

Для цитирования: Белоглазов, Д.В. Переносимость нового лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки собаками в условиях хронического опыта / Д.В. Белоглазов, О.А. Зейналов, С.В. Мукасеев // Российский ветеринарный журнал. — 2023. — № 4 — С. 31–35. DOI 10.32416/2500-4379-2023-4-31-35
 UDK 619: 615
 DOI 10.32416/2500-4379-2023-4-31-35
 For citation: Beloglazov D.V., Zeinalov O.A., Mukaseev S.V., Tolerability of the new drug Kurs Uspokoin tablets for dogs in chronic study, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal, 2023, No. 3-4, pp. 31–35. DOI 10.32416/2500-4379-2023-4-31-35
 RA

Переносимость нового лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки собаками в условиях хронического опыта

Д.В. Белоглазов¹, кандидат биологических наук, ветеринарный врач (beloglazov@aspect-ag.com);
О.А. Зейналов², кандидат биологических наук, главный специалист по науке;
С.В. Мукасеев¹, кандидат ветеринарных наук, ветеринарный врач (mukaseev@aspect-ag.com).

¹ ООО «АГ «Аспект» (117246, г. Москва, Научный проезд д. 20 стр. 3, пом. 6).

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

Совокупность результатов, представленных в настоящей работе, позволяет сделать вывод о безопасности применения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки на основе сукцината trazодона в повышенных дозах собакам в течение 54-х недель.

Ключевые слова: сукцинат trazодона, Курс Успокоин таблетки, собаки, хроническая токсичность, переносимость, безопасность.

Tolerability of the new drug Kurs Uspokoin tablets for dogs in chronic study

D.V. Beloglazov¹, PhD in Biological Sciences, scientific consultant (beloglazov@aspect-ag.com);
O.A. Zeynalov², PhD in Biological Sciences, Chief Specialist in Science;
S.V. Mukaseev³, PhD in Veterinary Sciences, Leading veterinarian (mukaseev@aspect-ag.com).

¹ LLC «AG «Aspect» (room 6, p. 3, 20, Nauchny proezd, Moscow, RF, 117246).

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

The results presented in this work allows us to conclude that daily use of the drug Kurs Uspokoin tablets based on trazodone succinate in dogs in high doses for 54 weeks is safe.

Keywords: trazodone succinate, Kurs Uspokoin tablets, dogs, chronic toxicity, tolerability, safety.

Сокращения: АЛАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза, БАК — биохимический анализ крови, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, ДВ — действующее вещество, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ОАК — общий анализ крови, ЩФ — щелочная фосфатаза

Введение

Имея общую эволюционную историю, насчитывающую десятки тысяч лет [1], собаки заняли особую нишу в жизни человека. Благодаря процессам одомашнивания и естественного отбора эти животные научились общаться с людьми и формируют сложные отношения привязанности к владельцам [2]. Такие тесные взаимоотношения служат стимулом к изучению всех сторон этого взаимодействия и поиску путей коррекции в случае ухудшения качества жизни, как человека, так и собаки.

Развитие ветеринарной медицины мелких домашних животных и возрастающий уровень квалификации ветеринарных врачей привели к получению большого объема знаний в области изучения, как

нормального поведения «друзей человека», так и не менее распространенных отклонений. Поведенческие девиации требуют безусловной коррекции не только во избежание снижения качества взаимодействия системы человек-собака, но и для безопасности окружающих людей и гармоничного сосуществования в условиях городской жизни.

Для коррекции нежелательного поведения у собак, как правило, необходим комплексный подход, включающий в себя работу с кинологом, обогащение окружающей среды и применение специфических фармакологических препаратов.

Особое место среди средств для коррекции поведения собак занимает trazодон — уникальное ДВ, объединяющее в себе анксиолитическое и антидепрессивное действие [3...6].

В отсутствие ветеринарных trazодон-содержащих лекарственных средств животным назначали доступные медицинские препараты на основе trazодона гидрохлорида пролонгированного высвобождения, которые, как показал опыт их применения, часто приводили к возникновению нежелательных реакций, наиболее частыми из которых у собак были избыточная седация, сонливость и угнетение [7...9].

Очевидно, что при назначении коммерческих медицинских препаратов животным такие состояния являются неприемлемыми и опасными.

С 2020 года и до сегодняшнего дня единственным ветеринарным препаратом для ситуационной коррекции широкого спектра поведенческих отклонений у собак и кошек остается Экспресс Успокоин таблетки [10..13], в качестве ДВ содержащий сукцинат тразодона, который благодаря объединению в своей молекуле целевого действия антидепрессанта тразодона с уникальными свойствами янтарной кислоты, позволил добиться существенного снижения частоты нежелательных реакций, характерных для медицинских препаратов на основе гидрохлорида тразодона, альтернативы которым до недавнего времени не было. С момента появления на рынке препарат хорошо себя зарекомендовал среди ветеринарных врачей и владельцев животных, однако не был показан для коррекции целого ряда состояний, требующих курсового применения соответствующего лекарственного препарата.

Таким образом, исходя из потребности ветеринарных врачей и владельцев животных в эффективном, безопасном и удобном лекарственном средстве для коррекции широкого спектра поведенческих отклонений, адаптированном для длительного применения, на базе ООО НПК «СКИФФ» разработан лекарственный препарат Курс Успокоин таблетки, в качестве ДВ содержащий сукцинат тразодона.

Действие сукцината тразодона основано на сочетании анксиолитического, седативного и миорелаксирующего эффектов тразодона со свойством 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 ускорению наступления целевого эффекта и снижению терапевтической дозы. Следует отметить, что по острой пероральной токсичности сукцинат тразодона в три раза менее токсичен, чем гидрохлорид тразодона, что значительно снижает количество нежелательных реакций.

Тразодон относится к классу антагонистов/ингибиторов обратного захвата серотонина. Он действует как антагонист на серотониновые рецепторы 5-НТ₂A подтипа и, как частичный агонист 5-НТ₁A — рецепторов [14..16]. Обладает явно выраженным блокирующим эффектом воздействия на α_1 — адренорецепторы. Тразодон также оказывает воздействие на 5-НТ₂C — рецепторы и на α_2 –адренергические рецепторы [17].

Тразодон, обладая седативным, анксиолитическим, миорелаксирующим действием, снижает выраженность или подавляет проявление страха, беспокойства, соматические симптомы тревоги: тахикардию, гиперсаливацию, чрезмерную локомоторную активность, вокализацию, деструктивное и нечистоплотное поведение. Оказывает положительный эффект при коррекции поведения собак и кошек с прогрессирующими возрастными когнитив-

ными нарушениями, клинически проявляющимися тревожностью с чрезмерной вокализацией, нарушением цикла сна и бодрствования, дезориентацией в пространстве, асоциальным и нечистоплотным поведением [18].

Абсорбция тразодона из желудочно-кишечного тракта после приема внутрь высокая, действие при приеме на пустой желудок наблюдается через 30...40 минут. Прием препарата во время или сразу после кормления замедляет скорость абсорбции ДВ, снижает его концентрацию в плазме крови и пролонгирует время достижения максимальной концентрации. Тразодон проникает через гистогематические барьеры, а также в ткани и жидкости (желчь, слюна, молоко), метаболизируется в печени путем гидроксирования и окисления с участием изоферментов цитохрома р450 (СУР3А4, СУР3А5 и СУР3А7) с образованием метаболитов, в том числе активного метаболита — m-хлорофенилпиперазина. Выводится из организма главным образом в виде неактивных метаболитов, в основном с мочой (около 75 %) и частично — с желчью [19, 20].

При биотрансформации сукцинат тразодона служит источником янтарной кислоты, которая, воздействуя на нервную систему, модулирует активность ферментов клеточных мембран (кальций-независимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы) и рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), улучшает синаптическую передачу, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, повышению концентрации в головном мозге дофамина. Янтарная кислота обладает антиоксидантными свойствами, восполняет энергетический дефицит клеток и тканей за счет компенсации недостатка выработки янтарной кислоты в митохондриях [10].

Таблетки Курс Успокоин покрыты оболочкой со вкусоароматической добавкой, которая обеспечивает привлекательные вкусовые характеристики для целевых животных, что значительно повышает удобство применения препарата владельцами при длительной терапии различного рода поведенческих отклонений.

У собак существует ряд поведенческих проблем, требующих от лекарственного средства для их коррекции непрерывного анксиолитического эффекта и, что очень важно, долговременного ингибирования обратного захвата серотонина. Обязательное условие для отмеченных аспектов — длительно поддерживаемая высокая концентрация ДВ в крови [21]. Такой подход требует более серьезного изучения воздействия препарата при длительном введении животным.

Обязательным этапом разработки лекарственного препарата для ветеринарного применения является оценка его переносимости на целевых животных при многократном введении в повышенных дозах с целью выявления совокупности функциональных и/или морфологических нарушений, проявляющих-

ся после длительного применения испытуемого препарата и при его передозировке, а также возможного отдаленного действия.

Цель исследования

Изучить переносимость лекарственного препарата для ветеринарного применения Курс Успокоин таблетки на основе сукцината тразодона собаками в условиях хронического опыта.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе приюта для бездомных животных Московской области с апреля 2021 по май 2022 гг.

Исследуемый лекарственный препарат. В качестве исследуемого препарата применяли Курс Успокоин таблетки для собак средних и крупных пород, содержащие 140 мг сукцината тразодона и вспомогательные вещества. По внешнему виду данный 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.

Сукцинат тразодона по средне смертельной пероральной дозе в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 относится к III классу опасности — «Вещества умеренно опасные». LD50 препарата для крыс составляет 3400 мг/кг, LD50 для мышей — 1900 мг/кг.

Суточная доза лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки на основе сукцината тразодона для собак согласно инструкции составляет 14...22 мг/кг.

Срок годности препарата при соблюдении условий хранения в закрытой упаковке производителя — 3 года со дня производства.

Характеристика животных и условий их содержания. В эксперимент было включено 18 собак обоего пола в возрасте 2...7 лет, массой 14...26 кг. Принятые в опыт животные до начала опыта были помещены на 7 дней в групповые вольеры для адаптации. Животным 2 раза в сутки давали полнорационный промышленный корм в соответствии с их массой тела и возрастом. Поение осуществлялось водопроводной водой вволю.

Из 18 собак однократным неповторным методом формировали 2 опытные и 1 контрольную группу по 6 голов в каждой.

Каждому животному, включенному в исследование, предварительно был имплантирован микрочип, в котором находится уникальный код, позволяющий однозначно его идентифицировать посредством радиочастотной идентификации сканером.

Дозы и способ введения исследуемого лекарственного препарата. Собакам давали препарат перорально два раза в день с интервалом

12 часов, за час до кормления в течение 380 суток. Расчет необходимого количества таблеток для разового приема производили исходя из массы тела. При необходимости таблетку исследуемого препарата делили пополам по риске. Таким образом, в зависимости от массы тела, количество таблеток для собаки могло быть дробным, например, 1,5 таблетки, 2,5 таблетки и т. д.

Средняя суточная доза сукцината тразодона на одно животное по каждой группе имела следующие значения:

1-я группа — 21,6 мг/кг,

2-я группа — 28,4 мг/кг.

Высшая экспериментальная доза в исследовании определена на основании опубликованных результатов токсикологических исследований для тразодона [22].

Контрольной группе животных вводили плацебо, имитирующее по внешнему виду таблетки исследуемого препарата.

Используемые методики и учет результатов. В течение всего периода опыта вели ежедневное наблюдение за клиническим состоянием животных и их поведением.

Клинико-лабораторное обследование животных проводили в 0-й день (до дачи препарата); далее, в неделях, на 2-й; 4-й; 6-й; 8-й; 10-й; 12-й; 14-й; 16-й; 18-й; 24-й; 28-й; 32-й; 37-й; 41-й; 45-й; 50-й; 54-й неделе опыта проводили контрольные взвешивания всех животных подопытных групп, определяли показатели температуры тела, пульса и дыхания и брали пробы крови из *v. cephalica antebrachii* утром, до кормления, для изучения гематологических показателей (ОАК и БАК).

Температуру тела измеряли электронным термометром ректально. Артериальный пульс исследовали методом пальпации плечевой артерии. Частоту дыхательных движений оценивали по движению грудной клетки и живота находящихся в покое животных.

Для ОАК кровь брали из вены, утром, до кормления, в пробирку с КЗ-ЭДТА, в количестве 1,5...2,0 мл. ОКА выполняли в Независимой ветеринарной лаборатории «Шанс-Био» на автоматическом ветеринарном гематологическом анализаторе МЕК 6550 (Nikon Kohden, Япония) с применением реактивов Nikon Kohden (Япония). При подсчете лейкограммы мазки крови окрашивали по Май-Грюнвальду.

Кровь для БАК брали из вены, утром, до кормления, в пробирку с активатором свертывания, в количестве 2,0...2,5 мл. БАК выполняли в Независимой ветеринарной лаборатории «Шанс-Био» на автоматическом биохимическом анализаторе AU480 (Beckman Coulter, США) с применением реактивов Beckman Coulter (США). Определяемые показатели включали билирубины (фракционно), АсАТ, АлАТ, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, глобулин, ЩФ, альфа-амилазу, глюкозу и ЛДГ.

Статистическая обработка данных. Показатели безопасности оценивали путем сравнения исследуемых показателей с помощью непараметрических

методик (Манна-Уитни, Вилкоксона, Пирсона, Краскела-Уолиса) и по частоте нежелательных явлений. Статистическая значимость различий оценивалась на уровне $p \leq 0,05$.

Описательная статистика предоставляется для исходных значений показателей и значений показателей безопасности на контрольных этапах исследования по сравниваемым показателям. Для вычислений значимости различий между сравниваемыми показателями использовали программу для статистического анализа Sigma Plot 12.0.

Результаты и обсуждение

Общее состояние и поведение животных.

В результате ежедневного наблюдения, проводившегося в течение всего периода исследования, было установлено, что собаки опытных групп потребляли корм и воду в тех же количествах, что и животные контрольной группы, были активны, не проявляли признаков беспокойства или вялости, состояние шерстного покрова и видимых слизистых оболочек у всех подопытных животных было удовлетворительным и не изменялось в ходе эксперимента.

Статистически значимых отличий по динамике массы тела собак за весь период ежедневного применения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки и через 14 дней после его отмены в сравнении с показателями контрольной группы не установлено.

На протяжении всего периода эксперимента, до и после применения исследуемого препарата, клинические показатели всех групп целевых животных находились в пределах физиологической нормы для данного вида и возраста животных.

Гематологические показатели. При оценке результатов морфологического анализа крови животных установлены отдельные статистически значимые различия между опытными группами и контролем по некоторым показателям красной и белой крови, которые находились в пределах референтных значений.

Данные ОАК свидетельствуют об отсутствии угнетающего действия исследуемого препарата на костномозговое кроветворение и лимфопоз у всех целевых животных, несмотря на его применение в повышенных дозах в течение 380 суток.

Результаты биохимического исследования крови собак свидетельствовали об отдельных статистически значимых различиях между опытными группами и контролем по билирубинам, печеночным трансаминазам, креатинину, α -амилазе и ЛДГ, которые находились в пределах референтных значений при физиологически нормальном состоянии собак.

Суммируя результаты биохимического анализа крови подопытных и контрольных животных, можно заключить, что 380-дневное применение собакам лекарственного препарата Курс Успокоин в повышенных дозах не оказывает гепато- и нефротоксического

действия, а также негативного влияния на белоксинтетическую функцию печени и углеводный обмен.

Гибель животных за период проведения исследования отсутствовала. При отмене исследуемого препарата после его ежедневного перорального введения в течение 380 дней нежелательных реакций не выявлено.

При этом в аналогичном исследовании на собаках, проводимом с применением тразодона гидрохлорида [22], были зарегистрированы нежелательные явления у нескольких экспериментальных животных и один летальный исход при суточной дозе 30 мг/кг. Результаты настоящего исследования подтверждают существенно лучшую переносимость и безопасность сукцината тразодона в сравнении с тразодона гидрохлоридом.

Итоги исследования переносимости повышенных доз сукцината тразодона в таблетированной форме в хроническом эксперименте подтверждают безопасность его применения в рекомендуемом режиме дозирования.

Заключение

На базе НПК «СКиФФ» (Москва) разработан лекарственный препарат для ветеринарного применения Курс Успокоин таблетки, не имеющий аналогов, как на российском, так и на мировом ветеринарном рынке, назначаемый для курсовой коррекции широкого спектра поведенческих отклонений у собак. Сукцинат тразодона, являющийся его активным веществом — это уникальная комбинация антагониста/ингибитора обратного захвата серотонина и соли янтарной кислоты. Использование новой молекулы позволило значительно улучшить токсикологический профиль новинки и снизить вероятность развития нежелательных реакций, характерных для большинства медицинских препаратов на основе гидрохлорида тразодона пролонгированного высвобождения, которые используются в ветеринарной медицине вне показаний.

Установлено, что пероральное введение Курс Успокоин таблетки собакам в течение 380 суток в дозах 21,6 мг/кг и 28,4 мг/кг не оказывает отрицательного влияния на их общее состояние и поведение, динамику массы тела, не изменяет клинические показатели, морфологический состав и биохимические показатели крови. После отмены препарата нежелательных реакций у животных не зарегистрировано.

Таким образом, применение собакам в течение 54-х недель лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки на основе сукцината тразодона в повышенных дозах является безопасным.

Конфликт интересов

Производителем лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки и спонсором данного исследова-

ния является ООО «НПК «СКИФФ». Решение о публикации результатов научной работы принадлежит разработчику ООО «НПК «СКИФФ».

References

1. Thalmann O., Shapiro B., Cui P., Schuenemann V.J., Sawyer S.K., Greenfield D., et al. Complete mitochondrial genomes of ancient canids suggest a European origin of domestic dogs, *Science*, 2013, No. 342, pp. 871-4. doi: 10.1126/science.1243650
2. Payne E., Bennett P.C., McGreevy P.D., Current perspectives on attachment and bonding in the dog-human dyad, *Psychol Res Behav Manag.*, 2015, No. 8, pp. 71. doi: 10.2147/PRBM.S74972
3. Alcántara-López M.G., Gutiérrez-García A.G., Hernández-Lozano M., Contreras C.M., Trazodone, an atypical antidepressant with anxiolytic and sedative properties, *Arch Neurocienc*, 2009, No. 14 (4), pp. 249-257.
4. Cuomo A, Bianchetti A., Cagnin A., Trazodone: a multifunctional antidepressant. Evaluation of its properties and real-world use, *Journal of Gerontology and Geriatrics*, 2021 June, Vol. 69, Is. 2, pp. 2-7.
5. Haria M., Fitton A., McTavish D., Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs Aging.*, 1994, No. 4(4), pp. 331.
6. Stahl S.M., Mechanism of Action of Trazodone: a Multifunctional Drug. *CNS Spectrums*, Volume 14, October 2009, pp. 536-546 DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852900024020>
7. Foss T., *Trazodone in Veterinary Medicine*, URL: <https://todaysveterinarynurse.com/articles/trazodone-in-veterinarymedicine/> (date of access: 14.10.2021).
8. *Trazodone in Veterinary Medicine*. <https://todaysveterinarynurse.com/toxicology/trazodone-in-veterinary-medicine/>
9. Lueck L.C, Cameron S., Zidan N., Effects of trazodone administration on the neurologic examination in healthy dogs, *J Vet Intern Med.*, 2022 Nov-Dec, No. 36(6), pp. 2142-2148.
10. Beloglazov D.V., Mukaseev S.V., Zeinalov O.A. Trazodone succinate — new opportunities for pharmacological correction of situational behavioral abnormalities in dogs and cats, *Rossiiskij veterinarnyj zhurnal*, 2021, No. 4, pp. 5-13. DOI 10.32416/2500-4379-2021-4-5-13 (In russ.).
11. Orobets V.A., Beloglazov D.V., Mukaseev S.V., Zeinalov O.A., Toxicological characteristics of a new drug Express Uspokoin® tablets for situational correction of behavioral abnormalities in cats and dogs, *Rossiiskij veterinarnyj zhurnal*, 2023, No. 1, pp. 10-18. DOI 10.32416/2500-4379-2023-1-10-18 (In russ.).
12. Beloglazov D.V., Mukaseev S.V., Zeinalov O.A., Evaluation of the effectiveness of the new drug Express Uspokoyin® tablets in the situational correction of behavioral problems in dogs, *Sovremennaya veterinarnaya medicina*, 2023., No. 1, pp.18-22. (In russ.).
13. Beloglazov D.V., Mukaseev S.V., Zeinalov O.A., Evaluation of the effectiveness of the new drug Express Uspokoyin® tablets in the situational correction of behavioral problems in cats, *Rossiiskij veterinarnyj zhurnal*, 2023, No. 2, pp. 14-22. DOI 10.32416/2500-4379-2023-2-14-22 (In russ.).
14. Balsara J.J., Jadhav S.A., Gaonkar K.A., Gaikwad R.V., Jadhav J.H., Effects of the antidepressant trazodone, a 5-HT_{2A/2C} receptor antagonist, on dopamine-dependent behaviors in rats, *Psychopharmacology*, 2005, No. 179, pp. 597-605.
15. Danilov D.S., Multimodal serotonergic antidepressants, *Zhurnal nevrologii i psixiatrii*, 2017, No. 9, pp. 103-111.
16. Goldberg J.F., Steinman M.Q, Stephen M. Stahl S.M., Trazodone once-a-day: A formula for addressing challenges in antidepressant safety and tolerability, *Neuroscience Applied* 2023, Vol. 2, pp. 2.
17. Ghanbari R, Mansari M.E., Blier P. Electrophysiological impact of trazodone on the dopamine and norepinephrine systems in the rat brain, *European Neuropsychopharmacology*, July 2012, Vol. 22, Is. 7, pp. 518-526
18. Patent RU2792666C1, 08.12.2022. Course use of trazodone succinate for the treatment of cognitive dysfunction in elderly dogs and cats. Russian patent for IPC A61K31/496 A61P25/20 A61P25/28. Zeynalov Orhan Ahmed Oglu. (In Russ.)
19. Odagaki Y., Toyoshima R., Yamauchi T., Trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT_{1A} receptors assessed by [³⁵S] GTPγS binding, *J Psychopharmacol*. 2005 May, No. 19(3), pp. 235-41.
20. Meulman J., Visacri M.B., Influence of Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Trazodone Hydrochloride: A Scoping Review and Future Perspective, *Therapeutic Drug Monitoring*, 2023 August, No. 45(4), pp. 479-486, DOI: 10.1097/FTD.0000000000001049
21. Settimo L., Taylor D., Evaluating the dose-dependent mechanism of action of trazodone by estimation of occupancies for different brain neurotransmitter targets. *Journal of Psychopharmacology*, 2018, No. 32(1), pp. 96-104.
22. Ratio-Trazodone. URL: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00020887.PDF