила 46 дней, а медиана — 42 дня [51].

Однако диагностируемые на момент операции метастатические поражения не приводят к длительной продолжительности жизни. Если на момент операции имеются метастазы, СПЖ увеличивается всего до 2 мес с помощью дополнительной ХТ на основе доксорубицина.

Гемангиосаркома сердца — крайне агрессивная опухоль и практически всегда имеет неблагоприятный прогноз, в первую очередь, в связи с поздней диагностикой и декомпенсированным состоянием пациента. В различных исследованиях средняя выживаемость составляет от 16 дней до 4 месяцев, в единичных случаях продолжительность жизни превышает 4 мес.

Редкие формы гемангиосаркомы

Гемангиосаркома кости. Первичные ГС кости являются редким заболеванием и диагностируются не более чем в 5% случаев. Отмечено, что поражение возникает преимущественно в длинных трубчатых

костях, однако могут поражаться ребра и позвонки. Болеют собаки старшего возраста крупных пород [52, 53]. Описано наблюдение 41 пациента с ГС кости, 78% ГС диагностировали в задних конечностях, особенно в большеберцовой кости, преимущественно болели особи мужского пола.

Клинические симптомы неспецифичны: отмечают хромоту на пораженную конечность, болезненность, патологические переломы. В связи с неспецифичностью как клинических, так и рентгенологических признаков дифференциальный диагноз включает в себя в первую очередь остеосаркомы, а также лимфому, плазмодитому или метастазы других солидных опухолей. Диагностика основана на гистологическом исследовании и ИГХ-диагностике. По исследованиям М.А. Giuffrida на примере 54 первичных опухолей аппендикулярной кости, ранее диагностированных как ГС или телеангиоэктоическая остеосаркома, с использованием ИГХ антигена фактором Виллебранда (FVIII-RAg/vWF), 20% опухолей были переклассифицированы с первоначального диагноза остеосаркома на диагноз ГС [54].

Лечение включает в себя оперативный метод, как правило, это ампутация конечности с послеоперационной ХТ. В статье Michelle A. Giuffrida описаны результаты лечения 41 пациента с ГС посредством преимущественно ампутации и с адьювантной ХТ или без нее. Общая выживаемость при местном лечении и ХТ составила 299 дней (95% ДИ 123...750) [55].

Гемангиосаркома конъюнктивы глаза. Описано возникновение опухоли у возрастных собак, средний возраст 8,6 лет; половой предрасположенности не выявлено. Этиология заболевания неизвестна, однако описано воздействие УФ; считается, что поражение возникает в непигментированных участках глаза [56].

Описано 52 случая собак с гемангиомой и ГС конъюнктивы глаза, средний возраст собак составил 8,69 года. По результатам гистологического исследования, 46,67% диагностированы как гемангиомы и 53,33% как ГС. Опухоли были локализованы в области бульбарной конъюнктивы (61,67%, n=37), края третьего века (31,67%, n=19) и вентрального конъюнктивального свода (6,67%, n=4), 97% опухолей возникали в непигментированной ткани. Послеоперационный рецидив отмечен у 1 из 5 собак после нерадикальной операции, и 10% опухолей (n=6) рецидивировали после широкого иссечения. Рецидив диагностирован в срок от 5 недель до 1 года [57]. Однако в более поздних исследованиях показано, что рекомендуется раннее хирургическое лечение, это приводит к рецидиву опухоли в более 50% случаев [58].

Различные гемангиосаркомы. Описаны случаи ГС в области языка на примере гистологических исследований у 20 собак. Опухоли имели незначительные размеры и располагались на вентральной поверхности языка. На основании гистологии у всех собак определена умеренно или низкодифференцированная ГС. Среднее время безрецидивного периода 524 дня и СПЖ 553 дня [59].

Наиболее редкой локализацией является ГС в области полового члена. Описано 3 случая данной локализации. Клинические симптомы включали в себя странгурию, поллакиурию. При рентгенологическом исследовании у всех собак диагностирован лизис os penis. Во всех случаях проведена ампутация полового члена с уретростомией. У одного пациента без адьювантной ХТ выживание составило 236 дней после операции [60]. Два пациента получали в адьювантном периоде доксорубин с карбоплатином или без него, продолжительность жизни составила 205 дней и 20 месяцев, соответственно [61, 62].

В 2014 году Hun-Young Yoon опубликовал клинический случай первичной краниальной медиастинальной ГС. Описана 2-летняя самка немецкой овчарки с симптомами кахекисии и одышкой. Рентгенографическое исследование и КТ выявили опухоль в краниальном средостении. Результаты послеоперационного гистологического исследования диагностировали ГС. Продолжительность жизни составила 8 месяцев [63].

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Библиография

1. Nóbrega, D.F. Canine Cutaneous Haemangiosarcoma: Biomarkers and Survival / D.F. Nóbrega, V.F. Sehaber, R. Madureira, A.P.F.R.L. Bracarense // *J Comp Pathol.* — 2019 Jan. — No. 166. — pp. 87-96.
2. Clifford, C.A. Plasma vascular endothelial growth factor concentrations in healthy dogs and dogs with hemangiosarcoma / C.A. Clifford, D. Hughes // *J Vet Intern Med.* — 2001 Mar-Apr. — No. 15(2). — pp. 131.
3. Сергеева, Е.С. Спленэктомия при гемангиосаркоме у собак / Е.С. Сергеева, М.Н. Якунина, Ю.А. Ватников // *Ветеринария и кормление.* — 2023. — №1 — С.54-55.
4. De Nardi, A.B. Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Canine Hemangiosarcoma: A Review Based on a Consensus Organized by the Brazilian Association of Veterinary Oncology, ABROVET / A.B. De Nardi, C. de Oliveira Massoco Salles Gomes, C.E. Fonseca-Alves, F.N. de Paiva, L.C.M. Linhares, G.J.U. Carra, R. dos Santos Horta, F.A.R. Sueiro, P.C. Jark, A.T. Nishiya, C.H. de Carvalho Vasconcellos // *Cancers (Basel).* — 2023 Apr. — No. 15(7). — pp. 2025.
5. Sabattini, S. An immunohistochemical analysis of canine haemangioma and haemangiosarcoma / S. Sabattini // *J Comp Pathol.* — 2009 Feb-Apr. — No. 140(2-3). — pp.158-168.
6. Szivek, A. Clinical outcome in 94 cases of dermal haemangiosarcoma in dogs treated with surgical excision: 1993–2007 / A. Szivek, R.E. Burns, B. Gericota, V.K. Affolter, M.S. Kent, C.O. Rodriguez, K.A. Skorupski // *Vet. Comp. Oncol.* — 2012. — No.10. — pp.65-73.
7. Shiu, K.B. Predictors of outcome in dogs with subcutaneous or intramuscular hemangiosarcoma / K.B. Shiu, A.B. Flory, C.L. Anderson, J. Wypij, C. Saba, H. Wilson, I. Kurzman, R. Chun // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* — 2011. — No.238. — pp.472-479.
8. Batschinski K., Visceral hemangiosarcoma treated with surgery alone or surgery and doxorubicin: 37 cases (2005–2014) / K. Batschinski, A. Nobre, E. Vargas-Mendez, M.V. Tedardi, J. Cirillo, G. Cestari, R. Ubukata, M.L.Z. Dagli // *Can Vet J.* — 2018 Sep. — No. 59(9), — pp. 967-972.
9. Kessler, M. Hemangiosarcoma of the spleen: clinical aspects in 52 dogs / M. Kessler, Y. Maurus, R. Köstlin // *Tierarzt Prax Ausg Kleintiere Heimtiere.* — 1997 Nov. — No.25(6). — pp.651.
10. Wood, C.A. Prognosis for dogs with stage I or II splenic hemangiosarcoma treated by splenectomy alone: 32 cases (1991–1993) / C.A. Wood, A.S. Moore, J.M. Gliatto, L.A. Ablin, R.J. Berg // *J Am Anim Hosp Assoc.* — 1998 Sep-Oct. — No.34(5). — pp.417-421.
11. Johnson, K.A., Splenomegaly in dogs; predictors of neoplasia and survival after splenectomy / K.A. Johnson, B.E. Powers, S.J. Withrow // *J Vet Intern Med.* — 1989. — No. 3. — pp. 160-166.
12. Wendelburg K.M., Survival time of dogs with splenic hemangiosarcoma treated by splenectomy with or without adjuvant chemotherapy: 208 cases (2001–2012) / K.M. Wendelburg, L.L.P. Kri // *J Am Vet Med Assoc.* — 2015 Aug. — Vol. 15. — No.247(4). — pp.393-403.
13. Sorenmo, K.U. Chemotherapy of canine hemangiosarcoma with doxorubicin and cyclophosphamide / K.U. Sorenmo, K.A. Jeglum, S.C. Helfand // *J Vet Intern Med.* — 1993 Nov-Dec. — No. 7(6). — pp.370-376.

14. Hammer, A.S., Diagnosing and treating canine hemangiosarcoma / A.S. Hammer, C.G. Couto // *Compend Cont Educ Pract Vet.* — 1991. — No. 13. — pp. 1065–1075.
15. Ogilvie, G.K. Hemangiosarcoma / G.K. Ogilvie, A.S. Moore // *Vet Med.* — 1992. — No. 87. — pp. 188–201.
16. Hammer, A.S. Efficacy and toxicity of VAC chemotherapy (vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide) in dogs with hemangiosarcoma / A.S. Hammer, C.G. Couto, J. Filippi // *A Practice Manual.* — Trenton, NJ: Veterinary Learning Systems, 1995. — pp. 367–376.
17. Sorenmo, K.A. Chemotherapy of canine hemangiosarcoma with doxorubicin and cyclophosphamide / K.A. Sorenmo, K.A. Jeglum, S.C. Helfand // *J Vet Intern Med.* — 1991. — No. 5. — pp. 160–166.
18. Ogilvie, G.K., Surgery and doxorubicin in dogs with hemangiosarcoma / G.K. Ogilvie, B.E. Powers, C.H. Mallinckrodt // *J Vet Intern Med.* — 1993. — No. 7. — pp. 370–376.
19. Hammer, A.S. Efficacy and toxicity of VAC chemotherapy (vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide) in dogs with hemangiosarcoma / A.S. Hammer, C.G. Couto, J. Filippi, D. Getzy, K. Shank // *J Vet Intern Med.* — 1991 May–Jun. — No. 5(3). — pp. 160–166.
20. Alvarez, F.J. VAC protocol for treatment of dogs with stage III hemangiosarcoma / F.J. Alvarez, K. Hosoya // *J Am Anim Hosp Assoc.* — 2013 Nov–Dec. — No. 49(6). — pp. 370–377.
21. Сергеева Е.С. Эффективность доксорубина в адьювантном лечении гемангиосаркомы у собак / Е.С. Сергеева, М.Н. Якунина, А.Л. Кузнецова // Подано в печать в 2024 г.
22. Stanley, E.K., Epirubicin in the adjuvant treatment of splenic hemangiosarcoma in dogs: 59 cases (1997–2004) / E.K. Stanley, J.M. Liptak, T.T. Gall, G.J. Monteith, J.P. Woods // *J Am Vet Med Assoc.* — 2007 Nov. — Vol. 15. — No. 231(10). — pp. 1550–1557.
23. Faulhaber, E.A. Adjuvant carboplatin for treatment of splenic hemangiosarcoma in dogs: Retrospective evaluation of 18 cases (2011–2016) and comparison with doxorubicin-based chemotherapy / E.A. Faulhaber, E. Janik, D.H. Thamm // *J Vet Intern Med.* — 2021 Jul. — No. 35(4). — pp. 1929–1934.
24. Finotello, R. Comparison of doxorubicin-cyclophosphamide with doxorubicin-dacarbazine for the adjuvant treatment of canine hemangiosarcoma / R. Finotello, D. Stefanello, E. Zini // *Vet Comp Oncol.* — 2017 Mar. — No. 15(1). — pp. 25–35.
25. Clifford, C.A. Treatment of canine hemangiosarcoma: 2000 and beyond / C.A. Clifford, A.J. Mackin, C.J. Henr // *J Vet Intern Med.* 2000 Sep–Oct, 14(5), 479–485.
26. Heather, L.G., Maintenance therapy with toceranib following doxorubicin-based chemotherapy for canine splenic hemangiosarcoma / L.G. Heather, Ch.A. London // *Vet Res.* — 2015 Jun. — Vol. 11. — No. 11. — pp. 131.
27. Bray, J.P. Does thalidomide prolong survival in dogs with splenic haemangiosarcoma? / J.P. Bray, G. Orbell, N. Cave, J.S. Munday // *J Small Anim Pract.* — 2018 Feb. — No. 59(2). — pp. 85–91.
28. Bray, J.P. Thalidomide Reduces Vascular Endothelial Growth Factor Immunostaining in Canine Splenic Hemangiosarcoma / J.P. Bray, J.S. Munday // *Vet Sci.* — 2020 May. — Vol. 20. — No. 7(2). — pp. 67.
29. Faroni, E. Timely adjuvant chemotherapy improves outcome in dogs with non-metastatic splenic hemangiosarcoma undergoing splenectomy / E. Faroni, S. Sabattini, D. Guerra, Ch. Iannuzzi, C. Chalfon, C. Agnoli, D. Stefanello, G. Polton, S. Ramos, M. Aralla, R. Ciaccini, A. Foglia, S. Okonji, L. Marconata // *Vet Comp Oncol.* — 2023 Mar. — No. 21(1). — pp. 123–130.
30. Ward, H. Cutaneous hemangiosarcoma in 25 dogs: A retrospective study / H. Ward, L.E. Fox, M.B. Calderwood-Mays, A.S. Hammer, C.G. Couto // *Vet Intern. Med.* — 1994. — No. 8. — pp. 345–348.
31. Tinsley, A. Canine Hemangiosarcoma: A Certainly Less Than Ideal / A. Tinsley // *Very Ugly Cancer. Preprints.* — 2020. — No. 1. — pp. 1–14.
32. Soares, N.P. Hemangiomas e Hemangiosarcomas em cães: Estudo retrospectivo de 192 casos (2002–2014) / N.P. Soares, A.A. Medeiros, M.P.J. Szabó, E.C. Guimarães, L.G. Fernandes, T.R. dos Santos // *Ciênc. Anim. Bras.* — 2017. — No. 18. — pp. 1–10.
33. Andrade, R.L., Tumores de cães e gatos diagnosticados no semiário da Paraíba. *Pesq. / R.L. Andrade, D.M. Oliveira, A.F.M. Dantas, A.P. de Souza, P.J.N. da Nóbrega, F. Riet-Correa // Pesq. Vet. Bras.* — 2012. — No. 32. — pp. 1037–1040.
34. Alves, D.S. A Critical Review of the risk factors associated with Canine Squamous Cell Carcinoma development / D.S. Alves, M.B. Calvaca, C.E. Fonseca-Alves // *Braz. J. Vet. Pathol.* — 2022. — No. 15. — pp. 1–10.
35. Szivek, A. Clinical outcome in 94 cases of dermal haemangiosarcoma in dogs treated with surgical excision: 1993–2007 / A. Szivek, R.E. Burns, B. Gericota, V.K. Affolter, M.S. Kent, C.O. Jr. Rodriguez, K.A. Skorupski // *Vet. Comp. Oncol.* — 2012. — No. 10. — pp. 65–73.
36. Hargis, A.M. A retrospective clinicopathologic study of 212 dogs with cutaneous hemangiomas and hemangiosarcomas / A.M. Hargis, P.J. Ihrke, W.L. Spangler, A.A. Stannard // *Vet Pathol.* — 1992 Jul. — No. 29(4). — pp. 316–328.
37. Choi E.W., Deep dermal and subcutaneous canine hemangiosarcoma in the perianal area: diagnosis of perianal mass in a dog / E.W. Choi // *BMC Vet Res.* — 2019 Apr. — Vol. 15. — No. 15(1). — pp. 115.
38. Ward, H. Cutaneous hemangiosarcoma in 25 dogs: a retrospective study / H. Ward, L.E. Fox, M.B. Calderwood-Ma // *J Vet Intern Med.* — 1994 Sep–Oct. — No. 8(5). — pp. 345–348.
39. Hillers, K.R. Effects of palliative radiation therapy on non-splenic hemangiosarcoma in dogs / Hillers K.R., Lana S.E., Fuller C.R., LaRue S.M. // *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* — 2007. — No. 43. — pp. 187–192.
40. Bulakowski, E.J. Evaluation of outcome associated with subcutaneous and intramuscular hemangiosarcoma treated with adjuvant doxorubicin in dogs: 21 cases (2001–2006) / E.J. Bulakowski, J.C. Philibert, S. Siegel, C.A. Clifford, R. Risbon, K. Zivin, K.L. Cronin // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* — 2008. — No. 233. — pp. 122–128.
41. Rocha, M.S.T. Photodynamic therapy for cutaneous hemangiosarcoma in dogs / M.S.T. Rocha, C.M. Lucci, J.A.M. Dos Santos, J.P.F. Longo // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* — 2019 Sep. — No. 27. — pp. 39–43.
42. Thompson, D.J. Haemangiosarcoma of the interventricular septum in a dog / D.J. Thompson, N.J. Cave, A.B. Scrimgeour, K.G. Thompson // *N Z Vet J.* — 2011 Nov. — No. 59(6). — pp. 332–336.
43. Yamamoto S., Epidemiological, clinical and pathological features of primary cardiac hemangiosarcoma in dogs: a review of 51 cases / S. Yamamoto, K. Hoshi, A. Hirakawa, S. Chimura, M. Kobayashi, N. Machida // *J Sci.* — 2013 Nov. — No. 75(11). — pp. 1433–1441.
44. Chun, R. Comparison of plasma cardiac troponin I concentrations among dogs with cardiac hemangiosarcoma, noncardiac hemangiosarcoma, other neoplasms, and pericardial effusion of nonhemangiosarcoma origin / R. Chun, H.B. Kellihan, R.A. Henik, R.L. Stepien // *J Am Vet Med Assoc.* — 2010 Oct. — Vol. 1. — No. 237(7). — pp. 806–811.
45. Fernandes, S.C. Hemangiosarcomas / S.C. Fernandes, A.B. De Nardi, C.R. Daleck // *In Oncologia de Cães e Gatos, 2nd ed.; Roca: Rio de Janeiro, RJ, Brazil, 2016.* — pp. 776–796.
46. Yamamoto, S. Epidemiological, clinical and pathological features of primary cardiac hemangiosarcoma in dogs: A review of 51 cases / S. Yamamoto, K. Hoshi, A. Hirakawa, S. Chimura, M. Kobayashi, N. Machida. // *J. Vet. Med. Sci.* — 2013. — No. 75. — pp. 1433–1441.
47. Ployart, S. Thoracoscopic resection of right auricular masses in dogs: 9 cases (2003–2011) / S. Ployart, S. Libermann, I. Doran, E. Bomassi, E. Monnet // *J Am Vet Med Assoc.* — 2013 Jan. — Vol. 15. — No. 242(2). — pp. 237–241.
48. Ghaffari, S. A retrospective evaluation of doxorubicin-based chemotherapy for dogs with right atrial masses and pericardial effusion / S. Ghaffari, D.C. Pelio, A.J. Lange, J.W. Arndt, // *J Small Anim Pract.* — 2014 May. — No. 55(5). — pp. 254–257.
49. Mullin, C.M. Doxorubicin chemotherapy for presumptive cardiac hemangiosarcoma in dogs / C.M. Mullin, M.A. Arkans, C.D. Sam // *Vet Comp Oncol.* — 2016 Dec. — No. 14(4). — e171–e183.
50. Weisse, C. Survival times in dogs with right atrial hemangiosarcoma treated by means of surgical resection with or without adjuvant chemotherapy: 23 cases (1986–2000) / C. Weisse, N. Soares, M.W. Beal, M.A. Steffey, K.J. Drobotz, C.J. Henry // *Vet Med Assoc.* — 2005 Feb. — Vol. 15. — No. 226(4). — pp. 575–579.
51. Martins, K.P. Canine Hemangiosarcoma / K.P. Martins, C.B. Almeida, D.E. Gomes // *Scientific Magazine.* — Available at: <https://revistas.unilago.edu.br/index.php/revista-cientifica/article/view/202>
52. Freitas, J. Canine hemangiosarcoma: review / J. Freitas, L.C. Yi, G.S. Forlani // *PubVet.* — 2019. Vol. 13. No. 8. — pp. 1–9.
53. Giuffrida, M.A. Use of routine histopathology and factor VIII-related antigen/von Willebrand factor immunohistochemistry to differentiate primary hemangiosarcoma of bone from telangiectatic osteosarcoma in 54 dogs / M.A. Giuffrida, N.J. Bacon, D.A. Kamstock // *Vet Comp Oncol.* — 2017 Dec. No. 15(4). — pp. 1232–1239.
54. Giuffrida, M.A. Primary appendicular hemangiosarcoma and telangiectatic osteosarcoma in 70 dogs: A Veterinary Society of Surgical Oncology retrospective study / M.A. Giuffrida, D.A. Kamstock, L.E. Selmic, W. Pass, A. Szivek, M.B. Mison, S.E. Boston, L.E. Fox, C. Robat, J.A. Grimes, K.C. Maritato // *Vet Surg.* — 2018 Aug. — No. 47(6). — pp. 774–783.
55. Pirie, C.G. Canine conjunctival hemangioma and hemangiosarcoma: a retrospective evaluation of 108 cases (1989–2004) / C.G. Pirie, A.M. Knollinger, C.B. Thomas, R.R. Dubielzig // *Vet Ophthalmol.* — 2006 Jul–Aug. — No. 9(4). — pp. 215–226.
56. Richardson, S. Surgical treatment of conjunctival hemangioma and hemangiosarcoma: A retrospective study of 52 dogs / S. Richardson, A.R. Deykin // *Vet Ophthalmol.* — 2021 Sep. — No. 24(5). — pp. 432–441.
57. Pirie, C.G. Canine conjunctival hemangioma and hemangiosarcoma: a retrospective evaluation of 108 cases (1989–2004) / C.G. Pirie, A.M. Knollinger, C.B. Thomas, R.R. Dubielzig // *Vet Ophthalmol.* — 2006 Jul–Aug. — No. 9(4). — pp. 215–226.
58. Burton, J.H. Clinical outcome in 20 cases of lingual hemangiosarcoma in dogs: 1996–2011 / J.H. Burton, B.E. Powers, B.J. Biller // *Vet Comp Oncol.* — 2014 Sep. — No. 12(3). — pp. 198–204.
59. Fry, J.K. Pollakiuria and stranguria in a Labrador retriever with penile HSA / J.K. Fry // *J Am Anim Hosp Assoc.* — 2014 Mar–Apr. — No. 50(2). — pp. 141–147.
60. Burchell, R.K. Haemangiosarcoma of the os penis in a dog: The most common neoplasm of the canine penis / R.K. Burchell // *J S Afr Vet Assoc.* — 2014 Aug 21. — No. 85(1). — e1–e4
61. Bolfer, L. Penile amputation and scrotal urethrostomy followed by chemotherapy in a dog with penile hemangiosarcoma / L. Bolfer // *J Am Anim Hosp Assoc.* — 2015 Jan–Feb. — No. 51(1). — pp. 25–30.
62. Yoon, H-Y. Primary cranial mediastinal hemangiosarcoma in a young dog / H-Y. Yoon // *Ir Vet J.* — 2014 Jul. — Vol. 27. — No. 67(1). — pp. 15.

Для цитирования: Оробец, В.А. Доклиническая оценка безопасности нового лекарственного препарата для собак и кошек Supramil® эмульсия / В.А. Оробец, О.И. Севостьянова, Е.С. Кастарнова, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2024. — № 3. — С. 13–26. DOI: 10.32416/2500-4379-2024-3-13-26
 For citation: Orobets V.A., Sevostyanova O.I., Kastarnova E.S., Mukaseev S.V., Zeynalov O.A., Preclinical safety evaluation of a new drug for dogs and cats Supramil® emulsion, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2024, No. 3, pp. 13–26. DOI: 10.32416/2500-4379-2024-3-13-26

УДК 619:616.995.1:615
 DOI: 10.32416/2500-4379-2024-3-13-26
 RAR

Доклиническая оценка безопасности нового лекарственного препарата для собак и кошек Supramil® эмульсия

В.А. Оробец¹, доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и фармакологии (orobets@yandex.ru);
О.И. Севостьянова¹, кандидат биологических наук, доцент кафедры терапии и фармакологии (sevostyanova19@mail.ru);
Е.С. Кастарнова¹, кандидат биологических наук, научный сотрудник кафедры терапии и фармакологии;
С.В. Мукасеев², кандидат ветеринарных наук, ведущий ветеринарный врач (vet@astrafarm.com);
О.А. Зейналов², кандидат биологических наук, главный специалист по науке.

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный аграрный университет (355017, РФ, г. Ставрополь, пер. Зоотехнический 12).

² ООО «НВП «Астрафарм» (117246, г. Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 3, этаж 3, пом. I, ком. 35).

В данной статье изложены результаты токсикологической оценки нового лекарственного препарата для ветеринарного применения Supramil® эмульсия на основе R-празиквантела и милбемицина оксима. Препарат предназначен для лечения кишечных нематодозов и цестодозов, микстинвазий у кошек и собак, а также для профилактики дирофиляриоза. Однократное внутривенное введение препарата в дозах токсического уровня для крыс и мышей не вызывало ни клинической картины токсикоза, ни гибели лабораторных животных, на основании чего LD₅₀ для препарата Supramil® эмульсия определить не удалось. В результате оценки субхронической пероральной токсичности установлено, что испытанные дозы препарата при ежедневном применении белым беспородным крысам в течение 14 суток являются недействующими. Оценка способности препарата при его введении в организм вызывать состояние гиперчувствительности не выявила у него аллергизирующего действия. Таким образом, результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод, что лекарственный препарат Supramil® эмульсия не обладает токсическими и аллергизирующими свойствами и хорошо переносится лабораторными животными.

Ключевые слова: Supramil® эмульсия, LD₅₀ острая токсичность, подострая токсичность, аллергизирующие свойства, крысы, кролики, кровь, гематология, биохимия.

Preclinical safety evaluation of a new drug for dogs and cats Supramil® emulsion

V.A. Orobets¹, Grand PhD of Veterinary Sciences, professor, Head of Therapy and Pharmacology Department (orobets@yandex.ru);
O.I. Sevostyanova¹, Ph.D. in Biology Science, Associate Professor of Therapy and Pharmacology Department (sevostyanova19@mail.ru);
E.S. Kastarnova¹, PhD in Biology Science, Research Associate of Therapy and Pharmacology Department
S.V. Mukaseev², PhD in Veterinary Science, Leading veterinarian (vet@astrafarm.com);
O.A. Zeynalov², PhD in Biology Science, chief science specialist.

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Agrarian University» (12, Zootechnical side-street, Stavropol, RF, 355017).

² LLC «RDE «Astrapharm» (20, p. 3, floor 3, room I, office 35, Nauchny proezd, Moscow, RF, 117246).

This article presents the results of a toxicological evaluation of a new drug for veterinary use, Supramil® emulsion based on R-praziquantel and milbemycin oxime. The drug is intended for the treatment of intestinal nematodes and cestodes, mixed infestations in cats and dogs, as well as for the prevention of dirofilariasis. A single intragastric administration of the drug in doses of a toxic level for rats and mice did not cause toxicosis or death in laboratory animals, on the basis of which the average lethal dose (LD₅₀) for the drug Supramil® emulsion could not be determined. As a result of the assessment of subchronic oral toxicity, it was established that the tested doses of the drug when administered daily to white outbred rats for 14 days are ineffective. An assessment of the ability of the drug, when introduced into the body, to cause a state of hypersensitivity did not reveal an allergenic effect. Thus, the results of this study allow us to conclude that the Supramil® emulsion does not have toxic or allergenic properties and is well tolerated by laboratory animals.

Keywords: Supramil® emulsion, LD₅₀ acute toxicity, subacute toxicity, allergenic properties, rats, rabbits, blood, hematology, biochemistry.

Препарат разработан и выведен на рынок при финансовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере.

Сокращения: АЛАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза, ДВ — действующее/ие вещество/а, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, НРДТК — реакция дегрануляции тучных клеток, ЦНС — центральная нервная система, ЩФ — щелочная фосфатаза, LD₅₀ — lethal dose (полудетальная доза).

Введение

Основным мероприятием по борьбе с инвазионными заболеваниями собак и кошек является дегельминтизация. Для антигельминтных обработок мелких домашних животных применяют большой арсенал средств, достаточно широко представленных на российском ветеринарном рынке. Однако многие из них не полностью отвечают современным требованиям в отношении используемых ДВ, их эффективности и безопасности, а также, что немаловажно в сложившихся условиях, доступности для владельцев. Это диктует необходимость разработки новых отечественных антигельминтных препаратов, обладающих актуальным составом ДВ, улучшенными фармако-токсикологическими и потребительскими характеристиками.

В условиях, когда одни зарубежные компании — производители ветеринарных препаратов покидают российский рынок, а другие по объективным причинам повышают стоимость своих продуктов, особенно актуально замещение наиболее востребованных ветеринарными врачами и владельцами импортных антигельминтных препаратов для животных-компаньонов.

В этой связи с целью расширения ассортимента эффективных и безопасных отечественных средств лечения и профилактики гельминтозов собак и кошек специалистами ООО «БиоФерон» (Москва) разработан лекарственный препарат Supramil® эмульсия, содержащий в качестве ДВ комбинацию R-празиквантела и мильбемицина оксима, предназначенный для лечения основных кишечных гельминтозов, смешанных инвазий и профилактики диروفилариоза.

Субстанция празиквантела содержит примерно в равных пропорциях высокоактивный левовращающий (R-празиквантел) и малоактивный правовращающий (S-празиквантел) оптические изомеры. Антигельминтное действие обусловлено R-празиквантелом, тогда как S-изомер функционально мало активен [11, 14].

Исследования на лабораторных моделях [12, 16, 17, 19], человеке [13, 18], собаках и кошках [4] обосновали снижение терапевтической дозы R-празиквантела без потери эффективности до 50 % от общепринятой дозы празиквантела, которая составляет 5 мг/кг [1, 15].

Острая токсичность R-празиквантела при пероральном введении мышам составляет 7925 мг/кг [6], т.е. активный энантиомер значительно менее токсичен, чем рацемический празиквантел (2454 мг/кг), являющийся смесью изомеров, что позволило существенно улучшить токсикологический профиль рассматриваемого лекарственного препарата. Следует отметить, что до настоящего времени медицина человека не располагает коммерческими препаратами на основе R-празиквантела.

Мильбемицина оксим — полусинтетическое производное природного макроциклического

лактона, получаемого в результате ферментативной деятельности *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*, активен в отношении личинок и имаго нематод, паразитирующих в ЖКТ домашних плотоядных, а также инвазионных личинок *Dirofilaria* spp.

Мильбемицина оксим и празиквантел, являясь ДВ антигельминтных препаратов для мелких домашних животных Мильбемакс (Elanco Europe Ltd, Великобритания), Милпразон (KRKA, Словения), активно применяются ветеринарными врачами и владельцами животных, обладают широким спектром действия и высокой эффективностью при нематодозах и цестодозах собак и кошек. Недостатком зарубежных аналогов, в которых празиквантел используется в виде рацемата, может считаться их высокая стоимость.

Supramil® эмульсия — третий российский ветеринарный препарат, содержащий R-празиквантел, после суспензии Празител Особый [3, 5] и Supramil® таблеток [4, 10], обладающий рядом уникальных особенностей. По сравнению с таблетированными препаратами на основе рацемического празиквантела и мильбемицина оксима Supramil® эмульсия обладает следующими преимуществами:

- удобство применения для животных, которым сложно дать таблетку (например, кошкам),
- хорошая вкусовая привлекательность препарата для кошек и собак,
- высокая точность дозирования: таблетки делятся на ограниченное число частей, эмульсия дозируется с точностью до килограмма и ниже,
- отсутствие расслоения, что дополнительно повышает точность дозирования за счёт равномерного распределения ДВ.

В отличие от других жидких форм антигельминтиков Supramil® эмульсия укомплектована не обычным инъекционным шприцем без иглы, а атравматическим шприцем-дозатором, используемым в фармпрепаратах для детей.

До настоящего времени в ветеринарной практике мелких домашних животных R-празиквантел и мильбемицина оксим в жидкой форме не применялись, как в нашей стране, так и за рубежом. Поэтому вопросы, связанные с оценкой безопасности и эффективности данного продукта у разных категорий целевых животных, получили своё раскрытие в процессе разработки лекарственного препарата Supramil® эмульсия и будут детально рассмотрены в этой и последующих публикациях.

Цель исследования

Поскольку обязательным этапом разработки нового препарата, внедряемого в клиническую ветеринарную практику, является оценка его токсикологических свойств, целью настоящей работы является определение параметров острой и субхронической пероральной токсичности, а также алергизирую-

щего действия лекарственного препарата Supramil® эмульсия с использованием стандартных экспериментальных моделей.

Материалы и методы

Исследование токсикологических свойств лекарственного препарата Supramil® эмульсия на лабораторных животных проводили в условиях вивария ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» в соответствии с приказом [7], руководствами [8, 9] и ГОСТ [2].

В экспериментах использовали модификацию препарата Supramil® эмульсия для щенков и собак массой от 25 до 50 кг, в 1 мл которой содержится 12,5 мг R-празиквантела, 2,5 мг мильбемицина оксима и вспомогательные вещества.

Изучение острой пероральной токсичности. Эксперименты проводили на белых беспородных мышцах (n=60, масса 25...30 г) и белых беспородных крысах (n=60, масса 180...200 г) обоего пола после 14-дневного карантина и клинического осмотра, цель которых состояла в том, чтобы исключить возможность использования в опыте больных животных. Перед началом эксперимента, как мыши, так и крысы были разделены на 6 групп: одну контрольную и 5 опытных. Условия содержания опытных и контрольных групп в ходе исследования были идентичными.

Перед началом опыта всех животных содержали на 6-ти часовой голодной диете. Исследуемый препарат животным опытных групп вводили в желудок без разведения, с помощью металлического атравматического зонда в дозах 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 и 0,5 мл/гол мышам и 1,0; 2,0; 3,0; 4,0 и 5,0 мг/гол крысам. Животным контрольных групп аналогичным способом вводили физиологический раствор в дозах 0,5 и 5,0 мл/гол, соответственно.

За животными вели наблюдение после введения исследуемого лекарственного препарата в течение первых 4-х ч, затем с интервалом 1 ч в течение первых 12 ч. Период мониторинга за опытными и контрольными группами составлял 14 суток. Животных осматривали ежедневно утром и вечером с целью оценки внешнего вида и поведения, состояния шерстного покрова и видимых слизистых оболочек, приёма корма, подвижности, проявления симптомов интоксикации, её тяжести, обратимости, срока возможной гибели.

Для расчёта средней смертельной дозы и других параметров острой токсичности лекарственного препарата Supramil® эмульсия использовали метод пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксона.

Изучение субхронической пероральной токсичности. Для изучения субхронической токсичности исследуемого препарата из беспородных белых крыс обоего пола массой 190...220 г были сформированы 3 группы, по 10 голов в каждой: две опытные и одна контрольная. Перед началом опыта всех

животных содержали на 6-ти часовой голодной диете.

Крысам опытных групп в течение 14 суток ежедневно, индивидуально перорально задавали с помощью металлического атравматического зонда препарат в дозах $1/5 LD_{50}$ и $1/10 LD_{50}$, исходя из ранее определённой средней смертельной дозы. Животные контрольной группы в течение 14 суток получали водопроводную воду в дозе 1,0 мл/100 г массы тела.

В течение всего периода исследования проводили наблюдение за общим состоянием и поведением животных, реакцией на раздражители (звук, свет), проявлением симптомов интоксикации, возможной гибелью.

На 1-е сутки после последнего введения препарата половину животных из каждой группы подвергали эвтаназии и проводили морфологическое и биохимическое исследование крови, патологоанатомическое вскрытие с макроскопическим описанием органов и тканей, определением массовых коэффициентов органов крыс (печень, сердце, селезёнка, лёгкие, почки).

Через 10 суток после последнего введения препарата подвергали эвтаназии вторую половину животных и проводили исследования, описанные выше, для выявления обратимости процессов после многократного внутрижелудочного введения лекарственного препарата Supramil® эмульсия.

Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики по Стьюденту-Фишеру с использованием t-критерия.

Изучение аллергизирующих свойств. Из 36 кроликов разного пола массой 2,8...3,2 кг по принципу аналогов для каждой пробы были сформированы опытная и контрольная группы по 6 животных в каждой. Предварительно животным опытной группы в течение 20 дней проводили сенсibilизацию путём ежедневного перорального введения препарата в минимальной терапевтической дозе 2,5 мг/кг по R-празиквантелу и 0,5 мг/кг по мильбемицину оксиму. Контрольным животным препарат не вводился.

Тестирование аллергизирующих свойств лекарственного препарата Supramil® эмульсия проводилось через 10 суток после завершения сенсibilизации с помощью «конъюнктивальной пробы», «эпикутанной пробы» и «назальной пробы», а также в тесте НРДТК.

Конъюнктивальная проба. 1 каплю исследуемого препарата вводили глазной пипеткой под верхнее веко левого глаза животным опытной и контрольной групп, во второй глаз (контрольный) вводили 1 каплю стерильного физиологического раствора. Реакцию учитывали через 15 мин (быстрая реакция) и через 24 ч (гиперчувствительность замедленного типа) и оценивали по следующей шкале (в баллах):

- 1 — лёгкое покраснение слёзного протока;
- 2 — покраснение слёзного протока и склеры в направлении роговицы;
- 3 — покраснение всей конъюнктивы и склеры.

Эпикутанная проба. Препарат в дозе 0,2 мл/кг наносили на выстриженный участок кожи спины (3×3 см). Реакцию учитывали сразу после нанесения, а также через 15, 30 мин, 24 и 48 ч.

Назальная проба. Препарат закапывали в носовые ходы сенсibilизированным и контрольным животным. Оценивали состояние слизистой оболочки: набухание, покраснение, усиление слизиотделения. При постановке назальной пробы в одну половину носа закапывали пипеткой 2 капли раствора антигельминтного препарата. Если через 10...20 мин после введения появляются заложенность носа, чихание, водянистые выделения, проба считается положительной.

При этом учитывали, что если число сенсibilизированных животных в группе по одному из использованных тестов составляет менее 50%, то наблюдаемые эффекты служат проявлением индивидуальной чувствительности.

Реакция непрямой дегрануляции тучных клеток. Для постановки реакции получали сыворотку от сенсibilизированных и контрольных кроликов. Тучные клетки выделяли из перитонеальной жидкости интактных крыс-самцов массой 300 г после внутрибрюшинного введения им 8...10 мл стерильного физиологического раствора с гепарином, подогретого до 37 °С. Затем на предметные стекла, предварительно окрашенные 0,3%-м спиртовым раствором нейтрального красного, наносили 0,03 мл взвеси тучных клеток, 0,03 мл сыворотки получавшего препарат животного и 0,03 мл тестируемого препарата в разведении 1:100.

В контрольной пробе использовали сыворотку крови от кроликов контрольной группы, тучные клетки и препарат в разведении 1:100. Препараты накрывали покровным стеклом, края которого смазывали вазелином и инкубировали 15 мин в термостате при 37°С, после чего микроскопировали при увеличении (×20) и подсчитывали 100 клеток, среди которых определяли долю дегранулированных (в процентах). Реакцию оценивали как отрицательную, если процент дегранулированных тучных клеток в пробе не превышал 10.

Результаты и обсуждение

Острая пероральная токсичность. Интегральная оценка результатов острой токсикометрии лекарственного препарата для ветеринарного применения Supramil® эмульсия осуществлялась при внутрижелудочном способе введения белым крысам массой 189,2±13,8 г и белым мышам массой 27,75±2,86 г. Поведенческие реакции, потребление корма и воды, частота дыхания у всех животных опытных групп оставались в пределах нормы и не отличались от контроля. За период наблюдения у белых мышей и крыс, находящихся в опыте, не было выявлено расстройств пищеварения и мочеотделения. Случаев летального исхода среди животных в ходе опыта

не зарегистрировано. Животные охотно поедали корм, равномерно прибавляли массу тела.

Установлено, что однократное внутрижелудочное введение препарата в дозах токсического уровня для лабораторных животных — 0,5 мл и 5,0 мл на животное, не вызывало ни клинической картины токсикоза, ни гибели мышей и крыс, на основании чего среднюю смертельную дозу (LD₅₀) для изучаемого лекарственного средства определить не удалось.

Таким образом, данные токсикометрии, а также наблюдения за подопытными лабораторными животными в постинтоксикационном периоде позволили установить, что по степени фактической безопасности изучаемый препарат должен быть отнесен к IV классу опасности (вещества малоопасные), для которых диапазон доз LD₅₀ при внутрижелудочном введении в опытах на крысах составил более 5000 мг/кг (ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества»).

Субхроническая пероральная токсичность. Многократное применение лекарственного препарата для ветеринарного применения Supramil® эмульсия во всех испытанных дозах не вызывало значимых изменений в клиническом состоянии белых крыс. Поведенческие реакции, поедание корма и потребление воды, частота дыхания у всех животных опытных групп оставались в пределах нормы и не отличались от контроля. За период наблюдения у крыс, находящихся в эксперименте, не было выявлено расстройств пищеварения и мочеотделения. Случаев летального исхода среди животных в ходе опыта не было. Животные охотно поедали корм, равномерно прибавляли массу тела. Статистически значимых различий по данному показателю в ходе проведения исследования не было зарегистрировано. Не выявлено зависимости от уровня дозирования препарата (табл. 1).

При оценке влияния исследуемого препарата на функциональное состояние ЦНС отмечено, что крысы сохраняли двигательную активность, сопоставимую с активностью контрольных животных. Подопытные крысы адекватно реагировали на внешние раздражители.

Результаты анализа периферической крови крыс после курса применения препарата через 1 день и через 10 дней после последнего введения показали, что количество эритроцитов, лейкоцитов и лейкограмма в испытуемом диапазоне существенно не изменялись и варьировались в пределах контрольных величин (табл. 2, 3). Все незначительные изменения, обнаруженные в гематологической картине подопытных крыс, соответствовали референтным значениям для данного вида животных.

По данным биохимического анализа крови, представленных ниже, у животных опытных групп не отмечено статистически значимых изменений при сопоставлении с аналогичными показателями у контрольных животных (табл. 4). Не выявлено патологических сдвигов в значениях показателей, характеризующих белоксинтезирующую функцию

1. Динамика прироста массы тела белых крыс после многократного перорального применения лекарственного препарата Supramil® эмульсия
Dynamics of body weight gain in rats after repeated oral administration of the Supramil® emulsion

| Группа животных, доза, мл/гол | Масса животного, г | | | |
|----------------------------------|--------------------|------------|------------|------------|
| | Исходная | 7 дней | 14 дней | 24 дня |
| Контроль | 239,4±15,5 | 245,6±14,3 | 250,1±12,0 | 264,6±12,6 |
| Опыт | | | | |
| 1,0 | 238,7±14,2 | 244,1±12,7 | 249,0±12,4 | 265,1±13,1 |
| 0,5 | 239,1±13,9 | 245,3±12,1 | 251,2±12,3 | 264,2±13,7 |

2. Влияние лекарственного препарата Supramil® эмульсия на гематологические показатели белых крыс через 1 день после последнего перорального введения препарата

The effect of the Supramil® emulsion on the hematological parameters of rats 1 day after the last oral administration

| Показатели | Группы животных, доза, мл/гол | | |
|--|-------------------------------|------------|------------|
| | Контроль | 1,0 | 0,5 |
| Эритроциты, 10 ¹² /л | 6,38±0,27 | 6,55±0,21 | 6,42±1,12 |
| Средний объем эритроцита (MCV), мкм ³ | 46,1±1,52 | 44,9±1,12 | 45,3±1,46 |
| Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг | 18,2±0,41 | 18,5±0,46 | 18,8±0,35 |
| Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/дл | 36,2±1,25 | 36,5±0,55 | 37,9±0,35 |
| Гемоглобин, г/л | 120,4±3,25 | 118,6±6,15 | 122,3±4,35 |
| Гематокрит, % | 30,8±0,45 | 31,8±1,55 | 31,5±1,41 |
| Тромбоциты, 10 ⁹ /л | 755,1±33,8 | 782,4±23,1 | 768,5±28,4 |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 7,04±0,23 | 6,98±0,23 | 7,13±0,32 |
| Лейкограмма, %: | | | |
| Нейтрофилы: | | | |
| юные | 0 | 0 | 0 |
| палочкоядерные | 0,33±0,07 | 0,32±0,06 | 0,33±0,08 |
| сегментоядерные | 14,3±1,25 | 15,1±1,33 | 14,9±1,55 |
| Базофилы | 0 | 0 | 0 |
| Эозинофилы | 2,41±0,25 | 2,45±0,27 | 2,42±0,35 |
| Моноциты | 2,44±0,35 | 2,43±0,25 | 2,45±0,45 |
| Лимфоциты | 80,5±1,66 | 79,7±1,45 | 79,9±1,65 |

3. Влияние лекарственного препарата Supramil® эмульсия на гематологические показатели белых крыс через 10 дней после последнего перорального введения препарата

The effect of the Supramil® emulsion on the hematological parameters of rats 10 days after the last oral administration

| Показатели | Группы животных, доза, мл/кг | | |
|--|------------------------------|------------|------------|
| | Контроль | 1,0 | 0,5 |
| Эритроциты, 10 ¹² /л | 6,52±0,25 | 6,62±0,35 | 6,54±0,33 |
| Средний объем эритроцита (MCV), мкм ³ | 52,4±2,06 | 51,1±1,17 | 52,2±1,35 |
| Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг | 17,4±0,42 | 17,8±0,31 | 17,5±0,51 |
| Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/дл | 36,2±0,35 | 36,4±0,37 | 36,1±0,33 |
| Гемоглобин, г/л | 122,5±3,44 | 118,2±2,15 | 121,3±4,15 |
| Гематокрит, % | 39,5±1,25 | 39,1±0,55 | 39,9±0,82 |
| Тромбоциты, 10 ⁹ /л | 732,5±15,2 | 749,3±16,5 | 746,3±18,5 |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 7,21±0,25 | 7,28±0,15 | 7,25±0,45 |
| Лейкограмма, % | | | |
| Нейтрофилы: | | | |
| юные | 0 | 0 | 0 |
| палочкоядерные | 0,52±0,15 | 0,55±0,25 | 0,54±0,18 |
| сегментоядерные | 14,8±0,64 | 14,9±0,65 | 14,7±1,25 |
| Базофилы | 0 | 0 | 0 |
| Эозинофилы | 2,82±0,55 | 3,05±0,35 | 2,95±0,55 |
| Моноциты | 2,76±0,35 | 2,85±0,45 | 2,95±0,54 |
| Лимфоциты | 79,1±1,25 | 78,7±1,24 | 78,9±2,14 |

4. Биохимические показатели крови белых крыс после многократного перорального введения лекарственного препарата Supramil® эмульсия
Biochemical parameters of the blood of rats after repeated oral administration of the Supramil® emulsion

| Показатели | Группы животных, доза, мл/гол | | |
|---|-------------------------------|------------|------------|
| | Контроль | 1,0 | 0,5 |
| Через сутки после последнего введения | | | |
| Общий белок, г/л | 64,2±1,86 | 63,2±1,55 | 62,1±1,44 |
| Белковые фракции, г/л | 38,6±1,23 | 37,6±1,21 | 37,5±1,35 |
| альбумины | | | |
| глобулины | 8,32±0,35 | 8,55±0,25 | 8,38±0,28 |
| - α | 5,33±0,25 | 6,25±0,35 | 6,41±0,55 |
| - β | 8,25±0,51 | 8,33±0,62 | 8,29±0,71 |
| - γ | | | |
| АсАТ, Е/л | 218,3±25,8 | 265,2±24,6 | 254,2±24,7 |
| АлАТ, Е/л | 65,4±4,95 | 72,2±3,74 | 66,5±4,75 |
| ЩФ, Е/л | 220,0±4,15 | 218,8±5,25 | 225,3±6,25 |
| Гамма ГТ, Е/л | 1,18±0,25 | 1,16±0,33 | 1,15±0,28 |
| Мочевина, мМ/л | 4,75±0,35 | 4,52±0,44 | 4,22±0,34 |
| Креатинин, мкМ/л | 54,3±1,45 | 53,4±1,35 | 54,1±1,25 |
| Холестерин, мМ/л | 2,55±0,15 | 2,58±0,11 | 2,56±0,12 |
| Общие липиды, г/л | 1,95±0,06 | 1,97±0,14 | 1,96±0,11 |
| Глюкоза, мМ/л | 7,45±0,85 | 7,25±0,66 | 7,65±0,35 |
| Фосфор неорг., мМ/л | 1,95±0,12 | 1,93±0,15 | 1,92±0,14 |
| Кальций, мМ/л | 2,78±0,15 | 2,77±0,12 | 2,81±0,24 |
| Через 10 суток после последнего введения | | | |
| Общий белок, г/л | 64,6±2,12 | 62,1±2,14 | 63,4±2,15 |
| Белковые фракции, г/л | 38,7±1,25 | 39,4±2,24 | 38,5±1,32 |
| альбумины | | | |
| глобулины | 7,45±0,25 | 7,65±0,85 | 7,56±1,25 |
| - α | 7,12±0,52 | 7,16±0,65 | 7,65±0,25 |
| - β | 8,32±0,45 | 8,15±0,25 | 8,45±0,75 |
| - γ | | | |
| АсАТ, Е/л | 228,3±26,5 | 269,6±29,4 | 254,8±31,2 |
| АлАТ, Е/л | 72,1±5,65 | 78,4±7,32 | 76,2±6,54 |
| ЩФ, Е/л | 225,0±14,25 | 114,7±11,4 | 119,4±9,55 |
| Гамма ГТ, Е/л | 1,34±0,25 | 1,35±0,16 | 1,41±0,33 |
| Мочевина, мМ/л | 4,77±0,45 | 4,86±0,24 | 4,41±0,28 |
| Креатинин, мкМ/л | 55,2±2,32 | 56,4±2,11 | 57,6±2,14 |
| Холестерин, мМ/л | 2,64±0,15 | 2,55±0,28 | 2,55±0,37 |
| Общие липиды, г/л | 2,93±0,05 | 2,37±0,25 | 2,36±0,44 |
| Глюкоза, мМ/л | 7,41±0,44 | 7,31±0,24 | 7,32±0,53 |
| Фосфор неорг., мМ/л | 2,15±0,11 | 2,13±0,15 | 2,12±0,12 |
| Кальций, мМ/л | 2,66±0,18 | 2,64±0,35 | 2,62±0,17 |

печени — концентрации общего белка и альбумина. Уровень ферментемии обеих аминотрансфераз претерпел незначительные колебания в диапазоне, принимаемом за условную норму для данного вида животных, что подтверждает отсутствие активации процессов цитолиза. Таким образом, препарат в испытываемом диапазоне доз не оказывает отрицательного воздействия на функциональное состояние печени и процессы метаболизма.

По результатам макроскопического исследования органов подопытных крыс, проведенного после патологоанатомического вскрытия животных на 15-й и 25-й дни от начала эксперимента, сколько-нибудь значимых изменений в их состоянии выявлено не было (рис. 1...3).

Результаты морфометрического анализа свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий в относительной массе внутренних органов у крыс после многократного перорального применения лекарственного препарата Supramil® эмульсия в изученных дозах по сравнению с аналогичными показателями у контрольных животных (табл. 5).

Таким образом, применение лекарственного препарата Supramil® эмульсия белым крысам внутрижелудочно один раз в день на протяжении 14 дней в указанных выше дозах не оказывает влияния на поведенческие реакции животных и их общий вид. Не установлено негативного воздействия препарата на показатели крови и основные физиологические функции организма, отсутствуют патоморфологи-

5. Влияние лекарственного препарата Supramil® эмульсия на массу внутренних органов крыс
Effect of the Supramil® emulsion on the weight of internal organs of rats

| Показатели | Группы животных, доза, мл/гол | | |
|---|-------------------------------|-----------|-----------|
| | Контроль | 1,0 | 0,5 |
| Через 1 сутки после последнего введения | | | |
| Печень | 7,28±0,47 | 8,63±1,02 | 8,28±1,56 |
| Почки | 1,47±0,12 | 1,50±0,13 | 1,46±0,15 |
| Легкие | 1,37±0,17 | 1,28±0,13 | 1,42±0,12 |
| Селезёнка | 0,38±0,07 | 0,43±0,09 | 0,39±0,08 |
| Сердце | 0,59±0,11 | 0,59±0,07 | 0,54±0,07 |
| Через 10 суток после последнего введения | | | |
| Печень | 7,31±0,45 | 7,59±1,17 | 7,05±0,62 |
| Почки | 1,42±0,12 | 1,43±0,08 | 1,46±0,08 |
| Легкие | 1,38±0,16 | 1,38±0,09 | 1,37±0,09 |
| Селезёнка | 0,37±0,09 | 0,41±0,09 | 0,39±0,12 |
| Сердце | 0,61±0,16 | 0,59±0,08 | 0,61±0,12 |

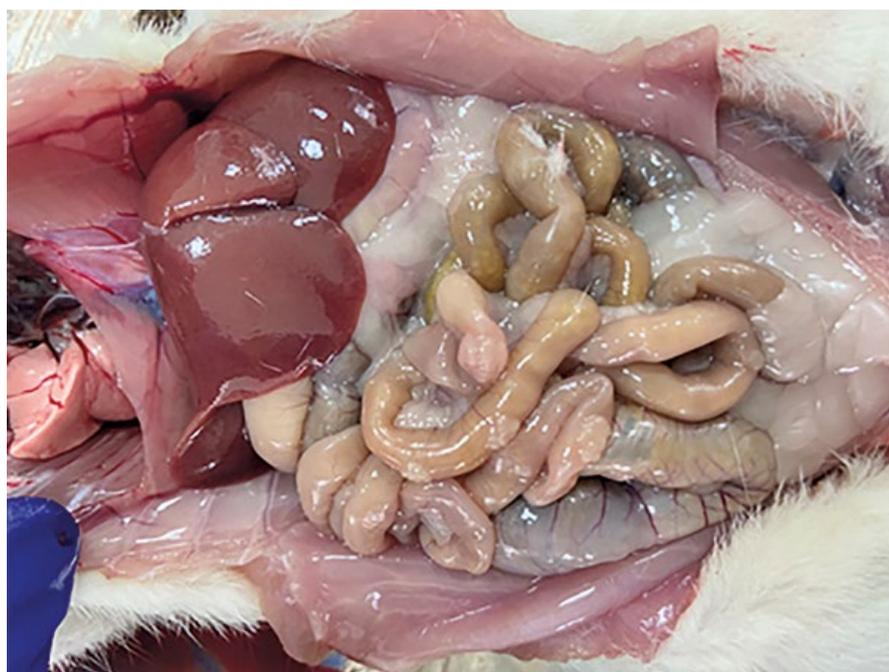


Рис. 1. Макроскопическая картина органов брюшной полости крыс после многократного перорального введения лекарственного препарата Supramil® эмульсия в дозе 1,0 мл/гол
Macroscopic picture of the abdominal organs of rats after repeated oral administration of the Supramil® emulsion in a dose of 1.0 ml per animal

ческие изменения, что подтверждает его хорошую переносимость.

Аллергизирующие свойства. Тестирование аллергизирующих свойств препарата показало следующие результаты.

Конъюнктивальная проба. Реакция сенсibilизированных кроликов на протяжении всего эксперимента не отличалась от реакции у контрольных животных. Глазная щель не сужалась, также не было отмечено каких-либо изменений сосудистого

рисунка конъюнктивы глаз или её общей гиперемии. При визуальной оценке состояния конъюнктивы, роговицы и век глаз опытных животных установлено, что исследуемый препарат не вызывает раздражения конъюнктивы как сразу после инстиляции, так и на протяжении всего опыта (рис. 4...6).

Эпикутанная проба. Было установлено, что нанесение на кожу исследуемого препарата сенсibilизированным и контрольным кроликам не вызывает кожной реакции. В соответствии с резуль-

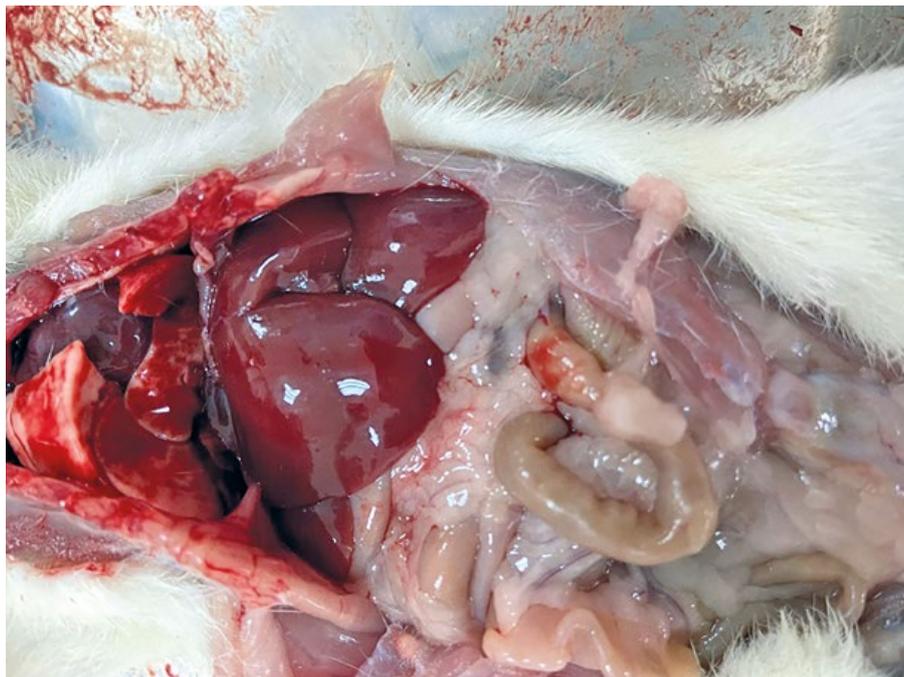


Рис. 2. Макроскопическая картина органов брюшной полости крыс после многократного перорального введения лекарственного препарата Supramil® эмульсия в дозе 0,5 мл/гол
Macroscopic picture of the abdominal organs of rats after repeated oral administration of the Supramil® emulsion in a dose of 0.5 ml per animal



Рис. 3. Макроскопическая картина органов брюшной полости крыс контрольной группы
Macroscopic picture of the abdominal organs of rats in the control group

татами наблюдений тест оценили как отрицательный (рис. 5).

Назальная проба. Было установлено, что закапывание в носовые ходы исследуемого препарата сенсibilизированным и контрольным кроликам не вызывает гиперемии слизистой оболочки, чихания и усиления секреции слизи. В соответствии с результатами наблюдений тест оценили как отрицательный (рис. 6).

Непрямая реакция дегрануляции тучных клеток. Результаты теста НРДТК представлены в таблице 6. В связи с тем, что среднее значение доли дегранулированных тучных клеток у крыс опытной группы соответствовало данным, полученным в контрольной группе, и составляло менее 10 %, НРДТК является отрицательной. Таким образом, исследуемый препарат не вызывает дегрануляции тучных клеток, выходящей за пределы нормы.

Опытная группа через 15 мин



a



b

Контрольная группа через 15 мин



a



b

Опытная группа через 24 ч

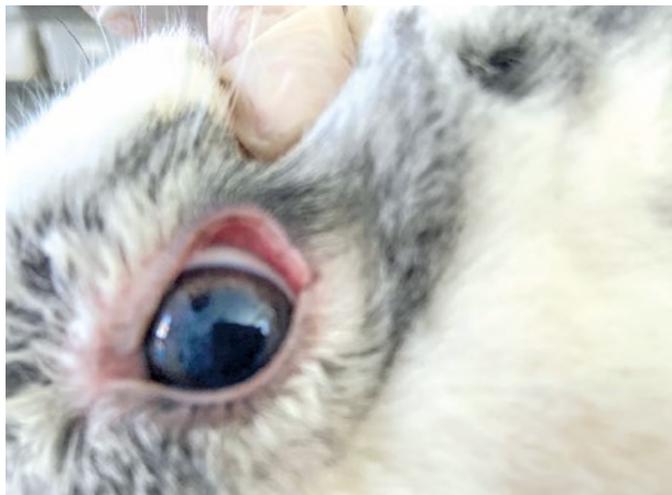


a



b

Контрольная группа через 24 ч



a



b

Опытная группа через 48 ч



a



b

Контрольная группа через 48 ч



a



b

Рис. 4. Конъюнктивальная проба через 15 мин, 24 ч и 48 ч после инстилляцией лекарственного препарата Supramil® эмульсия кроликам: а – Supramil® эмульсия, б – Natrii chloridi isotonica 0,9% solutio
Conjunctival test 15 minutes, 24 hours and 48 hours after instillation of the Supramil® emulsion in rabbits: a - Supramil® emulsion, b - Natrii chloridi isotonica 0,9% solutio

Через 15 мин



a



b

Через 30 мин



a

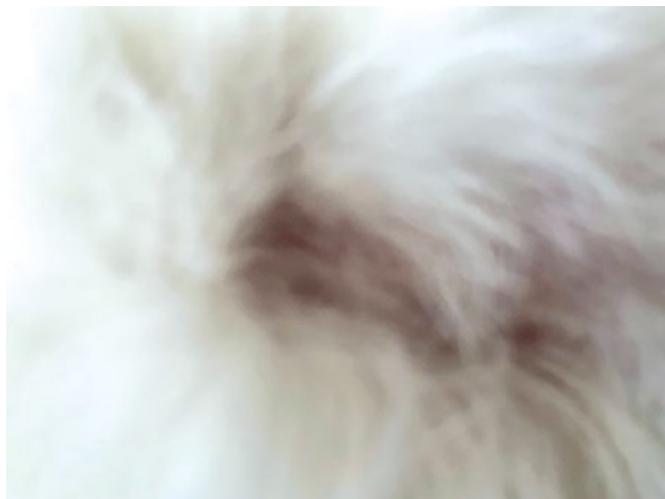


b

Через 24 ч



a



b

Через 48 ч

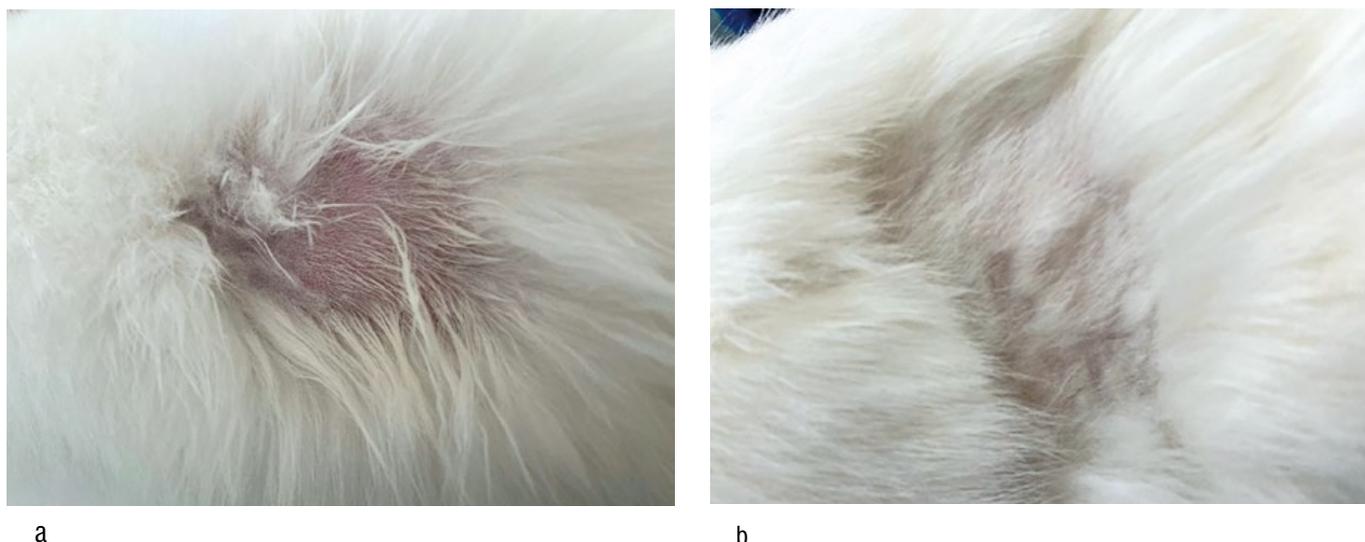


Рис. 5. Эпикутанная проба через 15 мин, 30 мин, 24 ч и 48 ч после инстилляции лекарственного препарата Supramil® эмульсия кроликам: а – Supramil® эмульсия, б – Natrii chloridi isotonica 0,9% solutio
Epicutaneous test 15 minutes, 30 minutes, 24 hours and 48 hours after instillation of the Supramil® emulsion in rabbits: а – Supramil® emulsion, б – Natrii chloridi isotonica 0,9% solutio

6. Результаты непрямого реакции дегрануляции тучных клеток крыс Results of the indirect degranulation reaction of rat mast cells

| Длительность сенсibilизации, сутки | Доля дегранулированных тучных клеток, % | |
|------------------------------------|---|--------------------|
| | Опытная группа | Контрольная группа |
| 10 | 6,29±1,12 | 6,29±1,35 |
| 15 | 7,31±1,22 | 7,19±1,15 |
| 20 | 7,25±1,16 | 7,14±1,32 |

Заключение

Специалистами ООО «БиоФерон» (Москва) разработан лекарственный препарат Supramil® эмульсия, активными веществами которого являются R-празиквантел и мильбемицина оксим. Оригинальная разработка предназначена для лечения кишечных нематодозов и цестодозов, микстинвазий у кошек и собак, а также для профилактики дирофиляриоза.

Однократное внутрижелудочное введение препарата в дозах токсического уровня для крыс и мышей, не вызывало ни клинической картины токсикоза, ни гибели лабораторных животных, на основании LD₅₀ для лекарственного препарата Supramil® эмульсия определить не удалось.

При изучении субхронической пероральной токсичности на крысах установлено, что многократное применение лекарственного препарата Supramil® эмульсия во всех испытанных дозах не вызывает значимых изменений в клиническом состоянии животных, массовых коэффициентах и морфологическом состоянии внутренних органов. Исследование морфологического состава и биохимических показателей крови, функционального состояния печени, почек, белкового, жирового и углеводного метаболизма также не выявило достоверных откло-

нений от нормы, у получавших препарат животных не было обнаружено патоморфологических изменений. Совокупность полученных экспериментальных данных подтверждает хорошую переносимость нового лекарственного препарата Supramil® эмульсия лабораторными животными.

Оценка способности препарата при его введении в организм вызывать состояние гиперчувствительности не выявила у него алергизирующих свойств в конъюнктивной, эпикутанной и назальной пробах, а также в непрямо́й реакции дегрануляции тучных клеток.

Результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод, что лекарственный препарат для ветеринарного применения Supramil® эмульсия не обладает токсическими и алергизирующими свойствами, и хорошо переносится лабораторными животными.

Конфликт интересов

Производителем препарата Supramil® эмульсия и спонсором данного исследования является НВП «Астрафарм» (Москва). Решение о публикации результатов научной работы принадлежит разработчикам.

Через 15 мин



a



b

Через 24 ч



a



b

Через 48 ч



a



b

Рис. 6. Назальная проба через 15 мин, 24 ч и 48 ч после инстилляции лекарственного препарата Supramil® эмульсия кроликам: а – Supramil® эмульсия, b – Natrii chloridi isotonica 0,9% solutio
6. Nasal test 15 minutes, 24 hours and 48 hours after instillation of the Supramil® emulsion in rabbits: a - Supramil® emulsion, b - Natrii chloridi isotonica 0,9% solutio

Библиография

1. Архипов, И.А. Антигельминтики: фармакология и применение / И.А. Архипов. — М., 2009. — 406 с.
2. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности — введ. 01.01.77. — М., 1976.
3. Оробец, В.А. Оценка терапевтической эффективности суспензии Празител® Особый при кишечных гельминтозах щенков и котят / В. А. Оробец, О.И. Севостьянова, И.В. Заиченко, С.В. Мукасеев // Российский ветеринарный журнал. — 2019. — № 7 — С. 25-32.
4. Оробец, В.А. Эффективность нового антигельминтного препарата Supramil® таблетки при кишечных гельминтозах собак и кошек / В.А. Оробец, О.И. Севостьянова, И.В. Заиченко, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2022. — № 1 — С. 30-41. DOI: 10.32416/2500-4379-2022-2-30-41.
5. Оробец, В.А. Эффективность нового антигельминтного препарата Празител® Особый при лечении кишечных гельминтозов собак старше 6 лет/ В.А. Оробец, О.И. Севостьянова, И.В. Заиченко, С.В. Мукасеев // Российский ветеринарный журнал. — 2018. — № 2. — С. 45-48.
6. Острая пероральная токсичность субстанции R-празикуантела (организация-разработчик ООО «НВП «Астрафарм», Россия) на лабораторных животных. Отчет о НИР. М.: — ООО «МНИЦ «ОЗОС», 2015. — 12 с.
7. Приказ Министерства сельского хозяйства РФ №101 от 06.03.2018 г. "Об утверждении Правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения". Зарегистрирован в Минюсте России 05.06.2018 № 51296.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Миронов А.Н., Бунятян Н.Д. и др. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
10. Шинкаренко, А.Н. Оценка эффективности нового антигельминтного препарата Supramil® таблетки для профилактики дирофиляриоза собак / А.Н. Шинкаренко, К.С. Каменов, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2022. — № 3-4 — С. 31-35. DOI: 10.32416/2500-4379-2022-3-4-31-35.
11. Andrews, P. Praziquantel / P. Andrews, H. Thomas, R. Pohlke, J. Seubert // Med. Res. Rev. — 1983, No. 3, pp. 147-200.
12. Liu, Y.H. Comparative efficacy of praziquantel and its optic isomers in experimental therapy of schistosomiasis japonica in rabbits / Y.H. Liu, M.X. Qian, X.G. Wang // Chin. Med. J. (Engl). — 1986. — No. 99, — pp. 935-940.
13. Liu, Y.H. Levo-praziquantel versus praziquantel in experimental and clinical treatment of schistosomiasis japonica. / Y.H. Liu, M.X. Qian, X.G. Wang // Chin. Med. J. (Engl). 1993. — No. 106. — pp. 593-596.
14. Olliaro, P. The little we know about the pharmacokinetics and pharmacodynamics of praziquantel (racemate and R-enantiomer) / P. Olliaro, P. Delgado-Romero, J. Keiser // J. Antimicrob. Chemother. — 2014. — No. 69 (4). — pp. 863-870.
15. Plumb, D. Veterinary drug handbook / D.C. Plumb. — Ames, Iowa: Blackwell Publishing, 2008. — 1136 p.
16. Shuhua, X. Tegumental changes in adult Schistosoma mansoni harboured in mice treated with praziquantel enantiomers / X. Shuhua, S. Binggui, J. Chollet, M. Tanner // Acta Trop. — Sep 2000. — Vol. 18. — No. 76(2), pp. 107-117.
17. Staudt, U. Light and scanning electron microscopy studies on the effects of the enantiomers of praziquantel and its main metabolite on Schistosoma mansoni in vitro / U. Staudt, G. Schmahl, G. Blaschke, H. Mehlhorn // Parasitol. Res. — 1992. — No. 78. — pp. 392-397.
18. Wu, M. H. Comparison of the therapeutic efficacy and side effects of a single dose of levo-praziquantel with mixed isomer praziquantel in 278 cases of schistosomiasis japonica / M.H. Wu, C.C. Wei, Z.Y. Xu., H.C. Yuan, W.N. Lian, Q.J. Yang, M. Chen, Q.W. Jiang, C.Z. Wang, S.J. Zhang // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 1991. — No. 45. — pp. 345-349.
19. Xiao, S. Scanning electron microscope observation on tegumental alteration of Schistosoma japonicum induced by levo- and dextro-praziquantel / S. Xiao, B. Shen // Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Preventive Medicine, Shanghai. — 1995. — No. 13(1). — pp. 46-50.

Для цитирования: Елизарова, Е.А. Оценка эффективности нового лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки для коррекции возрастных когнитивных нарушений у кошек / Е.А. Елизарова, Д.В. Белоглазов, О.А. Зейналов, С.В. Мукасеев // Российский ветеринарный журнал. — 2024. — № 3 — С. 27–33. DOI 10.32416/2500-4379-2024-3-27-33
For citation: Yelizarova E.A., Beloglazov D.V., Zeinalov O.A., Mukaseev S.V., Evaluation of the effectiveness of a new drug Kurs Uspokoin tablets for the correction of age-related cognitive impairment in cats, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal, 2021, No. 3, pp. 27–33. DOI 10.32416/2500-4379-2024-3-27-33

УДК: 619:616.035
RAR
DOI: 10.32416/2500-4379-2024-3-27-33

Оценка эффективности нового лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки для коррекции возрастных когнитивных нарушений у кошек

Е.А. Елизарова¹, кандидат биологических наук, доцент кафедры анатомии, хирургии и внутренних незаразных заболеваний (elizarova-elena@inbox.ru);

Д.В. Белоглазов², кандидат биологических наук, научный консультант (beloglazovdv@mail.ru);

С.В. Мукасеев², кандидат ветеринарных наук, ведущий ветеринарный врач (vet@astrafarm.com).

О.А. Зейналов³, кандидат биологических наук, главный специалист по науке;

¹ ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный агротехнологический университет» (НГАТУ) (603107, г. Нижний Новгород, пр-т Гагарина д. 97).

² ООО «НВП «Астрафарм» (117246, г. Москва, Научный проезд д. 20 стр. 3).

³ ООО «НПК «СКИФФ» (117246, г. Москва, Научный проезд д. 20, стр. 3, эт. 2, пом. 204).

Применение лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки в минимальной начальной суточной дозе 7 мг/кг первые три дня, с дальнейшим ее увеличением до 14 мг/кг показало положительный эффект при коррекции поведения кошек старше 10 лет с прогрессирующими признаками когнитивных нарушений. В ходе курсовой терапии у животных зарегистрировано статистически и клинически значимое снижение идиопатической вокализации, восстановление режима сна и бодрствования, устранение нечистоплотного поведения, дезориентации в пространстве, повышение активности, улучшение социального поведения.

В ходе применения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки и после его отмены нежелательных реакций у животных не зарегистрировано.

Ключевые слова: сукцинат trazодона, Курс Успокоин таблетки, кошки, возрастные когнитивные нарушения, старые кошки, серотониновая система, нейромедиаторы.

Evaluation of the effectiveness of a new drug Kurs Uspokoin tablets for the correction of age-related cognitive impairment in cats

E.A. Yelizarova, PhD in Biological Sciences, Associate Professor of the Department of anatomy, surgery and internal diseases (elizarova-elena@inbox.ru);

D.V. Beloglazov², PhD in Biological Sciences, scientific consultant (beloglazov@aspect-ag.com);

O.A. Zeinalov³, PhD in Biological Sciences, Chief Specialist in Science;

S.V. Mukaseev², PhD in Veterinary Sciences, Leading veterinarian (vet@astrafarm.com).

¹ FSBEI HE «Nizhny Novgorod State Agrotechnological University» (NNSAU) (97, Gagarin Ave., Nizhny Novgorod, RF, 603107)..

² LLC «RDE «Astrapharm» (p. 3, 20, Nauchny proezd, Moscow, RF, 117246).

³ LLC «NPC «SKIFF» (room 204, fl. 2, p. 3, 20, Nauchny proezd, Moscow, RF, 117246).

The treatment by Kurs Uspokoin tablets in a minimum initial daily dose of 7 mg/kg for the first three days, with a further increase to 14 mg/kg, showed a positive effect in correcting the behavior of older cats with progressive symptoms of cognitive disfunction. During the treatment were registered a statistically and clinically significant decrease in idiopathic vocalization, restoration of sleep cycles and wakefulness, elimination of house-soiling behavior, disorientation, increased activity, and improvement of social behavior.

During the treatment by Kurs Uspokoin tablets and after its discontinuation no adverse reactions were registered.

Key words: succinate trazodone, Kurs Uspokoin tablets, age-related cognitive impairment, older cats, serotonin system, neurotransmitters.

Сокращения: БАК — биохимический анализ крови, ДВ — действующее вещество, ОАК — общий анализ крови, ЦНС — центральная нервная система.

Введение

Благодаря научно обоснованному подходу к кормлению и постоянному росту качества ветеринарного

обеспечения средняя продолжительность жизни кошек увеличивается, а число пожилых животных растет [1...4]: 30...50 % домашних кошек находятся в возрасте старше 7 лет, из которых старше 12 лет — 13 % [5].

Пожилые кошки, как и люди, сталкиваются с возрастными когнитивными нарушениями. Обследование кошек 7...11 лет выявило 36 % животных с поведенческими нарушениями, и этот показатель возрастает до 88 % в популяции в возрасте

от 16 до 19 лет [6]. При анализе поведения кошек старше 10 лет с когнитивными нарушениями часто обнаруживаются такие поведенческие отклонения, как чрезмерная вокализация (в том числе и ночная), агрессия к животным и людям, нечистоплотное поведение, дезориентация, бесцельное блуждание, тревожность [7].

Основной механизм регуляции поведения осуществляют нейротрансмиттеры — биологически активные молекулы, посредством которых передаются сигналы между нейронами. Из множества нейромедиаторов наибольшее внимание в модуляции поведения обращает на себя серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) [8, 9], который является одной из ключевых молекул, выполняющих важную функцию в поведении и эмоциональной регуляции у млекопитающих, включая домашних кошек. Уровень серотонина может влиять на эмоциональное состояние животного, его способность адаптироваться к окружающей среде и уровень стрессоустойчивости [10].

Серотонин, или 5-гидрокситриптамин, имеет существенное значение в регуляции агрессивного поведения у кошек. Исследования показывают, что низкие уровни серотонина могут быть связаны с усилением агрессивных проявлений у кошек, в то время как увеличение его содержания может снижать агрессивное поведение [11].

Серотонин также влияет на обучение и поведение приучения у кошек. Высокий его уровень может способствовать более эффективному обучению и легче осуществляемому приучению к туалету или выполнению команд [12, 13].

Таким образом, серотонин играет важную роль в поведении домашних кошек, регулируя настроение, агрессивное поведение, обучение и поведение приучения. Низкие уровни 5-гидрокситриптамина в нейронах головного мозга могут быть связаны с различными проблемами поведения у кошек, в том числе и с возрастными когнитивными нарушениями, в то время как увеличение его содержания в соответствующих структурах может помочь улучшить эмоциональное состояние и адаптацию к окружающей среде.

Исследования показывают, что активность серотониновой системы во время старения, связанная с кратковременной и долговременной памятью и когнитивными функциями, в большей степени зависит от 5-НТ-рецепторов типа 1А, которые широко представлены в кортикальных и лимбических областях мозга, связанных с когнитивными функциями [14...17]. Более того, активация рецепторов этого типа увеличивает высвобождение дофамина в медиальной префронтальной коре, полосатом теле и гиппокампе [18, 19], что является важным звеном в регуляции нормальной когнитивной функции стареющего головного мозга.

Помимо этого, изучен вопрос снижения количества как самих серотониновых рецепторов, так и уровня серотонина, который коррелировал с изменением поведения при старении у человека [20...22], приматов [23], грызунов [24, 25].

Полученные данные дали стимул изучить влияние фармакологических средств, повышающих уровень серотонина, на поведенческую симптоматику при сенильной деменции. Единственным из таких препаратов, заслуживающим внимания, является trazodon, который показал отличные результаты при соблюдении высоких стандартов безопасности и переносимости, позволяющий уменьшить бессонницу и беспокойство, не прибегая к бензодиазепинам. У пациентов с неврологическими заболеваниями он помогает купировать тревожно-депрессивные симптомы, а при болезни Альцгеймера или деменции может помочь справиться с поведенческими симптомами, а также действует как нейрозащитный агент [26...33]. Результаты, полученные в медицине человека, позволили начать применять trazodon при поведенческих нарушениях, связанных с возрастом, у собак и кошек [35, 36].

Trazodon — антагонист серотониновых рецепторов и ингибитор обратного захвата серотонина — широко используется в медицине для лечения депрессии и снижения тревожности. Его механизм действия предполагает повышение содержания серотонина в целевых структурах мозга, основываясь на предположении, что патологические изменения в модулируемой им нейромедиаторной системе могут содействовать развитию когнитивных нарушений. Некоторые исследования также указывают на способность trazodona снижать воспаление и окислительный стресс в мозге, что также может быть связано с улучшением когнитивных функций [37].

Следует отметить, что в отсутствие ветеринарных trazodon-содержащих лекарственных средств мелким домашним животным назначали доступные медицинские препараты, которые, как показал опыт их применения кошкам, приводили к возникновению избыточной седации, а также развитию таких парадоксальных реакций, как агрессия и вокализация [38, 39]. В условиях ситуативного применения коммерческих медицинских trazodon-содержащих препаратов кошкам, такие состояния, нарушающие привычный режим жизни животного и его владельца, являются неприемлемыми, крайне нежелательными и опасными.

Исходя из отмеченного, фармакологическая коррекция когнитивных нарушений у пожилых кошек представляет большой интерес для исследователей, а наличие соответствующих коммерчески доступных лекарственных препаратов для ведения таких пациентов становится все более важным для практикующих ветеринарных врачей. Trazodon безусловно привлекает внимание специалистов как потенциальное средство для коррекции когнитивных нарушений у пожилых кошек. Несмотря на ограниченное число исследований в этой области, имеющиеся данные указывают на его положительный эффект в отношении улучшения когнитивных функций у стареющих кошек.

С 2020 года и до сегодняшнего дня единственным ветеринарным препаратом в мире, относящимся к классу антидепрессантов-антагонистов / ингиби-

торов обратного захвата серотонина, был Экспресс Успокоин таблетки, содержащий в качестве ДВ сукцинат тразодона, который благодаря объединению в своей молекуле целевого действия тразодона с уникальными свойствами янтарной кислоты, позволил добиться отсутствия побочных эффектов, характерных для медицинских препаратов на основе гидрохлорида тразодона, альтернативы которым до недавнего времени не было. Экспресс Успокоин с момента появления на рынке успешно применяется для ситуационной коррекции поведенческих отклонений у собак и кошек и зарекомендовал себя с положительной стороны среди ветеринарных врачей и владельцев животных, однако не был разрешен для коррекции возрастных когнитивных нарушений у кошек, что требует курсового применения препарата.

Действие сукцината тразодона основано на сочетании анксиолитического, седативного и миорелаксирующего действия тразодона со свойствами солей янтарной кислоты оказывать адаптационное влияние на организм за счет восполнения энергетического дефицита клеток и тканей в условиях стресса. Применение тразодона в форме соли янтарной кислоты способствует уменьшению времени наступления терапевтического эффекта и существенному снижению терапевтической дозы по сравнению с медицинскими препаратами на основе хлористоводородной соли тразодона.

Таким образом, частая инцидентность у стареющих кошек негативной поведенческой симптоматики, ассоциированной с дефицитом серотонина в ЦНС, клинически проявляющегося различного рода когнитивными расстройствами, с одной стороны, и потребность ветеринарных врачей и владельцев животных в эффективном, безопасном и удобном лекарственном средстве для их коррекции — с другой, стали основанием для разработки на базе ООО НПК «СКИФФ» (Москва) лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки (ДВ сукцинат тразодона), адаптированного для курсового применения с целью коррекции возрастных когнитивных нарушений, проявляющихся чрезмерной вокализацией (в том числе, ночной), агрессией к животным и людям, нечистоплотным поведением, дезориентацией, бесцельным блужданием, тревожностью, ведущими к снижению качества жизни животного и вызывающие неудобства в содержании у владельца.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность лекарственного препарата для ветеринарного применения Курс Успокоин таблетки для коррекции возрастных когнитивных нарушений у кошек.

Материалы и методы

Исследование проведено в 2021 г. в ветеринарных клиниках Москвы. Планом клинического исследования было предусмотрено включение в эксперимент

24 кошек, испытывающих когнитивные нарушения, связанные с возрастом, на протяжении не менее 6 месяцев. В исследование были включены кошки разного пола в возрасте от 10 лет. Владельцы всех включенных в исследование животных ранее обращались за ветеринарной помощью по поводу прогрессирующего изменения когнитивного здоровья и поведения кошки, а также отмечали ухудшение качества собственной жизни.

В первой части эксперимента путем адаптации анкеты Gunn-Moore D.A., предназначенной для контроля когнитивной дисфункции у кошек, был разработан авторский опросник, позволяющий оценить социальные навыки и изменение привычного поведения животного [40]. Анкета учитывала целевые показатели адекватности поведения животного по таким важным показателям, как снижение активности, нарушение игрового и социального поведения в контакте с владельцами, изменение пищевого поведения, нарушение гигиенических навыков (груминг, дефекация и уринация в непривычном месте) и др. Отсутствие признака оценивалось 0, а присутствие — 1 балл. После выборки животных был разработан дизайн эксперимента — полное слепое плацебо-контролируемое исследование.

Животных по мере поступления однократным бесповторным методом разделили на опытную и контрольную группы по 12 особей. Кошки опытной группы получали исследуемый препарат, контрольные — плацебо.

Курс Успокоин таблетки для кошек в качестве ДВ в одной таблетке содержит 28 или 42 мг сукцината тразодона и вспомогательные вещества. Препарат представляет собой таблетки круглой, плоскоцилиндрической формы от светло-зеленого до зеленого цвета с фаской, риской на одной стороне и логотипом «У» на другой стороне, покрытые пленочной оболочкой. По внешнему виду препарат и плацебо были идентичны, а владельцы животных и ветеринарные врачи не знали об их составе.

Животным лекарственный препарат Курс Успокоин таблетки или плацебо вводили перорально по одинаковой схеме в одно и то же время утром и вечером с интервалом 12 ч. Все животные в первые три дня получали препарат в средней разовой дозе 3,5 мг/кг, 2 раза в день, с четвертого дня разовая доза препарата составляла 7 мг/кг утром и вечером. Начальную дозировку снижали, чтобы предотвратить развитие нежелательных реакций [41, 42]. Исследование проводилось на протяжении 6 недель, так как согласно литературным данным, такой срок позволяет в полной мере определить наличие или отсутствие терапевтического действия антидепрессантов-ингибиторов обратного захвата серотонина [43...55]. Одномоментная отмена препарата проводилась для оценки выраженности симптомов отмены. После прекращения приема препарата или плацебо наблюдали за животными, чтобы определить качество и продолжительность ремиссии.

Эффективность лечения оценивали по динамике снижения выраженности негативной симптоматики

поведения у кошек во время курсового применения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки в сравнении с контрольной группой.

В ходе исследования учитывали частоту возникновения нежелательных реакций, статус кошек по результатам клинического осмотра, динамику показателей ОАК и БАК. У всех животных в исследовании, в силу возраста, были зарегистрированы хронические заболевания.

Показатели эффективности оценивали с помощью непараметрических методик (Манна-Уитни, Вилкоксона, Пирсона). Статистическую значимость различий оценивали на уровне $p \leq 0,05$.

Результаты

Оценка целевых показателей поведения кошек до и после введения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки. В таблице 1 представлена средняя оценка целевых показателей поведения кошек до введения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки.

Результаты оценки целевых показателей поведения кошек до начала введения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки не выявили статистически значимых различий между группами.

Результаты оценки эффективности лечения по динамике снижения выраженности негативной симптоматики поведения у кошек во время курсового применения исследуемого препарата представлены в таблице 2 и рисунке 1.

По данным таблицы 2 статистически значимые изменения в поведении пожилых кошек начались со второй недели терапии, далее выраженность негативного поведения снижалась до окончания применения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки.

Результаты ОАК и БАК по итогам курсового применения исследуемого препарата для коррекции возрастных когнитивных нарушений не выявили значимых различий по показателям между группами при терапии лекарственным препаратом Курс Успокоин таблетки на 21-й и 43-й день исследования. Средние значения всех показателей в обеих группах находились в пределах физиологической нормы.

В ходе применения и после отмены лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки нежелательных реакций не зарегистрировано.

Оценка длительности и качества ремиссии после отмены лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки. В период наблюдения после отмены препарата на 42-й день зарегистрировано постепенное восстановление показателей поведения у кошек до уровня, приближающегося к начальному.

1. Средняя оценка целевых показателей поведения пожилых кошек до введения исследуемого препарата и плацебо Mean behavioral target scores of geriatric cats prior to treatment and placebo administration

| Параметр | Средняя оценка признака, балл | | p |
|---|-------------------------------|----------------|----------|
| | Курс Успокоин (n=12) | Плацебо (n=12) | |
| Понижена активность, по сравнению с 6 месяцами назад | 1±0 | 1±0 | 1 |
| Неохотно прыгает вверх или вниз | 0,92±0,3 | 1±0 | 0,328 |
| Натыкается на предметы | 1±0 | 0,92±0,3 | 0,328 |
| Отсутствует груминг | 0,75±0,4 | 0,75±0,4 | 1 |
| Нарушение режима сна и бодрствования | 0,92±0,3 | 0,75±0,47 | 0,294 |
| Меньше играет с другими животными или игрушками | 1±0 | 1±0 | 1 |
| Бесцельное блуждание по дому | 0,67±0,5 | 0,83±0,4 | 0,368 |
| Вокализирует при поднятии на руки | 0,75±0,47 | 0,83±0,4 | 0,633 |
| Беспричинная вокализация | 1±0 | 1±0 | 1 |
| Повышенная или беспричинная агрессия | 0,42±0,5 | 0,42±0,5 | 1 |
| Дефекация и мочеиспускание вне лотка | 0,92±0,3 | 1±0 | 0,112 |
| Неохотно взаимодействует со знакомыми людьми | 0,75±0,47 | 0,5±0,52 | 0,304 |
| Животное не способно обойти/переступить препятствие | 0,67±0,5 | 0,67±0,5 | 1 |
| Требуется постоянного внимания | 0,92±0,3 | 1±0 | 0,328 |
| Привередливость в еде / Повышение аппетита | 0,67±0,5 | 0,5±0,52 | 0,430 |
| Теряется в знакомом помещении | 0,75±0,47 | 0,83±0,4 | 0,069 |
| Чрезмерное самовылизывание, вылизывание несъедобных вещей | 0,83±0,4 | 0,67±0,5 | 0,368 |
| Сумма, балл | 13,9 | 13,7 | - |

2. Усредненные показатели суммарной оценки поведения при когнитивных нарушениях у пожилых кошек, баллы
Mean indicators of the total assessment of behavior in cognitive dysfunction in geriatric cats, points

| Группа | День исследования | | | | | | |
|---------------|-------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 0 (до применения) | 7-й | 14-й | 21-й | 28-й | 35-й | 42-й |
| Курс Успокоин | 13,9±2,1 | 12,2±1,9 | 11,1±1,6 | 9,5±1,4 | 5,8±1,1 | 4,3±0,9 | 3,4±1,0 |
| Плацебо | 13,7±2,1 | 13,6±1,7 | 12,9±1,4 | 11,7±1,5 | 11,6±1,4 | 11,4±1,0 | 11,5±1,0 |
| p | 0,772 | 0,066 | 0,008 | 0,002 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

Примечание: p — показатель достоверности

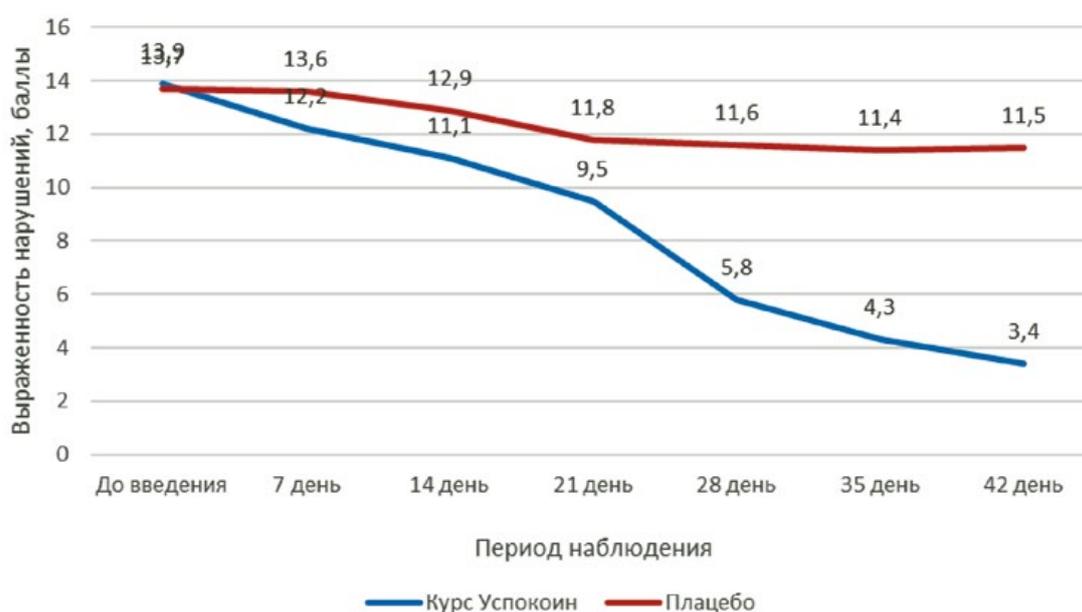


Рис. 1. Усредненные показатели суммарной оценки поведения при когнитивных нарушениях у пожилых кошек
Average score of target behavior indicators of elderly cats before administration of the study drug and placebo

3. Динамика суммарной оценки поведения пожилых кошек в группе Курс Успокоин после отмены препарата
Dynamics of the summary assessment of the behavior of elderly cats in the group Kurs Uspokoin after discontinuation of the drug

| Период после отмены препарата, неделя | Оценка очередной точки контроля, балл | p |
|---------------------------------------|---------------------------------------|--------|
| 2 | 4,0±0,6 | 0,581 |
| 4 | 4,4±0,7 | 0,427 |
| 6 | 5,4±1,2 | 0,089 |
| 8 | 7,3±1,4 | <0,001 |
| 10 | 8,8±1,9 | <0,001 |
| 12 | 10,5±1,7 | <0,001 |

Исходная оценка целевых показателей поведения кошек составила 13,9±2,1 балла, после отмены препарата на 84-й день — 10,5±1,7 балла.

Группа плацебо за весь период применения не демонстрировала ремиссию тревожного состоя-

ния, как это наблюдалось в группе Курс Успокоин таблетки.

Данные качества и продолжительности ремиссии отражены в таблице 3. После отмены препарата наблюдали постепенное возвращение признаков поведения при когнитивных нарушениях. Статистически значимая разница отмечена через 8 недель после отмены исследуемого лекарственного препарата. Таким образом, средняя продолжительность ремиссии после отмены лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки составляет 8 недель.

Заключение

На базе НПК «СКИФФ» (Москва) разработан лекарственный препарат Курс Успокоин таблетки, не имеющий аналогов, как на российском, так и на мировом ветеринарном рынке, предназначенный для курсовой коррекции возрастных когнитивных нарушений у кошек. ДВ препарата — уникальная комбинация антагониста рецепторов серотонина

и ингибитора его обратного захвата тразодона и соли янтарной кислоты — сукцинат тразодона. Использование этой молекулы вместо традиционного тразодона гидрохлорида существенно улучшает профиль безопасности и снижает вероятность возникновения ряда нежелательных реакций, характерных для большинства тразодон-содержащих медицинских препаратов, которые off-label используются для коррекции поведенческих отклонений у кошек.

Применение лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки в минимальной начальной суточной дозе 7 мг/кг первые три дня, с дальнейшим ее увеличением до 14 мг/кг показало положительный эффект при коррекции поведения кошек старше 10 лет с прогрессирующими признаками когнитивных нарушений. В ходе курсовой терапии у животных зарегистрировано статистически и клинически значимое снижение идиопатической вокализации, восстановление режима сна и бодрствования, устранение нечистоплотного поведения, дезориентации в пространстве, повышение активности, улучшение социального поведения и памяти ($p < 0,001$). Таким образом, можно сделать вывод, что курсовое применение препарата на основе сукцината тразодона улучшает концентрацию и снижает проявления тревожности у стареющих кошек с когнитивными нарушениями.

Нормализация поведения кошек, связанного с возрастными когнитивными нарушениями, наступает, в среднем, на 14-е сутки применения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки, а средняя продолжительность ремиссии после его отмены составляет 8 недель.

В ходе применения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки после его отмены нежелательных реакций у животных не зарегистрировано.

Конфликт интересов

Производителем лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки и спонсором данного исследования является ООО «НПК «СКИФФ». Решение о публикации результатов научной работы принадлежит разработчику ООО «НПК «СКИФФ».

References

- O'Neill D.G., Church D.B., McGreevy P.D., Thomson P.C., Brodbelt D.C., Longevity and mortality of cats attending primary care veterinary practices in England, *J. Feline Med. Surg.*, 2015, No. 17, pp. 125-133. doi: 10.1177/1098612X14536176.
- Egenvall A., Bonnett B.N., Häggström J., Ström Holst B., Möller L., Nødtvedt A., Morbidity of insured Swedish cats during 1999–2006 by age, breed, sex, and diagnosis, *J. Feline Med. Surg.*, 2010, No. 12, pp. 948-959. doi: 10.1016/j.jfms.2010.08.008.
- Laflamme D., Gunn-Moore D., Nutrition of aging cats, *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 2014, No. 44, pp. 761-774. doi: 10.1016/j.cvs.2014.03.001.
- Gunn-Moore D.A., *Cognitive Dysfunction in the Cat*. In: Little S.E., August J.R., editors. *August's Consultation in Feline Internal Medicine*. Vol. 7. Vol. 42. Elsevier Saunders; Philadelphia, PA, USA, 2016. 977-985 p.
- Laflamme D.P., Abood S.K., Fascetti A.J., Fleeman L.M., Freeman L.M., Michel K.E., Bauer C., Kemp B.L., Doren J.R., Willoughby K.N., Pet feeding practices of dog and cat owners in the United States and Australia, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2008, No. 232, pp. 687-694. doi: 10.2460/javma.232.5.687.
- Landsberg G., *Behavior problems of older cats*, in Schaumburg I (ed): *Proceedings of the 135th Annual Meeting of the American Veterinary Medical Association*, San Diego, CA, 1998, 317-320 p.
- The effects of aging on behavior in senior pets. Available at <https://veteriankey.com/the-effects-of-aging-on-behavior-in-senior-pets/#bib1>
- De Boer S.F., Olivier B., Veening J., Koolhaas J.M., The neurobiology of offensive aggression: revealing a modular view. *Physiology & Behavior*, 2015, No. 146, pp. 111-127.
- Fredrika R., *The role of serotonin in animal personality*. Linköping University, Department of Physics, Chemistry and Biology, 2017, 13 p.
- Bacqué-Cazenave J., Bharatiya R., Barrière G., Delbecq J.-P., Bouguyou N., Di Giovanni G., Cattaert D., De Beurwaerdère Ph., Serotonin in Animal Cognition and Behavior, *Int J Mol Sci.*, 2020 Mar, No. 21(5), pp. 1649.
- Amat M., de la Torre J.L.R., Fatjó J., Mariotti V.M., Van Wijk S., Ruiz-de-la-Torre J.L., Manteca X.. Potential risk factors associated with feline behaviour problems, *Applied Animal Behaviour Science*, 2009, No. 121(2), pp. 134-139.
- Vachon L., Roberge A.G., Involvement of serotonin and catecholamine metabolism in cats trained to perform a delayed response task. *Neuroscience*, 1981, No. 6(2), pp. 189-194. doi:10.1016/0306-4522(81)90054-3.
- Patricia A.P., Benjamin L., Kelly D.C., Melissa J.B., Effects of a selective serotonin reuptake inhibitor on urine spraying behavior in cats, *JAVMA*, 2001 December 1, Vol. 219, No. 11, pp.1557-1561.
- Rodriguez J.J., Noristani H.N., Verkhatsky A., The serotonergic system in ageing and Alzheimer's disease. *Prog. Neurobiol.*, 2012, No. 99, pp. 15-41.
- Meltzer H., Sumiyoshi T. Does stimulation of 5-HT(1A) receptors improve cognition in schizophrenia? *Behavioural brain research.*, 2008 Dec 16;195(1):98-102.
- Hall H., Lundkvist C., Halldin C., Farde L., Pike V.W., McCarron J.A., Autoradiographic localization of 5-HT1A receptors in the postmortem human brain using [3H]WAY-100635 and [11C]WAY-100635. *Brain Res.*, 1997, No. 745, pp. 96-108.
- Tauscher J., Verhoeff N.P., Christensen B.K., Hussey D., Meyer J.H., Kecojevic A., Serotonin 5-HT1A receptor binding potential declines with age as measured by [11C] WAY-100635 and PET, *Neuropsychopharmacology*, 2001, No. 24, pp. 522-530.
- Li Z., Ichikawa J., Dai J., Meltzer H.Y., Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, preferentially increases dopamine release in the prefrontal cortex and hippocampus in rat brain, *Eur. J. Pharmacol.*, 2004. No. 493, pp. 75-83.
- Bantick R.A., De Vries M.H., Grasby P.M., The effect of a 5-HT1A receptor agonist on striatal dopamine release, *Synapse*, 2005, No. 57, pp. 67-75.
- Blazer D., Williams C.D., Epidemiology of dysphoria and depression in the elderly population, *Am J Psychiatry*, 1980, No. 137, pp. 439-444.
- Mann J.J., Arango V., Underwood M.D., Serotonin and suicidal behavior, *Ann NY Acad Sci*, 1990, No. 600, pp. 476-485.
- Meltzer C.C., Smith G., De Kosky S.T., Pollock B.G., Serotonin in Aging, Late-Life Depression, and Alzheimer's Disease: The Emerging Role of Functional Imaging, *Neuropsychopharmacology*, 1998, Vol. 18, pp. 407-430.
- Kakiuchi T., Tsukada H., Fukumoto D., Nishiyama S., Effects of aging on serotonin transporter availability and its response to fluvoxamine in the living brain: PET study with [11C](1)McN5652 and [11C](-)McN5652 in conscious monkeys, *Synapse*, 2001, No. 40, pp. 170-179.
- Arora R.C., Gulati A., Crayton J.W., Aging and [3 H]paroxetine binding in rat brain: effect of imipramine and tetrahydroacridine, *Life Sci*, 1993, No. 52, pp. 1767-1775.

25. Rood B.D., Calizo L.H., Piel D. Serotonin Neurons in Mice: Immature Hy-perexcitability Transitions to Adult State during First Three Postnatal Weeks Suggesting Sensitive Period for Environmental Perturbation, *Journal of Neuro-science*, 2 April 2014, No. 34 (14), pp. 4809-4821; DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1498-13.2014>.
26. Cuomo A., Bianchetti A., Cagnin A., De Berardis D., Di Fazio I., Antonelli R., Trazodone: a multifunctional antidepressant. Evaluation of its properties and real-world use, *Journal of Gerontology and Geriatrics*, 2021 June, Vol. 69, Is. 2, pp. 1-10.
27. Simpson D.M., Foster D., Improvement in organically disturbed behavior with trazodone treatment, *J Clin Psychiatry*, 1986, No. 47, pp. 191-193.
28. Tingle D., Trazodone in dementia (letter). *J Clin Psychiatry*, 1986, No. 47, pp. 482.
29. Greenwald B.S., Marin D.B., Silverman S.M., Serotonergic treatment of screaming and banging in dementia (letter), *Lancet*, 1986, No. 2 (8521-8522), pp. 1464-1465.
30. Pinner E., Rich C.L., Effects of trazodone on aggressive behavior in seven patients with organic mental disorders, *Am J Psychiatry*, 1988, No. 145, pp. 1295-1296.
31. Houlihan D.J., Mulsant B.H., Sweet R.A., et al., A naturalistic study of trazodone in the treatment of behavioral complications of dementia, *Am J Geriatr Psychiatry*, 1994, No. 2, pp. 78-85.
32. Lebert F., Pasquier F., Petit H., Behavioral effects of trazodone in Alzheimer's disease, *J Clin Psychiatry*, 1994, No. 55, pp. 536-538.
33. Lebert F., et al., Frontotemporal dementia: a randomized, controlled trial with trazodone, *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2004, No. 17(4), pp. 355-349.
34. Managing Cognitive Dysfunction and Behavioral Anxiety. Available at: <https://www.aaha.org/aaha-guidelines/2023-aaha-senior-care-guidelines-for-dogs-and-cats/managing-cognitive-dysfunction-and-behavioral-anxiety/>
35. The winter years: Managing pets with cognitive dysfunction. Available at: <https://www.dvm360.com/view/winter-years-managing-pets-with-cognitive-dysfunction>
36. Daniele S., Da Pozzo E., Zappelli E., Claudia C., *Trazodone treatment protects neuronal-like cells from inflammatory insult by inhibiting NFkB, p38 and JNK*. Department of Pharmacy, University of Pisa, Italy., 2015, pp. 34.
37. Orlando J.M., Case B.C., Thomson A.E., Griffith E., Sherman B.L., Use of oral trazodone for sedation in cats: A pilot study, *J. Feline Med. Surg.*, 2016, No. 18, pp. 476-482.
38. Stevens B.J., Frantz E.M., Orlando J.M., Griffith E., Harden L.B. et al., Efficacy of a single dose of trazodone hydrochloride given to cats prior to veterinary visits to reduce signs of transport- and examination-related anxiety, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2016, No. 249, pp. 202-207.
39. Gunn-Moore D.A. Cognitive dysfunction in cats: clinical assessment and management, *Top Companion Anim Med.*, 2011 Feb, No. 26(1), pp. 17-24. doi: 10.1053/j.tcam.2011.01.005.
40. Chea B., Giorgi M., Trazodone: A Review of Its Pharmacological Properties and Its Off-Label Use in Dogs and Cats, *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 2017, No. 12 (4), pp. 188-194.
41. Shin J.J., Saadabadi A., *Trazodone*, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470560/>
42. Beasley C.M.Jr, Dornseif B.E., Pultz J.A., et al., Fluoxetine versus trazodone: efficacy and activating-sedating effects, *J Clin Psychiatry*, 1991, No. 52(7), pp. 294-299.
43. Cunningham L.A., Borison R.L., Carman J.S., et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression, *J Clin Psychopharmacol.*, 1994, No. 14(2), pp. 99-106. doi: 10.1097/00004714-199404000-00003.
44. Kasper S., Olivieri L., Di Loreto G., Dionisio P., A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.*, 2005, No. 21(8), pp. 1139-1146. doi: 10.1185/030079905X53243.
45. Moon C.A., Laws D., Stott P.C., Hayes G., Efficacy and tolerability of controlled-release trazodone in depression: a large multicentre study in general practice, *Curr Med Res Opin.*, 1990, No. 12(3), pp. 160-168. doi: 10.1185/0300799009111497.
46. Munizza C., Olivieri L., Di Loreto G., Dionisio P., A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder, *Curr Med Res Opin.*, 2006, No. 22(9), pp. 1703-1713. doi: 10.1185/030079906X121039.
47. Sheehan D.V., Croft H.A., Gossen E.R., et al., Extended-release trazodone in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry*. 2009, No. 6(5). pp. 20-33.
48. Sheehan D.V., Rozova A., Gossen E.R., Gibertini M., The efficacy and tolerability of once-daily controlled-release trazodone for depressed mood, anxiety, insomnia, and suicidality in major depressive disorder, *Psychopharmacol Bull.* 2009, No. 42(4), pp. 5-22.
49. van Moffaert M., de Wilde J., Vereecken A., et al., Mirtazapine is more effective than trazodone: a double-blind controlled study in hospitalized patients with major depression, *Int Clin Psychopharmacol.*, 1995, No. 10(1), pp. 3-9. doi: 10.1097/00004850-199503000-00001.
50. Weisler R.H., Johnston J.A., Lineberry C.G., et al., Comparison of bupropion and trazodone for the treatment of major depression, *J Clin Psychopharmacol.*, 1994, No. 14(3), pp. 170-179. doi: 10.1097/00004714-199406000-00004.
51. Blacker R., Shanks N.J., Chapman N., Davey A., The drug treatment of depression in general practice: a comparison of nocte administration of trazodone with mianserin, dothiepin and amitriptyline, *Psychopharmacology*. 1988, No. 95(Suppl), S18-S24.
52. Botros W.A., Ankier S.I., Priest R.G., et al., Clinical assessment and performance tasks in depression: a comparison of amitriptyline and trazodone. *Br J Psychiatry*, 1989, No. 155, pp. 479-482. doi: 10.1192/bjp.155.4.479.
53. Davey A., A comparison of two oral dosage regimens of 150 mg trazodone in the treatment of depression in general practice. *Psychopharmacology*, 1988, No. 95(Suppl), S25-S30.
54. Debus J.R., Rush A.J., Himmel C., et al., Fluoxetine versus trazodone in the treatment of outpatients with major depression, *J Clin Psychiatry*, 1988, No. 49(11), pp. 422-426.



НАЦИОНАЛЬНАЯ
ВЕТЕРИНАРНАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ



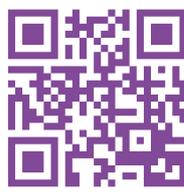
05-06-07
НОЯБРЯ 2024
МОСКВА. CROCUS EXPO



* No animals were harmed

325
ЛЕКТОРОВ
28
СЕКЦИЙ

**BIG!
DEAL**



+7 (495) 984 3390
info@nvc.moscow
www.nvc.moscow

Эффективность применения Контрапаина-10® (нефопам гидрохлорида) при мультимодальной анальгезии собак

К.М. Маслова, ветеринарный врач-анестезиолог (kсениya-borov@mail)

Центр ветеринарной неврологии и нейрохирургии «Нейровет» (127018, Москва, Складочная улица, д. 1, стр. 9).

Цель исследования: оценить эффективность применения нефопам гидрохлорида (Контрапаин-10®) в составе мультимодальной анальгезии в пред- и интраоперационный период у собак, а также выяснить, позволит ли применение данного препарата снизить количество используемых анестетиков в интраоперационный период.

Материалы и методы: в исследование включили 34 собаки; было сформировано 2 группы (по $n = 17$) из пациентов с диагностированными грыжами межпозвонкового диска различной степени тяжести в разных отделах. Все животные подлежали оперативному лечению: группа А (контрольная с применением нефопам гидрохлорида) и Б (подопытная без применения нефопам гидрохлорида).

Собакам группы А в предоперационном периоде в схему мультимодальной анальгезии был введен неопиоидный анальгетик центрального действия — нефопам гидрохлорид из расчета 0,3...0,5 мг/кг массы тела внутримышечно, с оценкой анальгетического эффекта. Для собак группы Б (контрольной) был использован стандартный протокол мультимодальной анальгезии без применения нефопам гидрохлорида. В интраоперационный период уровень боли пациентов оценивали по числовым аппаратным параметрам (основные составляющие мониторинга — ЭКГ, ЧДД, ЧСС, неинвазивное измерение АД, пульсоксиметрия, термометрия), а также по результатам визуального мониторинга. Физиологические показатели, боль и степень седации оценивали на протяжении всего оперативного вмешательства и фиксировали промежуточные результаты каждые 30, 60, 90, 120, 150, 180 минут. Клиническую эффективность препаратов определяли на основе результатов оценки боли (от 1 до 5), общего состояния и значения витальных параметров, зафиксированных во время оперативного вмешательства.

Результаты: Контрапаин-10® способствует качественному и безопасному обезболиванию пациентов как во время хирургического вмешательства, так и в послеоперационный период. При этом расход опиоидных и неопиоидных анальгетиков минимален.

Ключевые слова: собаки, нефопам, Контрапаин-10®, мультимодальная анальгезия, шкала боли, интраоперационное обезбоживание.

The effectiveness of Contrapain-10® (nefopam hydrochloride) in multimodal analgesia of dogs

K.M. Maslova, veterinary anesthesiologist (kсениya-borov@mail)

The center of veterinary Neurology and neurosurgery «Neurovet» (Skladochnaya Street, house 1, building 9, Moscow, 127018).

Purpose of the research: to estimate the effectiveness of nefopam hydrochloride (Contrapain-10®) as a part of multimodal analgesia in pre- and intraoperative period of dogs, and to find out whether this medicine will reduce the number of anesthetics used during the intraoperative period.

Materials and methods: the study included 34 dogs; 2 groups ($n = 17$) were formed from patients with diagnosed herniated discs of varying severity in different departments. All animals were subject to surgical treatment: group A (control group with nefopam hydrochloride) and B (experimental group without nefopam hydrochloride).

For group A dogs in the preoperative period a non-opioid analgesic of central action, nefopam hydrochloride, was introduced into the multimodal analgesia scheme at a dosage of 0.3...0.5 mg/kg of body weight intramuscularly with an assessment of the analgesic effect. For dogs of group B (control) A standard multimodal analgesia protocol was used without the nefopam hydrochloride. During the intraoperative period, patients' pain levels were assessed using numerical hardware parameters (the main components of monitoring are ECG, frequency of respiratory movements, heart rate, noninvasive blood pressure, pulse oximetry, thermometry), as well as visual monitoring. Physiological parameters, pain and degree of sedation were assessed during the whole surgical operation and intermediate results were recorded every 30, 60, 90, 120, 150, 180 minutes. Estimation of clinical effectiveness of the medicine was evaluated based on the results of the pain assessment (from 1 to 5), general condition and values of vital parameters recorded during surgery.

Results: Contrapain-10® promotes high-quality and safe anesthesia of patients both during surgery and in the postoperative period. At the same time, the consumption of opioid and non-opioid analgesics is minimal.

Keywords: dogs, nefopam, Contrapain-10®, multimodal analgesia, pain scale, intraoperative anesthesia

Сокращения: АД — артериальное давление, БХЦС — брахицефалический синдром, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИПС — инфузия с постоянной скоростью, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ASA — American society of anesthesiologists (Американское общество анестезиологов).

Введение

«Боль — это неприятное сенсорное и эмоциональное состояние, обусловленное действительным или возможным повреждающим воздействием на ткани» — такое определение дает Международная ассоциация по изучению боли [7].

Интраоперационная боль представляет собой патофизиологические изменения в организме, вызванные метаболическими и воспалительными реакциями, индуцированными операционной травмой в области хирургического воздействия [6].

В настоящее время сложно назвать анальгетик или мономодальный метод лечения острой пред-, интра- или послеоперационной боли, который по всем параметрам всецело отвечал бы требованиям практической анестезиологии.

Классический подход к контролю периоперационной боли предполагает использование общей анестезии и применение мультимодального метода обезбоживания. Суть данного метода состоит в одновременном применении лекарственных препаратов с разными механизмами действия. Такая анальгезия способствует снижению доз вводимых анальгетиков, повышению эффективности обезбоживания и сокращению числа побочных эффектов, которые могут возникнуть [8].

Препараты, используемые в мономодальном режиме, напротив, способны оказать более серьезное негативное воздействие на организм. Например, опиоидные анальгетики хоть и являются высокоэффективными, но могут вызвать различные побочные действия: тошноту, угнетенное сознание, нарушения в работе сердечно-сосудистой и дыхательной систем, избыточную седацию, выброс гистамина при внутривенном введении [2...4].

Еще одним типом анальгетика являются ненаркотические анальгезирующие средства. Их применяют в основном при болях слабой и умеренной степени, но и эти анальгетики способны вызвать целый спектр побочных эффектов: угнетение функции ЖКТ и дыхательного центра; отмечена также их нефро-, гемато-, гепатотоксичность [11].

Принимая во внимание все побочные эффекты, отмечаемые у пациентов, цель найти и внедрить в современную практику новые анальгетики, обладающие более безопасными и эффективными свойствами, обрела важное значение.

По данным опубликованных исследований как в медицине человека, так и в ветеринарной медицине, таким качествам отвечает неопиоидный анальгетик нефопама гидрохлорид (Контрапаин-10®). Данный препарат по своей структуре родственен дифенгидрамину и орфенадрину. Механизмы действия нефопама гидрохлорида (Контрапаин-10®) — спинальные и супраспинальные. Препарат влияет на опосредованную глутаматом нейротрансмиссию, с чем и связана его фармакодинамика. Анальгетические свойства нефопама гидрохлорида (Контрапаин-10®) основываются на подавлении обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина, усилении нисходящих тормозных серотонинергических и норадренергических эффектов. Нефопама гидрохлорид (Контрапаин-10®) влияет также на глутаминергическую передачу через модуляцию кальциевых и натриевых ионных каналов, подавляя активность NMDA-рецепторов [10].

Препарат имеет ряд преимуществ по сравнению с анальгетиками, применяемыми в ветеринарии традиционно. Так, не выявлено его влияния на гемостаз, почечный кровоток, слизистую желудка, что является важным преимуществом при травматичных операциях, которые сопровождаются обильной кровопотерей. Также у нефопама гидрохлорида (Контрапаин-10®) не отмечено воздействия на перистальтику кишечника, что имеет существенное значение в послеоперационном периоде [1, 9].

Подытоживая сказанное, неопиоидный анальгетик нефопам гидрохлорид (Контрапаин-10®) обладает более безопасным действием, что особенно важно для животных с сопутствующими патологиями. Применение данного препарата снижает риск развития побочных эффектов; он может быть добавлен в различные рабочие комбинации лекарственных средств [12...14].

Цель исследования

Оценить эффективность применения нефопама гидрохлорида (Контрапаин-10®) в составе мультимодальной анальгезии в пред- и интраоперационный период у собак, а также выяснить, позволит ли применение данного препарата снизить количество используемых анестетиков в интраоперационный период.

Материалы и методы

Исследование представляет собой проспективное клиническое сравнение результатов лечения пациентов.

Для исследования были выбраны 34 собаки в возрасте от 1 года до 7 лет, массой тела от 5 до 20 кг, перенесших плановое хирургическое вмешательство низкой и средней степени тяжести, требующее

Визуальная аналоговая шкала оценки боли

Многие симптомы хронической боли неспецифичны, исключите беспокойство, плохое общее состояние и системные заболевания в рамках полного обследования

| Шкала боли | Изображение | Поведение | Реакция на пальпацию | Напряжение тела |
|------------|-------------|--|---|--|
| 0 | | <ul style="list-style-type: none"> Спокойное Довольное, радостное Не проявляет интереса к ране или области операции (шва) Проявляет любопытство и интерес к окружению | <ul style="list-style-type: none"> Спокойная реакция на пальпацию раны, области операции или другого места операции, или другого места | <ul style="list-style-type: none"> Минимальное |
| 1 | | <ul style="list-style-type: none"> Сдержанное или слегка беспокойное Легко отвлекается на окружение | <ul style="list-style-type: none"> Реагирует на пальпацию раны, области операции или других частей тела: глядит вокруг, дрожит или скулит | <ul style="list-style-type: none"> Лёгкое |
| 2 | | <ul style="list-style-type: none"> Испытывает дискомфорт, когда отдыхает. Может хныкать или плакать, может лизать, тереть рану или место операции, когда остается без присмотра Уши висят, беспокойное выражение морды (поднятые брови, мечущийся взгляд) Не желает отвечать на зов Не стремится контактировать с людьми или окружением, но смотрит вокруг, чтобы увидеть, что происходит | <ul style="list-style-type: none"> Вздрагивает, скулит, стонет или обороняется/отстраняется | <ul style="list-style-type: none"> От легкого до умеренного <p>Пересмотрите план обезболивания</p> |
| 3 | | <ul style="list-style-type: none"> Беспокоится, плачет, стонет, кусает или грызет рану, когда остается без присмотра Бережет рану или место операции путем изменения распределения веса (хромая, изменяя положение тела) Не желает перемещать тело или часть тела | <ul style="list-style-type: none"> Может быть слабой (бегающий взгляд или учащенное дыхание), если собаке слишком больно, чтобы двигаться, или она терпелива Может быть сильной: собака издает резкий крик, рычит, кусается или огрызается и/или отстраняется | <ul style="list-style-type: none"> Среднее <p>Пересмотрите план обезболивания</p> |
| 4 | | <ul style="list-style-type: none"> Постоянно стонет или кричит, когда остается без присмотра Может кусать или жевать рану, при этом не склонна шевелиться Не реагирует на окружение Трудно отвлечь от боли | <ul style="list-style-type: none"> Плачет от безболезненной пальпации (может испытывать аллодинию, нервное возбуждение или бояться усиления боли) Может реагировать агрессивно при пальпации | <ul style="list-style-type: none"> От умеренного до тяжелого Может напрягаться, чтобы избежать болезненного движения <p>Пересмотрите план обезболивания</p> |



Рис.1. Визуальная аналоговая шкала оценки боли
Visual analog pain assessment scale

персонализированного подхода с мультимодальной эффективной анальгезией.

Всем животным ежегодно проводится плановая профилактическая вакцинация. Наиболее распространенными породами были французский бульдог (n=7), стандартная такса (n=6), карликовая такса (n=5) также встречались мопс (n=4), корги (n=4), пекинес (n=3), спаниель (n=2), английский бульдог (n=1).

В исследование не включали собак с тяжелыми хроническими системными заболеваниями, с известной гиперчувствительностью к какому-либо из препаратов, входящих в состав мультимодальной анальгезии, а также к исследуемому препарату (Контрапаин-10®), с желудочно-кишечными заболеваниями, а также получавших какие-либо анальгетики до исследования (например, за день до операции).

При осмотре перед общей анестезией физический статус всех пациентов соответствовал I и II классу, согласно критериям шкалы ASA.

Всем пациентам диагностирована грыжа межпозвонкового диска в разных отделах и различной степени тяжести, с рекомендацией оперативного лечения. В качестве методов диагностики: прием/осмотр невролога с последующей МРТ. По гемодинамическим показателям все животные были стабильны.

У пациентов с диагностированной грыжей в груднопоясничном отделе оперативное вмешательство проводили по принципу гемиламинэктомии, а в шейном отделе — по методике вентральный пропил.

Животных разделили на две группы: группа А (подопытная) и группа Б (контрольная) по 17 собак в каждой.

Уровень интенсивности боли в предоперационный период определяли по ВАШ: 0 — оценивался как отличный результат, 1 — хороший, 2 — удовлетворительный, 3, 4 и более — неудовлетворительный результат (рис.).

Оперативные вмешательства проводились в условиях общей комбинированной анестезии по стандартным протоколам клиники с применением нейролептиков, средств анестезии, ненаркотических и адъювантных анальгетических препаратов. Всем животным премедикацию подбирали индивидуально, учитывая общее состояние, степень тяжести полученной травмы, породные особенности. Перед общей анестезией пациентов выдерживали на голодной диете в течение 6...10 ч, воду было рекомендовано исключить за 2 ч до поступления в клинику.

Перед оперативным вмешательством собак взвешивали и проводили клинический осмотр. Измеряли такие исходные показатели, как ЧСС, ЧДД, АД, температура тела.

Животным группы А в предоперационном периоде в схему мультимодальной аналгезии, а именно на этапе премедикации, был введен неопиоидный анальгетик центрального действия — нефопама гидрохлорид из расчета 0,3...0,5 мг/кг массы тела внутримышечно, с оценкой анальгетического эффекта, у собак группы Б был использован стандартный протокол мультимодальной аналгезии без применения нефопама гидрохлорида (табл.).

В интраоперационный период уровень боли пациентов оценивали по числовым аппаратным параметрам (основные составляющие мониторинга — это ЭКГ, ЧДД, ЧСС, неинвазивное АД, пульсоксиметрия, термометрия), а также по данным визуального мониторинга.

Физиологические показатели, боль и степень седации оценивали на протяжении всего оперативного вмешательства и фиксировали промежуточные результаты каждые 30, 60, 90, 120, 150, 180 минут. Клиническую эффективность препаратов оценивали по сумме оценок боли, общего состояния и результатов витальных параметров, зафиксированных во время оперативного вмешательства.

Результаты и обсуждение

В процессе проведения общей анестезии осложнений не было отмечено ни у одного животного, реверсия плавная и своевременная, летальных исходов не зафиксировано. В группе А отличные и хорошие результаты мультимодальной аналгезии были зафиксированы у 100 % животных как в момент операционного вмешательства, так и в ранний постоперационный период. В контрольной группе эти данные составляли — 60 % животных.

Исходные значения ЧСС и ЧДД на момент анестезиологического осмотра перед операцией не

Схема анестезиологического протокола The scheme of the anesthesiological protocol

| Группа А | Группа Б |
|---|--|
| <p>Премедикация:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Цефалоспорины: Цефазолин 30 мг/кг внутривенно • Антиэметики: Серения 1 мг/кг внутривенно • Для БХЦС: Омепразол 1 мг/кг внутривенно • Адъювантные анальгетики: Габапентин 10...20 мг/кг перорально • Гемостатические средства: Транексам 20 мг/кг внутривенно <p>Нефопама гидрохлорид 0,3...0,5 мг/кг в/м</p> <p>Индукция:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тилетамин + золазепам 2...3 мг/кг внутривенно • пропофол 4...8 мг/кг внутривенно <p>Поддержание анестезии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Севофлюран 2...3 % • дексмететомидин 0,25 мкг/кг/ч (по необходимости) ИПС внутривенно • Лидокаин 20...30 мкг/кг/мин ИПС внутривенно | <p>Премедикация:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Цефалоспорины: Цефазолин 30 мг/кг внутривенно • Антиэметики: Серения 1 мг/кг внутривенно • Для БХЦС: Омепразол 1 мг/кг внутривенно • Адъювантные анальгетики: Габапентин 10...20 мг/кг перорально • Гемостатические средства: Транексам 20 мг/кг внутривенно <p>Индукция:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тилетамин + золазепам 2...4 мг/кг • пропофол 4...8 мг/кг внутривенно <p>Поддержание анестезии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Севофлюран 3 % • дексмететомидин 0,25...1 мкг/кг/ч (по необходимости) ИПС внутривенно • Лидокаин 30...50 мкг/кг/мин ИПС внутривенно |

различались среди животных групп А и Б. После индукции ЧСС незначительно снижалось. Внутри групп не было выявлено различий в ЧСС, ЧДД во время операции. Различий в длительности операции также не было. Статистический анализ показал корреляцию ЧСС и ЧДД с наличием или отсутствием болевого синдрома. Так, при сравнении выраженности интраоперационного болевого синдрома в обеих исследуемых группах различия между группами А и Б были значительными: в группе с применением нефопам гидрохлорида (Контрапаин-10®) животные демонстрировали более стабильное течение анестезии без выраженных изменений со стороны мониторируемых показателей. Применение нефопам гидрохлорида позволило снизить уровень боли до минимальных пороговых значений интенсивности и сохранить его неизменным на всем протяжении оперативного вмешательства. В контрольной группе Б, напротив, наблюдались периодические изменения мониторируемых показателей, изменение глубины сна, явно выраженная дрожь в послеоперационном периоде.

Пациентам в группе нефопам гидрохлорида (Контрапаин-10®) требовались статистически значимо меньшие дозы системных анальгетических средств в сравнении с пациентами, получавшими препараты по стандартному протоколу без применения нефопам гидрохлорида (Контрапаин-10®). Такой анальгетик-сберегающий эффект был более выражен у пациентов с сильным болевым синдромом, что, безусловно, указывает на анальгетическую эффективность препарата на основе нефопам гидрохлорида.

Заключение

Таким образом, на основе собранных статистических данных по применению нефопам гидрохлорида (Контрапаин-10®) в комплексе мультимодальной анальгезии можно заключить, что данный препарат эффективен, а использование его обосновано. Данная анальгезия способствует качественному и безопасному обезболиванию пациентов как во время самого хирургического вмешательства, так и после операции. При этом расход опиоидных и неопиоидных анальгетиков минимален. В совокупности это способствует более результативному лечению.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Библиография

1. Арльт, А.В. Влияние флупиртина малеата и нефопам гидрохлорида на церебральную гемодинамику в эксперименте / А.В. Арльт // Международный научно-исследовательский журнал. — 2022. — № 6-2 (120). — С. 160-163.
2. Атанасова, С.Г. Наш подход к обезболиванию до, во время и после операций. Мультимодальная и косвенная анальгезия / С.Г. Атанасова // Материалы XII Всероссийской конференции по ветеринарной анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, 21–22 апреля 2016, Москва. — С. 82.
3. Беглова, М.В. Физиологическое обоснование применения схем мультимодальной анальгезии в ветеринарии / М.В. Беглова // Материалы Международной научной конференции молодых учёных и специалистов, посвященной 135-летию со дня рождения А.Н. Костякова / Российский государственный аграрный университет — МСХА им. К.А. Тимирязева. — Москва, 2022. — С. 355-360.
4. Бофанова, Н.С., Терапии послеоперационной и посттравматической боли / Н.С. Бофанова, А.Ю. Тычков, А.В. Дятлов и др. // Российский журнал боли. — 2022. — Т. 20. — № 2. — С. 68-72.
5. Зубеев, П.С. Обезболивание в послеоперационном периоде / П.С. Зубеев, М.Н. Кудыкин // РМЖ. — 2013. — № 15. — С. 808.
6. Корнюшенков, Е.А. Общие вопросы анестезиологии и интенсивной терапии мелких домашних животных // Е.А. Корнюшенков. — М.: Сам Полиграфист, 2016. — 56 с.
7. Мэтьюс, К. Руководство WSAVA по распознаванию, оценке и лечению боли, Ч.1 / К. Мэтьюс, П.В. Кронен, Д. Ласцеллес, А. Нолан, Ш. Робертсон, П.В.М. Стигал и др. // СВМ. — 2016. — №4. — 58 с.
8. Мазитова, М.И. FAST-TRACK хирургия — мультимодальная стратегия ведения хирургических больных / М.И. Мазитова, Э.Р. Мустафин // Казан. мед. журн. — 2012. — № 5. — С. 799-802.
9. Никода, В.В. Нефопам гидрохлорид: применение анальгетика в клинической и амбулаторной практике (обзор литературы) / В.В. Никода, Э.В. Арутюнов // Pallium: паллиативная и хосписная помощь. — 2022. — № 2 (15). — С. 74-82.
10. Овечкин, М.А. Роль и место нефопам (Акупан®) в схемах мультимодальной послеоперационной анальгезии / М.А. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2011. — №4. — С. 5-12.
11. Ягников, С.А. Сравнительная оценка безопасности применения нестероидных противовоспалительных средств при лечении собак с нарушениями опорно-двигательной функции конечностей / С.А. Ягников, О.А. Кулешова, Л.С. Барсегян и др. // РВЖ. МДЖ — 2015. — № 6. — С. 18-21.
12. Gurney, M.A. Новое в современном обезболивании животных / M.A. Gurney // Journal of Small Animal Practice. Русское издание. Northwest Surgeons. — 2012. — No. 53. — С. 377-386.
13. Hunskaar, S. Involvement of central serotonergic pathway in nefopam-induced antinociception / S. Hunskaar, O. Fasmer, O. Broch // Eur. J. Pharmacol. — 1987. — Vol. 138. — pp. 77-82.
14. Kapfer, B. Nefopam and ketamine comparably enhance postoperative analgesia / B. Kapfer, P. Alfonsi, B. Guignard, et al. // Anesth Analg. — 2005. — Vol. 100. — pp. 169-174.

Для цитирования: Лобанов П.С. Эффективность препарата «Ипекон®» при инфекционном перитоните кошек, доказанная в официально зарегистрированных мультицентровых рандомизированных клинических и постклинических исследованиях / П.С. Лобанов, Е.И. Короткевич, С.А. Платонова, Е.В. Викторова // Российский ветеринарный журнал. — 2024. — № 3. — С. 40–49. DOI: 10.32416/2500-4379-2024-3-40-49
 For citation: Lobanov P.S., Korotkevich E.I., Platonova S.A., Viktorova E.V., The effectiveness of the drug «Ipecon®» in infectious feline peritonitis, proven in officially registered multicenter randomized clinical and postclinical studies, Rossijskij veterinarnyj zhurnal (Russian veterinary journal), 2024, No. 3, pp. 40–49. DOI: 10.32416/2500-4379-2024-3-40-49

УДК 619:616.98:578
 DOI: 10.32416/2500-4379-2024-3-40-49
 RAR

Эффективность препарата «Ипекон®» при инфекционном перитоните кошек, доказанная в официально зарегистрированных мультицентровых рандомизированных клинических и постклинических исследованиях

П.С. Лобанов¹, врач-инфекционист, руководитель сети ветеринарных клиник «Триовет»;
Е.И. Короткевич², руководитель отдела фармацевтических разработок;
С.А. Платонова², кандидат биологических наук, директор по развитию;
Е.В. Викторова², кандидат биологических наук, научный руководитель.

¹ Ветеринарная клиника «Триовет» (105094, РФ, г. Москва, Госпитальный Вал, д. 3, кор. 5).

² Компания ООО «Ветстем» (121205, РФ, г. Москва, территория Сколково инновационного центра, Большой бульвар, д. 42, стр. 1).

Инфекционный перитонит кошек — трудноизлечимое заболевание, вызываемое высоковирулентным биотипом широко распространенного кошачьего коронавируса. Компания ООО «Ветстем» разработала лекарственный препарат Ипекон® на основе низкомолекулярного соединения с прямым противовирусным эффектом в отношении РНК-содержащих вирусов. Ипекон® прошел все доклинические исследования.

Цель исследования: оценить терапевтическую эффективность лекарственного препарата для ветеринарного применения Ипекон® при лечении инфекционного перитонита кошек.

Материалы и методы: в исследование включили 28 кошек, в возрасте от 6 месяцев до 11 лет: 18 животных с экссудативной и 10 с неэкссудативной («сухой») формой ИПК/ФИП. Животные были распределены на 3 группы с учетом стартовой разовой дозы препарата Ипекон®: 8 мг/кг, 10 мг/кг, 12 мг/кг. Готовый раствор вводили подкожно ежедневно, один раз в день, с интервалом между инъекциями 24 ч в течение всего курса лечения. Оценка эффективности лечения была комплексной, с учетом данных клинического осмотра, результатов общеклинического и биохимического анализов крови, УЗИ внутренних органов.

Результаты: из 28 животных с диагностированным ИПК/ФИП, включенных в исследование, у 4 (14,3 %) пациентов зафиксирован летальный исход, вызванный полиорганной недостаточностью; 85,7 % пациентов по окончании курсового лечения имели статус «клиническое выздоровление». Установлена хорошая переносимость препарата Ипекон® при многократном подкожном применении. Несмотря на отмеченный дискомфорт при введении, признаков интоксикации или клинически выраженных отклонений, ухудшения функций органов и систем не выявлено. Во время применения препарата Ипекон® отмечен только один случай нежелательной реакции, имеющей признаки аллергической, без доказательства прямой провокации.

Ключевые слова: инфекционный перитонит кошек, ИПК, ФИП, кошачий коронавирус, Ипекон®, Вефинавир, VS-121354, ингибитор вирусной протеазы.

The effectiveness of the drug «Ipecon®» in infectious feline peritonitis, proven in officially registered multicenter randomized clinical and postclinical studies

P.S. Lobanov¹, infectious disease specialist, head of the network of veterinary clinics «Triovet»;
E.I. Korotkevich², head of the pharmaceutical development department;
S.A. Platonova², PhD in Biol. Sci., development director;
E.V. Viktorova², PhD in Biol. Sci., scientific supervisor.

¹ Veterinary clinic «Triovet» (d. 3, kor. 5, Gosptal'nyj Val, Moscow, RF, 105094).

² Vetstem LLC (d. 42, str. 1, Bol'shoj bul'var, territoriya Skolkovo innovacionnogo centra, Moscow, RF, 121205).

Feline infectious peritonitis is a difficult-to-treat disease caused by a highly virulent biotype of a widespread feline coronavirus. Vetstem LLC has developed a drug Ipecon® based on a low-molecular compound with a direct antiviral effect against RNA-containing viruses. Ipecon® has passed all preclinical studies.

The purpose of the study: to evaluate the therapeutic efficacy of the veterinary drug Ipecon® in the treatment of feline infectious peritonitis.

Materials and methods: the study included 28 cats, aged 6 months to 11 years: 18 animals with exudative and 8 with non-exudative («dry») form of IPK/FIP. The animals were divided into 3 groups, taking into account the starting single dose of the drug Ipecon®: 8 mg/kg, 10 mg/kg, 12 mg/kg. The finished solution was administered subcutaneously daily, once a day, with an interval between injections of 24 hours during the entire course of treatment. The assessment of the treatment effectiveness was comprehensive, taking into account the data of the clinical examination, the results of general clinical and biochemical blood tests, ultrasound of internal organs.

Results: of the 28 animals with diagnosed IPC/FIP included in the study, 4 (14.3%) patients had a fatal outcome caused by multiple organ failure; 85.7 % of patients had the status of «clinical recovery» at the end of the course of treatment. Good tolerability of the drug Ipecon® has been established with repeated subcutaneous use. Despite the noted discomfort during administration, there were no signs of intoxication or clinically pronounced abnormalities, deterioration in the functions of organs and systems. During the use of the drug Ipecon®, only one case was noted.

Key words: Feline infectious peritonitis, FIP, feline coronavirus, Ipecon®, Vefinavir, VS-121354, viral protease inhibitor.

Сокращения: АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза, ВЗК — воспалительное заболевание кишечника, ДВ — действующее вещество, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИПК (FIP) — инфекционный перитонит кошек (Feline infectious peritonitis), ИФА — иммуноферментный анализ, МТ — масса тела, ПЭГ — полиэтиленгликоль, ПЦР — полимеразно-цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, ЦНС — центральная нервная система, ЩФ — щелочная фосфатаза, FCoV — Feline Corona Virus (кошачий коронавирус), FECV — Feline Enteric Coronavirus (кишечный коронавирус кошек)

Введение

Инфекционный перитонит кошек (ИПК/FIP, Feline Infectious Peritonitis) — сложное и трудноизлечимое заболевание, вызванное высоковирулентным биотипом широко распространенного кошачьего кишечного коронавируса (FCoV). Последние достижения в области ветеринарии и фармацевтики открыли потенциальные методы лечения ИПК/FIP. Ингибиторы вирусной протеазы имели революционное значение в таргетной противовирусной терапии. Однако в настоящее время на российском рынке нет ни одного препарата от ИПК/FIP, чья эффективность и безопасность была бы подтверждена должным уровнем проведенных исследований. Препараты, которые вынуждены использовать ветеринарные специалисты, обладают либо контрафактным характером без гарантии качества, либо не прошли полноценные доклинические и клинические исследования. В связи с наличием этических и юридических проблем использования нелегализованных препаратов на российском рынке, возникла острая потребность в безопасном и эффективном препарате для терапии ИПК/FIP, вызываемого FCoV.

Компанией ООО «Ветстем» был разработан двухкомпонентный лиофилизированный лекарственный препарат под торговым наименованием Ипекон® на основе фармацевтической композиции аналога нуклеозида аденозина — Вефинавира (VS-121354) — ингибитора РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса ((2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4] триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5 (гидрокси метил) оксолан-2-карбонитрила) и таурина (RU2780097C1, RU2791737C1).

Вефинавир (VS-121354) — это низкомолекулярное соединение с прямым противовирусным эффектом в отношении РНК-содержащих вирусов. Является аналогом 1'-цианозамещенного аденина С-нуклеозида рибозы или (2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидрокси метил)тетрагидрофуран-2-карбонитрил, замещенный 4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4] триазин-7-ильной группой в положении 2. Это молекулярный предшественник фармакологически активной молекулы нуклеозидтрифосфата для построения вирусной цепи РНК. Механизм действия Вефинавира заключается в остановке репликации вирусной РНК путем ингибирования РНК-зависимой-РНК полимеразы. Это соединение активно изучалось в доклинических исследованиях и показало эффективность в отношении вирусов семейства Coronaviridae и, в частности, в отношении мутированной формы коронавируса кошек (FCoV).

Вторым компонентом препарата Ипекон®, является таурин: он не обладает прямым противовирусным действием, но способен влиять на иммунитет больного животного, благодаря своим антиоксидантным свойствам способен повысить биодоступность Вефинавира (VS-121354) за счет повышения переносимости инъекционной формы. Известно, что таурин — это незаменимая аминокислота для хищников, в частности для кошек. Для поддержания нормальных обменных процессов необходимо постоянное поступление относительно большого количества

таурина в организм с кормом. Эта потребность в значительной мере усиливается при наличии воспалительных процессов в ЖКТ, которыми, как правило, сопровождается патогенез ИПК/FIP. Таким образом, таурин, в силу своих метаболических и антиоксидантных свойств, способен усилить терапевтическую эффективность Вефинавира, входящего в состав препарата Ипекон®.

Известно, что механизм действия Вефинавира (VS-121354) реализуется исключительно внутриклеточно, также, как и его аналога, однако они характеризуются низкой биодоступностью и практически не растворимы в воде, что затрудняет получение лекарственных форм на этапе разработки, обеспечивающих достаточно терапевтическую концентрацию вещества в организме. Среди нелегализованных препаратов, эффективность и безопасность которых не может быть адекватно оценена из-за отсутствия централизованных исследований и адекватного сбора данных о клиническом применении, большую часть составляют растворы для инъекций с вариативным содержанием ДВ и более чем одним вспомогательным компонентом, среди которых этанол, пропиленгликоль, ПЭГ и регулирующие pH агенты (до значения pH 1,5...1,8). Данные компоненты позволяют раствору быть стабильным в течение нескольких месяцев, однако некоторые из них также ответственны за нежелательные реакции в местах введения (боль, абсцессы, язвы). Несмотря на жидкую форму композиций и возможность транспортировки и хранения в нормальных условиях, данные об их стабильности и активной концентрации не имеют достаточного подтверждения. Срок годности таких растворов составляет не более 12 мес. Таким образом, во время курса терапии животное вынуждено получать разные варианты раствора. Все это привело к необходимости создания лекарственного препарата с доказанной эффективностью и безопасностью, адекватным профилем стабильности, без наличия токсичных вспомогательных компонентов.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В период с 05 июня 2023 года по 09 февраля 2024 года было проведено официально зарегистрированное мультицентровое рандомизированное клиническое исследование нового препарата «Ипекон®» для лечения ИПК/FIP.

В апреле 2024 года было проведено официально зарегистрированное дополнительное постклиническое исследование (посредством методов ПЦР и ИФА) животных, прошедших курс терапии препаратом Ипекон®, в рамках клинического исследования противовирусной активности к ИПК/FIP.

В клинических и постклинических исследованиях использовали методы прямой и непрямой диагностики.

Места проведения исследования. Ветеринарная клиника «Триовет» (105094, Россия, г. Москва); вете-

ринарная клиника «Центр ветеринарной медицины «АВЕТТУРА» (115477, Россия, г. Москва); ветеринарная клиника «Кибела» (129301, Россия, г. Москва).

Животные. В исследование включили 28 кошек, в возрасте от 6 месяцев до 11 лет. Из них 18 животных с экссудативной и 10 с неэкссудативной («сухой») формой ИПК/FIP.

Критерии включения животных в исследование: клинические признаки ИПК/FIP; подтверждение диагноза ИПК/FIP прямыми либо косвенными методами диагностики.

Критерии невключения животных в исследование: сопутствующие онкологические процессы; прием прочих ингибиторов FIP в составе лекарственных препаратов в течение последней недели; хронические вирусные заболевания (FIV/FELV), неуточненные заболевания со схожим с ИПК/FIP симптомокомплексом.

Условия содержания животных. В условиях стационара ветеринарной клиники «Триовет» в течение первых 14 дней лечения находилось двое животных. Температура воздуха в стационаре 18...24 °C, влажность 65...75 %. Кормление 2 раза в день промышленными кормами. Доступ к воде — свободный. Животные в удовлетворительном стабильном состоянии передавались владельцам, содержание — в условиях городских квартир. Кормление в период терапии оставляли без изменений. Доступ к воде — свободный.

Исследуемый препарат. Ипекон® — истинный противовирусный препарат для лечения ИПК, содержащий два ДВ: Вефинавир (VS-121354) и таурин.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций. Препарат Ипекон® представляет собой комплект из флакона с лиофилизатом и флакона с растворителем. В одном флаконе лиофилизата в качестве ДВ содержится: 80 мг Вефинавира (VS-121354) и 180 мг таурина, а также вспомогательные вещества: бетадекса сульфобутилата натрия 2,16 г, хлористоводородной кислоты раствор 10М q.s. (для доведения pH). Один флакон растворителя для Ипекон® содержит воду для инъекций 4 мл. Объем готового раствора препарата после добавления всего объема растворителя к лиофилизату составляет 5 мл.

Организация-разработчик: ООО «ВЕТСТЕМ» (121205, Россия, г. Москва).

Порядок применения препарата. Готовый раствор вводили подкожно ежедневно, один раз в день, с интервалом между инъекциями 24 ч в течение всего курса лечения.

Животные были распределены на 3 группы с учетом стартовой разовой дозы препарата Ипекон®: 8 мг/кг, 10, 12 мг/кг (стартовой принята разовая доза, которая назначалась более 10 дней в течение первых двух недель лечения), а также формы ИПК/FIP (экссудативная, неэкссудативная, офтальмологическая, неврологическая), тяжести состояния пациента на момент первичного приема (в рамках клинического исследования).

1. Распределения животных по группам Distribution of animals by groups

| Форма ИПК/FIP | Число животных в группах с разной стартовой дозой препарата Ипекон®, мг/кг | | |
|--------------------------|--|----|----|
| | 8 | 10 | 12 |
| Экссудативная | 5 | 11 | 2 |
| Сухая (не экссудативная) | 0 | 4 | 6 |

Препарат Ипекон® был назначен:

- в стартовой дозе 8 мг/кг пациентам с экссудативной формой ИПК/FIP;
- в стартовой дозе 10 мг/кг пациентам с экссудативной формой ИПК/FIP в тяжелом состоянии или пациентам с неэкссудативной («сухой») формой (при наличии офтальмологической симптоматики — увеит, ирит, слезотечение, болезненность глаз);
- в стартовой дозе 12 мг/кг пациентам с неэкссудативной («сухой») формой ИПК/FIP, имеющим выраженные неврологические признаки, и пациентам с экссудативной формой в крайне тяжелом состоянии.

В случае слабой динамики терапии допускалось повышение разовой дозы на 2 мг/кг с целью достижения желаемого терапевтического эффекта.

В течение всего периода терапии осуществлялся еженедельный контроль МТ животных.

Оценка эффективности. Оценка эффективности лечения была комплексной, с учетом данных клинического осмотра, результатов общеклинического и биохимического анализов крови, УЗИ внутренних органов. Мониторинг указанных параметров проводили на первичном (0 день) и повторных приемах, регламентированных в соответствии с дизайном клинического исследования: по окончании основного курса сочетанной симптоматической терапии (10...14-й день лечения), после первого месяца лечения (30...35-й день), после второго месяца лечения (60...65-й день), по окончании курса препарата Ипекон® (75...90-й день). Оценивали следующие параметры:

- общеклинические показатели: активность и аппетит животных, признаки дегидратации, степень гидратации кожи, цвет видимых слизистых оболочек, температуру тела, частоту актов мочеиспускания и дефекации, признаки отдышки и т. д.;
- характерные признаки заболевания ИПК/FIP: асцит, наличие гидроторакса, неврологические симптомы (атаксия, нарушение координации, анизокория, увеит, паннофтальмит и т. д.), лимфоаденопатия. При экссудативной форме оценивали объем выпотной жидкости, исследовали ее цитологический состав;
- общеклинические показатели крови: гематокрит, гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, лейкоформула.
- биохимические показатели крови: общий белок, альбумины, глобулины, соотношение альбумин/глобулин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, мочевины, креатинин, общий и прямой билирубин.

- УЗИ-симптомы: исследование проводилось микроконвексным датчиком с частотой 2,6...13,2 МГц и линейным датчиком с частотой 3,0...14,0 МГц.

- местно-раздражающее действие: наличие припухлости в месте инъекции, ее размеры, признаки болезненности, местной гипертермии, местной воспалительной реакции и т. д.

Животных взвешивали в день начала лечения (до введения препаратов) и регулярно 1 раз в неделю, в том числе на повторных приемах.

В посттерапевтический период проведена оценка:

- терапевтической эффективности препарата Ипекон® (в посттерапевтический период длительностью от 6 до 12 месяцев путем телефонного сбора анамнеза);
- вероятности возникновения рецидивов заболевания ИПК/FIP у животных, прошедших курс терапии препаратом Ипекон® (в связи с отсутствием иных методов посттерапевтической диагностики ИПК/FIP — ИФА сыворотки крови животных с целью определения титра антител FCoV);
- наличия носительства FCoV (в связи с отсутствием иных методов посттерапевтической диагностики — ПЦР крови для выявления РНК FCoV).

Статистическая обработка. Статистический анализ выполнен общепринятыми методами с использованием специальных программ (Prism 7.0). Для проверки нормальности распределения использовали критерий Шапиро-Уилка. При нормальном распределении использованы параметрические методы статистики (t-критерий Стьюдента, парный t-критерий Стьюдента, ANOVA); при распределении, отличном от нормального, использованы методы непараметрической статистики (критерии Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Вилкоксона). Результаты в таблицах представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего (Mean ± SEM), если не указано иное. Различия между группами считаются статистически значимыми, если значение p не превысит 0,05.

Результаты

Период от начала заболевания ИПК/FIP до включения пациента в исследование составлял от 3 дней до 3 месяцев; 17 пациентов до включения в исследование лечения не получали, у 11 пациентов предшествующая симптоматическая/паллиативная терапия не обеспечила положительной динамики.

Из 28 животных с диагностированным ИПК/ФП, включенных в исследование, у 4 (14,3 %) пациентов зафиксирован летальный исход, вызванный полиорганной недостаточностью, обусловленной этапом патологического процесса, спровоцированного ИПК/ФП, из них у трех на 3...4-е сутки, у одного — на 7-й день. Остальные 24 кошки (85,7%) на момент окончания курса Ипекон® и завершения исследования имели статус «клиническое выздоровление».

Динамика общего состояния животных. На первом приеме у животных отмечали угнетение общего состояния, слабость, дегидратацию, увеличение лимфоузлов брюшной/грудной полостей, гипертермию (более, чем в 90 % случаев), снижение или отсутствие аппетита, потерю МТ (0,3...1,5 кг); примерно у 75 % пациентов проявлялись нарушения работы ЖКТ (у преобладающего большинства копростаз, у меньшей части — диарея). У пациентов с экссудативной формой наблюдали клинические признаки асцита, у одного пациента — увеличение мошонки/орхит (вследствие отека/выпота), затрудненное дыхание (при плевральном выпоте). У животных с «сухой», окулярной и неврологической, неэкссудативной формой было отмечено неспецифическое поведение, нарушение координации, анизокория, шаткость походки, увеит, конъюнктивит, изменения сетчатки, нистагм, иногда судороги.

Согласно результатам УЗИ: увеличение лимфоузлов брюшной/грудной полостей, селезенки, пиогранулематозные изменения внутренних органов (в первую очередь в лимфоузлах, селезенке, кишечнике, печени, почках), а также признаки диффузных изменений почек, характерных для острого процесса/нефрита/гломерулонефрита, признаки хронического энтерита/хронической энтеропатии; умеренного острого энтерита, в т. ч. по принципу неспецифического ВЗК, гепатопатии, холангита, панкреатита. У пациентов с экссудативной формой в брюшной или плевральной полости определяли наличие выпотной жидкости.

Согласно показателям крови: лейкоцитоз или, наоборот, у некоторых животных критическая лейкопения (содержание лейкоцитов $2...4 \cdot 10^9$ кл/л), нейтрофилия, лимфоцитопения, эритроцитопения, низкий гематокрит (у преобладающего числа пациентов 12...24 %), тромбоцитопения, а также гипергаммаглобинемия, высокий уровень общего белка, гипоальбунемия, деструктивно отражающаяся на гиперглобулинемии, соотношение alb/glob ниже 0,4 % , повышение содержания билирубина, активности печеночных трансфераз, ЩФ.

В первые семь дней резкая отрицательная динамика с последующей гибелью пациентов наблюдалась в 4-х случаях. Данные животные поступили в клинику в тяжелом состоянии, с признаками обезвоживания, анорексии и прогрессирующей полиорганной недостаточности. Препарат Ипекон® в соответствии с формой заболевания был назначен 3-м животным в дозе 10 мг/кг (гибель на 3...4-й день лечения) и 12 мг/кг (гибель на 7-й день лечения), данные жи-

вотные параллельно проходили лечение в условиях интенсивной терапии и реанимации.

У остальных животных после проведенной сочетанной терапии (симптоматическая, инфузионная, патогенетическая) состояние сохранялось стабильным, прослеживалась положительная динамика: животные стали активнее, у них нормализовался аппетит, исчезли признаки дегидратации, видимые слизистые оболочки бледно-розового или розового цвета, температура тела в пределах физиологических границ. Частота дефекации за первые две недели нормализовалась примерно у 90 % животных с первоначальными нарушениями, а к концу первого месяца лечения — у всех. Улучшение общего состояния, нормализация работы ЖКТ сопровождалась постепенным набором МТ. У кота с тяжелыми неврологическими симптомами (судороги) на момент включения в исследование (в начале терапии) этот симптом больше не наблюдался.

В течение первого месяца лечения у двух пациентов группы «10 мг/кг» с экссудативной формой заболевания, несмотря на постепенное улучшение лабораторных показателей, происходило активное накопление выпота, что потребовало частичного его отведения с целью профилактики сдавливания жизненно важных органов и систем и повышения качества проводимой терапии. В дальнейшем состояние этих животных улучшилось, объем выпотной жидкости постепенно уменьшался до следового уровня (без принудительного/дополнительного центеза).

По результатам оценки динамики после первых двух-трех недель лечения было принято решение о повышении дозы только у трех пациентов.

На протяжении второго-третьего месяца терапии положительная динамика прослеживалась вплоть до окончания курса препарата Ипекон®. У трех животных несмотря на общее улучшение состояния отмечались признаки отсутствия положительной визуальной динамики: лимфоаденопатии; кратковременные эпизоды спонтанной гипертермии; не разрешающейся, слабо регенеративной анемии; наличия жидкости в брюшной полости, что в период с 35-го по 47-й день не дало ожидаемого терапевтического эффекта и послужило причиной увеличения разовой дозы. Предпринятые действия позволили стабилизировать состояние, купировать нежелательные симптомы и обеспечить положительную динамику. Ни у одного пациента в течение 2-го и 3-го месяца терапии не отмечено рецидивов асцита, а также появления новых (неврологических, офтальмологических) признаков заболевания. У пациентов с «сухой» формой заболевания отмечено отсутствие ранее выявляемой неврологической симптоматики, включая тяжелые неврологические проявления (судороги, атаксия, частичный парез тазовых/грудных конечностей вследствие вовлечения органов ЦНС). У животного с тяжелой офтальмологической формой заболевания наблюдалась оптимальная положительная динамика. При УЗИ отмечена положительная или слабopоложительная динамика в отношении

размеров лимфоузлов, а также изменений в печени, почках, селезенке.

По завершении курсового лечения препаратом Ипекон® все 24 кошки были активны, имели хороший аппетит, основные физиологические показатели в пределах нормальных значений. Внешних клинических проявлений или прогрессирования вирусного перитонита не выявлено ни у одного животного; по заключению ветеринарных специалистов, все 24 кошки имели статус «клиническое выздоровление».

Динамика массы тела. У всех животных (за исключением погибших в течение первой недели) проводимая терапия сопровождалась положительной динамикой МТ (рис. 1). Уже после первых двух-трех недель терапии у большинства животных МТ увеличилась на 100...200 г. Данный показатель на протяжении всего исследования постепенно возрастал до стабилизации, согласно индивидуальным особенностям пациента (возраст, пол, порода).

Динамика лабораторных показателей анализов крови. Динамика лабораторных показателей крови пациентов отражена на рис. 2.

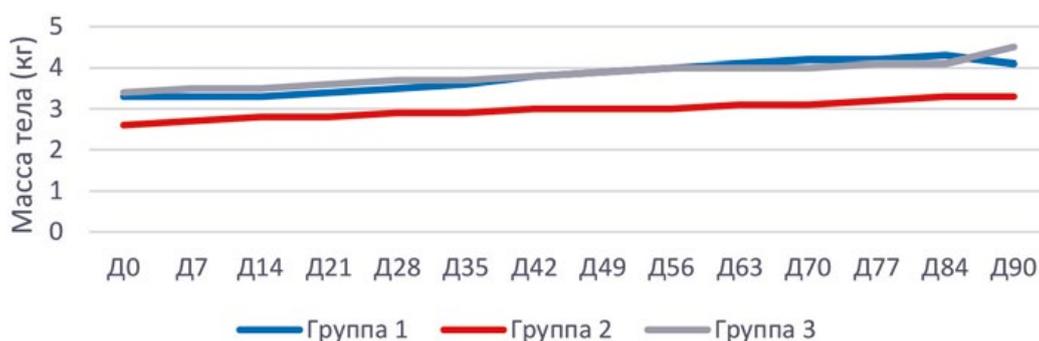
В первый месяц во всех группах наблюдалась тенденция к нормализации количества лейкоцитов: у пациентов с лейкоцитозом — понижение, у пациентов с лейкопенией — повышение. При этом происходил процесс нормализации уровня нейтрофилов и лимфоцитов: снижение доли нейтрофилов и повышение доли лимфоцитов. Также после первых двух недель терапии содержание эритроцитов, гемоглобина, показатель гематокрита поднялись выше исходных значений. Согласно данным биохимического анализа крови, в результате сочетанной терапии у большинства животных отмечены положительные изменения: нормализация активности печеночных трансфераз, содержания общего и прямого билирубина. Понижение уровня глобулинов отмечалось после первого месяца лечения. Только у части пациентов в первый месяц терапии наблюдалась умеренная отрицательная динамика отдельных показателей: у трех пациентов произошло повышение активности печеночных трансфераз (преимущественно АЛТ), а у одного пациента — ЩФ; у четырех пациентов — усиление гиперглобулинемии и заметное увеличение содержания общего белка; повышение содержания мочевины у 5 пациентов.

Отмеченная положительная динамика сохранилась и в последующие периоды наблюдения. Во всех группах отмечено постепенное увеличение содержания эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина и рост гематокрита. Содержание лейкоцитов — в пределах нормы у всех животных за исключением трех пациентов. При этом сохранялась положительная динамика в количестве нейтрофилов и лимфоцитов. Содержание нейтрофилов ниже, чем исходное, а лимфоцитов, наоборот, выше, чем исходное на 10...30 %. Усредненные значения данных показателей (доля нейтрофилов и лимфоцитов) после окончания 1-го и 2-го месяца терапии препаратом Ипекон®, а также в конце периода наблюдений находились в пределах референсных значений. Только у трех животных (по одному из каждой группы) по окончании курсового лечения доля нейтрофилов превышала 80 %, доля лимфоцитов была не более 15 % при содержании лейкоцитов 7,3...10,7 тыс/мкл. Во всех группах следует отметить увеличение доли эозинофилов на протяжении всего периода наблюдений, все отмеченные изменения доли эозинофилов происходили в пределах референсных значений.

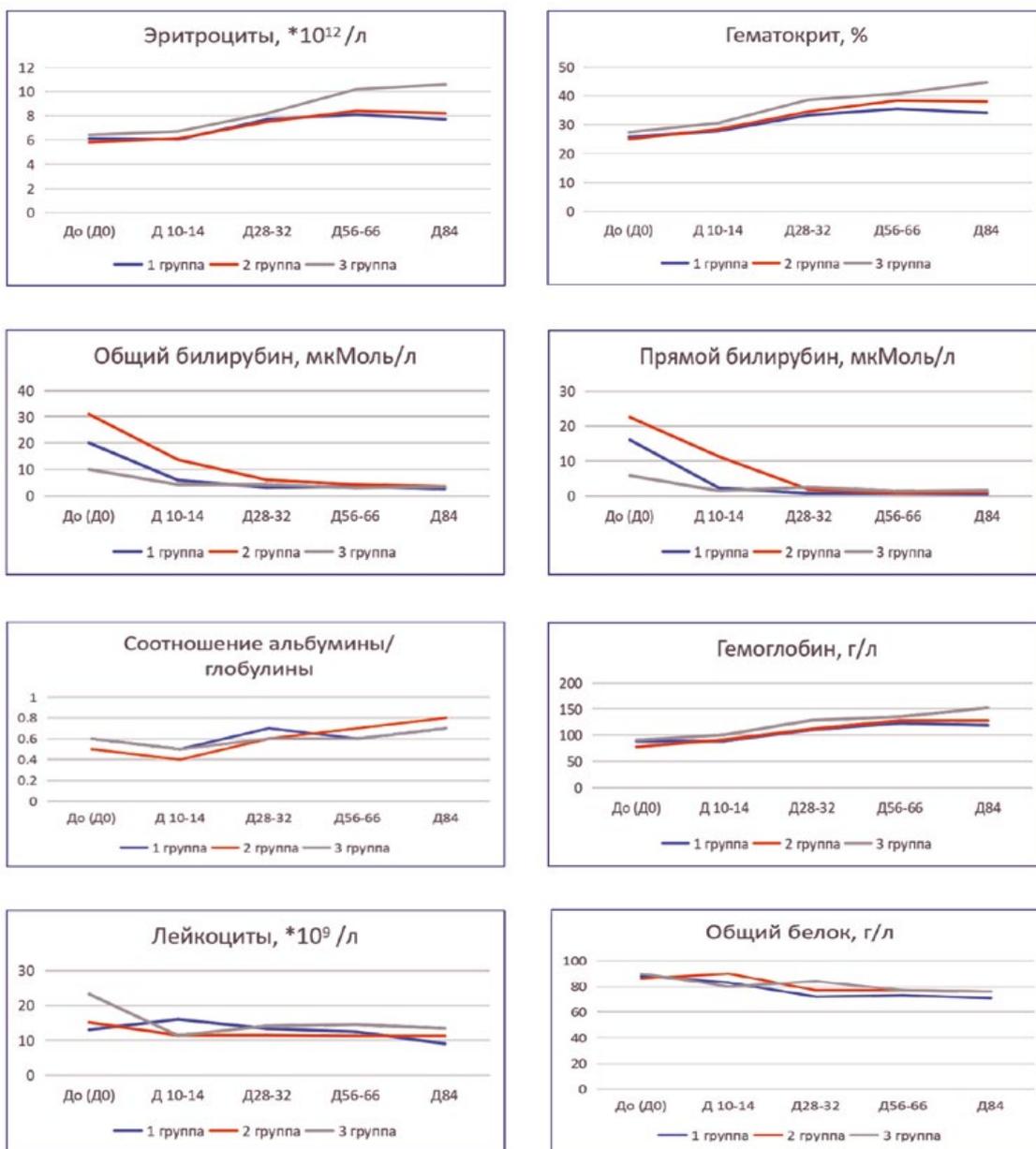
Во второй и третий месяц терапии большинство биохимических показателей находилось в пределах референсных значений либо незначительно их превышало. По всем показателям, исходно отклонявшимся от нормы, прослеживалась положительная динамика. Содержание глобулинов — ниже исходных значений во всех группах на уровне отчетливой тенденции, что обеспечило соотношение альбуминов к глобулинам на уровне 0,6...0,75. Можно отметить единичные случаи повышенной активности АЛТ, ЩФ.

По завершении курса препарата Ипекон® у преобладающего большинства пациентов (22 кошки) все контролируемые биохимические показатели были в пределах референсных значений или у некоторых животных (7 из 22 кошек) общий белок и/или глобулины немного превышали верхнюю границу нормы.

Следует отметить, что у 13-ти из 24-х пациентов за время лечения уровень мочевины и креатинина заметно повысился (в некоторых случаях более, чем в 2 раза относительно исходных значений), но на момент финального осмотра находился в пределах референсных значений у всех животных



1. Динамика массы тела (в кг) кошек с диагнозом ИПК/FIP при терапии препаратом «Ипекон®»
Dynamics of body weight (in kg) of cats diagnosed with IPK/FIP during therapy with the drug «Ipecon®»



2. Динамика лабораторных показателей анализов крови кошек с диагнозом ИПК/FIP при терапии препаратом «Ипекон®»

Dynamics of laboratory parameters of blood tests of cats diagnosed with IPK/FIP during therapy with the drug «Ipecon®»

за исключением одного пациента, поступившего с тяжелой неврологической формой ИПК/FIP.

Нежелательные явления, побочные эффекты.

При введении препарата все животные испытывали дискомфорт, а некоторые и боль, однако проявляли индивидуальную чувствительность по-разному: некоторые «стойко» переносили инъекции, а другие сопровождали процедуру введения агрессивным поведением.

При курсовом применении препарата Ипекон® (84 дня) у 3 животных (10,7 %) в местах введения препарата наблюдалась индивидуальная реакция в виде локального уплотнения подкожно-жировой клетчатки, с признаками воспаления. Участки гиперчувствительности зажили самостоятельно без

вспомогательного лекарственного воздействия. У одного пациента предположительно отмечались признаки аллергической реакции на фоне применения препарата Ипекон®. Данное явление разрешилось самостоятельно без дополнительной фармакотерапии в течении 2...5 дней (выбирали альтернативные точки введения препарата). Непосредственная провокация аллергического процесса препаратом Ипекон® не доказана, тем не менее процесс был зафиксирован. Других нежелательных реакций отмечено не было.

Вероятность возникновения рецидивов. По результатам телефонного сбора анамнеза все животные (24 кошки), прошедшие противовирусную терапию препаратом Ипекон®, ведут активный образ жизни и не имеют клинических симптомов ИПК/FIP. Из них

16 животных приняли участие в постклиническом исследовании и прошли диагностику методами ПЦР и ИФА, остальные 8 животных не смогли пройти обследование по личным обстоятельствам владельцев.

У 100 % животных, прошедших диагностическое обследование ПЦР на выявление возбудителя ИПК/FIP — РНК FCoV, получен отрицательный результат, интерпретирующий отсутствие вирусемии на момент диагностики.

Иммуноферментный анализ сыворотки крови на определение титра антител класса IgG к FCoV продемонстрировал результаты, представленные в таблице 2. При этом 81,25 % кошек имеют титр антител 1:3200 (расшифровка: 1:3200 и выше — диагностический титр ИПК/FIP); 12,5 % кошек имеют титр антител 1:1600 (расшифровка: 1:800...1:1600 — животное болеет коронавирусным гастроэнтеритом, с высокой вероятностью выделения вируса во внешнюю среду); 6,25 % кошек имеют титр антител 1:800 (см. предыдущую расшифровку). Таким образом 81,25 % животных, прошедших диагностику методом ИФА, имеют титр антител к FCoV в диагностическом пределе. При этом 18,75 % животных обладают титром антител к FCoV, который свидетельствует с высокой долей вероятности о выделении вируса во внешнюю среду. Данный метод диагностики неинформативен в отношении установления диагноза ИПК/FIP без особых клинических проявлений, в нашем случае он статистически значим в постклиническом исследовании.

Обсуждение

Проведенное клиническое исследование показало, что применение препарата Ипекон® при лечении вирусного перитонита кошек обеспечивает выраженный терапевтический эффект — клиническое выздоровление зарегистрировано у 85,7 % пациентов (24 кошки из 28). Результаты терапии вирусного перитонита кошек препаратом Ипекон® демонстрируют его несомненные противовирусные свойства и вы-

сокую терапевтическую эффективность, которая в случае своевременной диагностики и начала терапии способна достигать 100 %. По окончании курсового применения препарата Ипекон® состояние животных было стабильным, рецидивов заболевания или значимого ухудшения функций жизненно важных органов и систем не отмечалось.

Выбранный режим дозирования позволил достичь выраженного терапевтического эффекта у девятнадцати пациентов без коррекции дозы. У пяти пациентов проведена коррекция дозы в связи с недостаточной динамикой в первый месяц терапии. Повышение дозы на 2 мг/кг хорошо переносилось животными и обеспечивало устранение нежелательных симптомов и положительные последствия терапевтической стратегии.

Можно отметить, что в группе со стартовой дозой «10 мг/кг» положительные изменения общеклинических показателей крови (нормализация содержания лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, увеличение содержания эритроцитов, гемоглобина, показателя гематокрита) были более выражены: в более ранние периоды достигали уровня статистической значимости. Это, с одной стороны, может быть обусловлено дозозависимым действием препарата, а с другой стороны тем, что стартовое клиническое состояние животных, находящихся в группе «12 мг/кг», было более тяжелым (сильное обезвоживание, потеря МТ, анорексия, гипертермия, прогрессирующая полиорганная недостаточность, нарушение координации, судороги).

Также во всех группах при курсовом применении препарата Ипекон® наблюдался постепенный рост количества эозинофилов (в пределах референсных значений), мочевины и креатинина (в пределах референсных значений за исключением одного пациента). При этом клинических симптомов нарушения функции мочевыделительной системы или проявления других нежелательных симптомов не отмечено.

В процессе применения препарата Ипекон® отмечен один случай нежелательной реакции, имеющей

2. Результат определения антител коронавирусной инфекции кошек FCoV The result of the determination of antibodies to the coronavirus infection of cats FCoV

| Наименование | Результат (титр) | Расшифровка результата | Число животных | Доля животных, % |
|--|------------------|---|----------------|------------------|
| Коронавирусная инфекция кошек FCoV (Вирусный перитонит кошек) Ab (определение титра антител) | 1:3200 | 1:3200 и выше — диагностический титр ИПК | 13 | 81,25 |
| Коронавирусная инфекция кошек FCoV (Вирусный перитонит кошек) Ab (определение титра антител) | 1:1600 | 1:800...1:1600 — животное болеет коронавирусным гастроэнтеритом, с высокой вероятностью выделения вируса во внешнюю среду | 2 | 12,5 |
| То же | 1:800 | То же | 1 | 6,25 |
| Итого | | | 16 | 100% |

признаки аллергической, без наличия доказательной базы прямой провокации процесса.

В результате постклинического исследования эффективности у 100 % включенных в исследование животных был получен отрицательный результат ПЦР на выявление возбудителя заболевания — РНК FCoV в биоптате, что на фоне отсутствия клинических симптомов, свойственных ИПК/FIP, говорит об отсутствии в свободной субстанции — крови — вирусных частиц, клинической/субклинической вирусной виремии. При этом необходимо отметить, что несмотря на то, что ПЦР является высокоточным методом выявления инфекционного агента, нельзя исключать, что концентрация возбудителя в исследуемой пробе может оказаться ниже, чем порог чувствительности аппарата. Но 100%-й отрицательный результат на фоне клинического здоровья всех животных с отсутствием патологической симптоматики, подозрительной в отношении ИПК/FIP, с высокой долей вероятности исключают такую возможность.

По результатам проведенного ИФА сыворотки крови 81,25 % кошек имеют титр антител класса IgG выше диагностического титра ИПК/FIP (1:3200). 18,75 % животных обладают титром антител к FCoV, который свидетельствует с высокой долей вероятности о выделении вируса во внешнюю среду (1:1600...1:800). Наличие таких данных ИФА на фоне отрицательных результатов ПЦР при системном выявлении коронавирусной инфекции кошек и полном клиническом здоровье животных, свободных от признаков ИПК/FIP, как клинически, так и в анамнезе посттерапевтического периода могут свидетельствовать о реакции организма достаточно высоким титром антител на местное развитие патологического процесса, вызванного FECV, а высокий титр антител направлен на его нейтрализацию. При этом наличие иммунной реакции на FECV может объясняться его высокой вирулентностью и вероятным наличием контакта (с возможностью реинфицирования) животных, участвующих в постклиническом исследовании.

Заключение

Основное лечение ИПК/FIP заключается в использовании противовирусной терапии с доказанной эффективностью. Только лечение истинно противовирусными препаратами обеспечит полное выздоровление.

Проведенные клинические исследования препарата Ипекон® продемонстрировали его выраженную терапевтическую эффективность при лечении ИПК/FIPV: 85,7 % пациентов по окончании курсового лечения имели статус «клиническое выздоровление». Установлена хорошая переносимость препарата Ипекон® при многократном подкожном применении. Несмотря на отмеченный дискомфорт, испытываемый пациентом при введении препарата, признаков интоксикации или клинически выраженных

отклонений, ухудшения функций органов и систем выявлено не было. Во время применения препарата Ипекон® отмечен только один случай нежелательной реакции, имеющей признаки аллергической, без доказательств прямой провокации.

Курсовое применение препарата Ипекон® кошкам с различной формой вирусного перитонита обеспечивает быструю стабилизацию состояния пациента, положительную динамику и ослабление/устранение основных симптомов заболевания уже в течение первого месяца лечения. Соблюдение рекомендованного режима дозирования (ежедневно 1 раз в сутки в течение 84 дней в разовых дозах в соответствии с проектом инструкции) обеспечивает минимальную летальность и высокую выживаемость пациентов с достижением статуса «клиническое выздоровление» по завершении курсового лечения без рецидивирующих последствий в течение 6...12 месяцев наблюдений.

Препарат Ипекон® рекомендован к включению в схему лечения вирусного перитонита кошек в качестве ключевого противовирусного лекарственного средства.

Конфликт интересов

О конфликте интересов не сообщается.

Библиография

1. Addie, D. Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management / D. Addie, S. Belák, C. Boucraut-Baralon, H. Egberink, T. Frymus, T. Gruffydd-Jones, K. Hartmann, M.J. Hosie, A. Lloret, H. Lutz, F. Marsilio, M.G. Pennisi, A.D. Radford, E. Thiry, U. Truyen, M.C. Horzinek // J Feline Med Surg. — 2009 Jul. — No. 11(7). — pp. 594-604. doi: 10.1016/j.jfms.2009.05.008. PMID: 19481039; PMCID: PMC7129471.
2. Dickinson, P.J. Antiviral treatment using the adenosine nucleoside analogue GS-441524 in cats with clinically diagnosed neurological feline infectious peritonitis / P.J. Dickinson, M. Bannasch, S.M. Thomasy, V.D. Murthy, K.M. Vernau, M.J. Liepnieks, E. Montgomery, K.E. Knickelbein, B. Murphy, N.C. Pedersen // J Vet Intern Med. — 2020 Jul. — No. 34(4). — pp. 1587-1593. doi: 10.1111/jvim.15780. Epub 2020 May 22. PMID: 32441826; PMCID: PMC7379040.
3. Meli, M.L. Fecal Feline Coronavirus RNA Shedding and Spike Gene Mutations in Cats with Feline Infectious Peritonitis Treated with GS-441524 / M.L. Meli, A.M. Spiri, K. Zwicklbauer, D. Krentz, S. Felten, M. Bergmann, R. Dorsch, K. Matiasek, M. Alberer, L. Kolberg, U. von Both, K. Hartmann, R. Hofmann-Lehmann // Viruses. — 2022 May. — Vol. 17. — No. 14(5). — pp. 1069. doi: 10.3390/v14051069. PMID: 35632813; PMCID: PMC9147249.
4. Pedersen, N.C. Virologic and immunologic aspects of feline infectious peritonitis virus infection / N.C. Pedersen. — Adv Exp Med Biol. — 1987. — No. 218. — pp. 529-550. doi: 10.1007/978-1-4684-1280-2_69. PMID: 2829567.
5. Sykes, J.E. Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat / J.E. Sykes. — Book Fifth Edition, Elsevier Inc. 2023. doi: 10.1016/C2014-0-03934-2 ISBN 978-0-323-50934-3.
6. Tasker, S. Feline Infectious Peritonitis: European Advisory Board on Cat Diseases Guidelines / S. Tasker, D.D. Addie, H. Egberink, R. Hofmann-Lehmann, M.J. Hosie, U. Truyen, S. Belák, C. Boucraut-Baralon, T. Frymus, A. Lloret, F. Marsilio, M.G. Pennisi, E. Thiry, K. Möstl, K. Hartmann // Viruses. — 2023 Aug. — Vol. 31. — No. 15(9). — pp. 1847. doi: 10.3390/v15091847. PMID: 37766254; PMCID: PMC10535984.
7. Thayer, V. 2022 AAFF/EveryCat Feline Infectious Peritonitis Diagnosis Guidelines / V. Thayer, S. Gogolski, S. Felten, K. Hartmann, M. Kennedy, G.A. Olah // J Feline Med Surg. — 2022 Sep. — No. 24(9). — pp. 905-933. doi: 10.1177/1098612X221118761. Erratum in: J Feline Med Surg. 2022 Dec;24(12): e676. doi: 10.1177/1098612X221126448. PMID: 36002137; PMCID: PMC10812230.
8. Викторова, Е.В. Композиция для лечения инфекционного перитонита кошек / Викторова Е.В., Колесников Н.В., Решетнев А.В., Плющий И.В., Вирясова Н.А. — Патент. 2021. RU2780097C1.
9. Викторова, Е.В. Лиофилизированная композиция ингибитора РНК полимеразы для лечения инфекционного перитонита кошек, вызываемого кошачьим коронавирусом / Е.В. Викторова, Н.В. Колесников, А.В. Решетнев, Е.И. Короткевич. — Патент. 2023. RU2791737C1.
10. Лобанов, П.С. FIP — не приговор: диагностика и терапия инфекционного перитонита кошек / П.С. Лобанов, Л.В. Клетикова, Е.В. Викторова. — Москва - Иваново: Научная библиотека, 2023. — 80 с.
11. Михайловская, П.А. Новый подход в лечении вирусного перитонита кошек / П.А. Михайловская, К.М. Кондрашкина, Е.И. Симонова, Е.О. Рысцова // Бюллетень науки и практики. — 2019. — Т. 5. — №5. — С. 210-220.

Первый разработанный в РФ истинный
противовирусный препарат для лечения ИПК/ФИП.



Лекарственный препарат Ипекон® представляет собой комплект из флакона с лиофилизатом и флакона с растворителем. Один флакон с растворителем содержит 4 мл воды для инъекций и предназначен для приготовления готового раствора. После добавления растворителя во флакон с лиофилизатом, общий объем готового раствора препарата Ипекон® составляем 5 мл.

В одном флаконе лиофилизата в качестве действующих веществ содержится:
аналог нуклеозида – Вефинавир (VS-121354) 80 мг и Таурин 180 мг.

► **Вефинавир (аналог нуклеозида VS-121354)** — воздействует непосредственно на сам вирус, останавливая его размножение, купирует мутационную активность. Аналог нуклеозида VS-121354 представляет собой 1'-цианозамещенный аналог аденин-С-нуклеозида рибозы, является молекулярным предшественником фармакологически активной молекулы нуклеозидтрифосфата (НТФ), который метаболизируется в клетках организма и ингибирует синтез РНК вируса инфекционного перитонита кошек. Молекулы действующего вещества аналог нуклеозида VS-121354 требуют внутриклеточного фосфорилирования через клеточные киназы до нуклеозидмонофосфата, а затем до активного трифосфатного метаболита. Активный аналог НТФ действует как конкурент аденозинтрифосфата (АТФ) и конкурирует с природным АТФ-субстратом за включение в формирующиеся РНК-цепи с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса, что приводит к задержанному обрыву цепи во время репликации в синтезе вирусной РНК и полному ингибированию репликации FIPV в клетках.

► **Таурин** — нормализует метаболизм в тканях, осуществляет антиоксидантное действие, тем самым повышает иммунный статус животного.



**ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ
для лечения ИПК/ФИП**



**ЛЕЧИТ ЗАБОЛЕВАНИЕ,
А НЕ СИМПТОМЫ**



**ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ДОКАЗАННАЯ
в ходе клинических**



**МИНИМАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЕННОСТЬ
при введении**



**УНИКАЛЬНАЯ ФОРМУЛА. СИНТЕЗ
МОЛЕКУЛЫ И ПРОИЗВОДСТВО в РОССИИ**



**ВОЗМОЖНОСТЬ
ТОЧНОГО ДОЗИРОВАНИЯ**



Вылечить пиодерму без антибиотиков — возможно!

Л.В. Николаева, ветеринарный врач-дерматолог, руководитель дерматологического отделения.

Ветеринарная клиника «Белый Клык» (123242, РФ, Москва, Красная Пресня, 6/2).

Пиодерма в разнообразных проявлениях представляет собой одну из самых распространенных проблем в ветеринарной практике. Множественные исследования по лечению и профилактике пиодермы в сочетании с тревожным ростом инцидентности метициллин-резистентных инфекций *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) привели к переходу от предыдущих рекомендаций по применению системных антибиотиков к использованию местной терапии. В лечении бактериальных инфекций в первую очередь используют антисептики. Наиболее распространенным компонентом является хлоргексидин, который доступен в разных лекарственных формах. Также для лечения могут применять бензоила пероксид, раствор хлорки, этиллактат, миконазол. Для локальных поражений иногда назначают местные антибиотики — гентамицин, фузидин, сульфадиазин серебра.

Ключевые слова: пиодерма, домашние животные, лечение

It is possible to cure pyoderma without antibiotics!

L.V. Nikolaeva, veterinary dermatologist, Head of the Dermatological department.

Veterinary clinic «White Fang» (6/2, Krasnaya Presnya, Moscow, RF, 123242).

Pyoderma in various manifestations is one of the most common problems in veterinary practice. Multiple studies on the treatment and prevention of pyoderma, combined with an alarming increase in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) infections, have led to a shift from previous recommendations for the use of systemic antibiotics to the use of topical therapy. Antiseptics are primarily used in the treatment of bacterial infections. The most common component is chlorhexidine, which is available in various dosage forms. Benzoyl peroxide, chlorine solution, ethyl lactate, and miconazole can also be used for treatment. For local lesions, local antibiotics are sometimes prescribed — gentamicin, fusidine, silver sulfadiazine.

Keywords: pyoderma, pets, treatment.

Введение

Дерматологические заболевания часто встречаются в ветеринарной практике. Пиодерма в разнообразных проявлениях представляет собой одну из самых распространенных проблем.

Мы привыкли лечить пиодерму системными антибиотиками. Часто эти случаи являются рецидивирующими из-за основного аллергического заболевания, эндокринопатий или других предрасполагающих факторов/болезней, и многим пациентам требуются повторные курсы антибиотикотерапии. Повторное применение антибиотиков увеличивает риск развития резистентных инфекций.

Поскольку пиодерма не является первичным заболеванием, то определение первоначальной причины и назначение этиотропной терапии — необходимое условие успешного лечения.

Множественные исследования по лечению и профилактике пиодермы в сочетании с тревожным ростом инцидентности метициллин-резистентных

инфекций *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) привели к переходу от предыдущих рекомендаций по применению системных антибиотиков к использованию местной терапии всегда, когда это возможно.

В лечении бактериальных инфекций в первую очередь используют антисептики. Наиболее распространенным компонентом является хлоргексидин, который доступен в разных лекарственных формах. Также для лечения применяют бензоила пероксид, раствор хлорки, этиллактат, миконазол. Для локальных поражений иногда назначают местные антибиотики — гентамицин, фузидин, сульфадиазин серебра.

Рассмотрим варианты с лечебными шампунями.

Хлоргексидин

Среди противомикробных препаратов, упомянутых выше, хлоргексидин остается наиболее изучен-

ным. Было опубликовано несколько исследований, показывающих выраженную антимикробную активность хлоргексидина у собак.

Хлоргексидин является бисбигуанидом с мощной антибактериальной и противомикозной активностью. Клинически было показано, что хлоргексидин эффективен для лечения поверхностной пиодермы как с чувствительной, так и с резистентной стафилококковой инфекцией. Помимо стафилококков, хлоргексидин способен воздействовать на других возбудителей пиодермы.

Механизм действия хлоргексидина сложный и включает в себя разрушение бактериальной клеточной стенки, что вызывает утечку цитоплазматического материала, приводящую к гибели бактерий, осаждению АТФ и нуклеиновых кислот.

Шампунь с хлоргексидином или спрей обладают высокой и быстрой бактерицидной активностью. Отмечается, что в коже и шерсти после применения шампуней и спреев остается на несколько дней остаточная концентрация антисептика.

За прошедшие 10 лет проведено несколько исследований *in vivo*, где оценивали клиническую эффективность хлоргексидина для лечения поверхностной пиодермы у собак. В одном из них (рандомизированном, слепом, контролируемом) оценили эффективность использования 4%-го шампуня с хлоргексидином в сочетании с ежедневным применением 4%-го раствора хлоргексидина у собак с поверхностной пиодермой в течение 4-недельного периода. Применение хлоргексидина сравнивали с системным лечением амоксициллин-клавулановой кислотой ($n = 16$). После всего лишь 7 дней лечения не было статистической разницы между двумя методами при оценке степени пиодермы. Эти результаты сохранялись в течение 56 дней (28 дней после прекращения лечения), демонстрируя, что местная терапия хлоргексидином не уступает пероральной терапии амоксициллин-клавулановой кислотой при поверхностной пиодерме.

Вспомогательные средства

Вспомогательные компоненты, такие как **ТрисЭДТА**, усиливают действие антисептика. ТрисЭДТА повреждает бактериальную стенку, образуя в ней поры, что облегчает антимикробным препаратам проникновение в клетку, помогает им успешно бороться с патогенными микроорганизмами.

Бензоила пероксид и **этиллактат** являются другими двумя широко используемыми местными антибактериальными агентами в ветеринарной дерматологии.

Бензоила пероксид в форме шампуня показал хорошую эффективность при купании два раза в неделю. В одном исследовании на 22 собаках с поверхностной пиодермой он продемонстрировал достаточную эффективность в достижении излечения

от микробной инфекции; хотя хлоргексидин дал лучшие клинические результаты.

Этиллактат становится эффективным, распадаясь на два соединения на коже, — молочную кислоту и этанол. Исследований по данному продукту меньше, чем по другим антисептикам, а эффективность в сравнении с хлоргексидином ниже.

Как использовать лечебные шампуни

Применение шампуней в лечении и профилактике кожных заболеваний — очень действенная и распространенная тактика в ветеринарной дерматологии. Шампунь не только эффективно воздействует на инфекцию, но дополнительно механически очищает кожу от экссудата, корок, чешуек и микробов.

При глубокой пиодерме перед использованием шампуней стрижка длинной шерсти очень желательна. Это предотвращает образование плотного струпа и позволяет антисептику лучше контактировать с поражениями (фурункулы, язвы). В идеале шампунь, обладающий как очищающими, так и лечебными свойствами, следует наносить дважды при каждом применении.

Вода увлажняет роговой слой, хотя этот эффект является временным в отсутствие специальных увлажнителей. В качестве увлажнителей применяют средства со скваленом, фитосфингозинами и другими компонентами.

Шампунь можно использовать локально (например, подбородок, лапы, круп, вентральные части тела) — для ограниченных воспалений или на все тело — для лечения генерализованных состояний.

При втором применении шампунь должен оставаться на коже перед смыванием в течение 8...10 минут, чтобы активные ингредиенты впитались и достигли достаточного уровня концентрации. Затем кожу следует тщательно промыть в течение не менее 5 минут, чтобы предотвратить раздражение и обеспечить адекватное увлажнение кожи.

Шампунь можно применять ежедневно в случае обострения заболевания. Затем частоту уменьшают и подбирают режим, подходящий для контроля рецидивов.

План лечения дерматологических пациентов часто включает в себя использование шампуней. Для многих владельцев не составляет труда применять такой вариант терапии, к тому же в этом случае минимизируется риск побочных эффектов.

Как всегда, при первых эпизодах бактериальной инфекции или при рецидивирующей пиодерме поиск основной причины необходим для предотвращения рецидивов. Местная профилактическая обработка шампунем может уменьшить проявление инфекции, снижая потребность в применении системных антибиотиков. В глобальных масштабах снижение частоты применения системных противомикробных препаратов снизит распространение резистентных штаммов бактерий.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПИОДЕРМЫ ПО ГЛУБИНЕ ПОРАЖЕНИЙ

Выделены варианты, которые могут быть вылечены без системного антибиотика.

- Пиодерма поверхности кожи
 - o Острый влажный дерматит (пиотравматический дерматит, «хот-спот»)
 - o Интертриго (пиодерма складок)
- Поверхностная пиодерма
 - o Импетиго
 - o Поверхностная распространяющаяся пиодерма
 - o Фолликулит
 - o Мукокутанная пиодерма (пиодерма кожно-слизистых зон)
- Глубокая пиодерма
 - o Акне собак (фолликулит и фурункулез морды)
 - o Локализованная глубокая пиодерма (назальная, пододедматит, мозоли, акральный дерматит, пиотравматический фолликулит и фурункулез)
 - o Генерализованная глубокая пиодерма
 - o Бактериальная гранулема
 - o Целлюлит

Конфликт интересов

О конфликте интересов не сообщается.

Библиография

1. Scott, D.W., Small Animal Dermatology / D.W. Scott, W.H. Miller, C.E. Griffin. — 6th edition, Philadelphia, WB Saunders Company, 2001. — 1528 p.
2. Papich, M. Strategies to manage antibiotic-resistant infections / M. Papich.. Proceedings book, 23rd Annual Congress of the ESVD-ECVD on Veterinary Dermatology. — 17-19 September, 2009, Bled, Slovenia.
3. Federation of veterinarians of Europe, Antibiotic Resistance & Prudent use of Antibiotics in Veterinary medicine, 2009. Available at https://www.researchgate.net/publication/227874028_Antibiotic_Resistance_Prudent_Use_of_Antibiotics_in_Veterinary_Medicine.
4. Lloyd, D.H. MRSA in dogs and cats / D.H. Lloyd. — Proceedings book, 25rd Annual Congress of the ESVD-ECVD on Veterinary Dermatology, 8-10 September, 2011, Brussels, Belgium.
5. Lloyd, D.H. MRSP in dogs / D.H. Lloyd. — Proceedings book, 25rd Annual Congress of the ESVD-ECVD on Veterinary Dermatology. 8-10 September, 2011, Brussels, Belgium.
6. Kadlec, K. Antimicrobial resistance of Staphylococcus pseudintermedius / K. Kadlec // Veterinary dermatology. — 2012. — Vol. 23. — No. 4. — pp. 276-282. doi: 10.1111/j.1365-3164.2012.01056.x
7. Weese, J.S. Staphylococcal control in veterinary hospital / J.S. Weese // Veterinary dermatology. — 2012. — Vol 23. — No. 4. — pp. 292-298, e57-8. doi: 10.1111/j.1365-3164.2012.01048.x.
8. Papich, M.G. Selection of antibiotics for methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius: time to revisit some new drugs? // Veterinary dermatology. — 2012. — Vol. 23. — No. 4. — pp. 352-360, e64. doi: 10.1111/j.1365-3164.2011.01030.x
9. Guidance for the rational use of antimicrobials. Recommendations for dogs and cats. Ceva Sante Animale, 2016. — Available at: <https://www.ceva-gram.com/uk/public>
10. Morris, D.O. 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 / D.O. Morris, A. Loeffler, M.F. Davis, L. Guardabassi, J.S. Weese // Vet Dermatol. — 2017 Jun. — No. 28 (3). — pp. 304-e69 doi: 10.1111/vde.12444.
11. Loeffler, A. What has changed in canine pyoderma? A narrative review / A. Loeffler, D.H. Lloyd // Vet J. — 2018 May. — 235. — pp. 73-82. doi: 10.1016/j.tvjl.2018.04.002. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29704943.
12. Borio S., Effectiveness of a combined (4% chlorhexidine digluconate shampoo and solution) protocol in MRS and non-MRS canine superficial pyoderma: a randomized, blinded, antibiotic-controlled study / S. Borio, S. Colombo, G. La Rosa, M. De Lucia, P. Damborg, L. Guardabassi // Vet Dermatol. — 2015. — No. 26(5). — pp. 339-e72. doi: 10.1111/vde.12233.



МИРАЛЕК®

СкинВет Трис-Хлор

ШАМПУНЬ
С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ
ДЕЙСТВИЕМ



4% хлоргексидин
+ ТРИС ЭДТА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Для цитирования: Ноли, К. Польза элиминационной диеты из гидролизованной рыбы и рисового крахмала для диагностики неблагоприятных пищевых реакций у кошек: открытое клиническое исследование /К. Ноли, Дж. Белтрандо // Российский ветеринарный журнал. — 2024. — № 3. — С. 54–60. DOI: 10.32416/2500-4379-2024-3-54-60

For citation: Noli C., Beltrando G., The usefulness of a hydrolysed fish and rice starch elimination diet for the diagnosis of adverse food reactions in cats: an open clinical trial, Rossijskij veterinarnyj zhurnal (Russian veterinary journal), 2024, No. 3, pp. 54–60. DOI: 10.32416/2500-4379-2024-3-54-60

УДК 619: 617.7

DOI: 10.32416/2500-4379-2024-3-54-60

RAR

Польза элиминационной диеты из гидролизованной рыбы и рисового крахмала для диагностики неблагоприятных пищевых реакций у кошек: открытое клиническое исследование

К. Ноли¹, Дж. Белтрандо²

¹ Ветеринарные дерматологические услуги (Певераньо, Италия).

² Туринский университет (Турин, Италия).

Общая информация: диагноз неблагоприятной пищевой реакции (НПР) ставится на основании восьминедельной элиминационной диеты (ЭД) и подтверждается рецидивом при повторном приеме ранее употребляемой диеты. Для этой цели обычно используются ЭД, содержащие гидролизованный белок.

Цель: оценить коммерчески доступную ЭД из гидролизованного рыбного белка и рисового крахмала Farmina UltraHypo (FUH) для диагностики НПР.

Животные: 32 кошки с несезонным зудом.

Методы и материалы: зуд оценивали с помощью Визуальной Аналоговой Шкалы (ВАШ), поражения — с помощью шкалы Оценки Кошачьего Аллергического Дерматита (SCORFAD), а качество жизни (КЖ) — с помощью утвержденного опросника в дни 0 и 56. Кортикостероиды короткого действия и олацитиниб можно было применять в течение первых шести недель. Кошкам, у которых зуд улучшился не менее чем на 50 %, отдельно назначали провокацию прежним рационом (рыба и рис). Кошки, не реагирующие на ЭД, в течение 2 месяцев получали другую диету с гидролизированным белком.

Результаты: 25 кошек закончили курс ЭД, 4 выбыли из-за рвоты и/или диареи, одна — из-за низкого потребления корма, и 2 были недоступны для последующего наблюдения. У 17 кошек зуд улучшился более чем на 50 %, и они прошли пищевую провокацию. Из них 9 кошек отреагировали на прежний рацион и получили диагноз НПР, в то время как у восьми не было рецидива (и диагноз НПР был признан сомнительным). Из 8 кошек, у которых зуд не ослабевал, четверым была назначена повторная ЭД, но улучшения не наблюдалось.

Заключение и клиническое значение: FUH оказалась полезной в качестве ЭД для диагностики НПР, даже у кошек с аллергией на рыбу или рис.

Ключевые слова: неблагоприятная пищевая реакция, кошки, элиминационная диета Farmina UltraHypo

The usefulness of a hydrolysed fish and rice starch elimination diet for the diagnosis of adverse food reactions in cats: an open clinical trial

C. Noli¹, G. Beltrando²

¹ Servizi Dermatologici Veterinari (Peveragno, Italy).

² University of Turin (Turin, Italy).

Correspondence: Chiara Noli, Strada Bedale della Ressa 2, 12016 Peveragno (CN), Italy. E-mail: info@dermatologiveterinaria.it

Background: diagnosis of adverse food reaction (AFR) is based on an eight week elimination diet (ED) and is confirmed by relapse upon re-challenge with the previously fed diet. Hydrolysed EDs are commonly used for this purpose.

Objective: to evaluate the commercially available hydrolysed fish protein and rice starch ED Farmina UltraHypo (FUH) for the diagnosis of feline AFR.

Animals: thirty-two nonseasonally pruritic cats.

Materials and methods: pruritus was assessed with a new dual Visual Analog Scale, lesions with the Scoring Feline Allergic Dermatitis scale and Quality of Life with a validated questionnaire on days 0 and 56. Short-acting corticosteroids or oclacitinib were permitted during the first six weeks. Cats showing 50% pruritus and/or lesional improvement were separately challenged with their prior diet, fish and rice. Cats not responding to the study diet were fed another hydrolysed diet for two months.

Results: 25 cats completed the ED: four dropped out due to vomiting and/or diarrhoea, one owing to low palatability and two were lost to follow-up. In 17 cats, pruritus improved by >50% and these underwent dietary challenges. Of these, nine reacted to their prior diet and/or fish and/or rice and were diagnosed with AFR, while eight did not relapse (and a diagnosis of AFR was considered to be doubtful). Of the eight cats in which pruritus did not improve, four underwent a second ED with no improvement.

Conclusion and clinical importance: FUH may be a useful ED for the diagnosis of feline AFR, even in cats reacting to fish or rice

Keywords: adverse food reaction, cats, elimination diet Farmina UltraHypo.

Сокращения: ВАШ — Визуальная Аналоговая Шкала, КЖ — качество жизни, НПП — неблагоприятная пищевая реакция, ЭД — элиминационная диета, SCORFAD — Scoring Feline Allergic Dermatitis (Оценка кошачьего аллергического дерматита), FУН — Farmina UltraНуро

Введение

Неблагоприятная пищевая реакция определяется как любая неожиданная реакция на пищу, обусловленная иммунологическими и неиммунологическими механизмами, и, таким образом, включает в себя как пищевую аллергию, так и пищевую непереносимость [1]. Распространенность НПП у кошек оценивается примерно в 5% всех кожных заболеваний и <21% всех заболеваний кожи, сопровождающихся зудом [2].

Наиболее распространенными дерматологическими признаками НПП у кошек являются несезонный зуд, приводящий к самоиндуцированной алопеции и экскориациям, милиарный дерматит и эозинофильные поражения, охватывающие морду/голову, уши, брюшко и лапы [3]. У кошек с НПП также могут наблюдаться желудочно-кишечные признаки — в основном рвота и диарея, реже отмечаются слюнотечение и метеоризм [4]. Диагностика НПП у кошек основывается на применении ЭД в течение как минимум восьми недель, поскольку тесты *in vitro*, как сообщается, ненадежны для этой цели [5, 6]. Для подтверждения НПП необходимо улучшение состояния кожи и/или желудочно-кишечного тракта с последующим рецидивом клинических признаков после повторного приема обычной пищи, а затем возобновление улучшения при приеме ЭД. Подбор правильного рациона, содержащего незнакомые кошке ингредиенты и/или ингредиенты, не вызывающие нежелательной реакции, является ключевым фактором для диагностики НПП. Диеты с ограниченным количеством антигенов не всегда надежны из-за частого несоответствия этикеток и потенциальных перекрестных реакций, хотя это еще не установлено у кошек [7...9].

В настоящее время ЭД на основе гидролизованных белков считается ценным инструментом для диагностики НПП, способным преодолеть вышеупомянутые недостатки диет с ограниченным содержанием антигенов. Однако пока проведено немного исследований по содержанию незаявленного белка в этих рационах [10]. Гидролиз — это ферментативный протеолитический процесс, который расщепляет крупные белки на мелкие пептиды, тем самым снижая аллергенность пищевых компонентов. Глубокий гидролиз белка (<10 кД) важен для предотвращения распознавания аллергена [11]. Белки, присутствующие в овощах, также могут распознаваться иммунной системой, поэтому в таких кормах предпочтительно использовать крахмал, а не муку [12]. Интересно, что одно небольшое исследование *in vitro* показало, что

даже гидролизованный рацион может вызывать у кошек негативную реакцию, сравнимую с реакцией на основной рацион, содержащий такие же негидролизованные белки [13].

В двух исследованиях сообщается об использовании гидролизированных диет при хронической рвоте и диарее, воспалительных заболеваниях кишечника и НПП с желудочно-кишечными симптомами, однако, насколько известно авторам, нет исследований, в которых сообщалось бы об использовании гидролизированных диет для диагностики НПП у кошек с дерматологическими симптомам [14, 15]. Недавно диета на основе гидролизованного белка рыбы (сельди) и рисового крахмала (Vet Life Canine UltraНуро, Farmina Pet Food), заявляющая об отсутствии пептидов размером >6 кДа, была признана пригодной для диагностики НПП у собак [16]. В продаже имеется такая же диета для кошек.

Цель исследования

Оценить эффективность диеты Vet Life Feline UltraНуро (FУН) для диагностики НПП у кошек с несезонным дерматитом и зудом. Мы предположили, что эта диета из гидролизованного белка рыбы и рисового крахмала будет хорошо переноситься кошками, в том числе и теми, которые чувствительны к рыбе и/или рису.

Материалы и методы

Животные

Критерии включения. Кошки, страдающие несезонным зудом, были отобраны четырьмя ветеринарными врачами в восьми клиниках по направлению и были включены в исследование, если они имели клинические признаки, совместимые с кошачьим аллергическим дерматитом, такие как самоиндуцированная алопеция, экскориации, милиарный дерматит и комплекс эозинофильной гранулемы. В связи с тем, что некоторые из включенных в исследование кошек могли страдать аллергией на укусы блох, в случае если ранее не проводились профилактические мероприятия по борьбе с блохами и другими паразитами, за месяц до включения в исследование был назначен топикальный раствор флураланера-моксидектина, чтобы исключить аллергию на укусы блох как фактор, влияющий на результаты исследования.

Критерии исключения. Кошки не включались в исследование, если на момент включения у них наблюдались сезонные вспышки зуда или сопутствующие системные заболевания, или если в течение предыдущих двух недель они получали глюкокортикоиды короткого действия или оклацитиниб, либо глюкокортикоиды длительного действия или циклоспорин в течение предыдущих двух месяцев. Наличие инфекции кожи или слухового прохода не являлось критерием исключения.

Оценка кошек. Во время включения в исследование (визит 1, В1) все кошки проходили дерматологический осмотр, включая (при необходимости) цитологическое исследование на наличие бактериальных и/или дрожжевых инфекций. Затем исследователи записывали историческую информацию и оценивали поражения кожи с помощью шкалы SCORFAD; диапазон 0...16 [17]. Владельцев просили оценить зуд у своих кошек с помощью еще не утвержденной двойной (вылизывание и расчесывание) 10 см ВАШ с дескрипторами [18]. Кроме того, их попросили заполнить валидированный опросник КЖ кошек (диапазон 0...45; чем выше балл, тем хуже КЖ) [19]. После включения кошек в исследование их владельцы проинструктировали о необходимости кормления исключительно кормом FУН в течение как минимум восьми недель. В случае бактериальной или дрожжевой инфекции в течение первых трех-четырёх недель вместе с диетой назначались системные антибиотики или противомикозные препараты и/или местные антисептические средства, начиная со дня включения. При необходимости в течение первых шести недель разрешался пероральный прием преднизолона 0,5...2 мг/кг ежедневно или через день или оклацитиниба 1 мг/кг дважды в день для контроля зуда. Во время исследования не разрешалось использовать глюкокортикоиды длительного действия, циклоспорин или любые пищевые добавки. Прием любого сопутствующего препарата, за исключением эктопаразитицидов, должен был быть прекращен за две недели до окончания ЭД и окончательной оценки. Если по какой-либо причине сопутствующая терапия не была прекращена или кожные инфекции все еще присутствовали в конце ЭД, диета продлевалась на срок до двух недель после прекращения терапии и устранения инфекций.

После как минимум восьми недель ЭД (В2) кошки повторно обследовались у того же ветеринара. После подтверждения отсутствия сопутствующих инфекций с помощью дерматологического осмотра врачи повторно оценивали поражения кожи с помощью SCORFAD, а владельцы заполняли ВАШ и опросник КЖ.

Если показатель ВАШ снижался на ≥ 50 % по сравнению с В1 и/или поражения исчезли к В2, владельцы получали указание провести провокационный тест для подтверждения диагноза НПП. Владельцам предписывалось включать в рацион рис домашнего приготовления, рыбу (обычно либо консервированный тунец, либо отварную треску) и предыдущую диету, по отдельности и последовательно, в течение максимум 14 дней. Если на этапе провокации наблюдался рецидив, владельцам предписывалось прекратить провокационный тест и давать исключительно ЭД до тех пор, пока не наступит клиническое улучшение, а затем перейти к следующему провокационному тесту. В случае рецидива на прежней диете, рыбе и/или рисе, за которым следовало новое улучшение при ЭД, кошкам ставили диагноз НПП.

Кошек, у которых зуд и поражения не проходили, кормили другой ЭД в течение двух последующих месяцев и повторно оценивали состояние по окончании диеты.

Статистический анализ

С целью выявления возможных клинических параметров, которые могли бы предсказать реакцию на ЭД и/или провокационные тесты, до проведения исследования сравнивалось несколько переменных между кошками с подтвержденным НПП, сомнительным диагнозом и отсутствием ответа на использование диеты. Для оценки возраста, SCORFAD, ВАШ и КЖ использовали дисперсионный анализ, а для оценки влияния пола и репродуктивного состояния — тест Фишера. Изменения в SCORFAD, ВАШ и КЖ между В1 и В2 в каждой группе выражались в виде средних значений. Все статистические анализы проводились с использованием SAS 9.2 (SAS Institute Inc.; Кэри, Северная Каролина, США). Значимость была установлена при $P < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 32 кошки: 24 европейские короткошерстные, два девон-рекса, две британские короткошерстные и по одной европейской длинношерстной, персидской, шартрез и мейн-кун. Средний возраст составил 5,2 года (диапазон от 5 месяцев до 14 лет). Десять самцов (все кастрированы) и 22 самки (из них четыре не стерилизованные).

Двадцать пять кошек полностью прошли восьминедельную ЭД с FУН (рис.). У восьми из них состояние не улучшилось, а у 17 (70,8 %) наблюдалось улучшение. Все 17 кошек, у которых наступило улучшение, прошли провокационный тест. После провокации у девяти из них наблюдался рецидив клинических признаков и облегчение зуда после повторного введения ЭД, поэтому им был поставлен диагноз НПП. Среди девяти кошек с подтвержденной НПП четыре реагировали на рис и две — на рыбу. У восьми из 17 кошек, состояние которых улучшилось после введения ЭД, рецидива не было ни на старой диете, ни на рыбе, ни на рисе, и диагноз НПП был признан сомнительным.

У восьми кошек состояние не улучшилось после ЭД (см. рис.). Из них четыре кошки прошли второй восьминедельный период ЭД с гидролизированным белком, и ни у одной из них не наступило улучшения.

Семь кошек не завершили ЭД (см. рис.). Одна отказывалась есть диету, одна была подвергнута эктаназии из-за злокачественной опухоли, одна была недоступна для последующего наблюдения, а у четырех были признаки рвоты и/или диареи. Из этих четырех кошек состояние одной улучшилось после ЭД с другим кормом на основе гидролизованного белка, в то время как остальные вернулись к своему первоначальному рациону и лечились симптоматически.



Рис. Обобщение результатов кормления 32 кошек с подозрением на НПР диетой на основе гидролизованной рыбы и рисового крахмала.

Summary of results of feeding a hydrolysed fish and rice starch diet to 32 cats suspected of having adverse food reactions

Из гуманных соображений 15 из 25 кошек, получавших диету, одновременно получали противозудные препараты и антибиотики. Из них у пяти был диагностирован НПР, у трех НПР был исключен, а у семи диагноз был сомнительным. Среди назначенных препаратов были метилпреднизолон (1 мг/кг один раз в день), бетаметазон (0,1 мг/кг один раз в день), гидрокортизона ацепонат наружно, маропитант (2 мг/кг один раз в день), оклацитиниб (1 мг/кг два раза в день), цефалексин (20 мг/кг два раза в день) и амоксициллин/клавулановая кислота (15 мг/кг два раза в день). В каждом случае, за исключением одной кошки (случай 26 с сомнительным диагнозом НПР), все препараты были отменены за ≥ 14 дней до последнего визита.

На В1 не наблюдалось статистически значимых различий в возрасте, поле, репродуктивном состоянии и баллах ВАШ между кошками, у которых в конечном итоге был подтвержден НПР, кошками, не реагирующими на диету, и кошками, не реагирующими на провокационные тесты.

Средние показатели зуда, поражений и качества жизни приведены в таблице 1. У девяти кошек с подтвержденной НПР показатели ВАШ улучшились в среднем на 68,6 %, показатели SCORFAD — на 87,5 %, а КЖ — на 48,6 % к моменту В2 (табл. 2). Процентные показатели улучшения у других исследуемых животных представлены в таблице 2. Улучшение всех параметров у кошек с подтвержденным или сомнительным НПР было статистически значимым (см. табл. 1).

1. Средние показатели оценки зуда, степени поражений и качества жизни до и после применения 2-месячной ЭД на основе гидролизованной рыбы и рисового крахмала у 25 кошек с кожными проявлениями аллергии

Mean pruritus score, lesional score and quality of life score before and after a two month hydrolysed fish and rice starch elimination diet in 25 cats with signs of cutaneous allergy

| | Число кошек | ВАШ В1 | ВАШ В2 | Значение P, ВАШ | SCORFAD В1 | SCORFAD В2 | Значение P, SCORFAD | КЖ В1 | КЖ В2 | Значение P, КЖ |
|---|-------------|--------|--------|-----------------|------------|------------|---------------------|-------|-------|----------------|
| Подтвержденная НПР | 9 | 7 | 2,2 | 0,000 | 4,8 | 0,6 | 0,000 | 22,0 | 11,3 | 0,019 |
| Состояние улучшилось, нет реакции на провокацию | 8 | 6,2 | 2,4 | 0,003 | 4,9 | 1,6 | 0,032 | 20,1 | 10,6 | 0,063 |
| Состояние не улучшилось | 8 | 6,1 | 6,3 | 0,835 | 5,6 | 4,4 | 0,239 | 15,3 | 16,0 | 0,801 |

2. Средний процент улучшения показателей оценки зуда, степени поражений и качества жизни после применения 2-месячной ЭД на основе гидролизованной рыбы и рисового крахмала у 25 кошек с кожными проявлениями аллергии

Mean percentage improvement of pruritus score, lesional score and quality of life score after a two month hydrolysed fish and rice starch elimination diet in 25 cats with signs of cutaneous allergy

| | Число кошек | ВАШ | CORFAD | КЖ |
|---|-------------|------|--------|------|
| Подтвержденная НПП | 9 | 68,6 | 87,5 | 48,6 |
| Состояние улучшилось, нет реакции на провокацию | 8 | 61,3 | 67,3 | 47,3 |
| Состояние не улучшилось | 8 | -3,3 | 21,4 | -4,6 |

Обсуждение

Существует только два исследования, в которых оценивали эффективность конкретной диеты у кошек с пищевой аллергией. В одном исследовании оценивали эффективность двух коммерческих диет с ограниченным содержанием антигенов в поддержании ремиссии, достигнутой при домашнем питании, у кошек с дерматологическими проявлениями НПП [20]. В другом исследовании изучали эффективность диеты на основе гидролизата у кошек с гастроэнтерологическими признаками НПП [14]. Насколько известно авторам, это первое исследование по оценке ЭД на основе гидролизата для диагностики НПП у кошек с дерматологическими признаками. Подобно исследованию, проведенному на собаках с использованием того же продукта, данное исследование позволяет предположить, что FУН подходит для использования в качестве ЭД для диагностики НПП у кошек [16].

Уменьшение зуда и клинических признаков наблюдалось у 17 из 25 (68 %) кошек, прошедших ЭД, что совпадает с данными, полученными у собак [16]. Однако только девять из 17 (53 %) кошек, которые улучшили состояние при ЭД и прошли провокационные испытания, отреагировали на другие корма. Таким образом, распространенность НПП среди кошек с признаками кожной аллергии составила около 36 % (девять из 25 кошек, прошедших испытание ЭД), что соответствует показателям, описанным у собак, и выше, чем у кошек [2]. Такое расхождение может быть связано с малым числом исследований и кошек в этих исследованиях, а также с разными диагностическими процедурами, включая диеты, используемые для постановки диагноза.

У двух кошек, состояние которых улучшилось в период ЭД, не было рецидива на старом корме, а при кормлении цельным рисом наблюдался рецидив. Причина этого до конца не ясна: возможно, в прошлом их кормили несколькими диетами, а во время провокационного теста не кормили диетой, вызвавшей НПП. Это также может быть причиной улучшения состояния в период ЭД и отсутствия ухудшения во время провокационной фазы в «сомнительных» случаях. На самом деле, как и в исследовании на собаках, у нескольких кошек состояние улучшилось на диете и не наступило рецидива при провокации,

возможно, в результате неправильного выбора диеты для провокации, или назначения сопутствующего лечения (см. обсуждение ниже) в течение первого месяца ЭД, или благодаря качественной сбалансированной формуле ЭД. Кошек с сомнительным диагнозом было почти столько же, сколько кошек с подтвержденным НПП, и это подтверждает важность проведения нескольких провокационных тестов в конце курса ЭД для подтверждения диагноза НПП. Ложноположительный диагноз НПП может привести к бессмысленному содержанию кошки на гипоаллергенной диете до конца ее жизни.

Пятнадцать из 25 кошек, которым была назначена диета, в первый период ЭД получали сопутствующую противозудную и/или антибиотикотерапию. Для точной оценки эффективности ЭД, в идеале, в период ее применения не должно проводиться никакого лечения, однако было бы неэтично оставлять пациентов с зудом и инфекциями на такой длительный период. Поэтому разрешалось использовать короткодействующие местные и системные противозудные препараты и антибиотики, которые обычно назначаются в повседневной практике, с отменой не менее чем за две недели до финальной оценки. Период выведения из организма в две недели считался достаточным для наблюдения за повторным появлением зуда и/или поражений у кошек, не отвечающих на лечение, аналогично тому, как это недавно было предложено для собак [25]. Считалось, что зуд рецидивирует раньше, чем поражения кожи, после отмены препарата, и его облегчение в конце ЭД считалось основным показателем успеха ЭД. Только в двух случаях, подтвержденных НПП (случаи 3 и 17), зуд не ослаб на >50 %, и для определения эффективности ЭД вместо этого использовалось уменьшение повреждений. Первая кошка (случай 3) не получала никакого лечения в период ЭД, а во втором случае (случай 17) используемый местный спрей ацепоната был отменен за 28 дней до последнего визита, так что наблюдаемое улучшение поражения не может считаться следствием сопутствующей терапии в обоих случаях. Интересно, что семь из восьми сомнительных случаев (по сравнению с пятью из девяти кошек с НПП и тремя из восьми кошек без НПП) получали сопутствующую терапию в первый месяц пребывания на ЭД, что могло быть причиной улучшения их состояния в период испытания ЭД.

У четырех кошек из девяти (44 %) с подтвержденной НПП рецидив возник на рис, а у двух из девяти (22 %) — на рыбу. Эти показатели значительно выше, чем те, о которых сообщалось в предыдущих исследованиях у кошек с пищевой аллергией, и причина такого расхождения неизвестна [26]. Различия могут зависеть от географических различий в привычках кормления, однако в стране авторов пока не проводилось исследование, которое позволило бы напрямую сравнить распространенность аллергенов.

Тот факт, что кошки, не переносившие рис или рыбу, хорошо переносили ЭД, позволяет предположить, что уровень гидролиза в ЭД достаточен или что рыба, которой кормили во время провокационного теста, антигенно отличалась от сельди, входящей в состав ЭД. Производитель заявляет, что FУН содержит гидролизованные белки с низкой молекулярной массой (<6 кДа) в качестве уникального источника белков, что считается приемлемым пределом для гидролизованного рациона для собак, в то время как данные по кошкам отсутствуют [22]. Интенсивный гидролиз может повлиять на вкусовые качества, что, в свою очередь, может повлиять на соблюдение диеты. В данном исследовании только одна кошка отказалась от диеты, что в процентном отношении (3 %) гораздо ниже, чем было описано ранее у собак, которых кормили FУН и другими гидролизованными диетами [16, 23]. Желудочно-кишечные симптомы, связанные с этой диетой, были представлены рвотой и диареей в трех случаях и только диареей в четвертом, что в общей сложности составило 12,5 % кошек, аналогично предыдущим отчетам о собаках, в которых запор, мягкий стул или диарея наблюдались у 10 % собак, которых кормили диетами на основе гидролизата [24].

Кошкам, у которых не наступило улучшение после первой ЭД, была назначена вторая диета с другим кормом с гидролизованным белком и крахмалом, чтобы свести к минимуму ложноотрицательные диагнозы НПП. Из четырех кошек, не реагировавших на ЭД, ни у одной не наступило улучшения. Тем не менее, данных слишком мало, чтобы сделать окончательный вывод о чувствительности FУН для диагностики НПП у кошек. В предыдущем исследовании, проведенном на собаках, 10 % собак потребовалась повторная ЭД для подтверждения НПП, однако для кошачьих таких данных нет [21].

Как и в исследовании на собаках, которым давали FУН, или в других исследованиях, посвященных эффективности терапевтических вмешательств при зуде у кошек с аллергией, интересно отметить, что зуд и поражения уменьшились от > 60 % до примерно 90 %, в то время как КЖ не достигло 50 % улучшения у кошек с подтвержденным или сомнительным НПП [16, 18, 19]. Это наблюдение подтверждает необходимость измерения КЖ вместе с клиническими параметрами при оценке

терапевтических вмешательств у животных с аллергическими дерматозами: клиническое улучшение может не отражать улучшение качества жизни из-за бремени лечения для животного и/или его владельца.

В этом исследовании есть несколько ограничений, помимо небольшого числа включенных кошек и того факта, что исследование не было контролируемым. Одно из них заключается в том, что некоторые из животных были кошками, живущими в помещении и на улице, и их состояние могло не улучшиться из-за неконтролируемого доступа к неразрешенным источникам пищи. Кроме того, для кошек, не подвергавшихся регулярному контролю за паразитами, был выбран системный паразитицид (флураланер), который не мог обеспечить адекватную борьбу с блохами у блошиных аллергиков, живущих в условиях высокого уровня паразитов в окружающей среде. В этих случаях зуд, вызванный аллергией на укусы блох, мог бы негативно повлиять на оценку эффективности диеты. Наконец, что не менее важно, двойная ВАШ (вылизывание и расчесывание) для оценки кошачьего зуда, использованная в данном исследовании, еще не утверждена и, следовательно, не может обеспечить точную количественную оценку зуда у кошек. Насколько известно авторам, в настоящее время не существует какой-либо утвержденной шкалы для оценки кошачьего зуда. Из числа тех, что использовались в других исследованиях, двойная ВАШ была признана наиболее надежной, поскольку она основана на распространенном наблюдении, что кошки чешутся и/или вылизываются при ощущении зуда, и на предположении, что эти два вида поведения должны оцениваться отдельно. Несмотря на то, что двойная ВАШ еще не прошла полную процедуру утверждения, ее эффективность была подтверждена корреляционным анализом в предыдущем исследовании [18].

Заключение

В заключение следует отметить, что низкая распространенность побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (12,5 %) и отличная вкусовая привлекательность (97 %) делают FУН полезным средством для диагностики НПП у кошек, если их кормят исключительно им в течение не менее восьми недель. В случае неудачи рекомендуется провести второе испытание с использованием различных источников белка и углеводов. Для подтверждения диагноза НПП всегда необходимо проводить провокационные тесты с использованием нескольких диет или ингредиентов.

Англоязычная версия статьи и список литературы:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033172/>

ITALIAN
FORMULA

VetLife®

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ПИТАНИЕ
ДЛЯ ОСОБЫХ ПОТРЕБНОСТЕЙ

