

Для цитирования: Белоглазов, Д.В. Терапевтический потенциал и безопасность комбинации габапентина и сукцината тразодона (Тразапентин® таблетки) для контроля идиопатического цистита кошек: от острых эпизодов к долгосрочной профилактике // Д.В. Белоглазов, Е.А. Елизарова, С.В. Мукасеев, С.А. Пархоменко, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2025. — № 2 — С. 45–54. DOI 10.32416/2500-4379-2025-2-45-54
For citation: Beloglazov D.V., Yelizarova E.A., Mukaseev S.V., Parkhomenko S.A., Zeinalov O.A., Therapeutic potential and safety of the combination of gabapentin and succinate trazodone (Trazapentine® tablets) for the control of feline idiopathic cystitis: from acute episodes to long-term prevention, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal, 2025, No. 2, pp. 45–54. DOI 10.32416/2500-4379-2025-2-45-54

УДК 619: 616.62-002: 615
RAR
DOI 10.32416/2500-4379-2025-2-45-54

Терапевтический потенциал и безопасность комбинации габапентина и сукцината тразодона (Тразапентин® таблетки) для контроля идиопатического цистита кошек: от острых эпизодов к долгосрочной профилактике

Д.В. Белоглазов¹, кандидат биологических наук, ветеринарный врач;

Е.А. Елизарова², кандидат биологических наук, доцент кафедры анатомии, хирургии и внутренних незаразных заболеваний (elizarova-elena@inbox.ru);

С.В. Мукасеев¹, кандидат ветеринарных наук, ветеринарный врач;

С.А. Пархоменко¹, ветеринарный врач;

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

¹ООО «НВП «Астрафарм» (117246, г. Москва, Научный проезд д. 20 стр. 3).

²ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный агротехнологический университет имени Л.Я. Флорентьева» (НГТУ) (603107, г. Нижний Новгород, пр-т Гагарина д. 97).

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

Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую эффективность и безопасность единственного на рынке комбинированного препарата Тразапентин® (габапентин и сукцинат тразодона) для контроля идиопатического цистита кошек и профилактики его рецидивов. Анализ клинических данных показал, что его применение в течение 7 дней привело к значительному снижению выраженности симптомов. Улучшение общего состояния кошек сопровождалось снижением уровня боли, прекращением вокализации, отсутствием гематурии, нормализацией частоты и качества посещения лотка, удовлетворительным опорожнением мочевого пузыря, восстановлением аппетита и социальной активности, что свидетельствует о мультимодальном воздействии препарата на психонейроэндокринный статус животных, страдающих идиопатическим циститом.

Применение препарата Тразапентин® в течение 180 дней обеспечивало устойчивый положительный профилактический эффект. Число случаев идиопатического цистита в опытной группе снизилось в 7 раз по сравнению с группой плацебо, что подтверждает его способность предотвращать рецидивы заболевания. Более того, у кошек, получавших препарат, отмечалось сокращение средней продолжительности эпизода рецидива на 41%, что является значительным показателем улучшения качества жизни животных.

Ключевые слова: Тразапентин®, габапентин, сукцинат тразодона, тразодон, идиопатический цистит кошек

Therapeutic potential and safety of the combination of gabapentin and succinate trazodone (Trazapentine® tablets) for the control of feline idiopathic cystitis: from acute episodes to long-term prevention

D.V. Beloglazov¹, PhD in Biological Sciences, veterinarian;

E.A. Yelizarova², PhD in Biological Sciences, Associate Professor of the Department of anatomy, surgery and internal diseases (elizarova-elena@inbox.ru);

S.V. Mukaseev¹, PhD in Veterinary Science, veterinarian;

S.A. Parkhomenko¹, veterinarian;

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

¹ LLC «RDE «Astrapharm» (p. 3, 20, Nauchny proezd, Moscow, RF, 117246).

² FSBEI HE «Nizhny Novgorod State Agrotechnological University named after L.Ya. Florentiev» (NNSAU) (97, Gagarin Ave., Nizhny Novgorod, RF, 603107)

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

The results of the conducted study demonstrate the high efficacy and safety of the unique combined drug Trazapentine® (gabapentin and succinate trazodone) on the market for the control of feline idiopathic cystitis and prevention of its relapses. Analysis of clinical data showed that its use for 7 days led to a significant reduction in symptom severity.

Improvement in the general condition of cats was accompanied by a decrease in pain levels, cessation of vocalization, absence of hematuria, normalization of the frequency and quality of litter box visits, satisfactory bladder emptying, restoration of appetite and social activity. This indicates the multimodal effect of the drug on the psychoneuroendocrine status of animals suffering from idiopathic cystitis.

The use of Trazapentin® for 180 days provided a stable positive preventive effect. The number of feline idiopathic cystitis cases in the experimental group decreased by 7 times compared to group of placebo, confirming its ability to prevent idiopathic cystitis relapses. Moreover, cats receiving the drug showed a 41% reduction in the average duration of relapse episodes, which is a significant indicator of improved animal quality of life.

Keywords: Trazapentin®, gabapentin, succinate trazodone, trazodone, feline idiopathic cystitis.

Сокращения: АТФ — аденозинтрифосфорная кислота, БАД — биологически активная добавка, ГГН — гипоталамус-гипофиз-надпочечники, ДВ — действующее вещество, ЗНМП — заболевания нижних мочевыводящих путей, ИЦ/ИЦК — идиопатический цистит/идиопатический цистит кошек, ЛП — лекарственный препарат, МВС — мочевыделительная система, МП — мочевой пузырь, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, СНС — симпатическая нервная система, ЦНС — центральная нервная система.

Введение

Инцидентность ЗНМП у кошек составляет 1,5...8% [6, 40], при этом около двух третей случаев приходится на ИЦ, характеризующийся воспалением МП без очевидной этиологии [10, 17, 24, 27]. Диагноз ИЦК ставят после исключения других ЗНМП. Патология имеет хронический и рецидивирующий характер [16, 26, 35], характеризуется болью и значительным дискомфортом, и представляет серьезную проблему для владельцев и ветеринарных врачей [46].

Данный синдром сопровождается болезненным, затрудненным и учащенным мочеиспусканием, часто в не предназначенных для этого местах. Другими признаками ИЦ также могут быть чрезмерное вылизывание живота, что указывает на скрытую боль и такие неспецифические симптомы, как снижение социального взаимодействия и груминга, агрессия или апатия, избегание лотка, а также увеличение частоты и интенсивности попыток спрятаться [53]. Особого внимания заслуживает факт мочеиспускания вне лотка, что в совокупности с рецидивирующим характером заболевания часто становится причиной социально-поведенческих проблем и может привести к эвтаназии животного или его передаче в приют.

Интересно, что ИЦК и интерстициальный цистит человека имеют много общих клинических характеристик [20, 30, 31, 52], фактически термины «идиопатический цистит» и «интерстициальный цистит» часто используются взаимозаменяемо. По этой причине ИЦК часто считают моделью для синдрома боли в мочевом пузыре у пациентов-людей [31].

ИЦК может быть обструктивным или необструктивным. Доминирующий тип — необструктивный ИЦ, который может проявляться в трех формах: единичный острый, часто, самоограничивающийся эпизод (80...90%), разрешающийся в течение 2...7 дней (с лечением или без него), часто повторяющиеся эпизоды (2...15 %) и хроническая форма (2...15%) [34].

Потенциальные факторы риска ИЦК: генетически повышенная реакция нервной системы на различные внешние угрозы; раннее отлучение от матери; окружающая среда, не насыщенная стимулами; частая смена рациона; малоподвижный образ жизни; ожирение; тип наполнителя; невозможность реализации видового поведения; содержание нескольких кошек в доме [15, 27, 36]. Животные с ИЦ, по-видимому, более чувствительны, чем здоровые кошки, к разного рода стрессогенным факторам и более склонны к хроническим реакциям на стресс, которые могут быть связаны с дисфункцией гомеостатических регуляторных систем [23].

Точные причины заболевания не установлены; считается, что в его патофизиологии задействованы сложные взаимодействия между гомеостатическими, воспалительными и иммунными процессами, МП и факторами внешней среды [22, 23, 25, 29, 46, 53], которые способствуют развитию и хроническому течению ИЦК, что делает понимание нейроэндокринных механизмов его развития критически важным для разработки эффективных методов контроля.

Одним из наиболее значимых триггеров обострений ИЦК является стресс, который оказывает прямое влияние на регуляцию МП через СНС. Кошки с ИЦ часто демонстрируют признаки повышенной тревожности, страха, нарушения поведения и низкую способность адаптироваться к изменениям в окружающей среде, что связано с врожденными особенностями их стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем [15, 23, 36, 40, 46, 52].

Причина, по которой у кошек с ИЦ преобладают нарушения мочеиспускания, вероятно, заключается в том, что нервный центр в Варолиевом мосту (ядро Баррингтона), регулирующий сократительную активность детрузора, анатомически расположен рядом с нейронными путями, отвечающими за страх, это подвергает МП повышенному риску стимуляции во время стрессовых реакций [45] и приводит к нарушению центральной регуляции

сократительной функции МП автономными нейронами [9, 51]. Поэтому переезды, появление новых животных/людей, изменения в режиме дня или другие стрессоры часто предшествуют обострениям заболевания.

У кошек с ИЦ, подверженных хроническому стрессу, в голубом пятне — норадренергическом ядре ствола мозга повышена активность тирозин-гидроксилазы, основного фермента, регулирующего синтез катехоламинов в ЦНС. Длительное и прерывистое воздействие стрессоров приводит к сложным изменениям в мозге, стимуляции голубого пятна, повышенной активации СНС и выбросу норадреналина, снижению действия ингибирующих путей, которые поддерживают баланс реакции на стресс у здоровых особей [23].

Высокая концентрация норадреналина в плазме может способствовать нарушению уроэпителиального барьера, делая болевые сенсоры, расположенные в подслизистом слое МП, более уязвимыми для агрессивных компонентов концентрированной мочи, активируя локальные нейрогенные воспалительные реакции, что приводит к боли и частому мочеиспусканию. Кроме этого, в МП увеличивается экспрессия различных сигнальных молекул (вещество Р — нейропептид из семейства тахикининов), простагландины, ацетилхолин, оксид азота, АТФ), активирующих афферентные нейроны и индуцирующих воспаление и боль [7, 22, 23].

У восприимчивых кошек, страдающих от хронического стресса, было зафиксировано нарушение связи активности СНС с осью ГГН, характеризующееся повышенным выбросом норадреналина и сниженной из-за дисфункции последней секрецией кортизола [41, 52, 54], что приводит к повышенной сенсорной стимуляции МП и изменению защитных свойств и проницаемости уротелия [53].

Иммунная система также играет определенную роль в развитии ИЦК. Хотя данная патология не связана с бактериальной инфекцией, воспалительный процесс сопровождается инфильтрацией тканей стенки МП тучными клетками, макрофагами и лимфоцитами [22, 23, 46]. Тучные клетки выделяют гистамин, простагландины и другие провоспалительные молекулы, которые способствуют увеличению сосудистой проницаемости и активации болевых рецепторов. Поэтому гиперреактивность иммунной системы на стрессовые средовые факторы может способствовать хроническому течению ИЦ и развитию рецидивов.

Основные цели контроля ИЦ — улучшение качества жизни кошек путем снижения тяжести клинических признаков и предотвращение рецидивов [37], что реализуется посредством комплексного и индивидуального подхода, включающего в себя медикаментозную терапию, мультимодальную модификацию окружающей среды, коррекцию рациона и режима гидратации, управление стрессом [11, 12, 21, 46].

Фармакологическая поддержка при ИЦК заключается в применении таких обезболивающих препаратов, как габапентин, робенакоксиб, мелоксикам, метамизол, спазмолитиков (теразозин, тамсулозин, тизанидин), анксиолитиков (тразодон, флуоксетин, амитриптилин, алпразолам).

В контексте применения габапентина при ИЦК важно отметить, что на данный момент отсутствуют убедительные научные данные, подтверждающие наличие у него самостоятельного противотревожного эффекта. Более того, до настоящего времени не выявлены специфические механизмы действия препарата, способные непосредственно влиять на тревожные состояния у животных.

Применение НПВП кошкам при ИЦ не всегда оправдано из-за специфического характера боли; следует проявлять осторожность при их назначении из-за возможного негативного влияния на почки [43].

В литературе есть данные об использовании флуоксетина и амитриптилина для профилактики эпизодов обострений этого состояния, однако их назначение и применение сопряжены с рядом сложностей, связанных с особым статусом отмеченных препаратов, особенностями их фармакологического действия и нежелательными реакциями [23]. В этой связи особый интерес для клиницистов в отношении контроля ИЦК представляет возможность комбинированного использования таких популярных и хорошо зарекомендовавших себя на практике препаратов, как габапентин [28, 47] и сукцинат тразодона [1-5], которые могут значительно снизить выраженность симптомов и уменьшить частоту рецидивов.

Габапентин — производное гамма-аминомасляной кислоты, широко применяется в медицине и ветеринарии при хронической и нейропатической боли [14, 32, 55]. Механизмом его действия считается прямое ингибирование потенциал зависимых кальциевых каналов путем связывания с субъединицей альфа-2-дельта-1 в нейронах головного и задних рогов спинного мозга с последующим снижением пресинаптического высвобождения глутамата, норадреналина и вещества Р, которые участвуют в передаче болевых сигналов и возбуждении [14]. Габапентин, вероятно, снижает гиперчувствительность МП, связанную с активацией афферентных сенсорных нейронов, повышенным высвобождением катехоламинов и нейромедиаторов боли, уменьшая дискомфорт при мочеиспускании и поллакиурию.

В США габапентин является наиболее часто применяемым ветеринарными специалистами препаратом для контроля болевого синдрома при ИЦК несмотря на то, что он не имеет официального одобрения для использования у домашних животных. Сильная боль — главенствующий симптом при ИЦК и облегчение страданий кошек остается приоритетной задачей [28].

Важно отметить, что, хотя доказательная база по эффективности габапентина при ИЦК отсутствует, его широкое применение обусловлено многолетним положительным опытом использования в ветеринарной практике. Доза габапентина для кошек варьируется в диапазоне — от 10 до 20 мг/кг, в зависимости от течения ИЦК, возраста, состояния животного, наличия сопутствующих патологий и индивидуальной вариабельности в ответе на данный препарат.

Сукцинат тразодона — производное триазолопиридина, антидепрессант с мультимодальной, многофункциональной и дозозависимой фармакологической активностью; он в первую очередь блокирует постсинаптические серотониновые (5-HT) рецепторы 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} и ингибирует пресинаптический транспортер обратного захвата 5-HT [44]. В ветеринарной практике его широко используют для коррекции поведения и снижения тревожности у кошек и собак [1, 3, 4, 13, 47]. Как отмечено ранее, кошки с ИЦ имеют повышенную чувствительность к стрессу, связанную с гиперреактивностью СНС. Стресс является основным триггером обострений ИЦК, поскольку приводит к выбросу катехоламинов, увеличению проницаемости уротелия и активации воспалительных медиаторов [10]. Сукцинат тразодона, повышая уровень серотонина, помогает регулировать настроение и снижает интенсивность тревожности у кошек, уменьшая влияние стресс-факторов на органы-мишени. Помимо анксиолитического и антидепрессивного действия, сукцинат тразодона в исследованиях на лабораторных моделях при нейропатической боли показал определенную анальгетическую активность через влияние на серотониновые и опиоидные пути [38, 39, 42, 48, 49], а также опосредованно (через улучшение сна и настроения) может уменьшить восприятие боли. Очевидно, что его анальгетическая активность значительно менее выражена по сравнению с НПВП, специально предназначенными для снятия острой боли.

Таким образом, комбинированное применение габапентина и сукцината тразодона у кошек с ИЦ представляется перспективным направлением контроля этого синдрома, поскольку они, влияя на нейроэндокринную регуляцию МП, снижают боль, повышенную активность СНС и тревожность. Важное преимущество такого подхода — улучшение качества жизни кошек за счет снижения частоты эпизодов болезни и модуляции реакции организма на стресс, связанный в том числе и с посещением ветеринарной клиники.

С учетом актуальности проблематики ИЦ для ветеринарных врачей и владельцев животных, а также важности неотложной помощи кошкам при воздействии стресс-факторов окружающей среды, специалистами НПК «СКиФФ» (Москва)

разработан единственный на сегодняшний день препарат, содержащий комбинацию габапентина и сукцината тразодона — **Тразапентин®** таблетки, предназначенный для контроля острых эпизодов и снижения частоты рецидивов ИЦК. Препарат в составе комплексной терапии может применяться при суставной патологии, панкреатите с болевым синдромом, онкологических заболеваниях, хронической почечной недостаточности 1-й, 2-й стадии и в послеоперационный период.

Выпускается **Тразапентин®** в двух дозировках: таблетки для кошек до 4 кг (36 мг габапентина и 12 мг сукцината тразодона) и таблетки для кошек от 4 кг (54 мг габапентина и 18 мг сукцината тразодона). Наличие пленочной оболочки с вкусовой добавкой повышает добровольную поедаемость и минимизирует стресс от перорального введения препарата кошкам.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность нового ЛП **Тразапентин®** таблетки для контроля острых эпизодов и снижения частоты рецидивов ИЦК.

Материалы и методы

Исследование проведено в 2023–2024 гг. на базе ветеринарной клиники «БиоВет» (Москва); в него включили кошек домашнего содержания без ограничения по породе и полу массой 3...6 кг, в возрасте старше 3 лет с установленным диагнозом ИЦК, подтвержденным не менее чем тремя зарегистрированными эпизодами заболевания за последний год, при длительности каждого эпизода не менее 7 дней. Включение в исследование происходило не позднее первого дня после появления клинических признаков ИЦ, таких как дизурия, странгурия, гематурия, поллакиурия и периурия.

Критериями не включения животных в исследование были: непереносимость действующих и вспомогательных компонентов препарата **Тразапентин®**, применение психотропных лекарственных средств и БАД для коррекции поведения в предыдущий месяц, хронические заболевания печени и почек, патологии опорно-двигательного аппарата, онкологические заболевания; эпилепсия.

Диагноз ИЦ ставили на основании совокупности данных анамнеза, осмотра, результатов общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи, ультразвукового исследования МВС и отрицательного бактериологического посева мочи. При включении в исследования оценка исходной симптоматики проводилась одним и тем же спе-

циалистом по опроснику CHEW (Cat Health and Wellbeing), учитывающему целевые показатели здоровья и благополучие кошки [18].

Исследование включало в себя два этапа.

1. Контроль острого эпизода ИЦК в течение 7 дней после начала введения препарата/платцебо.

2. Профилактика рецидивов ИЦ у кошек после завершения 1-го этапа включала введение препарата/платцебо в течение следующих 180 дней и наблюдение владельцев за животными с фиксацией данных согласно опроснику CHEW.

Кошки, по мере включения в исследование, в случайном порядке были распределены на опытную группу (**Тразапентин**[®] таблетки) и контрольную группу (платцебо) по 20 особей в каждой.

В исследовании использовали следующие модификации препарата: **Тразапентин**[®] таблетки для кошек до 4 кг, массой 105 мг, содержащие 36 мг габапентина и 12 мг сукцината тразодона («Образец №1») и **Тразапентин**[®] таблетки для кошек от 4 кг, массой 158 мг, содержащие 54 мг габапентина и 18 мг сукцината тразодона («Образец №2»), флаконы с исследуемым препаратом были промаркированы с указанием номера образца, срока годности и производителя.

Платцебо по внешнему виду не отличалось от двух образцов исследуемого препарата и было аналогично расфасовано. Флаконы с платцебо были промаркированы «Образец №3» и «Образец №4», указан срок годности и производитель. Курирующие животных ветеринарные врачи для передачи владельцам получали обезличенные пронумерованные флаконы с препаратом или платцебо.

Кошкам опытных и контрольных групп исследуемый препарат/платцебо применяли с небольшим количеством корма два раза в день в одно и то же время в дозах, указанных в табл. 1. Владельцы не знали получает их животное препарат или платцебо. Во время рецидива заболевания, другие лекарственные средства, кроме исследуемого препарата/платцебо не применялись.

1. Разовые дозы Тразапентин[®] и платцебо кошкам Single doses of the Trazapentine[®] and placebo to cats

Масса кошки, кг	Для кошек до 4 кг, таблетка массой 105 мг	Для кошек от 4 кг, таблетка массой 158 мг
2	½	-
3...4	1	-
5...6	-	1
7...8	-	1½

Оценка эффективности и безопасности. На первом этапе учитывали динамику снижения выраженности клинических признаков, которые оценивали согласно опроснику CHEW. На втором этапе учитывали число рецидивов заболевания и их длительность за каждый из прошедших месяцев в течение 180 дней исследования.

Критериями оценки безопасности были отсутствие нежелательных реакций в период применения исследуемого препарата, результаты общего и биохимического анализа крови до и после его применения в течение 7 и 180 дней.

Показатели эффективности оценивали с помощью непараметрических методик (Манна-Уитни, Вилкоксона, Пирсона). Статистическая значимость различий оценивалась на уровне $p \leq 0,05$. Для вычислений значимости различий между сравниваемыми показателями использовали статистический пакет Sigma Plot 12.0.

Результаты и обсуждение

Результаты исходной оценки признаков ИЦК до начала применения исследуемого препарата и платцебо не выявили статистически значимых различий по показателям между группами (табл. 2).

Результаты общего анализа мочи, общеклинического и биохимического анализа крови до начала

2. Средняя оценка выраженности признаков ИЦК до применения Тразапентин[®] и платцебо, балл Average severity score of FIC symptoms before administration of Trazapentine[®] and placebo, points

Признаки ИЦК	Тразапентин [®] n=20	Платцебо n=20	p
1. Общее состояние ухудшилось, кошка вялая	3,95±0,89	4,05±0,83	0,714
2. У кошки снижен или отсутствует аппетит	4,25±0,85	4,4±0,75	0,559
3. У кошки наблюдается мочеиспускание в неположенном месте	4,6±0,5	4,65±0,49	0,752
4. Кошка вылизывает живот и паховую область	4,45±0,51	4,4±0,5	0,757
5. При мочеиспускании кошка принимает непривычную позу	4,25±0,64	3,9±0,79	0,131
6. Кошка часто посещает лоток, при этом мочи выделяется мало	4,4±0,5	4,45±0,51	0,757
7. У кошки вокализация при мочеиспускании	4±1,08	3,9±0,79	0,739
8. Наблюдается кровь в моче	3,9±1,02	4,05±0,94	0,632

эксперимента не выявили статистически значимых различий по показателям между группами.

Результаты оценки выраженности признаков ИЦК до лечения и в течение 7 дней применения исследуемого препарата и плацебо отражены в табл. 3.

Согласно результатам (см. табл. 3, рис.), статистически значимое снижение выраженности признаков ИЦ у кошек наблюдали на 2-й день применения ЛП Тразапентин®. Оценка выраженности симптомов заболевания в последующие дни лечения показала клинически и статистически значимые изменения показателей, характеризующиеся

улучшением общего состояния кошек, аппетита, нормализацией мочеиспускания и посещения лотка, сокращением, а позднее и прекращением вылизывания живота и паховой области, прекращением избыточной вокализации и отсутствием гематурии.

В группе плацебо зарегистрировано значимо более тяжелое течение ИЦ в сравнении с клинической картиной в группе ЛП Тразапентин®.

Результаты общего анализа мочи в группе исследуемого препарата продемонстрировали положительную динамику целевых показателей (табл. 4).

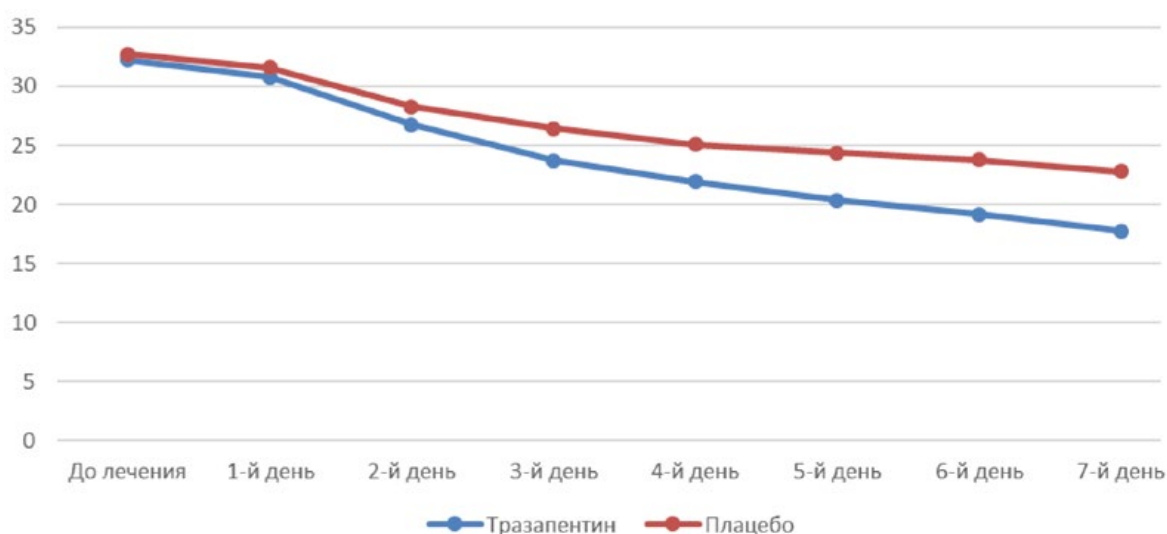


Рис. Оценка динамики выраженности признаков ИЦК
Assessment of the dynamics of FIC signs severity

3. Усредненные результаты суммарной оценки динамики выраженности признаков ИЦК в период применения Тразапентин® и плацебо, балл

Average results of the total assessment of the dynamics of the severity of signs of FIC during the period of use of Trazapentin® and placebo, points

Группа	До лечения	Динамика выраженности симптомов, балл, на разных сроках лечения, день						
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й
Тразапентин®	32,25±2,57	30,8±3,3	26,75±2,79	23,7±2,79	21,9±3,11	20,35±3,44	19,15±4,55	17,75±5,12
Плацебо	32,75±1,65	31,6±1,57	28,3±1,87	26,45±2,67	25,1±3,26	24,35±3,69	23,75±4,45	22,8±6,1
p	0,469	0,334	0,046	0,003	0,003	0,001	0,003	0,007

4. Результаты общего анализа мочи у кошек с ИЦ после 7 дней применения ЛП Тразапентин® и плацебо

Results of a general urinalysis in cats with IC after 7 days of administration of the drug Trazapentin® and placebo

Показатель	pH	Белок, г/л	Относительная плотность, г/см³	Эритроциты	Лейкоциты
Норма	5,0...7,0	0,0...0,30	1,015...1,05	0 / единичные	0 / 3
Тразапентин n=20	6,88±0,28	0,04±0,07	1,02±0,01	1,9±2,05	1,75±1,94
Плацебо n=20	6,9±0,21	0,08±0,06	1,02±0,01	12,25±9,52	5±5,85
p	0,746	0,059	0,902	0,001	0,007

5. Количество и продолжительность рецидивов ИЦК в течение 180 дней применения Тразапентин® и плацебо

Number and duration of FIC relapses during 180 days of treatment with Trazapentin® and placebo

Время после начала исследования, мес	Эпизоды рецидивов		Средняя продолжительность рецидива, дни	
	Тразапентин®	Плацебо	Тразапентин®	Плацебо
1	0	0	0	0
2	0	1	0	8
3	1	3	6	9,3
4	0	4	0	10,3
5	1	4	7	10,0
6	0	3	0	15,7
Всего за 180 дней	2	15	6,5	11

Результаты оценки сравнения количества рецидивов и их продолжительности в течение 180 дней применения ЛП **Тразапентин®** и плацебо отражены в табл. 5.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали значительное улучшение клинического состояния кошек с острым эпизодом ИЦ при использовании ЛП **Тразапентин®**. Отмечено снижение выраженности симптомов у животных в течение 7 дней. При применении в течение 180 дней препарат не только способствовал снижению частоты рецидивов в 7 раз по сравнению с контрольной группой, но и уменьшал продолжительность каждого эпизода на 41 %. Такой эффект может быть связан с длительным подавлением ДВ препарата гиперактивности болевых и стресс-ассоциированных путей, которое приводит к стабилизации нейроэндокринного баланса, что снижает вероятность повторных обострений и их длительность.

Следует отметить, что традиционные подходы к фармакологическому контролю острых эпизодов ИЦК, включающие габапентин, НПВП и спазмолитики, не всегда дают устойчивый результат, т.к. эти препараты в меньшей степени воздействуют на нейрогенные механизмы заболевания, а профилактическое применение флуоксетина и amitriptiline имеет существенные ограничения. В отличие от отмеченных выше средств, комбинированное применение габапентина и сукцината тразодона в составе препарата **Тразапентин®** направлено на коррекцию индуцированной стрессом избыточной активацией СНС, снижение боли и нейрогенного воспаления МП, что позволяет разорвать порочный круг, поддерживающий хроническое течение заболевания и способствующий его рецидивам, в котором боль и дискомфорт усиливают у кошки стресс и тревожность, что повторно стимулирует СНС. В этом контексте используемая нами мультимодальная нейротропная коррекция представляется

более физиологичной и патогенетически обоснованной.

Понимание механизма действия габапентина и сукцината тразодона в контексте патогенеза рассматриваемого синдрома является крайне важным для объяснения полученных результатов. ИЦК представляет собой сложное мультифакторное состояние, в развитии которого задействованы нейрогенные, эндокринные, иммунные и воспалительные механизмы. Одна из его ключевых особенностей — значимая роль хронического стресса, который у кошек с генетической предрасположенностью к аномалиям структуры МП или дисфункции стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем приводит к избыточной активации СНС, нарушению регуляции оси ГГН и развитию клинических симптомов [10, 20, 23, 25, 45, 50]. Габапентин и сукцинат тразодона в данном контексте обладают взаимодополняющим действием, влияя на ключевые патофизиологические аспекты ИЦ, что позволяет эффективно снижать нейропатическую боль и воспаление, модулировать стресс-реакцию, значимо улучшая качество жизни кошек.

Боль при ИЦК развивается из-за повышенной чувствительности сенсорных нейронов МП, вызванной воспалением, и является нейропатической. Сенситизация и нейропатические изменения в цепях спинного мозга, ответственных за чувствительность МП, неоднократно рассматривались как факторы, играющие роль в хронической боли, связанной с циститом [8, 20]. Роль нейрогенного воспаления в патогенезе ИЦК подтверждается исследованиями, демонстрирующими повышенную активность СНС и усиленное высвобождение вещества Р в клетках переходного эпителия МП, что усиливает проницаемость сосудов, активирует тучные клетки и способствует высвобождению провоспалительных цитокинов [23]. Несмотря на то, что габапентин не является классическим

противовоспалительным агентом, благодаря модуляции передачи ноцицептивных сигналов, он снижает сенсорную гиперреактивность МП, уменьшая выраженность поллакиурии и дискомфорт при мочеиспускании, что снижает стресс, связанный с болью.

Сукцинат тразодона также может оказывать определенное обезболивающее действие при нейропатической боли, характерной для ИЦК, через серотониновые и μ -опиоидные механизмы [33, 39, 42, 48, 49] и опосредованно, в основном за счет противотревожного действия, уменьшать спазм детрузора, что, вероятно, вносит определенный вклад в снижение боли, дискомфорта и частоты мочеиспусканий. Реализация антиноцицептивного действия габапентина и сукцината тразодона посредством различных механизмов при их одновременном введении выявило на лабораторных моделях их синергическое взаимодействие [19]. Поэтому их совместное применение в составе препарата **Тразапентин®**, вероятно, позволяет воздействовать как на периферические, так и на центральные механизмы нейропатической боли.

Сукцинат тразодона крайне важен для модуляции реакции на стресс, поскольку он является одним из главных триггеров данного состояния [11, 23, 35, 50]. Для кошек с ИЦ характерны повышенная тревожность и стресс-ассоциированные изменения поведения. Сукцинат тразодона, оказывая анксиолитическое и антидепрессивное действие [13, 44], при длительном применении модулирует избыточную активацию СНС и дисфункцию оси ГГН, сопровождающиеся снижением кортизола и повышением норадреналина, способствуя снижению возбудимости лимбической системы [44], что, по-видимому, вносит существенный вклад в предотвращение повторных эпизодов, что и было показано в нашем исследовании. Это согласуется с данными о том, что кошки, находящиеся в стабильном эмоциональном состоянии, реже демонстрируют признаки ИЦК и имеют более благоприятный прогноз.

Габапентин, в свою очередь, модулирует нейрональную гипервозбудимость за счёт блокады $\alpha 2\delta 1$ -субъединицы кальциевых каналов, снижая стресс-индуцированную нейропатическую боль. Синергия молекул, входящих в состав препарата, вероятно, позволяет нормализовать нарушенные ответные реакции гомеостатических систем на стресс, что снижает боль и воспаление в МП, а также частоту рецидивов ИЦК.

Кошки с ИЦ демонстрируют измененное поведение: мочатся в неподходящих местах, избегают лотка, вылизывают живот и паховую область, становятся агрессивными или, наоборот, апатичными. Снижение интенсивности боли и тревожности, антидепрессивное действие, обусловленное длительным применением препарата, улучшает их

социальное поведение, снижает агрессию и делает менее склонными к индуцированным стрессом поведенческим расстройствам, что в совокупности положительно сказывается на их здоровье, качестве жизни и благополучии.

Данные нашего исследования также подтверждают безопасность исследуемой комбинации габапентина и сукцината тразодона. Гематологические показатели животных оставались в пределах физиологической нормы, как после краткосрочного, так и длительного (180 дней) применения препарата, а прекращение его введения животным не сопровождалось синдромом отмены или нежелательными реакциями, что дополнительно свидетельствует о безопасности его профилактического применения и отсутствии потребности в постепенном снижении дозы перед завершением курса. Отмеченные выше преимущества делают **Тразапентин®** перспективным средством длительного контроля ИЦ.

Таким образом, включение препарата **Тразапентин®** в схему контроля острых эпизодов и его профилактическое применение для снижения частоты рецидивов ИЦ может стать частью комплексного подхода, который существенно повысит качество жизни кошек с хронической формой этого состояния и облегчит ветеринарным врачам ведение таких пациентов, а владельцам взаимодействие со своими питомцами.

Заключение

Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую эффективность и безопасность единственного на рынке комбинированного препарата **Тразапентин®** (габапентин и сукцинат тразодона) для контроля ИЦК и профилактики его рецидивов. Анализ клинических данных показал, что его применение в течение 7 дней привело к значительному снижению выраженности симптомов. Улучшение общего состояния кошек сопровождалось снижением уровня боли, прекращением вокализации, отсутствием гематурии, нормализацией частоты и качества посещения лотка, удовлетворительным опорожнением МП, восстановлением аппетита и социальной активности, что свидетельствует о мультимодальном воздействии препарата на психонейроэндокринный статус животных, страдающих ИЦ.

Преимущество комбинации габапентина и сукцината тразодона заключается в ее синергическом эффекте. Габапентин, подавляя выделение возбуждающих нейромедиаторов, снижает болевые ощущения, вызванные нейропатическими изменениями в МП и ЦНС, тогда как сукцинат тразодона модулирует серотонинергическую передачу и влияет на поведенческий компонент ИЦ,

снижая интенсивность тревожности и в некоторой степени, боль. Это позволяет воздействовать сразу на несколько ключевых патогенетических механизмов данного синдрома, обеспечивая не только быстрое облегчение симптомов, но и значительное снижение частоты и длительности рецидивов при длительном применении препарата.

Применение ЛП **Тразапентин®** в течение 180 дней обеспечивало устойчивый положительный профилактический эффект. Число случаев ИЦ в опытной группе снизилось в 7 раз по сравнению с плацебо, что подтверждает его способность предотвращать рецидивы ИЦ. Более того, у кошек, получавших препарат, отмечалось сокращение средней продолжительности эпизода рецидива на 41%, что является значительным показателем улучшения качества жизни животных.

Анализ безопасности препарата не выявил каких-либо отрицательных воздействий на организм кошек. Морфологические и биохимические показатели крови оставались в пределах физиологической нормы как до, так и после кратко- (7 дней) и долгосрочного (180 дней) его применения. Динамика этих показателей между группами не продемонстрировала значимых различий, что указывало на отсутствие системного негативного влияния препарата. После прекращения его применения у кошек не было отмечено развития синдрома отмены или каких-либо нежелательных реакций. Эти данные подтверждают хорошую переносимость и высокую безопасность препарата.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод, что **Тразапентин®** является эффективным и безопасным лекарственным средством для контроля ИЦК. Он способствует как купированию острых эпизодов, так и снижает частоту и продолжительность рецидивов при длительном применении. Его использование значительно повышает качество жизни кошек, страдающих от данного состояния, облегчает ветеринарным врачам ведение таких пациентов, а владельцам уход за ними.

С учетом высокой эффективности и благоприятного профиля безопасности **Тразапентин®** может быть рекомендован для применения в ветеринарной практике. Дальнейшие исследования будут направлены на изучение потенциала препарата для комбинированной терапии с другими средствами и методами, направленными на контроль ИЦК.

Конфликт интересов

Производителем препарата **Тразапентин®** и спонсором данного исследования является ООО «НПК «СКИФФ». Решение о публикации результатов научной работы принадлежит разработчику ООО «НПК «СКИФФ».

Библиография

1. Белоглазов, Д.В. Оценка эффективности нового препарата Экспресс Успокоин® таблетки при ситуационной коррекции поведенческих проблем у кошек / Д.В. Белоглазов, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2023. — № 2. — С. 14-22. — DOI 10.32416/2500-4379-2023-2-14-22.
2. Белоглазов, Д.В. Переносимость нового лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки кошками в условиях хронического опыта / Д.В. Белоглазов, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2025. — № 1 — С. 36-40. DOI 10.32416/2500-4379-2025-1-36-40.
3. Белоглазов, Д.В. Тразодона сукцинат — новые возможности фармакологической коррекции ситуационных поведенческих отклонений у собак и кошек / Д.В. Белоглазов, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2021. — № 4. — С. 5-13. — DOI 10.32416/2500-4379-2021-4-5-13.
4. Елизарова, Е.А. Оценка эффективности нового лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки для коррекции возрастных когнитивных нарушений у кошек / Е.А. Елизарова, Д.В. Белоглазов, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2024. — № 3. — С. 27-33. — DOI 10.32416/2500-4379-2024-3-27-33.
5. Оробец, В.А. Токсикологическая характеристика нового препарата для ситуационной коррекции поведенческих отклонений у кошек и собак Экспресс Успокоин® таблетки / В.А. Оробец, Д.В. Белоглазов, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2023. — № 1. — С. 10-18.
6. Astuty, A.T.J.E. Detection of feline idiopathic cystitis as the cause of feline lower urinary tract disease in Sleman Regency, Indonesia / A.T.J.E. Astuty, I. Tjahajati, W.S. Nugroho // Vet World. — 2020. — No. 13(6). — pp. 1108-1112. doi:10.14202/vetworld.2020.1108-1112.
7. Birder, L.A. Urothelial signaling / L.A. Birder, K.E. Andersson // Physiol Rev. — 2013. — No. 93(2). — pp. 653-680. doi:10.1152/physrev.00030.2012.
8. Birder, L.A. Pathophysiology of interstitial cystitis / Int J Urol. — 2019. — No. 26 Suppl 1. — pp. 12-15. doi:10.1111/iju.13985.
9. Buffington, C.A. Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions / C.A. Buffington // J Urol. — 2004. No. 172 (4Pt1). — pp. 1242-1248. doi:10.1097/01.ju.0000137953.49304.6c.
10. Buffington, C.A. Idiopathic cystitis in domestic cats--beyond the lower urinary tract / C.A. Buffington // J Vet Intern Med. — 2011. — No. 25(4). — pp. 784-796. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.0732.x.
11. Buffington, C.A. Management of non-obstructive idiopathic/interstitial cystitis in cats / C.A. Buffington, D.J. Chew. In: Elliott J, Grauer GF. (eds). BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology. 2nd ed. Quedgeley: British Small Animal Veterinary Association, 2007. — pp 264-281.
12. Buffington, C.A. Clinical evaluation of multimodal environmental modification (MEMO) in the management of cats with idiopathic cystitis / C.A. Buffington, J.L. Westropp., D.J. Chew, R.R. Bolus // J Feline Med Surg. — 2006. — No. 8(4). — pp. 261-268. doi:10.1016/j.jfms.2006.02.002.
13. Chea, B. Trazodone: a review of its pharmacological properties and its off-label use in dogs and cats / B. Chea, M. Giorgi // Am J Anim Vet Sci. — 2017. — No. 12. — pp. 188-194.
14. Chincholkar, M. Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models: a narrative review / M. Chincholkar // Br J Anaesth. — 2018. — No. 120(6). — pp. 1315-1334. doi:10.1016/j.bja.2018.02.066.
15. Defauw, P.A. Risk factors and clinical presentation of cats with feline idiopathic cystitis / P.A. Defauw, I. Van de Maele, L. Duchateau, I.E. Polis, J.H. Saunders, S. Daminet // J Feline Med Surg. — 2011. — No. 13(12). — pp. 967-975. doi:10.1016/j.jfms.2011.08.001.
16. Eggertsdóttir, A.V. Retrospective interview-based long-term follow-up study of cats diagnosed with idiopathic cystitis in 2003–2009 / A.V. Eggertsdóttir, P.A. Defauw, S. Blankvandsbråten, P. Gretaarsen, A.E. Olofsson, H.S. Lund // J Feline Med Surg. — 2021. — No. 23(10). — pp. 945-951. doi:10.1177/1098612X21990302.
17. Forrester, S.D. Feline idiopathic cystitis / S.D. Forrester, T.L. Towell // Vet Clin North Am Small Anim Pract. — 2015. — No. 45(4). — pp. 783-806. doi:10.1016/j.cvsm.2015.02.007.
18. Freeman, L.M. Development and initial validation of the Cat Health and Wellbeing (CHEW) Questionnaire: a generic health-related quality of life instrument for cats / L.M. Freeman, C. Rodenberg, A. Narayanan, J. Olding, M.A. Gooding, P.E. Koochaki // J Feline Med Surg. — 2016. — No. 18(9). — pp. 689-701. doi:10.1177/1098612X16657386.

19. Garrone, B. Synergistic interaction between trazodone and gabapentin in rodent models of neuropathic pain / B. Garrone, A. di Matteo, A. Amato, et al. // *PLoS One*. — 2021. — No. 16(1). — e0244649. Published 2021 Jan 4. doi:10.1371/journal.pone.0244649.
20. Grundy, L. Mechanisms Underlying Overactive Bladder and Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome / L. Grundy, A. Caldwell, S.M. Brierley // *Front Neurosci*. — 2018. — No. 12. — pp. 931. Published 2018 Dec 12. doi:10.3389/fnins.2018.00931.
21. Gugliandolo, E. Uroprotective and pain-relieving effect of dietary supplementation with micronized palmitoyl-glucosamine and hesperidin in a chronic model of cyclophosphamide-induced cystitis / E. Gugliandolo, G.A. Franco, Y. Marino, et al. // *Front Vet Sci*. — 2024. — No. 10. — pp. 1327102. doi:10.3389/fvets.2023.1327102.
22. Hatala, P. Molecular effects of intermittent stress on primary feline uroepithelial cell culture as an in vitro model of feline idiopathic cystitis / P. Hatala, C. Sebök, M. Mackei, et al. // *Front Vet Sci*. — 2023. — No. 10. — pp. 1258375. doi:10.3389/fvets.2023.1258375.
23. He, C. Prevalence, Risk Factors, Pathophysiology, Potential Biomarkers and Management of Feline Idiopathic Cystitis: An Update Review / C. He, K. Fan, Z. Hao, N. Tang, G. Li, S. Wang // *Front Vet Sci*. — 2022. — No. 9. — pp. 900847. doi:10.3389/fvets.2022.900847.
24. Jackson, K.A. Incidence of feline idiopathic cystitis and urethral obstruction during COVID-19 human movement restrictions in Queensland, Australia / K.A. Jackson, K.E. Collins, T.Y. Kim, R.E. Donaldson // *J Feline Med Surg*. — 2023. — No. 25(12). — pp. 1098612X231214931. doi:10.1177/1098612X231214931.
25. Jones, E. Feline Idiopathic Cystitis: Pathogenesis, Histopathology and Comparative Potential / E. Jones, C. Palmieri, M. Thompson, K. Jackson, R. Allavena // *J Comp Pathol*. — 2021. — No. 185. — pp. 18-29. doi:10.1016/j.jcpa.2021.03.006.
26. Kaul, E. Recurrence rate and long-term course of cats with feline lower urinary tract disease / E. Kaul, K. Hartmann, S. Reese, R. Dorsch // *J Feline Med Surg*. — 2020. — No. 22(6). — pp. 544-556. doi:10.1177/1098612X19862887.
27. Kim, Y. Epidemiological study of feline idiopathic cystitis in Seoul, South Korea / Y. Kim, H. Kim, D. Pfeiffer, D. Brodbelt // *J Feline Med Surg*. — 2018. — No. 20(10). — pp. 913-921. doi:10.1177/1098612X17734067.
28. Krause, L.R. Survey of veterinarians in the USA to evaluate trends in the treatment approach for non-obstructive feline idiopathic cystitis / L.R. Krause, E. Li, M.L. Lilly, J. Byron, E. Cooper, J. Quimby // *J Feline Med Surg*. — 2024. — No. 26(8). — pp. 1098612X241260716. doi:10.1177/1098612X241260716.
29. Kruger, J.M. Changing paradigms of feline idiopathic cystitis / J.M. Kruger, C.A. Osborne, J.P. Lulich // *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. — 2009. — No. 39(1). — pp. 15-40. doi:10.1016/j.cvs.2008.09.008.
30. Kullmann, F.A. Inflammation and Tissue Remodeling in the Bladder and Urethra in Feline Interstitial Cystitis [published correction appears in *Front Syst Neurosci*. 2018 Nov 08;12:58. doi: 10.3389/fnsys.2018.00058.] / F.A. Kullmann, B.M. McDonnell, A.S. Wolf-Johnston, et al. // *Front Syst Neurosci*. — 2018. — No. 12. — pp. 13. Published 2018 Apr 13. doi:10.3389/fnsys.2018.00013.
31. Lavelle, J.P. Urothelial pathophysiological changes in feline interstitial cystitis: a human model / J.P. Lavelle, S.A. Meyers, W.G. Ruiz, C.A. Buffington, M.L. Zeidel, G. Apodaca // *Am J Physiol Renal Physiol*. — 2000. — No. 278(4). — F540-F553. doi:10.1152/ajprenal.2000.278.4.F540.
32. Lipone, P. Efficacy and Safety of Low Doses of Trazodone in Patients Affected by Painful Diabetic Neuropathy and Treated with Gabapentin: A Randomized Controlled Pilot Study / P. Lipone, E. Ehler, M. Nastaj, et al. // *CNS Drugs*. — 2020. — No. 34(11). — pp. 1177-1189. doi:10.1007/s40263-020-00760-2.
33. Liu, V.W.C. Antidepressants for the Treatment of Neuropathic Pain / V.W.C. Liu, L.W. Lam, H.F.K. Chiu // *Hong Kong J Psychiatry*. — 2002. — No. 12(4). — pp. 23-27.
34. Lulich, J.P. What constitutes a diagnosis of feline idiopathic cystitis? / J.P. Lulich, C.A. Osborne, J. Kruger // *Proc ACVIM Forum*. — 2010. — No. 630-1. — pp. 23444927.
35. Lund, H.S. Recurrent episodes of feline lower urinary tract disease with different causes: possible clinical implications / H.S. Lund, A.V. Eggertsdóttir // *J Feline Med Surg*. — 2019. — No. 21(6). — pp. 590-594. doi:10.1177/1098612X18783839.
36. Lund H.S., Risk factors for idiopathic cystitis in Norwegian cats: a matched case-control study / H.S. Lund, B.K. Sævik, Ø.W. Finstad, E.T. Grøntvedt, T. Vatne, A.V. Eggertsdóttir // *J Feline Med Surg*. — 2016. — No. 18(6). — pp. 483-491. doi:10.1177/1098612X15587955.
37. Naarden, B. The effect of a therapeutic urinary stress diet on the short-term recurrence of feline idiopathic cystitis / B. Naarden, R.J. Corbee // *Vet Med Sci*. — 2020. — No. 6(1). — pp. 32-38. doi:10.1002/vms3.197.
38. Oggianu, L. PK/PD analysis of trazodone and gabapentin in neuropathic pain rodent models: Translational PK-PD modeling from nonclinical to clinical development / L. Oggianu, B. Garrone, F. Fiorentini, et al. // *Clin Transl Sci*. — 2023. — No. 16(4). — pp. 606-617. doi:10.1111/cts.13472.
39. Okuda, K. Trazodone hydrochloride attenuates thermal hyperalgesia in a chronic constriction injury rat model / K. Okuda, T. Takanishi, K. Yoshimoto, S. Ueda // *Eur J Anaesthesiol*. — 2003. — No. 20(5). — pp. 409-415. doi:10.1017/s0265021503000632.
40. Piyaungsri, K. Prevalence and risk factors of feline lower urinary tract disease in Chiang Mai, Thailand / K. Piyaungsri, S. Tangtrongsup, N. Thitaram, P. Lekkar, A. Kittinuntasilp // *Sci Rep*. — 2020. — No. 10(1). — pp. 196. Published 2020 Jan 13. doi:10.1038/s41598-019-56968-w.
41. Schommer, N.C. Dissociation between reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary system to repeated psychosocial stress / N.C. Schommer, D.H. Hellhammer, C. Kirschbaum // *Psychosom Med*. — 2003. — No. 65(3). — pp. 450-460. doi:10.1097/01.psy.0000035721.12441.17.
42. Schreiber, S. The antinociceptive effect of trazodone in mice is mediated through both mu-opioid and serotonergic mechanisms / S. Schreiber, M.M. Backer, I. Herman, D. Shamir, T. Boniel, C.G. Pick // *Behav Brain Res*. — 2000. — No. 114(1-2). — pp. 51-56. doi:10.1016/s0166-4328(00)00185-6.
43. Sofyan, L.M. Are glucocorticoids or NSAIDs more effective in reducing idiopathic feline urinary tract disease signs than no treatment or placebo? / L.M. Sofyan // *The Veterinary Evidence journal*. — 2021. — Vol. 6. — Is. 3. — pp. 2-15.
44. Stahl, S.M. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug / S.M. Stahl // *CNS Spectr*. — 2009. — No. 14(10). — pp. 536-546. doi:10.1017/s1092852900024020.
45. Stella, J.L. Sickness behaviors in response to unusual external events in healthy cats and cats with feline interstitial cystitis / J.L. Stella, L.K. Lord, C.A. Buffington // *J Am Vet Med Assoc*. — 2011. — No. 238(1). — pp. 67-73. doi:10.2460/javma.238.1.67.
46. Taylor, S. 2025 iCatCare consensus guidelines on the diagnosis and management of lower urinary tract diseases in cats / S. Taylor, S. Boysen, T. Buffington, et al. // *J Feline Med Surg*. — 2025. — No. 27(2). — pp. 1098612X241309176. doi:10.1177/1098612X241309176.
47. Tucker, L.E. Evaluation of the sedative properties of oral trazodone, gabapentin or their combination in healthy cats / L.E. Tucker, A. Sanchez, A. Valverde, et al. // *J Feline Med Surg*. — 2024. — No. 26(10). — pp. 1098612X241281481. doi:10.1177/1098612X241281481.
48. Valeri, P. Antinociceptive effects of trazodone and m-chlorophenylpiperazine (mCPP) in mice: interaction with morphine / P. Valeri, G. Pimpinella, L.A. Morrone, L. Romanelli // *Gen Pharmacol*. — 1991. — No. 22(1). — pp. 127-131. doi:10.1016/0306-3623(91)90322-w.
49. Vasudevan, R. Alleviation of neuropathic pain by trazodone in rats / R. Vasudevan // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. — 2022. — No. 58. — e19256.
50. Westropp, J.L. Chronic Lower Urinary Tract Signs in Cats: Current Understanding of Pathophysiology and Management / J.L. Westropp, M. Delgado, C.A. Buffington // *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. — 2019. — No. 49(2). — pp. 187-209. doi:10.1016/j.cvs.2018.11.001.
51. Westropp, J.L. Evaluation of the effects of stress in cats with idiopathic cystitis / J.L. Westropp, P.H. Kass, C.A. Buffington // *Am J Vet Res*. — 2006. — No. 67(4). — pp. 731-736. doi:10.2460/ajvr.67.4.731.
52. Westropp, J.L. Interstitial cystitis—an imbalance of risk and protective factors? / J.L. Westropp, J.L. Stella, C.A. Buffington // *Front Pain Res (Lausanne)*. — 2024. — No. 5. — pp. 1405488. doi:10.3389/fpain.2024.1405488.
53. Westropp, J.L. Feline idiopathic cystitis: current understanding of pathophysiology and management / J.L. Westropp, Buffington C.A. // *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. — 2004. — No. 34(4). — pp. 1043-1055. doi:10.1016/j.cvs.2004.03.002.
54. Westropp, J.L. Small adrenal glands in cats with feline interstitial cystitis / J.L. Westropp, K.A. Welk, C.A. Buffington // *J Urol*. — 2003. — No. 170 (6Pt1). — pp. 2494-2497. doi:10.1097/01.ju.0000095566.63870.66.
55. Wiffen, P.J. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults / P.J. Wiffen, S. Derry, R.F. Bell, et al. // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2017. — No. 6(6). — CD007938. Published 2017 Jun 9. doi:10.1002/14651858.CD007938.pub4.