

Для цитирования: Горбунова, О.М. / Первый опыт применения препарата «Коронакэт», содержащего GS-441524, при инфекционном перитоните кошек / О.М. Горбунова, О.В. Мурачева / Российский ветеринарный журнал. — 2023. — № 1 — С. 19-23 DOI: 10.32416/2500-4379-2023-1-19-23
 For citation: Gorbunova O.M., Muracheva O.V., The first experience of application of the drug «Coronacat» containing GS-441524 against feline infectious peritonitis, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2023, No. 1, pp. 19-23 DOI: 10.32416/2500-4379-2023-1-19-23

УДК 619:616.98:578:615

DOI 10.32416/2500-4379-2023-1-19-23

RAR

Первый опыт применения препарата «Коронакэт», содержащего GS-441524, при инфекционном перитоните кошек

О.М. Горбунова¹, ветеринарный врач;
 О.В. Мурачева², аспирант.

¹ Центр ветеринарной медицины «Аветтура» (РФ, г. Москва, ул. Кантемировская, д. 16, к. 1, 115477)

² Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К. И. Скрябина (РФ, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23а, 109472).

Инфекционный перитонит кошек до недавних пор вследствие отсутствия средств этиотропной терапии считался неизлечимой болезнью с 99%-м летальным исходом. Одним из наиболее эффективных средств показал себя нуклеозидный аналог GS-441524, разработанный в компании Gilead Sciences. До недавнего времени препараты, содержащие GS-441524, как правило, производились в Китае и не являлись зарегистрированными на территории ЕАЭС. Препарат «Коронакэт» — это первый зарегистрированный препарат, выпускаемый на предприятии с сертификатом GMP, в Европе, предназначенный для лечения инфекционного перитонита кошек (разработчик ООО «ВЕТУЧАСТОК», производитель — филиал «Промветсервис-Альба» ООО «Промветсервис»). В статье описаны результаты оценки эффективности и безопасности препарата «Коронакэт» при вирусном перитоните кошек. В составе 1 мл препарата содержится 10 мг нуклеозида GS-441524. Объект исследования — 20 кошек в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, больные инфекционным перитонитом. Кошек распределили на 2 группы: 10 животных в опытной группе (с применением испытуемого препарата) и 10 животных в исторической контрольной группе (без применения испытуемого препарата, на основе архивных данных). Эффективность лечения оценивали по критериям: 1) выживаемость (продолжительность жизни при изучении эффективности методов лечения); 2) наличие побочных реакций на препараты; 3) для опытной группы — изменение показателей электрофореза крови. Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат «Коронакэт» на основе нуклеозида GS-441524 в отличие от стандартной схемы лечения показал высокую эффективность при лечении вирусного перитонита кошек. Курс препарата «Коронакэт» составляет 84 инъекции (по 1 инъекции в сутки). При необходимости лечение можно продлить. Решение о необходимости продления курса препарата «Коронакэт» должен принимать лечащий врач животного.

Ключевые слова: инфекционный перитонит кошек, FIP, FCoV, GS-441524, «Коронакэт».

The first experience of application of the drug «Coronacat» containing GS-441524 against feline infectious peritonitis

О.М. Gorbunova¹, veterinarian;
 О.В. Muracheva², PhD student.

¹ Center for Veterinary Medicine «Avettura» (Russian Federation, Moscow, Kantemirovskaya st., 16, building 1, 115477)

² Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology — MBA named after K. I. Skryabin (Russian Federation, Moscow, Academician Skryabin st., 23a, 109472).

Feline infectious peritonitis until recently, due to the lack of etiotropic therapy, was considered an incurable disease with a 99% fatal outcome. One of the most effective agents was the nucleoside analogue GS-441524, developed by Gilead Sciences. Until recently, preparations containing GS-441524 were typically manufactured in China and were not licensed. «Coronacat» is the first registered drug with a certificate manufactured by a GMP facility in Europe for the treatment of feline infectious peritonitis (developer by VETUCHASTOK LLC, manufacturer — Promvetservis-Alba branch of Promvetservis LLC). The article describes the results of evaluating the efficacy and safety of «Coronacat» in feline viral peritonitis. 1 ml of the preparation contains 10 mg of nucleoside GS-441524. The object of the study was 20 cats aged 6 months to 5 years with infectious peritonitis. Cats were divided into 2 groups: 10 animals in the experimental group (using the test drug) and 10 animals in the historical control group (without the use of the test drug, based on archival data). The effectiveness of treatment was assessed according to the following criteria: 1) survival (life expectancy when studying the effectiveness of treatment methods); 2) the presence of adverse reactions to drugs; 3) for the experimental group — a change in the parameters of blood electrophoresis. The data obtained indicate that the «Coronacat» preparation based on the nucleoside GS-441524, in contrast to the standard treatment regimen, showed high efficiency in the treatment of feline viral peritonitis. The course of «Coronacat» is 84 injections (1 time per day), if necessary, treatment can be extended. The decision on the need to extend the course of «Coronacat» should be made by the animal's attending physician.

Key words: feline infectious peritonitis, FIP, FCoV, GS-441524, «Coronacat».

Сокращения: ДВ — действующее вещество, РНК — рибонуклеиновая кислота, FECV — feline enteric coronavirus (кишечный коронавирус кошек), FIP — Feline infectious peritonitis (инфекционный перитонит кошек), FCoV — feline coronavirus (кошачий коронавирус)

Введение

Инфекционный перитонит кошек (FIP) — фатальная иммуноопосредованная вирусная болезнь кошачьих [3], вызываемая вирусом FCoV отряда Nidovirales; семейства Coronaviridae; рода *Alphacoronavirus 1*. FCoV относят к двум патотипам: кишечному коронавирусу кошек (FECV), реплицируемому в кишечном эпителии, и вирусу инфекционного перитонита кошек (FIPV), приводящему к летальной инфекции с репликацией в моноцитах или макрофагах. В основе FIP лежит иммуноопосредованный системный васкулит и образование гранулем [4]. Васкулопатия может привести к «влажным» выпотам, в то время как образование гранулем приводит к «сухим» массовым поражениям внутренних органов. Наиболее частой считается форма, сопровождающаяся развитием выпота [7].

Прогноз для кошки с FIP крайне неблагоприятный [8] — в 99 % случаев наблюдают летальный исход [5]. Прогрессирование болезни между появлением клинических признаков и смертью варьируется, но у более молодых кошек и кошек с выпотом болезнь протекает острее, чем у пожилых кошек и кошек без выпота [8]. Выживаемость, как правило, менее 2 месяцев при выпотной форме, тогда как сухой FIP имеет более хроническое течение [7]. Некоторые кошки без выпота могут жить от нескольких месяцев до нескольких лет [8].

До сих пор для FIP не существовало этиотропного лечения, поэтому каждая кошка с подтвержденным FIP, в конце концов, умирала или подвергалась эвтаназии. В исследованиях одним из наиболее эффективных средств этиотропной терапии показал себя нуклеозидный аналог GS-441524, разработанный в компании Gilead Sciences [6, 9]. До недавнего времени были доступны только лицензированные препараты на основе GS-441524, произведенные в Китае. В большинстве случаев лечение инфекционного перитонита кошек сводилось к симптоматической (поддерживающей) терапии для подавления иммунитета и продления жизни животного.

GS-441524 (GS = Gilead Sciences) — это сложная органическая субстанция, обладающая прямым противовирусным действием. Она представляет собой аналог нуклеозида и является молекулярным предшественником фармакологически активной

молекулы нуклеозидтрифосфата. GS-441524 становится активным только после внутриклеточного метаболизма до трифосфата, который является ложным субстратом для вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы. Следовательно, это ингибитор, который действует как терминирующая последовательность (терминатор) цепи вирусной РНК, и вирус не может дальше реплицироваться.

Цель исследования

Оценить эффективность препарата «Коронакэт» при инфекционном перитоните кошек.

Материалы и методы

Исследования проводили в 2022 году на базе Центра ветеринарной медицины «Аветтура». Предметом исследования служил стерильный инъекционный препарат «Коронакэт», содержащий в 1 мл 10 мг нуклеозидного аналога GS-441524.

Объектом исследования являлись 20 кошек различных пород в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, больных инфекционным перитонитом. Диагноз на FIP ставили комплексно, на основе анамнеза, клинических признаков, ультразвукографических и лабораторных исследований (электрофорез на ацетат целлюлозе венозной крови с активатором свертывания).

Кошек распределили на 2 группы: 10 животных в опытной группе (с применением испытуемого препарата) и 10 животных в исторической контрольной группе (без применения испытуемого препарата, на основе архивных данных — в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (СЕД 170 от 2 декабря 2005 года)) [2]. Историческая группа была сформирована в связи с тем, что из литературных источников и практики достоверно известно, что стандартная схема лечения при вирусном перитоните кошек является неэффективной, так как не приводит к полному выздоровлению животного. Поэтому животные с диагностированным инфекционным перитонитом кошек были привлечены только в опытную группу (с применением испытуемого препарата). В то время как контрольная группа (без применения испытуемого препарата) была сформирована с учетом архивных данных о животных, лечение которых проводилось по стандартной схеме в период, предшествующий испытаниям препарата «Коронакэт» (историческая контрольная группа).

В опытной группе у 5 кошек диагностировали выпотную форму, у 3 — сухую, у 1 — глазную и у 1 — неврологическую. В исторической кон-

трольной группе у 7 кошек диагностировали выпотную форму, у 2 — сухую и у 1 — неврологическую.

Стандартная схема лечения инфекционного перитонита кошек в исторической контрольной группе включала в себя использование высоких доз глюкокортикоидов (преднизолона). Преднизолон применяли в качестве симптоматической терапии из расчета 4 мг/кг/день — 10...14 дней, затем 2 мг/кг/день — 10...14 дней, затем 1 мг/кг/день — 10...14 дней, 0,5 мг/кг/день в течение — 10...14 дней, 0,25 мг/кг/день — 10...14. При обострении клинических признаков и ухудшении состояния животного возвращали предыдущую дозу.

Препарат «Коронакэт» применяли животным из опытной группы в качестве этиотропной терапии подкожно 1 раз в сутки в следующих дозах: при влажной форме вирусного перитонита 0,5...0,6 мл препарата на 1 кг массы тела кошки (5...6 мг/кг массы тела по ДВ); при сухой форме 0,8 мл на 1 кг (8 мг/кг по ДВ); при глазной форме 1,0 мл (10 мг/кг по ДВ); при неврологической форме 1,2 мл на 1 кг (12 мг/кг по ДВ). При отсутствии по-

ложительной динамики в лечении или ухудшении клинических признаков (при влажной или сухой форме) увеличивали дозу до 1,5 мл препарата на 1 кг массы тела кошки (15 мг/кг массы тела по ДВ) [1]. Курс препарата составлял 12 недель, так как согласно исследованиям Pedersen et al., 2019, устойчивые ремиссии у кошек, больных инфекционным перитонитом, наблюдались при курсе минимум 12 недель (84 дня) [9]. Кошки находились под наблюдением лечащего врача на протяжении всего периода применения препарата.

Эффективность лечения оценивали по следующим критериям: 1) выживаемость (продолжительность жизни при изучении эффективности методов лечения); 2) наличие побочных реакций на препараты; 3) для опытной группы — изменение показателей электрофореза крови.

Результаты

Результаты исследования отображены в следующих таблицах 1...2.

1. Результаты оценки эффективности стандартной схемы лечения при инфекционном перитоните кошек в исторической контрольной группе

The results of evaluating the effectiveness of the standard treatment regimen for feline infectious peritonitis in the historical control group

Номер животного	Порода животного	Возраст животного, лет	Форма болезни	Выживаемость, дни	Побочные реакции
1	Британская	1	Выпотная	14	Тошнота, рвота, диарея
2	Метис	2	То же	18	То же
3	Абиссинская	2	»	16	-
4	Британская	2	»	10	-
5	Метис	2	»	9	-
6	Метис	0,5	»	13	-
7	Шотландская	3	»	27	-
8	Бенгальская	4	Сухая	19	Тошнота, рвота, диарея
9	Британская	1,5	То же	6	-
10	Метис	0,5	Неврологическая	4	-

2. Результаты оценки эффективности препарата «Коронакэт» при инфекционном перитоните кошек в опытной группе

The results of evaluating the effectiveness of the drug "Coronacat" for feline infectious peritonitis in the experimental group

Номер животного	Порода животного	Возраст животного, лет	Форма болезни	Продолжительность курса, дни	Побочные реакции
1	Метис	2	Выпотная	84	-
2	Британская	0,5	То же	84	-
3	Метис	1	»	84	-
4	Шотландская	1	»	84	-
5	Британская	1	»	84	Болезненность в месте инъекции
6	Британская	2,5	Сухая	84	То же
7	Рэгдоллская	2	То же	84	Язва и аллопеция в месте инъекции
8	Метис	3	»	84	-
9	Метис	0,5	Неврологическая	84	-
10	Мейн-кун	4	Глазная	84	-

3. Изменение показателей электрофореза белков крови у кошек из опытной группы Changing indicators of electrophoresis of blood proteins in the experimental group of cats

Номер животного и период исследования, сутки	Показатели и их значения							
	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Альфа-1 глобулины, г/л	Альфа-2 глобулины, г/л	Бета 1+2 глобулины, г/л	Гамма-глобулины, г/л	Отношение А/Г	
1	1	93,9↑	21,3↓	1,0↓	14,3↑	13,4↑	43,9↑	0,29↓
	84	78,8	32,6	4,2	10,2	11,4	20,4	0,70
2	1	89,0↑	22,1↓	1,2↓	13,5↑	11,2↑	41,0↑	0,33↓
	84	56,0	25,0	3,0↓	5,4	10,6	12,0	0,81
3	1	100,0↑	27,3↓	1,6↓	9,5↑	14,5↑	47,1↑	0,38↓
	84	81,0↑	30,1	2,3↓	10,1↑	12,0↑	26,5↑	0,59↓
4	1	85,0↑	20,1↓	1,4↓	12,9↑	12,6↑	38,0↑	0,31↓
	84	70,1	29	4,4	10,5	10,7	15,5	0,71
5	1	100,0↑	24,4	2,0↓	18,3↑	12,7↑	42,6↑	0,32↓
	84	79,8	33,7	4,1	9,9	9,2	22,9	0,73
6	1	93,9↑	21,3↓	1,0↓	14,3↑	13,4↑	43,9↑	0,29↓
	84	78,8	32,6	4,2	10,2	11,4	20,4	0,70
7	1	88,0↑	25,7	1,2↓	16,5↑	12,1↑	32,5↑	0,41↓
	84	65,0	30,1	7,9	8,4	5,2	13,4	0,86
8	1	95,1↑	28,0	3,0↓	18,1↑	12,7↑	33,3↑	0,42↓
	84	80,0↑	28,9	4,0	10,5	10,1↑	26,5↑	0,57↓
9	1	88,2↑	22,9↓	1,3↓	15,9↑	11,0↑	37,0↑	0,35↓
	84	74,4	32,4	5,2	6,2	8,3	22,3	0,77
10	1	97,0↑	27,8	1,0↓	17,2↑	11,0↑	40,0↑	0,40↓
	84	68,0	28,2	3,9↓	10,1	5,8	20,0	0,71
Референтные значения показателя	54,0...79,0	23,0...34,0	4,0...14,5	4,5...10,6	4,8...10,9	12,0...25,5	0,70...1,20	

■ — показатели, выходящие за референтные значения.

■ — показатели в пределах референтных значений.

Обсуждение

В исторической контрольной группе выживаемость кошек колебалась от 4 до 57 дней (табл. 1), при этом медиана данного показателя составила 13,6 дней.

У 3 кошек контрольной группы (30 % выборки) наблюдали побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты, рвоты и диареи.

В опытной группе все кошки остались живы на протяжении всего курса применения препарата «Коронакэт» (табл. 2).

У 2 кошек (20 % выборки) отмечали болезненные ощущения при введении препарата, у 1 кошки (10 % выборки) — язву и аллопецию в месте инъекции. В течение 2 недель язва и аллопеция прошли при ежедневной местной обработке 2%-м раство-

ром перекиси водорода с разбавлением водой в соотношении 1:1. До применения препарата «Коронакэт» у всех кошек в опытной группе диагностировали гиперпротеинемию за счет увеличения содержания гаммаглобулинов и снижение соотношения альбумины/глобулины, характерные для инфекционного перитонита (табл. 3).

На 84-е сутки применения препарата у 8 кошек из опытной группы (80 % выборки) вышеперечисленные показатели соответствовали референтным значениям. У 2 животных (№ 3 и 8) с выпотной формой перитонита показатели содержания общего белка и глобулина снизились по сравнению с исходными значениями, но оставались повышенными. У этих же кошек показатель отношения альбумина к глобулинам был ниже допустимых значений, в связи с чем им был продлен курс препарата «Коронакэт».

Выводы

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при незначительных побочных реакциях препарат «Коронакэт», содержащий в своем составе 10 мг/мл GS-441524, при ежедневном введении в течение 84 суток оказывает высокую лечебную эффективность при вирусном перитоните кошек.

Конфликт интересов

Разработчиком препарата «Коронакэт» спонсором данного исследования является ООО «ВЕТ-УЧАСТОК». Решение о публикации результатов научной работы принадлежит разработчикам.

Библиография

1. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях от 18 марта 1986 года (неофициальный перевод). — Текст: электронный // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. — URL: <https://docs.cntd.ru/document/901909691> (30.10.22).
2. Инструкция по применению ветеринарного препарата «Коронакэт». — Текст: электронный // Коронакэт: сайт препарата. — URL: <https://fip-cat.ru/> (23.10.22).
3. Барсегян, Л.С. Инфекционный вирусный перитонит кошек (обзор литературы) / Л.С. Барсегян, О.И. Сухарев, Е.В. Куликов // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. — 2015. — №1(25). — С. 16-23.
4. Куликов, Е.В. Патологоанатомическая характеристика вирусного перитонита кошек / Е.В. Куликов, Ю.А. Ватников, Н.В. Сахно, И.А. Попова, Л.А. Гнездилова и др. // Российский журнал сельскохозяйственных и социально-экономических наук. — 2017. — №4(64). — С. 270-280.
5. Соломахина, Л.А. Офтальмологические проявления вирусного перитонита кошек / Л.А. Соломахина, О.О. Смирнова // VetPharma. — 2017. — №1. — С. 52-63.
6. Dickinson P.J., Bannasch M., Thomasy S.M., Murthy V.D., Vernau K.M., Liepnieks M., Montgomery E., Knickelbein K.E., Murphy B., Pedersen N.C. Antiviral treatment using the adenosine nucleoside analogue GS-441524 in cats with clinically diagnosed neurological feline infectious peritonitis // J Vet Intern Med. — 2020. — №34(4). — PP. 1587-1593.
7. Feline Coronavirus & Feline Infectious Peritonitis. ABCD Guideline with literature review / European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD); [updated by Séverine Tasker et al.]. — 2022. — 82 p.
8. Pedersen N.C. An update on feline infectious peritonitis: virology and immunopathogenesis // Vet J. — 2014. — №201(2). — PP. 123-132.
9. Pedersen N.C., Perron M., Bannasch M., Montgomery E., Murakami E., Liepnieks M., Liu H. Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis // J Feline Med Surg. — 2019. — №21(4). — pp. 271-281.

References

1. *Evropejskaya konvenciya o zashchite pozvonochnyh zhivotnyh ispolzuemyh dlya ehksperimentov ili v inyh nauchnyh celyah ot 18 marta 1986 goda (neoficialnyj perevod)* [European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or for Other Scientific Purposes of March 18, 1986 (unofficial translation)], Tekst: ehlektronnyj, Ehlektronnyj fond pravovyh i normativno-tekhnicheskikh dokumentov, URL: <https://docs.cntd.ru/document/901909691> (30.10.22).
2. Instrukciya po primeneniyu veterinarnogo preparata «Koronakeht» [Instructions for the use of the veterinary drug «Coronaket»], Tekst: ehlektronnyj, Koronakeht: sajtpreparata. URL: <https://fip-cat.ru/> (23.10.22).
3. Barsegyan L.S., Suharev O.I., Kulikov E.V., Infekcionnyj virusnyj peritonit koshek (obzor literatury) [Infectious viral peritonitis of cats (literature review)], *Aktualnye voprosy veterinarnoj biologii*, 2015, No. 1(25), pp. 16-23.
4. Kulikov E.V., Vatnikov Yu.A., Sahno N.V., Popova I.A., Gnezdilova L.A. et al. Patologoanatomicheskaya harakteristika virusnogo peritonita koshek [Pathoanatomic characteristics of viral peritonitis of cats], *Rossijskij zhurnal sel'skohozyajstvennyh i socialno-ehkonomicheskikh nauk*, 2017, No. 4(64), pp. 270-280.
5. Solomahina L.A., Smirnova O.O., Oftalmologicheskie proyavleniya virusnogo peritonita koshek [Ophthalmological manifestations of viral peritonitis of cats], *VetPharma*, 2017, No. 1, pp. 52-63.
6. Dickinson P.J., Bannasch M., Thomasy S.M., Murthy V.D., Vernau K.M., Liepnieks M., Montgomery E., Knickelbein K.E., Murphy B., Pedersen N.C., Antiviral treatment using the adenosine nucleoside analogue GS-441524 in cats with clinically diagnosed neurological feline infectious peritonitis, *J Vet Intern Med.*, 2020, No. 34(4), pp. 1587-1593.
7. *Feline Coronavirus & Feline Infectious Peritonitis*. ABCD Guideline with literature review, European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD); [updated by Séverine Tasker et al.], 2022, 82 p.
8. Pedersen N.C., An update on feline infectious peritonitis: virology and immunopathogenesis, *Vet J.*, 2014, No. 201(2), pp. 123-132.
9. Pedersen N.C., Perron M., Bannasch M., Montgomery E., Murakami E., Liepnieks M., Liu H., Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis, *J Feline Med Surg.*, 2019, No. 21(4), pp. 271-281.