

## Гормональные препараты топикального применения — удобство вместо безопасности

**В.А. Андриюшина**, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии физиологически активных веществ ([andryushina@rambler.ru](mailto:andryushina@rambler.ru)).

**В.В. Ядерец**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биотехнологии физиологически активных веществ.

Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН (119071, РФ, г. Москва, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2).

В статье рассмотрена практика недобросовестного отношения производителей ветеринарных препаратов к проверке безопасности как для целевых животных, так и для окружающей среды. Причиной выпуска небезопасных препаратов становится коммерческий интерес и «человеческий фактор», заключающийся в явном ослаблении внимания к качеству проведения исследований и ответственности за получаемые результаты со стороны многих отечественных разработчиков. В качестве примера рассматривается ветеринарный препарат «СексКонтроль спот-он» для регуляции половой охоты у кошек. Общие недостатки данной лекарственной формы приобретают особое значение в связи с его наружным способом применения и конкретным составом, включающим в себя высоко активные стероидные гормоны, обладающие в том числе кожно-резорбтивными свойствами, попадание которых во внешнюю среду небезопасно для всех млекопитающих.

**Ключевые слова:** кошки, эструс, контрацептив, течка, спот-он, прогестин, эстроген.

## Topical hormonal preparations — convenience instead of safety

**V.A. Andryushina**, PhD in Chemical Sc., Leading Researcher, Laboratory of Active Influence Biotechnology ([andryushina@rambler.ru](mailto:andryushina@rambler.ru)).

**V.V. Yaderets**, PhD in Biological Sc., Researcher, Laboratory of Biotechnology of Physiologically Active Substances.

Federal Research Center «Fundamentals of Biotechnology» RAS (33, build. 2, Leninsky prospect, Moscow, RF, 119071).

The article examines the practice of unfair attitude of manufacturers of veterinary drugs to safety checks for both target animals and the environment. The reason for the release of unsafe drugs is commercial interest and the «human factor», which consists in a clear weakening of attention to the quality of research and responsibility for the results obtained by many domestic developers. As an example, the veterinary drug «Sex Control spot-on» for the regulation of sexual hunting in cats is considered. The general disadvantages of this dosage form are of particular importance due to its external method of application and a specific composition, including highly active steroid hormones, including skin-resorptive properties, the ingress of which into the external environment is unsafe for all mammals.

**Keywords:** cats, estrus, contraceptive, estrus, spot-on, progestin, estrogen.

**Сокращения:** ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография, ДВ — действующее вещество, ДЭМЭ — диэтиленгликоля моноэтиловый эфир, КГЭ — комплекс кистозной гиперплазии эндометрия, ЛС — лекарственные средства, МА — мегестрола ацетат, ЭЭ — этинилэстрадиол

### Введение

Создание любых новых ЛС, в том числе ветеринарных, требует от разработчиков и производителей решения двух основных задач: достижения высокой эффективности и максимальной безопасности разрабатываемых препаратов. Благодаря успехам синтетической химии, позволяющей получать как новые эффективные ДВ, так и более активные производные известных соединений, а также при-

обретенному ветеринарной фармацевтикой опыту разработки комбинированных средств, решение первой задачи сегодня осуществляется достаточно успешно, тогда как решение проблемы безопасности создаваемых в РФ новых средств для животных, как показывает практика последних лет, оставляет желать лучшего.

При этом нельзя не отметить, что, к сожалению, помимо целого ряда имеющихся объективных факторов — место, время года, погода и условия проведения испытаний, которые могут сказываться на состоянии животных и, соответственно, могут влиять на качество получаемых результатов, в последние годы не менее важным фактором, определяющим появление ошибок при оценке безопасности новых ветеринарных препаратов становится фактор «человеческий», заключающийся в явном ослаблении внимания к качеству проведения исследований

и ответственности за получаемые результаты со стороны многих отечественных разработчиков.

В качестве примера можно привести один из последних продуктов известной компании — разработчика ветеринарных ЛС — Neoterica GmbH (производитель ООО «НПФ Экопром»): препарат Неотерика Протекто (таблетки и сироп для кошек и собак), результатом применения которого животным уже в первые месяцы после его появления в продаже стали не только тяжелые побочные реакции, но и многочисленные летальные исходы. Ситуация с гибелью собак, которым в Москве, Московской области и Санкт-Петербурге применяли данный препарат, получила широкую общественную огласку (см. <https://www.spb.kp.ru/daily/27406/4603574/>, утреннюю информационную программу «Вести» от 02.06.2022 и др.). По данным СМИ, владельцы погибших животных обратились в Россельхознадзор с требованием о проведении расследования, после чего препарат был временно снят производителем с продажи. Сообщалось также, что, по мнению представителей ветеринарного сообщества, причиной побочных эффектов и летальных исходов, связанных с данным препаратом, является многократное превышение в нем допустимой (с точки зрения безопасности для животного, особенно при пероральном приеме) дозы ДВ — моксидектина, а также недостаточно взвешенная оценка разработчиками результатов собственных исследований по безопасности [13].

В данном случае своевременная реакция общественности, предотвратившая дальнейшее неблагоприятное развитие ситуации, во многом объясняется тем, что препарат Неотерика Протекто относится к пероральным средствам, где под «безопасностью» ЛС по существу понимается отсутствие вреда (ущерба) для здоровья и жизни пациента, и если препарат опасен для организма, то его отрицательное действие на пациента, как правило, проявляется достаточно быстро и имеет выраженный характер. Однако не следует забывать о том, что понятие безопасности применительно к ЛС имеет более широкое значение, которое, наряду с представлением о нанесении непосредственного ущерба для здоровья пациента, включает в себя и представление о возможном вреде препарата для окружающей среды, характерном для многих ЛС для наружного (топикального) применения. При этом действие токсичных субстанций, входящих в состав таких ЛС, в отличие от применяемых перорально, определить сразу бывает невозможно, поскольку неблагоприятные эффекты заражения могут проявляться по мере накопления и/или распространения опасного соединения. К числу ЛС этого типа относится еще один препарат компании — разработчика Neoterica GmbH и фирмы-производителя НПФ Экопром — «СексКонтроль спот-он», который уже более 5 лет существует на ветеринарном рынке РФ.

«СексКонтроль спот-он» предназначен для регуляции половой охоты у кошек, а именно для задержки или прерывания течки у самок и снижения половой активности и коррекции поведения у самцов.

В качестве ДВ препарат «СексКонтроль спот-он» содержит синтетический прогестин МА в концентрации 2,5 % (25 мг/мл) и эстроген ЭЭ в концентрации 0,02 % (0,2 мг/мл), а в качестве вспомогательных компонентов витамин Е, ментол и ДЭМЭ. Лекарственная форма препарата — раствор для наружного применения, который наносят на холку кошки по схеме, определяемой целью применения, полом и массой тела животного. Так, для задержки течки у кошки массой до 5 кг препарат наносят (между течками) 1 раз в неделю по 2 капли не более 18 мес подряд; для прерывания течки у кошки до 5 кг — 1 раз в сутки по 4 капли в течение 4...7 дней (до исчезновения признаков течки плюс 1 день); для подавления полового возбуждения у котят массой до 5 кг — 1 раз в день по 4 капли в течение 7 дней и 1 раз в день по 2 капли в течение последующих 14 дней [3].

Гестагенный компонент препарата МА является синтетическим прогестином, наиболее широко применяемым в качестве ДВ в составе моногормональных контрацептивов, зарегистрированных на территории РФ [2, 4...6].

Следует отметить, что при очевидных достоинствах названных контрацептивных препаратов на основе МА, они, по мнению многих специалистов, обладают существенным недостатком, заключающимся в использовании высоких концентраций данного гестагена [8, 11], который, как и ряд других представителей этого класса соединений, при определенных условиях может стать причиной развития некоторых заболеваний, в частности КГЭ — пиометры, опухоли молочной железы, фиброаденоматоза и др. [9, 10, 12]. С целью снижения риска возникновения побочных явлений отечественными специалистами был разработан ряд гормональных регуляторов половой активности для перорального применения кошкам и собакам, включающих в себя в качестве активного начала комбинацию гестагена с эстрогеном. Это позволило на 1...2 порядка снизить эффективную дозу гестагена в препарате и, соответственно, повысить безопасность лекарственного средства [1, 7].

## Общие недостатки топикальных контрацептивов

Из состава препарата «Секс Контроль спот-он» с очевидностью следует, что он относится к категории гестаген/эстроген-содержащих контрацептивов, но при этом рекомендован разработчиками для топикального применения.

В связи с этим, обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на достаточно длительный период ведения разработок, относящихся к ветеринарным ЛС на основе гестагенов (более 50 лет), вопрос о возможности и последствиях использования их в лекарственной форме «спот-он», не будучи экспериментально исследован и не получив надлежащего освещения в специальной литературе, остался открытым, и топикальные препараты этого типа не получили распространения.

ния в ветеринарной практике. Это обстоятельство представляется не случайным, если принять во внимание большое число известных специалистам недостатков, связанных с данной лекарственной формой, которые вкратце суммированы ниже.

1. Применение ДВ в составе «капель на холку» значительно повышает (в сравнении с пероральными и инъекционными формами) вероятность ошибок в плане достижения, поддержания и воспроизведения необходимых терапевтических доз вследствие неизбежных и при этом не поддающихся оценке потерь во внешней среде (задержка на волосяном покрове, неучтенное контактирование с окружающими предметами и т.п.) и при поступлении веществ в организм.

2. Соблюдение условий безопасности окружающей среды, как правило, предполагает временное ограничение контактов питомца, обработанного препаратом типа «спот-он», с постоянно находящимися в помещении людьми и животными и изоляции животного на время, в общем случае определяемое сроком полного проникновения и/или сроком распада во внешней среде компонентов препарата. При этом в каждом конкретном случае указанные сроки могут сильно различаться и не могут быть предсказаны.

3. При использовании формы препаратов «спот-он» для проявления ожидаемого эффекта компонентов, оказывающих свое действие после проникновения в организм, в среднем требуется больше времени, чем в случае аналогичных пероральных форм. При этом из-за разницы в массе жировой ткани скорость доставки ДВ к органам-мишеням у различных видов животных и даже у отдельных особей будет варьироваться и определять индивидуальные особенности пролонгации действия препарата.

Применительно к рассматриваемому здесь препарату «СексКонтроль спот-он» перечисленные выше общие недостатки данной лекарственной формы приобретают особое значение в связи с его конкретным составом, включающим в себя высоко активные стероидные гормоны, обладающие в том числе кожно-резорбтивными свойствами, попадание которых во внешнюю среду небезопасно для всех млекопитающих вследствие возможного появления разнообразных по своей природе нежелательных реакций (отечность, покраснение, нарушение водно-солевого и жирового обменов и др.).

По этой причине временное прекращение или контролируемое ограничение контактов питомца не только с детьми, но и со взрослыми, а также и с обитающими в помещении животными, при применении данного препарата фактически становится **обязательным условием (!)**.

Вопрос, касающийся соблюдения условий безопасности препарата для окружающей среды, применительно к «Секс-Контроль спот-он» стоит особенно остро еще и из-за того, что Инструкция по его применению [3] не содержит информации, которая четко определяла бы именно необходимость временной изоляции (!) питомца после нанесения

препарата. Все сведения по этому вопросу ограничиваются рекомендацией «не следует гладить животное и подпускать к маленьким детям во время курса применения препарата и в течение 72 часов после последней обработки», которая приводится в п. 13 лишь как одна из рядовых «мер предосторожности» при его использовании.

Отдельного рассмотрения при этом заслуживает вопрос о сроке, в течение которого хозяевам придется фактически прекратить общение с питомцем. Если неукоснительно следовать предлагаемой в п. 15 Инструкции схеме применения данного средства для подавления полового возбуждения у котят, препарат необходимо наносить в течение 21 дня подряд (1 раз в день по 4 капли в течение 7 дней и 1 раз в день по 2 капли в течение последующих 14 дней). Добавив к этому сроку рекомендуемые 3 дня (72 ч.) ограничения контакта с животным после «последней обработки», владелец кота легко определит, что общее время вынужденной «разлуки» с питомцем составит 3,5 недели!

Однако еще большее удивление и огорчение при попытке оценить реальный срок изоляции любимца испытают владельцы кошек, рассчитывающие на постоянное и длительное применение препарата по схеме для задержки течки! Согласно п. 15, такую обработку рекомендуется проводить 1 раз в неделю в промежутках между течками, поэтому полный курс до «последней» обработки, через 72 часа после которой разрешается прикасаться к животному, будет фактически соответствовать допустимому времени непрерывного применения препарата и займет 18 месяцев (!!!). Если все же, в нарушение всякой логики, считать «последней» каждую еженедельную обработку, то с учетом определяемой п. 13 инструкции 3-х дневной «опасности» кошки после нанесения препарата, остается только 3 дня в конце каждой недели для нормального контакта с животным. В этом случае владелец вынужден будет, с одной стороны, вести строгий учет времени, а с другой — контролировать поведение окружающих с тем, чтобы этот жесткий график никем не был нарушен.

При этом такой (относительно благополучный!) сценарий возможен только при условии, что срок ограничения контакта с обработанным животным (72 часа), указанный в действующей на данный момент редакции Инструкции (от 27.12.2019), действительно достаточен для полного исчезновения ДВ препарата с волосяного покрова кошки. Тем более, что в период с 2015 по 2019 гг. разработчик трижды (в 2017, 2018 и 2019 гг.) вносил различные изменения в инструкцию, одним из которых стало радикальное (сразу 5-кратное!) уменьшение срока запрета на контакт окружающих с питомцем: с 14 дней — в первых вариантах редакции до 3 дней — в последней.

Учитывая то, что период полового возбуждения у кошек и котят характеризуется специфическими поведенческими рефлексомы, часто проявляющимися в трении о мебель и катании по полу или ковровым поверхностям на спине, сохранение на шерсти животного остатков нанесенного препарата создает

высокую вероятность загрязнения окружающих предметов остатками препарата. При этом опасен не столько сам факт загрязнения компонентами препарата предметов обихода, сколько возможность последующего переноса их на незащищенную кожу людей, особенно маленьких детей, а также на находящихся в доме других животных.

При рассмотрении реальных сроков сохранения ДВ препарата на волосяном покрове кошки после его нанесения не может быть оставлен без внимания вопрос, касающийся его биодоступности. Известно, что биодоступность компонентов препаратов типа спот-он определяется, прежде всего, их химической природой, и, как было указано выше, значительно варьируется в зависимости от вида животного и его индивидуальных особенностей, в частности от массы подкожной жировой ткани и густоты волосяного покрова, который способствует захвату и задержке жирорастворимых активных компонентов на поверхности шерсти. Получить прямые ответы на некоторые из этих вопросов позволяют результаты описанного ниже несложного эксперимента, который был проведен на кошках, однократно обработанных препаратом «СексКонтроль спот-он».

### Описание исследования безопасности и биодоступности препарата «СексКонтроль спот-он»

Для исследования были отобраны две интактных кошки примерно одного возраста и одной массы (5,2 и 5,7 кг). Обеим кошкам на кожу между лопатками наносили по 4 капли препарата «СексКонтроль спот-он» (доза МА 3,8 мг/гол), а место нанесения препарата помечали несмываемым маркером. После нанесения препарата кошек помещали в индивидуальные клетки, где они имели свободный доступ к корму и воде. Через сутки после использования препарата проводили осмотр места обработки, в результате которого было установлено, что место нанесения препарата полностью высохло, и отмечено слипание сухой шерсти на месте обработки у обеих кошек. Затем у одной из кошек шерсть на месте нанесения срезали ножницами, помещали ее в герметичный полиэтиленовый пакет с замком Zip Lock и транспортировали в лабораторию для определения возможного остаточного количества МА, в сухом

виде удерживаемого волосяным покровом. Перед анализом шерсть помещали в ацетон для экстракции МА, полученный раствор выпаривали, а осадок растворяли в небольшом количестве ацетонитрила (AcN). Определение проводили методом ВЭЖХ на хроматографе Waters H10SM7-892A при следующих условиях: изократика  $H^3PO_4(01\%):AcN=40:60$ ; скорость подвижной фазы 1,8 мл/мин, длина волны 242 нм, объем инъекции 20 мкл, температура термостата колонки 35°C. Согласно результатам анализа, в переданном образце шерсти, полученном через сутки после обработки, был обнаружен МА в количестве 1,2 мг, что составляет 31,6 % от исходно нанесенного количества. Через неделю после нанесения препарата повторно проводили осмотр места нанесения препарата у второй кошки. Несмотря на то, что шерсть на месте нанесения капель к этому моменту уже была в нормальном состоянии, ее также выстригали и определяли содержание МА в образце описанным выше методом. Согласно полученным данным, содержание МА в образце шерсти в этом случае составляло всего 0,012 мг (0,32 % от исходно нанесенного количества).

Вышеописанный эксперимент был проведен повторно, но отличался от первого тем, что в нем были использованы 3 кошки с целью включения дополнительного анализа на наличие МА на промежуточном сроке 72 часа. Результаты экспериментов (1 и 2) приведены в таблице.

Второй опыт по определению содержания гестагена через 24 часа и 7 суток дал результаты, практически совпадающие с данными первого: задержка ДВ волосяным покровом после полного высыхания препарата (с возможностью его переноса во внешнюю среду) составляла 24,7 % от исходно нанесенного количества, тогда как через неделю после обработки на шерсти животного оставалось только 0,37 %. Однако наиболее интересные данные были получены для образца, взятого через 72 часа после нанесения препарата. Оказалось, что к этому моменту на шерсти животного в сухом виде все еще оставалось значительное количество (около 10 %) МА. Этот результат заставляет усомниться в том, что уже через 3 дня после нанесения препарата животное можно считать безопасным настолько, чтобы его можно было «гладить», особенно детям и беременным женщинам.

На основании проведенного исследования было установлено, что в течение суток после нанесения

### Определение содержания мегестрола ацетата Determination of megestrol acetate content

Номер опыта	Количество МА							
	Нанесенное (4 капли)		Оставшееся на шерсти через указанный промежуток времени					
			24 ч		72 ч		7 дней	
	мг	%	мг	%	мг	%	мг	%
1	3,8	100	1,2	31,6	-	-	0,012	0,32
2	3,8	100	0,94	24,7	0,36	9,47	0,014	0,37

препарата происходит полное высыхание волосяного покрова животного в месте обработки. При этом часть МА, содержащая примерно 2/3...3/4 нанесенного количества, вместе с растворителем проникает через кожу, тогда как другая часть ДВ после испарения растворителя остается залипшей на шерсти кошки в сухом виде, что делает практически невозможным дальнейший транспорт ДВ в организм животного. В связи с этим, очевидно, что доза МА, реально поступившая в организм животного, значительно сокращается в сравнении с нанесенной. Но главное то, что нахождение сухого вещества на поверхности волосяного покрова с высокой степенью вероятности предполагает возможность его осыпания при свободном перемещении кошки, а тем более, при трении животного о стены и пол клетки. Этот вывод был полностью подтвержден результатами анализа на содержание МА на шерсти животного после недельного пребывания в вольере, в соответствии с которыми за несколько дней, прошедших после высыхания препарата, сухой гестаген почти полностью исчез с покровов животного, а значит, оказался во внешней среде, создавая реальную опасность попадания в организм окружающих людей и животных.

И, наконец, нельзя оставить без внимания и тот факт, что согласно предлагаемым схемам применения препарата «СексКонтроль спот-он» для прерывания течки у кошек, а также для подавления полового возбуждения у котят препарат (2...4 капли) наносится ежедневно (!) в течение нескольких (7...21) дней подряд, а полное высыхание его, как мы установили, происходит уже через сутки. Из этого следует, что за период обработки кота, длящейся согласно инструкции 21 день (ежедневно 7 дней по 4 капли и 14 последующих дней по 2 капли), на его волосяной покров будет нанесено 56 капель препарата, содержащих 53,2 мг МА, из которых около 30 % (примерно 16 мг МА), задержавшись в сухом виде на шерсти, попадет в окружающую среду! Этот факт вызывает серьезную озабоченность, особенно в связи с тем, что в инструкции по применению препарата не сказано ничего о возникающей для здоровья окружающих угрозе и необходимости тщательной уборки помещения, в котором находилось животное во время проведения курса обработки.

## Заключение

Суммируя изложенное в настоящей статье, можно сделать следующие выводы.

Сделанную разработчиками (Neoterica GmbH, Германия/производитель ООО «НПФ Экопром», Россия), ставку на простоту способа обработки животных нельзя считать оправданной, так как владелец животного за одномоментное удобство нанесения препарата будет вынужден столкнуться с целым рядом гораздо более серьезных для него самого и его домашних угроз. Учитывая очевидную опас-

ность применения этого препарата для окружающей среды, можно усомниться в целесообразности назначения средства в форме «спот-он» вместо хорошо зарекомендовавших себя пероральных аналогов. Результаты проведенного в данной работе анализа безопасности гормонального средства топикального применения дают веские основания для того, чтобы со всей серьезностью отнестись к вопросу о самой возможности (!) применения данной лекарственной формы для гормональных стероидных контрацептивов вообще. Применяемая компанией-разработчиком практика попыток быстрого устранения конкретных недочетов, допущенных при первоначальном исследовании безопасности препарата, путем формального внесения изменений в инструкцию по его применению, не сопровождающегося полным осмыслением и всесторонней проверкой последствий предлагаемых новых условий, может, решая один конкретный вопрос, стать источником возникновения других, гораздо более серьезных, проблем.

На наш взгляд, использование гормональных стероидных веществ в препаратах для топикального (спот-он) применения недопустимо в связи с очевидной опасностью для владельцев и загрязнения окружающей среды.

## Конфликт интересов

Авторы статьи не имеют финансовых или личных отношений с другими лицами или организациями, которые могли бы повлиять на достоверность или содержание этой работы.

## References

1. RF Patent No. 2101013 S1, 10.01.1998. Universal'noe sredstvo dlya ingibirovaniya reprodukcii pozvonochny'x zhivotny'x. [A universal tool for inhibiting the reproduction of vertebrates].
2. Gosudarstvenny'j reestr lekarstvenny'x sredstv dlya veterinarnogo primeneniya. [The State Register of Medicines for Veterinary Use]. Access mode: <https://galen.vetrif.ru/#/>
3. Instrukciya po primeneniyu preparata SeksKontrol' spot-on [Instructions for the use of the drug Sexcontrol spot-on]. Access mode <https://neoterica.ru/products/sekskontrol-spot-on-dlya-koshek>.
4. The website of the NPF «Ecoprom». Access mode: <https://www.vetar-vet.ru/catalog/ekoprom/>
5. The website of the NVC «Agrovetzashchita». Access mode: <http://www.vetmag.ru>
6. The website of the NGO «Api-San». Access mode: <https://api-san.ru>
7. The website of the NVP «Astrapharm». Access mode: <https://astrafarm.com>
8. Burke T.J., Pharmacologic control of estrus in the bitch and queen, *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, 1982, No. 12(1), pp. 79-84.
9. Hayden D.W. et al., Morphologic changes in the mammary gland of megestrol acetate treated and untreated cats: a retrospective study, *Vet Pathol.*, 1989, No. 26, pp. 104-113.
10. Munson L., Contraception in felids, *Theriogenology*, 2006, No. 66, pp. 126-134.
11. Ramagnoli S., Progestins to control feline reproduction. Historical abuse of high doses and potentially safe use of low doses, *J. of Feline Med. Surg.*, 2015, No. 17, pp. 743-752.
12. Wehrend A., et al., Treatment of feline mammary fibroadenomatous hyperplasia with a progesterone- antagonist. *Vet Rec.*, 2001, No. 148, pp. 346-347
13. The website of the Evpatoria Animal Welfare Fund. Access mode: <https://otserdca-k-serdcy.ru/neoterika-falshivaya-kompaniya-i-falshivye-ispytaniya-preparata-protokto/>.