

Возможность применения тилетамин-золазепам для седации при пероральном введении у собак и кошек: обзор литературы

Е.А. Корнюшенков, кандидат биологических наук, заведующий Клиникой экспериментальной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, главный врач ветеринарной клиники «Биоконтроль» (evg-kornyushenkov@yandex.ru),

А.А. Шимширт, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник клиники экспериментальной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ведущий онколог ветеринарной клиники «Биоконтроль».

Клиника экспериментальной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ветеринарная клиника «Биоконтроль» (115522, РФ, г. Москва, Каширское шоссе д. 24, стр. 10)

В обзоре приведены результаты трех исследований применения тилетамин-золазепам для седации при пероральном введении у собак и кошек.

Исследование 1. Цель — изучить седативный эффект комбинации тилетамин-золазепам-ацепромазин (ТЗА) или кетамин-флунитразепам (КФ) у собак при пероральном применении, а также оценить эффективность капсульной формы ТЗА у бездомных собак. Экспериментальная часть выполнена до исследования в полевых условиях. В исследование было включено 6 экспериментальных и 27 бездомных собак.

В пилотном исследовании 6-ти собакам применяли жидкую форму ТЗА (20 мг/кг тилетамин-золазепам и 2 мг/кг ацепромазина) или жидкую форму КФ (50 мг/кг кетамина и 2 мг/кг флунитразепам) перорально: протокол 1 — вливание препарата в рот; протокол 2 — добавление капсульной формы в баночный корм; протокол 3 — добавление жидкой формы препарата в подливку. Седацию оценивали в баллах. В среднем временной промежуток от введения ТЗА до принятия животным бокового положения составил: протокол 1 — 47,5 (35...80) минут (67 % собак); протокол 2 — 30 (15...65) минут (83 %), протокол 3 — 75 (45...110) минут (100 %). Ни одна собака в группе КФ в протоколах 2 и 3 не принимала бокового положения.

На основании этих результатов 20 бездомных собак получили инкапсулированный ТЗА: ТЗ (20 мг/кг) и ацепромазин (2 мг/кг). 4 собакам не использовали других препаратов (одна собака была поймана), 10 собак получили вторую дозу в течение 30 минут (5 собак было поймано) и 6-ти собакам ввели ТЗ (5 мг/кг) и ксилазин (1,1...2,2 мг/кг) в/м из пневматического гротика (6 собак было поймано). 7 собакам было предложена двойная доза ТЗА (5 собак было поймано). В целом, 63 % бездомных собак в эксперименте было поймано после поедания двойной дозы ТЗА. Пероральное введение инкапсулированного ТЗА, добавленного в баночный корм, позволяет отлавливать бездомных собак, но при этом может потребоваться применение дополнительных препаратов. Время от введения ТЗА до развития седации у животных и вкусовые качества препарата влияют на процент отлова.

Исследование 2. Цель — изучить возможность перорального применения препарата «Золетил» у кошек.

Было отобрано 8 здоровых кошек, самок и самцов, в возрасте от 2 до 4-х лет. «Золетил-50» был использован в виде стерильного лиофилизата, приготовленного в виде раствора с водой для инъекций в дозах от 15 до 25 мг/кг. После введения препарата оценивали параметры гемодинамики, седацию и возможность эндотрахеальной интубации. После перорального введения эффект седации развивался достаточно быстро. При введении в дозе 25 мг/кг была возможность интубации и проведение малых хирургических вмешательств. Доза 15 мг/кг вызывала только седацию. Целесообразно использовать «Золетил» в виде порошка с приятным вкусом.

Исследование 3. Цель — оценить качество седации, изменения САД, ЧСС и ЧД при трансбуккальном (ТБ) введении ТЗ здоровым кошкам.

Здоровые стерилизованные европейские короткошерстные кошки (n=7; 3 самца, 4 самки) были включены в рандомизированное, слепое, перекрестное исследование. Каждая кошка получала две дозы тилетамин-диазепам ТБ: по 5 мг/кг (НД) и 7,5 мг/кг (ВД) каждого препарата. Перед каждой дозой препаратов регистрировали САД, ЧСС, ЧДД и уровень седации. Далее в течение 2 ч с определенными интервалами оценивали сатурацию (SpO₂). Всем кошкам успешно выполнили исследование. Рвоты и тошноты отмечено не было. Гиперсаливация наблюдалась в 0/7 и 3/7 при НД и ВД, соответственно (p = 0,2). Были отмечены изменения в положении тела, ответ на стрижку когтей и фиксацию, которые не существенно отличались в группах. ЧСС, ЧД и САД изменялись с определенными временными интервалами. САД и ЧД были существенно ниже в группе НД и ЛД. Значений сатурации гемоглобина <95% отмечено не было.

ТБ введение тилетамин-золазепам в изученных дозах является простым и эффективным методом фармакологической фиксации кошек, при этом НД оказывает меньше влияния на САД и ЧД, чем ВД.

Ключевые слова: собаки, кошки, тилетамин, золазепам, ацепромазин, флунитразепам, кетамин, седация, пероральное применение

The possibility of using tiletamine-zolazepam for sedation during oral administration in dogs and cats: literature review

E.A. Korniyushenkov, PhD in Biology Science, Head of Clinic experimental therapy FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chief doctor of veterinary clinic «Biocontrol»

A.A. Simshirt, PhD in Biology Science, Senior researcher of Clinic experimental therapy FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, leading oncologist of veterinary clinic «Biocontrol»

Clinic of experimental therapy FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Veterinary clinic Biocontrol (build.10, h. 24, Kashirskoye av., Moscow, RF, 115522)

The review presents the results of three studies of the use of tiletamine-zolazepam for sedation during oral administration in dogs and cats.

Study 1. Objective: to study the sedative effect of the combination of tiletamine-zolazepam-acepromazine (TZA) or ketamine-flunitrazepam (CF) in dogs with oral administration, as well as to evaluate the effectiveness of the capsule form of TZA in stray dogs. The experimental part was performed before the study in the field. The study included 6 experimental dogs and 27 stray animals.

In a pilot study, 6 dogs were administered a liquid form of TZA (20 mg/kg tiletamine-zolazepam and 2 mg/kg acepromazine) or a liquid form of CF (50 mg/kg ketamine and 2 mg/kg flunitrazepam) orally: protocol 1 — infusion of the drug into the mouth; protocol 2 — addition of the capsule form to the canned food; protocol 3 — addition of the liquid form of the drug in gravy. Sedation was evaluated in points. On average, the time interval from the introduction of MAL to the adoption of the animal side position was: protocol 1 — 47.5 (35...80) minutes (67 % of dogs); protocol 2 — 30 (15...65) minutes (83 %), protocol 3 — 75 (45...110) minutes (100 %). None of the dogs in the CF group in protocols 2 and 3 took a side position.

Based on these results, 20 stray dogs received encapsulated MAL: TZ (20 mg/kg) and acepromazine (2 mg/kg). 4 dogs were not given any other drugs (one dog was caught), 10 dogs received a second dose within 30 minutes (5 dogs were caught) and 6 dogs were given TK (5 mg / kg) and xylazine (1.1...2.2 mg/kg) in/m from a pneumatic dart (6 dogs were caught). 7 dogs were offered a double dose of MAL (5 dogs were caught). Overall, 63 % of the stray dogs in the experiment were caught after eating a double dose of MAL. Oral administration of encapsulated MAL added to the canned food allows you to catch stray dogs, but it may require the use of additional drugs. The time from the introduction of TZA to the development of sedation in animals and the taste of the drug affect the percentage of capture.

Study 2. The purpose of the study is to study the possibility of oral administration of the drug «Zoletil» to cats. 8 healthy cats, females and males, aged from 2 to 4 years, were selected. «Zoletil-50» was used in the form of a sterile lyophilizate prepared in the form of a solution with water for injection in doses from 15 to 25 mg/kg. After administration of the drug, hemodynamic parameters, sedation, and the possibility of endotracheal intubation were evaluated. After oral administration, the effect of sedation developed quite quickly. When administered at a dose of 25 mg/kg, intubation and minor surgical interventions were possible. A dose of 15 mg / kg caused only sedation. It is advisable to use «Zoletil» in the form of a powder with a pleasant taste.

Study 3. Objective: to assess the quality of sedation, changes in SAD, heart rate and BH in TB administration of TK to healthy cats. Healthy, sterilized European shorthair cats (n=7; 3 males, 4 females) were included in a randomized, blind, cross-sectional study. Each cat received two doses of tiletamine-diazepam TB: 5 mg / kg (LD) and 7.5 mg/kg (HD) of each drug. Before each dose of drugs, SAD, heart rate, BPD, and sedation level were recorded. Further, saturation (SpO₂) was evaluated at certain intervals for 2 hours.

All cats successfully completed the study. Vomiting and nausea were not observed. Hypersalivation was observed in 0/7 and 3/7 at LD and HD, respectively (p = 0.2). Changes in body position, response to clipping of the claws, and fixation were noted, which did not differ significantly in the groups. Heart rate, BH, and SBP changed at certain time intervals. SAD and BH were significantly lower in the LD and HD group. No values of hemoglobin saturation <95 % were observed. TB administration of tiletamine-zolazepam in the studied doses is a simple and effective method of pharmacological fixation of cats, while LD has less effect on SAD and BH than HD.

Keywords: cats, dogs, tiletamine, zolazepam, acepromazine, flunitrazepam, ketamine, sedation, oral administration

Сокращения: в/в — внутривенный, ВД (HD) — высокая доза (high dose), в/м — внутримышечный, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, КФ — кетамин-флутразепам, НД (LD) — низкая доза (low dose), п/к — подкожно/ый, САД — систолическое артериальное давление, ТБ — трансбуккально/ый, ТЗА — тилетамин-золетил-ацепромазин, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ASA — American Society of Anesthesiologists (Американское анестезиологическое общество)

Введение

Ветеринарные врачи и волонтеры прибегают к седации или анестезии бездомных собак при необходимости их транспортировки или выполнения им хирургических вмешательств: овариогистерэктомии, орхифуникулэктомии, а также при лечении травм [9]. Для в/м инъекций диким животным используют пневматические ружья с дротиками [1]. Бездомные собаки после успешно выполненной в/м инъекции могут убежать, пропадая из поля зрения оператора, и сохранять

дистанцию до момента достижения необходимого для выполнения манипуляций уровня седации [3]. Более того, даже в состоянии седации животные стремятся держаться подальше от оператора, что препятствует их отлову. В ряде случаев агрессивных животных удается отловить с помощью сети.

Седативные препараты и препараты анестезии можно применять перорально, давая внутрь или нанося на слизистые оболочки, например, в виде спрея [4,13]. Однако после абсорбции из ЖКТ препараты метаболизируются в печени, что влияет на их биодоступность [14]. Биодоступность кетамина при в/м введении составляет 93 %, но снижается до 32 % при сублингвальном введении и до 16 % при пероральном применении [15]. Нанесение медетомидина на слизистые оболочки ротовой полости дает неоднозначные результаты, варьирующие от минимальной седации и до эффекта, эквивалентного в/м инъекции в той же дозе [5].

Winterborn et al. [16] описали, что у макак резусов (*Macaca mulatta*) комбинация кетамина с фруктовым соком или кетамина с медетомидином не дает достаточного уровня седации. Однако на следующий день после недостаточной седации все животные подходили и пили сок из шприца. Это наблюдение свидетельствует о возможном потенциальном использовании данного способа введения препарата. Комбинация ТЗА или фенобарбитала натрия при пероральном введении с кормом вызывает глубокую седацию у собак [11]. Кроме того, Wetzel et. al. [17] сообщили, что нанесение на слизистые ротовой полости комбинации медетомидина и кетамина является эффективным методом седации у кошек.

Исследование №1. Применение комбинации ТЗА и КФ у собак

Цель исследования

Оценить седативные свойства перорального применения ТЗА или КФ у собак в эксперименте, а также эффективность доз при пероральном введении ТЗА у бездомных собак. Предполагалось, что пероральные формы ТЗА и КФ могут быть эффективны для седации у собак; пероральное введение ТЗА может быть использовано для отлова бездомных собак.

Дизайн эксперимента

Протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтике National Chiayi University, Тайвань.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на собаках как из приюта, так и на бездомных.

Животные из приюта. Для эксперимента отобрали 6 клинически здоровых некастрированных самцов собак-метисов, массой тела $11,7 \pm 4,3$ кг, в возрасте $4,3 \pm 0,9$ лет, которые были акклиматизированы в условиях университета в течение 2-х месяцев. Всем собакам выполнены анализы крови (общий клинический и биохимический). До и во время исследования животные содержались в клетках, получали корм каждые 12...14 ч, имели свободный доступ к воде.

Всем собакам давали препараты в неслучайном порядке, с двухнедельными интервалами. Использовали комбинацию ТЗА: тилетамин-золазепам (20 мг/кг; 50 мг/кг; Zoletil, Virbac, Франция) и ацепромазин

(2мг/кг; 50 мг/мл, RX Veterinary Products, ОН, США) или КФ: флунитразепам (2 мг/кг, 50 мг таблетки, Pan-biotic Laboratories, Тайвань), растворенный в кетамине (50 мг/кг, 50 мг/мл, Pfizer Animal Health, Тайвань). Каждый препарат был в жидкой форме или в желатиновых капсулах (Fan Daming Co., Тайвань).

ТЗА и КФ вводили различными техниками по трем протоколам:

- лечение 1 — прямое введение препарата из шприца на 10 мл в защечное пространство, что предполагало его абсорбцию через слизистую оболочку;
- лечение 2 — желатиновые капсулы препарата добавляли в 100 г баночного корма (PurePetfood; Young Li Ltd, Taiwan), что предполагало абсорбцию через слизистую оболочку желудка или кишечника;
- лечение 3 — препарат в жидкой форме смешивали с 100 г свиной подливки, что предполагало частичную абсорбцию через слизистую ротовой полости и желудка/кишечника.

Степень седации оценивали каждые 5 минут и до 120 минут после введения препаратов. Время 0 — время введения препаратов. Оценивали также побочные эффекты препаратов.

Качество седации оценивали в баллах с 5-минутными интервалами два специалиста, которые не знали особенностей протокола эксперимента. Использовали ранее опубликованную шкалу: 1 — отсутствие эффекта; 2 — незначительная атаксия, но способность стоять; 3 — умеренная атаксия, сидение, но не положение на боку или на грудной клетке; 4 — положение на грудной клетке, нежелание стоять; 5 — боковое положение, неспособность лежать на грудной стенке [13].

Бездомные животные. Бездомные собаки (n=27), обитающие за пределами черты города (11 самцов и 16 самок, массой тела 8...20 кг), клинически здоровые и подкармливаемые людьми были отобраны для отлова и последующей овариогистерэктомии или орхифуниктуэктомии.

Дозы препаратов рассчитали, исходя из массы тела животного. На основании результатов пилотного исследования с экспериментальными собаками, ТЗА вводили в дозе, предусмотренной в схеме лечения 2 [ТЗ (20 мг/кг) и ацепромазин (2 мг/кг), 20 собак], и в два раза большей дозе [ТЗ (40 мг/кг) и ацепромазин (4 мг/кг), 7 собак]. 10 животных из группы 20 собак через 30 минут получили вторую дозу препаратов из-за недостаточного качества седации (3 балла). 6 из 20 собак отказались от корма, содержащего вторую дозу препарата, и им ввели в/м ТЗ (5 мг/кг) и ксилазин (1,1...2,2 мг/кг; 20 мг/мл; Bayer Korea Ltd, Korea) с применением духовой трубки собственного изготовления (18G игла, 5 мл шприц и 100 см трубки из ПВХ). Целями для в/м инъекции стали область плеча и бедра.

Процент отлова характеризовался как процент собак, которые были успешно фиксированы и отправлены в ветеринарную клинику для хирургического вмешательства. Протоколировали время от первого введения ТЗК до отлова, также побочные эффекты.

Статистический анализ. Применяли SPSS, Version 12.0; SPSS Inc., IL (USA). Результаты представлены в виде средних значений и погрешностей. Через 30 минут после введения ТЗА и КФ у экспериментальных собак был выполнен анализ вариабельности по Friedman и

Руан. Статистическая достоверность представлена как $p < 0,05$.

Результаты

Животные из приюта. Медиана времени от введения ТЗА до развития седации, оцениваемой в 4 балла (положение на грудной клетке, нежелание стоять), составила 5 минут (5...55) у 5 собак при лечении 1; 25 (10...60) минут — у 5 собак при лечении 2; 50 минут (25...105) — у 6 собак при лечении 3.

Время до развития седации в 5 баллов составило 47,5 (35...80) минут у 4 собак в лечении 1; 30 (15...65) минут — у 5 собак в лечении 2; 75 (45...110) минут — у 6 собак в лечении 3.

Время от введения КФ по протоколу 1 до развития седации в 4 и 5 баллов составило 4 (1...20) минуты у 5 собак и 5 (4...45) минут у 3-х собак. Ни у одной собаки в КФ лечения 2 и 3 не было достигнуто седации в 5 баллов.

Через 30 минут после введения ТЗА или КФ медиана седации в протоколе 2 ТЗА составила 5 баллов (2...5), что существенно не отличалось от протокола 1 КФ — 4,5 (2...5) и протокола 1 ТЗА — 3 (2...4), но была значительно выше чем лечение 3 ТЗА — 2 (2...4), КФ лечение 3 и 2 — 2 (1...3) и 1 (1...2), соответственно. При лечении по протоколу 1 все собаки, получавшие КФ, и некоторые животные, получавшие ТЗА, не полностью проглатывали препараты, и у них наблюдали чрезмерную саливацию и рвоту. Существенных побочных эффектов не отмечено. Собаки были кастрированы и возвращены в приют после завершения исследования.

Бездомные животные. Капсульная форма ТЗА в консервированном корме была предложена 27 собакам, при этом общий процент отлова собак составил 63 % (17 из 27). 20 собакам изначально использовали одну дозу ТЗА; 4-м из них не давали других препаратов и только одну собаку удалось отловить (70 минут после применения препарата). Другим 16 собакам применяли дополнительные препараты. 10 собакам использовали еще одну дозу ТЗА через 30 минут после первой (5 собак отловили), 6 собакам ввели одну дозу ТЗА и одну ТЗК через дыхательную трубку (6 собак отловили), 7-ми собакам ввели ТЗА двукратно при однократной даче (5 собак было отловлено, 36 минут (23...78) после дачи препарата). 10 бездомных собак не удалось отловить ввиду лишь частичного поедания ими препаратов вместе с кормом. В целом, больше собак было отловлено при двукратной даче ТЗА или даче двойной дозы. На фоне дачи ТЗА не отмечено развития побочных эффектов, все животные пережили эксперимент. Более того, большинство отловленных собак прошли хирургическое вмешательство без дополнения к первоначальному протоколу седации.

Обсуждение

В данном исследовании впервые оценили комбинации препаратов (ТЗА и КФ) при нанесении на слизистые оболочки и при пероральном приеме у собак. На основании результатов пилотного исследования комбинацию ТЗА в желатиновых капсулах, добавленных в баночный корм, применяли для дальнейшего отлова животных. 27 собаки получили ТЗА перорально: 20 собак в дозе, используемой у экспериментальных животных,

и 7 собак — в двойной дозе. Только одна собака из четырех, которым применяли одинарную дозу ТЗА, была отловлена, тогда как 16 животным из 23 требовалась применение дополнительных препаратов.

Все собаки, получавшие КФ и ТЗА в эксперименте по протоколу 1, не проглатывали полностью препараты; у них развивались гиперсаливация и рвота, что влияло на абсорбируемую дозу и качество седации. Этим можно объяснить, что только 5 из 6 собак достигали седации в 4 балла в протоколе лечения 1. В группе ТЗА средний балл седации был 4, что больше в группе 3, чем в группе 1 и 2.

Собаки в группе лечения 2 поедали подливу медленно. Поэтому меньше собак съело КФ. Это может объясняться неприятным вкусом препаратов, что приводило к гиперсаливации в лечении 1 и медленному поеданию препаратов в группе 3.

Обе комбинации препаратов имеют горький вкус, хотя КФ более неприятна, чем ТЗА. Фруктовые соки, сироп или безалкогольные напитки применяют у людей и макак резусов для маскировки горького вкуса кетамина [16], однако эффективность препаратов при таком их использовании неизвестна. Результаты исследования свидетельствуют, что домашняя подлива не полностью скрывает неприятный вкус. Поэтому бездомным животным требуется больше времени для поедания лекарств, добавленных в подливу. Этот факт повлиял на решение давать препарат животным в капсульной форме.

Потенциальным недостатком использования желатиновых капсул является риск их раскрытия и попадания горького вещества в корм. Требуется проведение дополнительных исследований по поиску более устойчивой капсульной формы. Альтернативным вариантом может стать более длительный период голодания, что может спровоцировать голодное животное быстрее употребить корм с препаратом [6].

Ацепромазин вызывает эффект через 15 минут после перорального применения, его пик достигается через 1 ч [2]. Результаты настоящего исследования показали, что препараты после впрыскивания в рот при лечении 1 абсорбировались быстрее, чем при проглатывании. Это свидетельствует о том, что улучшение вкусовых качеств и увеличение времени контакта препарата со слизистой могут улучшить эффективность его перорального применения.

ТЗА лечение 2 у экспериментальных собак приводило к более быстрой седации, 25 и 30 минут — седация 4 и 5 баллов, что отличается от результатов другого исследования — 42 и 49 минут [13]. Вероятнее всего эти различия были вызваны особенностями фармакологической формы препараты (жидкое лекарственное средство в консервированном корме и таблетки в сухом корме) и соотношением корм/препарат [14]. Также мог сыграть роль темперамент собак. В исследовании [13], выполненном на приютских собаках, животные могли испытывать высокий уровень тревоги и стресса, что возможно повлияло на степень вызываемой препаратами седации [18], тогда как экспериментальные собаки в данном опыте содержались в учреждении длительное время (не менее 2 месяцев). Хотя у собак ТЗА быстро вызывал седацию в 4 и 5 баллов в лечении 1 и 2, бездомным животным было невозможно непосредственно

впрыснуть препараты в ротовую полость. Поэтому для «полевой» работы использовали желатиновые капсулы, содержащие ТЗА, добавленные в консервированный корм.

10 бездомных собак не удалось отловить, поскольку животные лишь частично съели корм с препаратами и убежали. Кроме того, 3 собаки из 4-х, которые съели корм с одинарной дозой ТЗА, убежали до момента развития седативного эффекта.

Биодоступность препаратов при введении per os ниже, чем при парентеральных инъекциях, что может объяснять отсутствие побочных эффектов при пероральном применении ацепромазина 20...40 мг/кг в течение 6 недель, при этом общая доза ТЗА при в/м инъекции не должна превышать двукратную безопасную дозу 26,4 мг/кг [19]. Двукратное применение ТЗА у бездомных собак привело к развитию тяжелой седации у 5 из 7 животных (71 %), что позволило осуществить успешный отлов. Согласно опыту авторов, при в/м введении препаратов с помощью духовой трубки (дротики) уровень отлова составил 50 %.

В настоящем исследовании 6 из 6 собак были отловлены, когда сначала получили ТЗА перорально и далее в/м инъекцию. Эта техника рекомендована для фиксации бездомных собак с помощью медикаментозных средств.

Достоинствами использования дротиков для в/м инъекции седативных средств и анестетиков являются быстрый эффект развития седативного эффекта и низкая стоимость по сравнению с пероральным приемом [14]. Однако бездомные собаки убежали и находились на значительном расстоянии от оператора, что исключало возможность применения духовой трубки и дротиков и требовало повторения попытки их отлова. Интересно, что бездомные собаки, которые не были седированы, поедали корм с препаратом и через несколько дней. Аналогичный результат отмечен у макаков резусов, когда животные не отказывались от питья на следующий день после приема комбинации анестетиков, смешанных с соком [16]. Это свидетельствует о возможности повторного применения пероральных форм препаратов.

Исследование имеет ряд лимитирующих факторов. В нем участвовало небольшое число собак, и только одна доза препаратов была изучена; в исследовании не включали собак разных пород, массы, темпераментов и среды обитания (в случае бездомных животных). Препараты использовали в не рандомизированном дизайне, без учета влияния предшествующих факторов и временного эффекта последующего лечения. Эти факторы вероятнее всего имеют значение, учитывая 2-недельный период выведения между этапами лечения. Остаточные дозы препаратов можно было бы высчитать, если взвесить остатки несъеденного корма у экспериментальных и бездомных собак. Также можно было бы описать ряд деталей «полевого» исследования: продолжительность седации у отловленных собак в каждом протоколе, что могло бы свидетельствовать о состоянии животных после поступления в ветеринарное учреждение для выполнения хирургического вмешательства и при невыполнении — как долго животное должно находиться в клинике до момента выписки.

Исследование №2. Пероральное применение тилетамина-золазепам у кошек

Цель исследования

Изучить возможность перорального применения препарата «Золетил» кошкам.

Дизайн эксперимента

Материалы и методы. Было отобрано 8 здоровых кошек, самок и самцов, в возрасте от 2 до 4-х лет. «Золетил-50» был использован в виде стерильного лиофилизата, приготовленного в виде раствора с водой для инъекций.

«Золетил» (Virbac, Франция) — инъекционный анестетик, применяемый для сбалансированной анестезии, содержащий комбинацию диссоциативного средства (тилетамина) и бензодиазепина (золазепам) и идеально подходящий для краткого и умеренного по продолжительности эффекта у домашних плотоядных животных. У кошек было описано в/м, в/в и п/к введение ТЗ. Кроме того, несмотря на рекомендованное инструкцией инъекционное применение, пероральное применение «Золетила» описано у диких и беспокойных животных в полевых условиях. Были описаны и другие способы применения препарата не по прямому назначению, как, например, у продуктивных и экзотических животных.

Каждое животное прошло преданестезиологический осмотр и анализы крови и получало «Золетил-50» перорально в дозе от 15 мг/кг до 25 мг/кг.

После введения препарата оценивали следующие параметры: ЧДД и ЧСС, кровяное давление, ректальная температура; описаны: время от введения препарата до принятия животным положения на боку или на грудной клетке, продолжительность оротрахеальной интубации и время до возвращения в положение на грудной клетке.

Результаты и обсуждение

Пероральное применение «Золетила» приводит к быстрому развитию седации/анестезии и принятию животными вынужденного бокового положения тела (табл. 1...3). Интубация была возможна у всех животных; при введении дозы 25 мг/кг удавалось достичь

1. Время достижения эффекта при пероральном применении «Золетила» (среднее \pm SD)
Zoletil® oral administration time-course data (mean with SD)

Достигнутый эффект	Время от введения препарата, мин, и до достижения указанного эффекта	
	Золетил 15 мг/кг	Золетил 25 мг/кг
Положение на грудной клетке	5 \pm 2,9	4 \pm 1,5
Боковое положение	9 \pm 1,9	7 \pm 2,2
Экстубация	42 \pm 5,0	46 \pm 21,6
Возвращение в положение на грудной стенке	56 \pm 11,2	77 \pm 38,1
Общее время интубации	19 \pm 3,9	31 \pm 18,4

2. «Золетил» 15 мг/кг, параметры мониторинга (среднее±SD) Zoletil® 15 mg/kg oral administration monitoring (mean with SD)					
Параметр	Значение параметров на разных сроках исследования				
	До введения	После введения	Через 10 мин	Общее пробуждение	Через 1 день
Ректальная температура, С	38,4±0,2	38,4±0,4	37,5±0,4	37,3±0,6	38,0±0,5
ЧСС, уд./мин	207±14	210±24	194±37	248±6	199±10
ЧДД, дв./мин	54±18	47±15	24±12	37±13	40±11
Кровяное давление, мм.рт.ст	266±16	230±35	178±46	218±35	257±15

3. «Золетил» 25 мг/кг, параметры мониторинга (среднее±SD) Zoletil® 25 mg/kg oral administration monitoring (mean with SD)						
Параметр	Значение параметров на разных сроках исследования					
	До введения	После введения	Через 10 мин	Через 20 мин	Общее пробуждение	Через 1 день
Ректальная температура, С	38,6±0,3	38,2±0,2	37,8±0,3	37,7±0,3	37,5±1,0	38,1±0,4
ЧСС уд./мин	216±25	219±23	188±56	209±48	246±19	192±16
ЧДД дв./мин	44±3	41±14	32±17	33±14	47±16	50±19
Кровяное давление, мм.рт.ст	195±25	250±32	216±45	206±55	266±28	203±48

хорошего расслабления, пригодного для проведения диагностических и минимальных хирургических вмешательств, тогда как при дозе 15 мг/кг наблюдали только глубокую седацию. В каждой группе были отмечены индивидуальные реакции. Одной из причин их разнообразия был горький вкус препарата, это приводило к чрезмерной саливации у некоторых пациентов и частичной потере дозы препарата у некоторых кошек [1].

Целесообразно применение «Золетила» в виде порошка с приятной на вкус оболочкой. Требуется проведение дополнительного изучения.

Исследование №3. Трансбуккальное введение тилетамин-золазепам у кошек

Введение

Внутримышечные, подкожные и внутривенные инъекции применяют в ветеринарии чаще всего для введения седативных и анальгетических препаратов [7]. У кошек, однако, эти пути введения сопряжены с необходимостью адекватной фиксации животного [1] и наличия технических навыков у врача, кроме того, они могут вызывать боль и стресс [2]. На фоне инъекций, особенно у беспокойных животных, возможна травма как у пациентов, так и у врача. Таким образом, посещение ветеринарного врача может стать стрессогенным фактором для кошки [3]. Поэтому другие пути введения препаратов могут быть более предпочтительными.

Трансбуккальное введение, также называемое трансмукозальным, предполагает введение препаратов в ротовую полость и контакт со слизистой оболочкой щеки. Этот путь введения прост для выполнения и безболезнен для пациента [4...6]. Если препарат имеет

потенциал к быстрому всасыванию, то его первичная элиминация в печени может быть существенно снижена [5]. Данная техника снижает риск повреждения животного иглой, кроме того, эта манипуляция может выполняться одним человеком [1, 7]. ТБ путь успешно применяют для введения препаратов разным видам животных [8...18].

Тилетамин-золазепам — инъекционная смесь анестетиков, содержащая эквивалентные концентрации препаратов. Тилетамин относится к группе циклогексамина и вызывает быструю иммобилизацию, но также ригидность мышц. Золазепам является бензодиазепином с седативным, миорелаксивным и противосудорожным эффектом. Смесь применяют кошкам для фармакологической фиксации и коротких хирургических вмешательств в комбинации с анальгетиками. ТЗ можно вводить в/м, п/к, в/в или интраназально (не указано в инструкции) [19]. Также смесь можно применять в комбинации с альфа-2-адренергическими агонистами, кетаминном и/или опиатами для повышения глубины анестезии, аналгезии или ее удлинения. Как нам известно, эффекты ТБ применения ТЗ не описаны.

В 2019 году Pablo Nejamkin et al. было опубликовано более крупное исследование по изучению седативного и физиологического эффекта ТЗ при нанесении на слизистую оболочку ротовой полости у кошек (ТБ введение).

Цель исследования

Оценить качество седации, изменения САД, ЧСС и ЧД при ТБ введении ТЗ здоровым кошкам.

Дизайн эксперимента

Материалы и методы. Все эксперименты выполнены согласно Animal Welfare Policy (Act 087/02, Faculty of

Veterinary Sciences, UNCPBA, <http://www.vet.unicen.edu.ar>).

В исследование включили 7 европейских короткошерстных кошек (три кастрированных самца, 4 стерилизованных самки, возрастом $6,0 \pm 0,8$ лет и массой тела $3,96 \pm 0,56$ кг), принадлежащих экспериментальному звену Faculty of Veterinary Science, National University of the Center of Buenos Aires Province, Tandil. Животные содержались в помещениях с контролируемой температурой ($22\text{ }^\circ\text{C}$) и световым режимом (12 ч день-ночь цикл) и были приучены к контакту с людьми, включая фиксацию на боку, доплерографическое измерение артериального давления и ТБ даче воды за 8...10 ч до начала эксперимента. Все кошки были оценены по ASA как класс 1 на основании физиологических параметров: ЧСС, ЧД, САД (Parks Doppler Ultrasound Model 812; Parks Medical), общего клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи.

Результаты каждой кошки были оценены двукратно, с периодом выведения препарата в 1 неделю, в слепом, перекрестном исследовании, с порядком лечебных групп, выбранном рандомизированно. Перед началом каждого эксперимента пища и вода были убраны за 12 и 2 ч, соответственно. Эксперименты выполняли в тихом помещении. Были оценены эффекты двух доз ТЗ: 5 мг/кг (НД) и 7,5 мг/кг (ВД) при ТБ введении.

В двух экспериментальных группах смесь препаратов вводили в защитный мешок с помощью шприца. ТЗ был растворен в 5 мл стерильного физраствора, как рекомендует производитель. Финальную комбинацию ТЗ применяли в виде 0,1 и 0,15 мл/кг в группах НД и ВД, соответственно. Желудочно-кишечные, седативные и сердечно-сосудистые параметры определяли перед введением смеси препаратов (базовый уровень) и через 15, 30, 45, 60, 120 и 240 минут после. Все параметры регистрировались двумя ветеринарными врачами, не знавшими об особенностях эксперимента.

Желудочно-кишечные проявления. У каждого животного оценивали появление гиперсаливации, срыгивания и рвоты. Их описывали как «есть-нет».

Седативные эффекты. Параметры седации оценивали по положению тела, ответ на стрижку когтей, фиксацию при проведении катетеризации, используя параметры, описанные Santos et al. (табл. 4) [1]. Ответ на стрижку когтей оценивали только после дачи смеси препаратов, чтобы не спровоцировать стресс у кошки.

Влияние препарата на ЧСС, ЧДД и САД. САД, ЧСС и ЧДД определяли на начальном этапе и в заранее фиксированные интервалы после введения препаратов. Дополнительно измеряли ректальную температуру и сатурацию кислорода пульс-оксиметрически (SpO_2).

САД определяли с помощью доплеровского монитора (Parks Doppler Ultrasound Model 812; Parks Medical Electronics), устанавливаемого на общую пальцевую артерию. Подходящую по размеру манжету (30 % диаметра конечности) помещали в область лучевой/локтевой костей. САД во всех случаях определял один специалист.

Кровяное давление измеряли пятикратно; для оценки использовали средние значения.

ЧСС определяли при аускультации педиатрическим стетоскопом (Littman Classic II Pediatric).

SpO_2 измеряли путем помещения датчика на грудную конечность, показания автоматически считывались многофункциональным монитором (Goldway UT 4000 F). Дополнительную масочную оксигенацию выполняли каждой кошке с $\text{SpO}_2 < 95\%$.

ЧДД подсчитывали по визуальной оценке количества экскурсий грудной клетки в минуту.

Одеяла и водяные грелки применяли для поддержания температуры $36...38\text{ }^\circ\text{C}$.

4. Критерии оценки седации у кошек (согласно Santos et al.) [10] Criteria for evaluating sedation in cats (according to Santos et al) [10]

Параметр оценки	Балл и характеристика
Положение тела	0 — стоит, ходит 1 — положение на грудной клетке или боку, но встаёт после стимуляции 2 — остается в положении на грудной клетке; сопротивляется укладке на бок 3 — остается в стерильном положении но может поднимать голову 4 — остается в положении на боку даже после стимуляции
Ответ на стрижку когтей	0 — резко реагирует 1 — умеренно реагирует 2 — нет реакции
Ответ на фиксацию	0 — в сознании и активно реагирует на фиксацию (смотрит, поднимает голову) 1 — в сознании, но минимально реагирует на раздражители (кажется седированным) 2 — нет реакции на звук или движения

Не отметили существенной разницы в качестве седации в группах (все $p > 0,2$). Временной эффект был статистически достоверен для всех групп (все $p < 0,01$). Время взаимодействия \times лечение не было достоверно во всех измерениях (все $p > 0,8$).

Статистический анализ. Инцидентность гиперсаливации, срыгивания и рвоты сравнивали между группами в тесте Фишера. Нормальное распределение САД, ЧСС и ЧДД вычисляли по критерию Шапиро-Уилка. Значения седации были непараметрическими и анализировались с учетом распределения Пуассона. Все данные проанализированы с применением программы версия 9.3 (SAS Institute); отличия выражались в $< 0,05$. Результаты были представлены как среднее \pm SD и медиана, минимум и максимум для параметрических и непараметрических величин, соответственно.

Результаты

Побочные эффекты со стороны ЖКТ. Все животные участвовали в эксперименте до конца. Между группами не было отмечено разницы в гиперсаливации, кратности рвоты и регургитации ($p > 0,2$). Гиперсаливация отмечена у 3/7 кошек сразу после введения ВД и у 0/7 — при введении НД. Регургитации и рвоты не наблюдали ни у одного животного.

Седативные эффекты. Результаты оценки положения тела, ответа на стрижку когтей и фиксацию указаны в таблице 5. В этих параметрах наблюдали выражен-

5. Средний уровень седации у кошек при ТБ введении тилетамин-золазепам гидрохлорида 5 кг/кг каждого компонента (НД) 7,5 мг/кг каждого компонента (ВД)
5. The average level of sedation in cats with TB administration of tiletamine-zolazepam hydrochloride 5 kg/kg of each component (ND) 7.5 mg/kg of each component (VD)

Время, мин	Положение тела		Ответ на установку клипс		Ответ на фиксацию	
	НД	ВД	НД	ВД	НД	ВД
Начальный этап	0	0	–	–	0 (0...2)	0 (0...2)
15	3 (2...4)	4 (3...4)	2 (1...2)	2 (1...2)	2 (1...2)	2 (2...2)
30	3 (2...4)	4 (1...4)	2 (0...2)	2 (1...2)	2 (0...2)	2 (1...2)
45	3 (1...4)	4 (1...4)	2 (0...2)	2 (1...2)	2 (0...2)	2 (1...2)
60	3 (0...4)	4 (1...4)	2 (0...2)	2 (0...2)	2 (0...2)	2 (0...2)
120	2 (0...3)	1 (0...4)	0 (0...2)	0 (0...1)	0 (0...2)	0 (0...1)
240	0	0	0 (0...2)	0 (0...1)	0 (0...2)	0 (0...1)

ные отклонения в группах и по прошествии времени ($p < 0,01$); эти параметры на начальном этапе и через 240 минут были ниже таковых на других временных этапах, кроме положения тела, (этот параметр через 120 минут был ниже чем через 15, 30 и 45 минут, но выше начального уровня). Разницы в параметрах между дозами не отмечено (все $p > 0,2$). Взаимосвязь между временем и лечением не была существенна для всех параметров (все $p > 0,8$).

Влияние на САД, ЧСС и ЧДД. Параметры изменялись существенно со временем ($p < 0,0001$, $p = 0,023$ и $p = 0,016$, соответственно). САД и ЧД были существенно ниже в группе ВД по сравнению с кошками группы НД ($p = 0,004$ и $p = 0,28$, соответственно); различия в ЧДД между группами не было ($p = 0,4$). Взаимосвязь между временем и лечением не была существенна для всех параметров (все $p > 0,5$). Значений $SpO_2 < 95\%$ не отмечалось. К сожалению, из-за пробуждения и агрессивного поведения животных продолжить измерение параметров после 240 мин не удалось.

Обсуждение

Основным итогом данного исследования является тот факт, что ТЗ (5 мг/кг [НД] и 7.5 мг/кг [ВД]) при ТБ применении вызывает седацию кошек примерно через 15 минут после введения, эффект продолжается еще 120 минут.

Кошкам во многих случаях приходится применять седативные средства; однако при в/м введении последних может возникать ряд негативных реакций. ТБ применение является альтернативным путем; отсутствие дискомфорта для животного при этом введении может уменьшить стресс и негативное ощущение от выполняемых процедур как у животного, так и у его владельца.

ТБ путь отличается от перорального отсутствием первого этапа элиминации препарата в печени. Активное кровоснабжение слизистой оболочки ротовой полости позволяет достигать эффективных концентраций препарата в кровотоке очень быстро. Всасывание препарата через слизистую оболочку ротовой полости происходит за счет пассивной диффузии; липофильные вещества проникают через слизистые оболочки быстрее. Тилетамин и золазепам обладают высокой липофильностью ($\log P$ 2,7 и 1,68, соответственно),

слабые основания больше подходят для ТБ введения. Среда ротовой полости у кошки преимущественно кислая, поэтому для всасывания лучше подходят не ионизированные формы щелочных препаратов. Несмотря на это, продемонстрировали в своей работе слабую корреляцию между биодоступностью и неионизированной фракцией опиатов (слабые основания) при ТБ введении у кошек. В данном исследовании щечное рН не измеряли. ТЗ доступен в кислотной форме (рН 3,5), и его применение может снижать рН щечной среды.

Изменение рН после введения препаратов может влиять на их всасывание. К сожалению, эффект влияния на всасываемость препаратов неизвестен. Тогда как авторы не измеряли плазменных концентраций ТЗ после ТБ введения, уровень седации, вызывающей принятие животным бокового положения, и отсутствие реакции на фиксацию и стрижку когтей у всех животных в данном исследовании при использовании обеих доз препаратов, свидетельствует о их клинической эффективности. Требуется проведение специфических фармакокинетических исследований по изучению всасываемости ТЗ при ТБ введении у кошек. В настоящем исследовании обе дозы препаратов вызвали одинаковую седацию, оцениваемую по степени поведенческого ответа.

Авторы не могут комментировать, будут ли указанные дозы достаточны для проведения более значимых и болезненных процедур. Качество седации не оценивали через 240 минут, поскольку пробуждение некоторых кошек сопровождалось дисфорией, что осложняло оценку. Для двух групп наиболее выраженная седация отмечена в промежутке 15...60 минут после введения препаратов, но снижалась через 120 минут; аналогичный эффект наблюдали при в/в введении этих препаратов [35]. Наблюдения свидетельствуют, что ТБ седация аналогична внутривенному введению, хотя и имеет медленный период развития.

Отмечено дозозависимое снижение САД, ЧСС и ЧД. Снижение значений этих параметров отражало глубину седации. У всех кошек САД было ≥ 100 мм рт.ст., с минимальным значением в период 15...30 минутами после введения. Аналогичная тенденция отмечалась в группе ТБ. Однако снижение в ЧДД продолжалось

до 60 минут после введения максимальной дозы ТЗ. Поскольку измерений между 60 и 120 минутами не проводилось, неизвестно время, когда повышалась ЧДД. Значение SpO₂ <95 % не описано; поэтому, если и возникла гипервентиляция, ее уровень не имел клинически значимого влияния на десатурацию гемоглобина.

Известно, что многие препараты и токсины могут вызывать птоализм (гиперсаливацию) ввиду их неприятного вкуса. В настоящем исследовании повышенную саливацию наблюдали у кошек в группе ТБ после введения препаратов. Учитывая временный характер этой реакции, авторы полагают, что указанный эффект был связан со вкусом препаратов, а не центрально-опосредованным механизмом, который встречается у эмитогенных субстанций. Гиперсаливация часто сопровождается учащенным слглатывание. И гиперсаливация и слглатывание могут влиять на ТБ абсорбцию, поскольку препарат становится разбавленным секретами или может слглатываться. Это может объяснить различия в качестве седации у животных при использовании одной и той же дозы. Однако, подобный эффект наблюдался у большинства кошек, что указывает на ожидаемый ответ на лечение.

Выводы

ТЗ, применяемый в двух дозах, 5 и 7,5 мг/кг, при ТБ введении у кошек вызывал уровень седации продолжительностью 30...45 минут, что бывает достаточно для фиксации и стрижки когтей; развития выраженных побочных эффектов не отмечено. Для этих препаратов и других с аналогичными свойствами, ТБ введение может стать адекватной заменой в/м инъекциям, может улучшать реакцию животного и владельца на выполняемые процедуры.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов в отношении исследования, авторства и/или публикации данной статьи.

References

- Bernachon N., Benizeau E., Grousseau D., McGahie D., *Off-label oral use of Zoletil® in cats: a pilot study*, poster, ISFM, Barcelona 26-30 June, 2013.
- Brearley J.C., Heath S.E., *Drugs acting on the nervous system. The Veterinary Formulary* (6th edn.), British Veterinary Association Pharmaceutical Press, UK, 2005, pp 263-300.
- Bishop Y.M. (ed.), *British Veterinary Association Pharmaceutical Press*, UK, pp. 263-300.
- Fitzgibbon E.J., Hall P., Schroder C. et al., Low dose ketamine as an analgesic adjuvant in difficult pain syndromes: a strategy for conversion from parenteral to oral ketamine, *J Pain Symptom Manage*, 2002, No. 23, pp. 165-170.
- Hokkanen A.H., Raekallio M.R., Salla K. et al., Sublingual administration of detomidine to calves prior to disbudding: a comparison with the intravenous route, *Vet Anaesth Analg*, 2014, No. 41, pp. 372-377.
- Hsiao-Chun Huang, Shih-Wei Huang, Kuan-Hua Yu, Jiann-Hsiung Wang & Jui-Te Wu, Development of a sedation protocol using orally administered tiletaminee zolazepamacepromazine in free-roaming dogs, *Vet Anaesth Analg*, 2017, No. 44, pp. 1035-1041.
- Ilkiw J.E., Other Potentially Useful New Injectable Anesthetic Agents, *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, 1992, No. 22(2), pp. 281-289.
- Pypendop B.H., Ilkiw J.E., Shilo-Benjamini Y. Bioavailability of morphine, methadone, hydromorphone and oxymorphone following buccal administration in cats, *J Vet Pharmacol Ther*, 2013, No. 37, pp. 295-300.
- Thurmon, J., Tranquilli, W., Benson G., *Veterinary anesthesia*, Third edition, Lums & Jones', 1996, 1112 p.
- Santos L.C.P., Ludders J.W., Erb H.N., et al., Sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine and buprenorphine administered to cats via oral transmucosal or intramuscular routes, *Vet Anaesth Analg*, 2010, No. 37, pp. 417-424.
- Zhang H., Zhang J., Streisand J.B., Oral mucosal drug delivery, *Clin Pharmacok* 2002, No. 41, pp. 661-680.
- Vahala J., Clinical experience and comparison of ketamine - medetomidine with ketamine - xylazine anesthesia in the African wild dog (*Lycaon pictus*) in captivity, *Vet Med (Praha)*, 1993, No. 38, pp. 569-578.
- Ramsay E.C., Wetzel R.W., Comparison of five regimens for oral administration of medication to induce sedation in dogs prior to euthanasia, *J Am Vet Med Assoc*, 1998, No. 213, pp. 240-242.
- Page S.W., Maddison J.E., Principles of clinical pharmacology. In: *Small Animal Clinical Pharmacology* (2nd edn), Maddison J.E., Page S.W., Church D.B. (eds), Saunders, Elsevier, USA, 2008, pp. 1-26.
- Chong C.C., Schug S.A., Page-Sharp M. et al., Bioavailability of ketamine after oral or sublingual administration, *Pain Med*, 2006, No. 7 (5), pp. 469.
- Winterborn A.N., Bates W.A., Feng C., Wyatt J.D., The efficacy of orally dosed ketamine and ketamine/medetomidine compared with intramuscular ketamine in rhesus macaques (*Macaca mulatta*) and the effects of dosing route on haematological stress markers, *J Med Primatol*, 2008, No. 37, pp. 116-127.
- Wetzel R.W., Ramsay E.C., Comparison of four regimens for intraoral administration of medication to induce sedation in cats prior to euthanasia, *J Am Vet Med Assoc*, 1998, No. 213, pp. 243-245.
- Osborn T.M., Sandler N.A., The effects of preoperative anxiety on intravenous sedation, *Anesth Prog*, 2004, No. 51, pp. 46-51.
- Plumb D.C., *Plumb's Veterinary Drug Handbook* (6th edn), Blackwell, USA, 2008, pp. 4-7.