

*На правах рукописи*



**Шутова Татьяна Игоревна**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТА «МИРТАЗАПИН»  
И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ НЕПРОДУКТИВНЫХ ЖИВОТНЫХ  
(СОБАК, КОШЕК)**

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата ветеринарных наук

Краснодар 2021

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова»

Научный руководитель: **Пудовкин Николай Александрович**,  
доктор биологических наук, доцент

Официальные оппоненты: **Арисов Михаил Владимирович**, доктор ветеринарных наук, профессор, Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр - Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук» ВНИИП - филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, руководитель

**Оробец Владимир Александрович**, доктор ветеринарных наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», заведующий кафедрой «Терапия и фармакология»

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина»

Защита диссертации состоится «02» декабря 2021 г., в 13 часов 00 минут на заседании диссертационного совета Д 220.038.07 на базе ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина» по адресу: 350044, г. Краснодар, ул. Калинина, 13, корпус факультета ветеринарной медицины.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке университета и на сайтах: ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина» – <http://www.kubsau.ru> и ВАК – <http://vak.ed.gov.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Диана Петровна Винокурова

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследований.** В настоящее время в клинической практике ветеринарного врача достаточно часто используются различные антидепрессивные препараты. Как правило, их применяют для коррекции поведенческих проблем, но особый интерес представляют антидепрессанты для лечения животных с сопутствующими соматическими патологиями (Belshaw Z., Asher L., Harvey N.D., Dean R.S., 2015).

Основной эффект от применения данных препаратов – стимуляция аппетита, улучшение общего состояния больного животного. Однако при этом чрезвычайно важно правильно оценивать риски развития побочных эффектов лекарственных препаратов.

За последние годы создано много препаратов для лечения депрессивных расстройств. Трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), более современные селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), обратимые ингибиторы МАО и прочие. К третьему поколению антидепрессантов относятся препараты, воздействующие как на серотониновую, так и на норадренергическую нейротрансмиттерные системы, например «Миртазапин» (Гайдук А.В., Бизунок Н.А., 2019; Данилов Д.С., 2015; Паламарчук С.А., 2000).

«Миртазапин» («Ремерон») – достаточно новый препарат, изобретенный в Голландии в 1994 г. В настоящее время он широко используется в качестве высокоэффективного средства для лечения депрессий у человека во многих странах мира (Петрюк П.Т., Петрюк А.П., 2005).

«Миртазапин» был разработан для лечения умеренной и тяжелой депрессии. Он является тетрациклическим антидепрессантом, так как в его формуле содержится четыре химических кольца, а не три. «Миртазапин» относится к новому классу психотропных препаратов – норадренергическим и специфическим серотонинергическим антидепрессантам с оригинальным профилем фармакологической активности (Баюрка С.В., Карпушина С.А., 2017; Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2019; Sitsen J.M.A., Zivkov M., 1995). «Миртазапин» действует путем повышения норэпинефрина и серотонина в мозге, хотя до сих пор точно не выяснено, как это происходит. Считается, что эффект препарата достигается за счет блокады центральных пресинаптических  $\alpha_2$ -рецепторов, которые повышают норадренергическую нейротрансмиссию, а также усиления нейротрансмиссии в серотонинергических синапсах только через серотониновые 5-HT<sub>1</sub>-рецепторы, так как другие серотониновые 5-HT<sub>2</sub>- и 5-HT<sub>3</sub>-рецепторы блокируются. Норадреналин является усиливающим нейромедиатором, а серотонин как нейромедиатор обеспечивает расслабление организма, повышение в мозге этих веществ может помочь при депрессии (Дробижев М.Ю., Кикта С.В., 2009).

«Миртазапин» обладает анксиолитическим эффектом, улучшает качество сна, способствует предотвращению развития побочных эффектов, характерных для СИОЗС (Паламарчук С.А., 2000; Pinder R.M., 1997). Механизм действия препарата уникален. Его достаточно часто применяют не по прямому назначению для облегчения прочих болезненных состояний, таких как бессонница, генерализованное тревожное расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство. В терапевтических дозах препарат «Миртазапин» практически не имеет антихолинергического эффекта, не оказывает влияния на сердечнососудистую систему и, как правило, хорошо переносится больными (Котов А.М., Стоцкий А.Д., Колесников Д.Б., 2012).

Однако, несмотря на многочисленные положительные качества, применение препарата «Миртазапин» в ветеринарной практике пока ограничено, так как до конца не выяснен точный механизм его действия.

**Степень разработанности темы.** Анализ источников литературы показал, что для животных «Миртазапин» чаще используется в качестве средства, стимулирующего аппетит и обладающего противорвотными свойствами. В исследованиях было доказано, что применение препарата «Миртазапин» кошкам с хронической болезнью почек приводило к достоверному снижению рвоты, повышению аппетита и увеличению массы тела (Остроумова О.Д., Сапожникова Ю.И., Кочетков А.И., Стародубова А.В., 2020; Quimby J.M., Lunn K.F., 2013). Однако более высокие дозы могут вызывать проявление побочных эффектов – гипервозбудимость, вокализацию, тремор (Freitag K.A., Saker K.E., Thomas E., 2000). Следовательно, для эффективного применения препарата «Миртазапин» с минимизацией побочных эффектов рекомендуются меньшие, но частые дозировки. У здоровых кошек период полувыведения препарата достаточно короткий, что позволяет вводить его ежедневно. Клиренс «Миртазапина» снижается при почечной и печеночной недостаточности, поэтому при хронической болезни почек у кошек рекомендуется применение препарата через день (Quimby J.M., Gustafson D.L., Samber B.J., 2011; Quimby J.M., Gustafson D.L., Samber B.J., 2011).

**Цель и задачи исследований.** Цель – изучить фармакологические свойства препарата «Миртазапин» и обосновать его применение для лечения непродуктивных животных (собак и кошек). Для достижения заданной цели нами были поставлены следующие задачи.

1. Изучить фармакокинетические параметры препарата «Миртазапин» у собак и кошек.
2. Установить фармакодинамику препарата «Миртазапин» в организме мелких непродуктивных животных (собак, кошек).
3. Определить показания к применению препарата «Миртазапин» в комплексной терапии заболеваний мочевыводящих путей.
4. Разработать схему применения препарата «Миртазапин» в комплексной терапии хронического болевого синдрома у собак и кошек.
5. Разработать показания к применению препарата «Миртазапин» и препарата на основе водного раствора фуллерена  $C_{60}$  для профилактики и лечения свободнорадикальной патологии животных (далее – препарат на основе водного раствора фуллерена  $C_{60}$ ) для лечения патологий про- и антиоксидантной системы собак.

**Научная новизна.** Изучена фармакокинетика препарата «Миртазапин» для собак и кошек. Дополнены сведения по его фармакодинамике в организме этих животных. Впервые разработана схема применения препарата «Миртазапин» для лечения собак пожилого возраста с полиорганный патологий, кошек с идиопатическим циститом и плотоядных с поражением опорно-двигательного аппарата. Впервые разработана схема лечения препаратом «Миртазапин» и препаратом на основе водного раствора фуллерена  $C_{60}$  нарушений состояний про- и антиоксидантной системы собак пожилого возраста с полиорганный патологией.

По результатам исследований подана заявка на патент РФ на изобретение (№ 2020111636 от 23.03.2020 г.).

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Теоретическая значимость работы состоит в том, что изучены некоторые особенности действия

препарата «Миртазапин» на организм собак и кошек, определено его влияние на работу некоторых функциональных систем организма собак пожилого возраста при полиорганной патологии.

Практическая значимость работы состоит в том, что результаты исследования обосновывают возможность применения «Миртазапина» и возможность совместного введения «Миртазапина» и препарата на основе водного раствора фуллерена C<sub>60</sub> для лечения и профилактики заболеваний собак и кошек.

Результаты исследований внедрены в производство в ветеринарных клиниках ООО «Ветеринарная диагностика», «Планета-ZOO» (г. Пенза) и «Матильда» (г. Кинель Самарской области).

Полученные данные введены в учебный процесс в ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова».

**Методология и методы исследований.** Методологическим подходом к решению поставленных задач явилось системное изучение объектов исследования, анализ и обобщение полученных результатов. Объект исследований – препарат «Миртазапин». Исследования осуществляли на собаках и кошках различных возрастных групп.

В работе были использованы биохимические, морфологические, физико-химические методы; проведены статистические исследования.

#### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Фармакокинетическая характеристика препарата «Миртазапин» для собак и кошек.
2. Фармакодинамика препарата «Миртазапин» в организме мелких непродуктивных животных (собак, кошек).
3. Эффективность препарата «Миртазапин» при лечении заболеваний мочевыводящих путей у кошек.
4. Фармакологическое действие препарата «Миртазапин» при хроническом болевом синдроме у собак и кошек.
5. Фармакологическая эффективность воздействия «Миртазапина», препарата на основе водного раствора фуллерена C<sub>60</sub> и их совместного введения на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы организма собак пожилого возраста с полиорганной патологией.

**Апробация результатов исследования.** Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на Всероссийской научно-практической конференции «Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации в АПК» (г. Казань, 2018); Конференции профессорско-преподавательского состава и аспирантов по итогам научно-исследовательской, учебно-методической и воспитательной работы за 2018 год (г. Саратов, 2019); Восьмой Международной межвузовской конференции по клинической ветеринарии (г. Москва, 2018); V Международной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Эколого-биологические проблемы использования природных ресурсов в сельском хозяйстве» (г. Екатеринбург, 2019); Национальной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы ветеринарной медицины и биологии» (г. Оренбург, 2020); Международной научно-практической конференции «Современная ветеринарная наука: теория и практика» (г. Ижевск, 2020).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 1 – в журнале, входящем в базу Web of Science, 4 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 138 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, собственных исследований и заключения. Список литературы включает в себя 200 источников, из них 113 – иностранных. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 17 рисунками.

## 2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Материалы и методы исследований

Исследования по теме диссертации проведены в 2017–2020 гг. в лаборатории кафедры морфологии, патологии животных и биологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова». Научно-производственный опыт выполнен в ветеринарной клинике «Айболит-сервис» (г. Пенза). Объект исследований – препарат «Миртазапин». Исследования осуществляли на собаках и кошках различных возрастных групп.

Схема исследований представлена на рисунке 1.

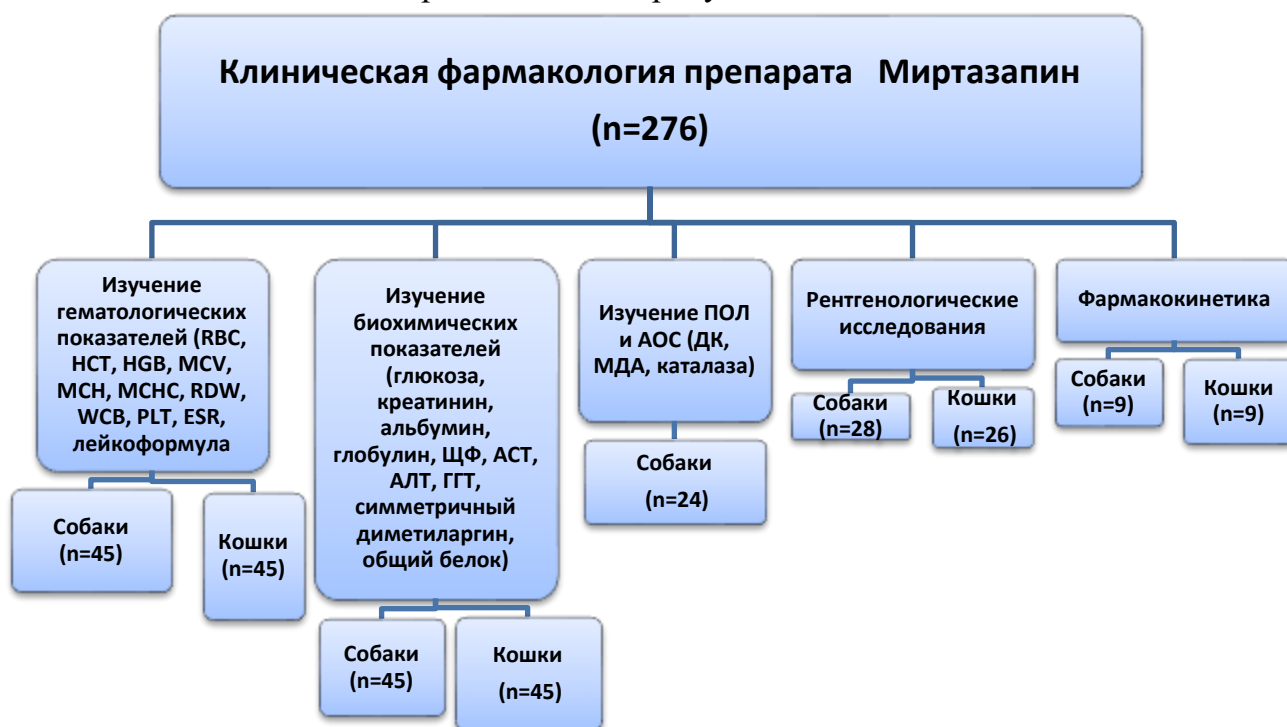


Рисунок 1 – Схема проведения исследований

Препарат «Миртазапин», являясь по своему механизму действия норадренергическим и специфическим серотоническим антидепрессантом, может также рассматриваться в группе СИОЗН.

При изучении полиоксидантной системы животных «Миртазапин» применяли совместно с препаратом на основе водного раствора фуллерена  $C_{60}$ . Препарат на основе водного раствора фуллерена  $C_{60}$ , включающий в себя водный раствор фуллерена  $C_{60}$ , L-карнозина и янтарной кислоты, при следующем соотношении компонентов, мас. мг: водный раствор фуллерена  $C_{60}$ , стабилизированный

плуроником F-127, – 1 мл (1 мг по ДВ), L-карнозин – 150 мг и янтарная кислота – 100 мг, вводили в дозе 0,5 мл/кг массы тела животного, подкожно 1 раз в 7 суток.

Исследование фармакокинетики препарата «Миртазапин» проводили на 9 собаках и 9 кошках. Фармакокинетические параметры рассчитывали при однократном введении препарата применительно к однокамерной модели. Математическую обработку результатов по расчету интегральных независимых фармакокинетических параметров проводили с использованием метода статистических моментов (Quimby J.M., Gustafson D.L., Samber B.J., 2011).

Содержание МДА в сыворотке крови определяли тиобарбитуровым методом (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977). Диеновые конъюгаты в сыворотке крови животных определяли спектрометрическим методом (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977).

Антиоксидантную обеспеченность организма оценивали по активности фермента каталазы в сыворотке крови (Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарева В.Е., 1988).

Определение гематологических показателей животных проводили на анализаторе IDEXX Laser Cyte (США), биохимических – на анализаторе IDEXX Catalist (США).

Биохимический анализ мочи проводили на анализаторе IDEXXV et Lab UA.

Ультразвуковое исследование органов брюшной и тазовой полостей проводили на аппарате Mindray DP 6600, рентгенологическое исследование на рентген-аппарате Porta 120 (Япония) с оцифровкой на DR-панели АКФА (Германия).

Полученный цифровой материал подвергали статистической обработке на персональном компьютере с использованием стандартной программы вариационной статистики Microsoft Excel. Для оценки значимости различий использовали коэффициент Стьюдента, при критическом уровне значимости 0,05.

## **2.2 Клиническая фармакология препарата «Миртазапин» для мелких непродуктивных животных (собак, кошек)**

### **2.2.1 Фармакокинетическая характеристика препарата «Миртазапин»**

Исследование фармакокинетики «Миртазапина» проводили на 9 собаках и 9 кошках. Препарат вводили в дозе 1,25 мг/кг. Определение его содержания в сыворотке крови проводили методом поляризационного флуоресцентного иммуноанализа.

Таблица 1 – Фармакокинетические (ФК) показатели препарата «Миртазапин» при введении собакам в дозе 1,25 мг/кг ( $M \pm m$ ;  $n = 9$ )

| Показатель                                                       | Величина ФК показателей |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Полная площадь под кривой «концентрация – время» (AUC), мкг·ч/мл | 59,45±0,07              |
| Среднее время удержания (MRT), ч                                 | 35,45±0,15              |
| Клиренс (CL), л/ч                                                | 0,019±0,001             |
| Период полуэлиминации (T1/2), ч                                  | 34,60±0,33              |
| Периферический объем распределения (V), л                        | 0,94±0,003              |
| Константа скорости элиминации (Kel), 1/ч                         | 0,0020±0,0001           |
| Период полурезорбции (T1/2), ч                                   | 19,2±0,54               |

Установлено, что максимальная концентрация «Миртазапина» в сыворотке крови собак наступала через 120–180 мин после введения препарата, далее происходило постепенное снижение. Полная площадь под кривой зависимости «концентрация – время»  $C(t)$  равнялась  $59,45 \pm 0,07$  мкг·ч/мл. Этот показатель взаимосвязан с общим клиренсом. В нашем исследовании общий клиренс составил  $0,019 \pm 0,001$  л/ч. Период полуэлиминации препарата «Миртазапин» для собак составил 34,60 ч, период полурезорбции – 19,2 ч (таблица 1).

Таблица 2 – Фармакокинетические показатели препарата «Миртазапин» при введении кошкам в дозе 1,25 мг/кг ( $M \pm m$ ;  $n = 9$ )

| Показатель                                                       | Величина ФК показателей |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Полная площадь под кривой «концентрация – время» (AUC), мкг·ч/мл | $145,62 \pm 1,11$       |
| Среднее время удержания (MRT), ч                                 | $79,67 \pm 0,79$        |
| Клиренс (CL), л/ч                                                | $0,017 \pm 0,001$       |
| Период полуэлиминации ( $T_{1/2}$ ), ч                           | $31,35 \pm 0,16$        |
| Периферический объем распределения (V), л                        | $1,82 \pm 0,013$        |
| Константа скорости элиминации ( $K_{el}$ ), 1/ч                  | $0,00010 \pm 0,00001$   |
| Период полурезорбции ( $T_{1/2}$ ), ч                            | $5,73 \pm 0,26$         |

При изучении фармакокинетических параметров препарата для кошек установлено, что периферический объем распределения «Миртазапина» составлял  $1,82 \pm 0,013$  л. Полная площадь под кривой зависимости «концентрация – время» равнялась  $145,62 \pm 1,11$  мкг·ч/мл. Общий клиренс составлял  $0,017 \pm 0,001$  л/ч, среднее время удержания «Миртазапина» –  $79,67 \pm 0,79$  ч, период полуэлиминации препарата –  $31,35 \pm 0,16$  ч, константа скорости элиминации –  $0,00010 \pm 0,00001$  ч (таблица 2).

Таким образом, после введения препарата «Миртазапин» у непродуктивных плотоядных (собак и кошек) отчетливо просматривались три периода накопления действующего вещества в сыворотке крови: всасывания, максимальной концентрации и элиминации. Все это согласуется с теорией классической фармакокинетики.

## 2.3 Фармакодинамика препарата «Миртазапин» для мелких непродуктивных животных (собак, кошек)

### 2.3.1 Действие препарата «Миртазапин» на систему крови кошек

Были сформированы 2 группы кошек по принципу аналогов (по 6 животных в каждой группе). «Миртазапин» вводили в дозе 1,25 мг/кг массы тела. Кровь для анализа брали до введения препарата и на 14-е сутки после однократного введения.

Установлено, что количество эритроцитов после введения «Миртазапина» повысилось на 35,2 % относительно первоначального уровня. Исходный уровень гематокрита составил 30,1 %, после введения препарата этот показатель повысился на 32,2 % (таблица 3).

Концентрация гемоглобина в крови также достоверно повысилась на 45,0% относительно первоначального уровня. Повышение количества эритроцитов, уровня гематокрита и гемоглобина свидетельствует о стимулирующем влиянии препарата «Миртазапин» на органы кроветворения. Средняя концентрация гемоглобина в эритроците – показатель насыщенности эритроцитов гемоглобином. До введения



препарата этот показатель равнялся 28,9 г/л, после – 36,4 г/л (+20,7 %). Уровень гемоглобина повысился на 37,9 % относительно первоначальных значений. При изучении остальных показателей морфологии крови достоверных различий не выявлено.

Таблица 3 – Гематологические показатели кошек после введения препарата «Миртазапин» ( $M \pm m$ ;  $n = 6$ )

| Показатель                                                 | До введения     | После введения   |
|------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|
| Эритроциты (RBC), $10^{12}$ /л                             | 6,5 $\pm$ 0,36  | 10,0 $\pm$ 0,63* |
| Гематокрит (HCT), %                                        | 30,1 $\pm$ 1,55 | 44,3 $\pm$ 3,04* |
| Гемоглобин (HGB), г/л                                      | 111,0 $\pm$ 2,0 | 161,0 $\pm$ 8,5* |
| Средний объем эритроцитов (MCV), fL                        | 47,0 $\pm$ 2,90 | 44,2 $\pm$ 2,85* |
| Средний гемоглобин эритроцитов (MCH), Pg                   | 16,8 $\pm$ 1,40 | 16,1 $\pm$ 0,48  |
| Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC), г/л | 28,9 $\pm$ 2,05 | 36,4 $\pm$ 0,53* |
| Ширина распределения эритроцитов по объему (RDW), %        | 21,9 $\pm$ 0,60 | 19,1 $\pm$ 0,42  |
| Лейкоциты, $10^9$ /л                                       | 12,6 $\pm$ 0,48 | 12,38 $\pm$ 0,93 |
| Тромбоциты, $10^9$ /л                                      | 272 $\pm$ 0,24  | 375 $\pm$ 0,63   |

\*  $p \leq 0,05$  – достоверность различий относительно данных до введения препарата (здесь и далее)

Результаты исследований влияния препарата «Миртазапин» на лейкоцитарную формулу крови кошек представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Лейкоцитарная формула крови кошек после введения препарата «Миртазапин», % ( $M \pm m$ ;  $n = 6$ )

| Показатель      | Норма (по Ковалеву С.П., 2006) | До введения     | После введения  |
|-----------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|
| Нейтрофилы:     |                                |                 |                 |
| юные            | 0                              | –               | –               |
| палочкоядерные  | 3–9                            | 6,2 $\pm$ 0,33  | 7,7 $\pm$ 0,65* |
| сегментоядерные | 47–68                          | 50,8 $\pm$ 1,33 | 47,8 $\pm$ 0,99 |
| Лимфоциты       | 36–51                          | 35,9 $\pm$ 1,63 | 36,6 $\pm$ 1,48 |
| Моноциты        | 1–5                            | 2,3 $\pm$ 0,61  | 2,4 $\pm$ 0,10  |
| Эозинофилы      | 2–8                            | 4,4 $\pm$ 0,12  | 5,2 $\pm$ 0,10* |
| Базофилы        | 0–1                            | 0,4 $\pm$ 0,02  | 0,3 $\pm$ 0,08  |

Сопоставление полученных нами средних величин процентного содержания лейкоцитов с аналогичными показателями, принятыми за контроль, позволяет выделить некоторые особенности лейкоцитарной формулы обследованных кошек. К их числу следует отнести более высокие значения процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов (+19,5 %), эозинофилов (+15,4 %). Концентрация сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и базофилов достоверно не изменилась.

Таким образом, препарат «Миртазапин» вызывает изменение гематологических показателей у кошек и оказывает выраженное стимулирующее действие на органы

кроветворения, повышая концентрацию эритроцитов на 35,2 %, уровень гематокрита – на 32,2 %, гемоглобина – на 45,0 % относительно контроля. В лейкоцитарной формуле происходит повышение содержания палочкоядерных нейтрофилов на 19,5 % и эозинофилов – на 15,4 %.

### **2.3.2 Действие препарата «Миртазапин» на гематологические показатели собак пожилого возраста при полиорганной патологии**

Для исследования были сформированы две группы собак (опытная и контрольная), по 6 голов в каждой в возрасте от 10 до 14 лет со схожими полиорганными патологиями. У всех животных отмечали отсутствие или снижение аппетита, активности, нарушение когнитивных функций (нечистоплотность, нарушение циркадных циклов, проблемы при общении с другими животными), возрастные хронические изменения паренхимы почек, печени, наличие эндокардиального шума в области митрального клапана. В начале лечения и через 14 дней после у всех животных брали кровь на общий и биохимический анализы. В первой группе собакам однократно перорально вводили «Миртазапин» в дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела. Установлено, что после введения препарата произошло достоверное повышение уровня гемоглобина – на 9,7 %. Содержание эритроцитов, лейкоцитов и гематокрита в крови достоверно не изменилось. Результаты исследований представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Влияние препарата «Миртазапин» на морфологию крови собак ( $M \pm m$ ;  $n = 6$ )

| Показатель                   | До введения      | После введения     |
|------------------------------|------------------|--------------------|
| Эритроциты(RBC), $10^{12}/л$ | $5,50 \pm 0,73$  | $5,67 \pm 0,33$    |
| Гематокрит(НСТ), %           | $38,73 \pm 2,59$ | $38,0 \pm 1,65$    |
| Гемоглобин(HGB), г/л         | $124,4 \pm 6,89$ | $137,7 \pm 2,65^*$ |
| Лейкоциты, $10^9/л$          | $8,99 \pm 0,52$  | $9,11 \pm 0,54$    |

Уровень нейтрофилов после введения препарата «Миртазапин» понизился почти в 4 раза по сравнению с первоначальным уровнем (см. таблицу 4). Исходное содержание базофилов в крови составило  $0,13 \pm 0,005 \cdot 10^9 /л$ , после введения препарата показатель понизился в 3,25 раза и составил  $0,04 \pm 0,005 \cdot 10^9 /л$ . Уровень моноцитов снизился на 11,9 % по сравнению с первоначальным уровнем. Достоверных изменений остальных показателей не выявлено (таблица 6).

Таблица 6 – Лейкоцитарная формула крови собак после введения препарата «Миртазапин» ( $M \pm m$ ;  $n = 6$ )

| Показатель | Норма (справ.) | До введения      |                 | После введения     |                 |
|------------|----------------|------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
|            |                | $10^9/л$         | %               | $10^9/л$           | %               |
| Нейтрофилы | 2–112          | $21,13 \pm 0,53$ | $58,4 \pm 1,33$ | $5,32 \pm 0,28^*$  | $84,2 \pm 2,75$ |
| Лимфоциты  | 0,5–4,9        | $2,63 \pm 0,09$  | $29,3 \pm 1,03$ | $2,67 \pm 0,03$    | $10,5 \pm 0,23$ |
| Моноциты   | 0,3–2,0        | $1,02 \pm 0,05$  | $9,9 \pm 0,14$  | $0,9 \pm 0,01^*$   | $4,1 \pm 0,32$  |
| Эозинофилы | 0,10–1,49      | $0,19 \pm 0,005$ | $2,0 \pm 0,04$  | $0,18 \pm 0,01$    | $0,7 \pm 0,005$ |
| Базофилы   | 0,0–0,10       | $0,13 \pm 0,005$ | $0,4 \pm 0,001$ | $0,04 \pm 0,005^*$ | $0,5 \pm 0,002$ |

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии препарата «Миртазапин» на организм собак, которое выражается в

понижении уровня нейтрофилов в 4 раза, базофилов – в 3,25 раза и моноцитов – на 11,9 %.

### **2.3.3 Фармакологическое влияние препарата «Миртазапин» на биохимические показатели крови кошек**

Для исследования была сформирована группа кошек (9 голов) в возрасте от 2 до 5 лет, без сопутствующих соматических заболеваний. Все животные были стерилизованы, вакцинированы, обработаны от гельминтов, содержались без свободного выгула и контакта с другими животными, получали одинаковое питание (сухой корм для кошек Ройял-Канин).

В течение месяца один раз в три дня животным перорально вводили «Миртазапин» в дозе 1,25 мг на 1 кг живой массы.

Биохимический анализ крови проводили в первый день исследования, через две и через четыре недели. При этом определяли такие показатели, как глюкоза, креатинин, мочевины, общий белок, альбумин, глобулин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ). В процессе исследования каких-либо значимых отклонений биохимических показателей при приеме препарата в указанной дозе и кратности не было выявлено.

У кошек отмечали повышение аппетита, игривость, более выраженный охотничий инстинкт. У трех кошек наблюдали более агрессивное поведение во время игры. Усиление вокализации отмечали у 5 из 9 животных. Однако, по словам владельцев, у них был более крепкий сон, снижена пугливость (при появлении посторонних людей, работающем пылесосе). Шесть кошек из девяти набирали массу, в среднем 140 г за четыре недели. При клиническом осмотре отклонений от обычного поведения животные не демонстрировали.

### **2.3.4 Фармакологическое влияние препарата «Миртазапин» на биохимические показатели крови собак пожилого возраста при полиорганной патологии**

Собаки в возрасте от 10 до 14 лет со схожими полиорганными патологиями были сформированы в две группы (опытную и контрольную), по 6 голов в каждой. У всех животных отмечали отсутствие или снижение аппетита, активности, нарушение когнитивных функций (нечистоплотность, нарушение циркадных циклов, проблемы при общении с другими животными), возрастные хронические изменения паренхимы почек, печени, наличие эндокардиального шума в области митрального клапана.

В группе собак (6 животных), получивших «Миртазапин» (0,5 мг на 1 кг массы тела), наблюдали улучшение общего состояния, аппетита, активность и тягу к общению с владельцами и другими животными. Аппетит стабильно нормализовался, что вместе с проводимым лечением привело к более быстрой нормализации общего состояния и улучшению показателей крови.

В контрольной группе курс лечения (без «Миртазапина») был более длительным, повышение аппетита было более медленным, нестабильным, улучшения когнитивных функций не отмечалось.

Результаты изучения влияния препарата «Миртазапин» на некоторые биохимические показатели крови представлены в таблице 7.

Таблица 7– Влияние препарата «Миртазапин» на некоторые биохимические показатели крови собак ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )

| Показатель               | До введения | После введения |
|--------------------------|-------------|----------------|
| Глюкоза, ммоль/л         | 5,2±0,11    | 5,4±0,22       |
| Креатинин, мкмоль/л      | 63,0±3,54   | 48,0±1,33*     |
| Альбумин, г/л            | 27,5±1,43   | 28,6±0,54      |
| Глобулин, г/л            | 40,3±2,33   | 47,7±1,74*     |
| АЛТ, Ед/л                | 256,3±8,61  | 74,6±3,42*     |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л | 260,8±7,54  | 146,9±6,51*    |
| Холестерин, ммоль/л      | 4,9±0,23    | 4,6±0,53       |

Установлено, что после введения препарата «Миртазапин» уровень креатинина в крови понизился на 23,8%, что является благоприятным признаком, так как характеризует повышение функционального состояния почек, а именно скорости клубочковой фильтрации. Повышение уровня глобулинов на 15,5 % свидетельствует об усилении иммунных свойств организма. Также отмечали снижение активности АЛТ в 3,4 раза. Концентрация щелочной фосфатазы понизилась на 43,7 %.

Таким образом, применение препарата «Миртазапин» в лечении старых собак, даже однократно, приводит к более быстрому восстановлению когнитивных функций, стабильному повышению аппетита. После введения препарата повышается уровень гемоглобина (+9,7 %), глобулинов (+15,5 %) и снижается уровень креатинина на 23,8 %, АЛТ – в 3,4 раза и щелочной фосфатазы – на 43,7 %, что в итоге приводит к более быстрому выздоровлению, даже при наличии выраженной патологии во многих органах.

## 2.4 Разработка показаний к применению препарата «Миртазапин» для лечения мелких непродуктивных животных (собак, кошек)

### 2.4.1 Лечение идиопатического цистита кошек препаратом «Миртазапин»

Для исследования были сформированы две группы кошек (по 6 голов в каждой) в возрасте от 1,5 до 4 лет. Все животные содержались в домашних условиях, питались преимущественно сухими кормами. Клиническое обследование животных, принимавших участие в исследовании, включало в себя анализ мочи, общий и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование мочевого пузыря и почек, рентгенографическое исследование мочевого пузыря.

Кошкам опытной группы, наряду с основным лечением, был назначен пероральный прием «Миртазапина» в дозе 1,88 мг ежедневно в течение 2 недель, далее препарат задавали в той же дозе через день в течение 2 месяцев. При рецидиве заболевания исследования проводили в том же объеме.

Установлено, что уровень эритроцитов к 30-м и 60-м суткам после введения «Миртазапина» повысился на 8,3 % ( $7,52 \pm 0,04 \cdot 10^{12}/л$ ) при  $p \leq 0,05$  и на 4,8% ( $7,23 \pm 0,06 \cdot 10^{12}/л$ ) соответственно относительно первоначального значения ( $6,88 \pm 0,05 \cdot 10^{12}/л$ ). Также произошло снижение количества сегментоядерных нейтрофилов на 5,1–8,6 % относительно первоначального уровня ( $5,5 \pm 0,003 \cdot 10^9/л$ ). Исходное количество базофилов составило  $0,02 \pm 0,001 \cdot 10^9/л$ , на 14-еи 30-е сутки базофилы не обнаружены.

У кошек опытной группы владельцы отмечали улучшение аппетита и общего состояния уже с первых дней приема «Миртазапина», при этом у двух животных был выражен слабый седативный эффект, не влияющий на аппетит. При применении «Миртазапина» в указанной дозе избыточная вокализация была отмечена у одного

животного из шести. Все владельцы отмечали улучшение когнитивных функций, тягу к играм и общению, увеличение массы тела в среднем на 300 г за период исследований. Седативный эффект практически не наблюдали после перевода на прием препарата через день.

#### ***2.4.2 Применение препарата «Миртазапин» при хроническом болевом синдроме с поражением опорно-двигательного аппарата у собак***

Нами было изучено влияние препарата «Миртазапин» на собак, испытывающих воздействие хронического болевого синдрома. Для этого сформировали группу собак (6 голов) в возрасте от 8 до 12 лет, массой более 40 кг. Все животные находились на лечении в связи с заболеваниями опорно-двигательного аппарата длительное время. У всех в той или иной степени имели место артрозные поражения локтевых, коленных, тазобедренных суставов, подтвержденные рентгенологическим исследованием. Отмечали атрофию мышц, поведенческие изменения, характерные для болевого синдрома (апатия, малоподвижность, нарушение походки и пр.).

Все животные до применения «Миртазапина» проходили лечение в течение месяца. Базовое лечение включало в себя специальную диету (ветеринарная диета Ройял-Канин Мобилити и Хиллс JD) с целью обеспечения потребности в необходимых нутриентах и контроля массы), реабилитационные мероприятия (массаж, магнитно-импульсную терапию), применение НПВС (препарат «Онсиор» перорально в дозе 1 мг на 1 кг массы тела). Оценка боли проводилась владельцами субъективно, по анкете, ежедневно за неделю до начала и в течение всего периода лечения.

Перед началом лечения у всех собак брали кровь на общеклинический и биохимический анализы, значительных отклонений от референтных значений выявлено не было.

«Миртазапин» применяли в дозе 0,3 мг/кг 1 раз в три дня, трехкратно.

После лечения препаратом «Миртазапин» все владельцы отмечали улучшение состояния животных. Они становились более подвижны, повышалась общая активность, снижались боли при пальпации, хромота, улучшался аппетит. Совместное применение «Миртазапина» в мультимодальной терапии позволило снизить дозу последнего в два раза без потери обезболивающего эффекта в течение 2 недель. Применение НПВС зачастую необходимо в терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата, однако не стоит забывать и о возможных побочных эффектах. Тем более, что речь зачастую идет о животных с сопутствующими патологиями. Поэтому возможность снижения дозы НПВС без потери обезболивающего эффекта имеет большое значение.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения препарата «Миртазапин» в мультимодальной терапии хронического болевого синдрома, вызванного заболеваниями опорно-двигательного аппарата у собак.

#### ***2.4.3 Применение препарата «Миртазапин» при хроническом болевом синдроме с поражением опорно-двигательного аппарата у кошек***

Были сформированы две группы кошек (опытная и контрольная) в возрасте от 5 до 12 лет, по 6 голов в каждой. Животные поступили в клинику с жалобами на малоподвижность, угнетение, нарушение аппетита. Они с трудом передвигались, избегали общения с владельцами, не ухаживали за собой, отмечалась нечистоплотность. Все кошки содержались в домашних условиях, питались со стола

(каши, супы, мясо, куриная печень, рыба), витаминно-минеральную подкормку не получали, контакта с другими животными не имели. Изменения в поведении, нежелание двигаться отмечались на протяжении длительного времени (больше месяца), с прогрессированием в течение 2 недель.

У всех кошек брали кровь на общий и биохимический анализы, значимых отклонений от референтных показателей не выявлено. У 3 кошек отмечали незначительную нейтрофилию, что может объясняться стрессовой лейкограммой.

При осмотре отмечали вынужденное положение тела в пространстве, атрофию мышц бедренной и ягодичной групп, снижение подвижности суставов, беспокойство, болезненность при пальпации, уплотнения области плюсны, крепитацию при пассивных движениях коленного и скакательного суставов. При проведении рентгенографического обследования был подтвержден диагноз остеоартрит.

Всем кошкам было назначено лечение, включающее в себя нормализацию рациона путем введения специальной диеты (Ройял Канин Мобилити для кошек), физиотерапию (магнитно-импульсная терапия, массаж), НПВС (препарат Онсиор перорально в дозе 1 мг на 1 кг ежедневно в течение 8 дней). Кошкам первой группы дополнительно перорально вводили препарат Миртазапин в дозе 0,5 мг на 1 кг один раз в два дня на протяжении 2 недель. Состояние животных оценивали до начала лечения и через 2 недели после.

В опытной группе, где применяли препарат «Миртазапин», у животных значительно изменились когнитивные функции. Они охотно начали общаться с владельцами, улучшился груминг, реже отмечались эпизоды нечистоплотности. Кроме того, улучшился аппетит, кошки охотнее начали поедать диетический корм, чем животные контрольной группы.

Результаты наших исследований свидетельствуют о возможности применения препарата «Миртазапин» для лечения кошек с хроническим болевым синдромом при остеоартрите.

#### ***2.4.4 Применение препарата «Миртазапин» при оксидативном стрессе у пожилых собак при полиорганной патологии***

В ходе исследований мы изучали применение препарата «Миртазапин» при оксидативном стрессе у пожилых собак при полиорганной патологии. «Миртазапин» собакам вводили перорально в дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела, однократно (на 5-е и 10-е сутки). Кроме того, применяли препарат на основе водного раствора фуллерена C<sub>60</sub>, вводили подкожно в дозе 0,5 мл/кг массы тела животного, однократно (на 5-е и 10-е сутки). Кровь для исследований брали на 7-е и 15-е сутки.

Результаты исследований при однократном введении препаратов представлены на рисунках 7 и 8.

При анализе результатов исследований, представленных на рисунке 7, установлено, что концентрация ДК в сыворотке крови здоровых животных составила 8,58 мкмоль/мл. У собак с полиорганной патологией этот показатель выше на 27,3%. После введения «Миртазапина» этот показатель понизился относительно больных животных, но был выше на 25,3 % относительно здоровых. При введении препарата на основе водного раствора фуллерена C<sub>60</sub> и комплексного введения с «Миртазапином» изучаемый показатель на 7-е сутки опустился до уровня здоровых.

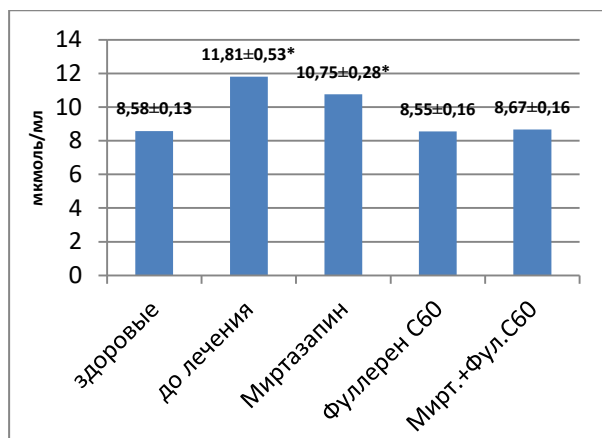


Рисунок 7 – Содержание диеновых конъюгатов, мкмоль/мл, в сыворотке крови собак при однократном введении препаратов; ( $M \pm m$ ;  $n = 9$ ), \*  $p \leq 0,05$  – достоверность различий относительно здоровых животных (здесь и далее)

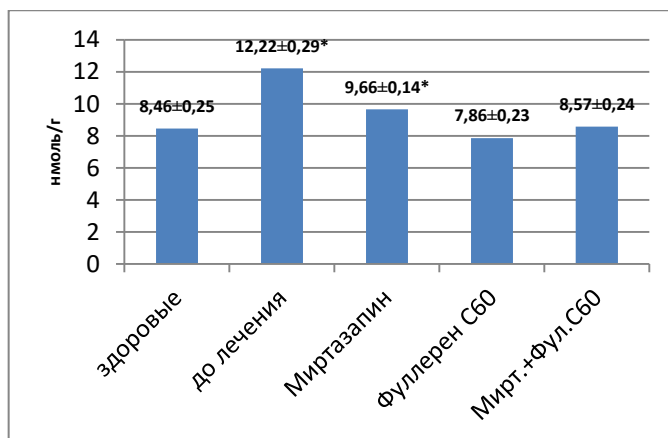


Рисунок 8 – Содержание малонового диальдегида, нмоль/г, в сыворотке крови собак при однократном введении препаратов ( $M \pm m$ ;  $n = 9$ )

Исходное содержание МДА в сыворотке крови здоровых собак составило  $8,46 \pm 0,25$  нмоль/г, больных –  $12,22 \pm 0,29$  нмоль/г, что на 44,4% выше. После введения препарата «Миртазапин» концентрация малонового диальдегида понизилась относительно больных, но была выше на 14,2 % относительно здоровых животных. После введения препарата на основе водного раствора фуллерена  $C_{60}$  и комплексного введения с «Миртазапином» изучаемый показатель на 7-е сутки опустился до уровня здоровых.

Результаты исследований при многократном введении препаратов представлены на рисунках 9 и 10.

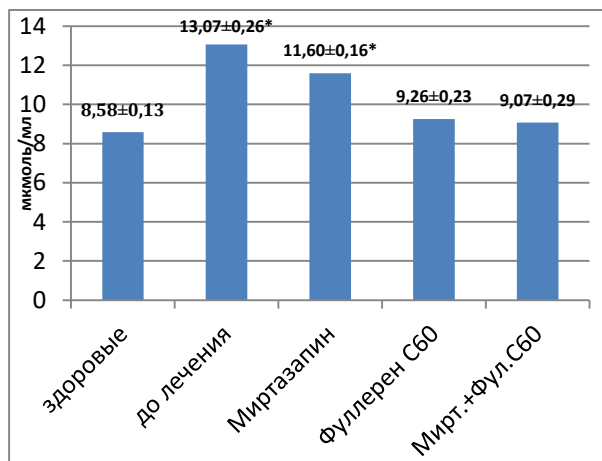


Рисунок 9 – Содержание диеновых конъюгатов, мкмоль/мл, в сыворотке крови собак при многократном введении препаратов ( $M \pm m$ ;  $n = 9$ )

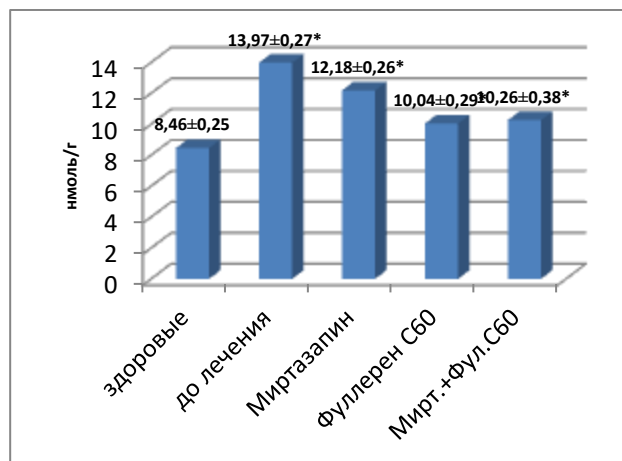


Рисунок 10 – Содержание малонового диальдегида, нмоль/г, в сыворотке крови собак при многократном введении препаратов ( $M \pm m$ ;  $n = 9$ )

До введения препаратов концентрация диеновых конъюгатов повысилась на 52,3 % по сравнению с контрольным значением ( $8,58 \pm 0,13$  мкмоль/мл). После введения препарата «Миртазапин» на 15-е сутки изучаемый показатель понизился на

12,7 % относительно первоначального уровня, но оставался выше на 35,2% относительно здоровых животных.

После введения препарата на основе водного раствора фуллерена  $C_{60}$ , концентрация ДК понизилась на 41,1 % относительно первоначального уровня, но оставалась на 7,9 % выше по сравнению со здоровыми животными.

После совместного введения изучаемых препаратов достоверных различий по сравнению с контрольными животными не обнаружено. По сравнению с первоначальным уровнем концентрация ДК понизилась на 44,1 %.

Установлено, что концентрация МДА у больных животных повысилась на 65,1% относительно здоровых (рисунок 11). После многократного введения «Миртазапина» концентрация МДА понизилась на 14,7 % относительно первоначального уровня, однако было выше на 44 % относительно здоровых животных.

После введения препарата на основе водного раствора фуллерена  $C_{60}$  концентрация МДА относительно первоначального уровня понизилась на 39,1%, но была выше на 18,7 % относительно здоровых.

После комплексного введения препарата «Миртазапин» и препарата на основе водного раствора фуллерена  $C_{60}$  концентрация МДА относительно первоначального уровня была выше, чем у здоровых животных, на 21,3 %, относительно первоначального уровня – на 36,2.

Таким образом, препарат «Миртазапин» вызывает незначительное снижение продуктов перекисидации липидов. При комплексном применении с препаратом на основе водного раствора фуллерена  $C_{60}$  происходит нормализация процессов перекисного окисления липидов.

Результаты исследований активности каталазы в сыворотке крови собак пожилого возраста при полиорганной патологии представлены на рисунках 11 и 12.

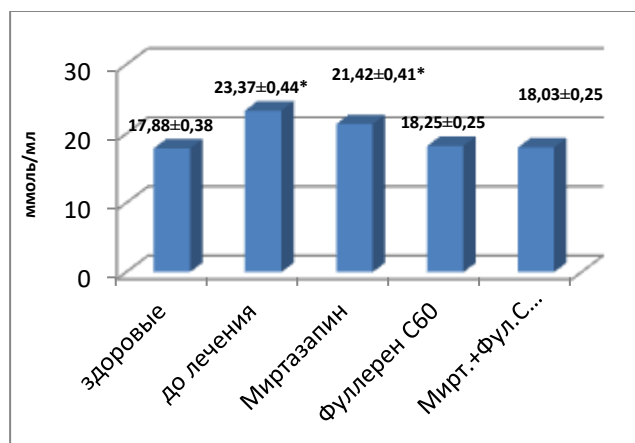


Рисунок 11 – Активность каталазы, ммоль/мл, в сыворотке крови собак при однократном введении препаратов ( $M \pm m$ ;  $n = 9$ )

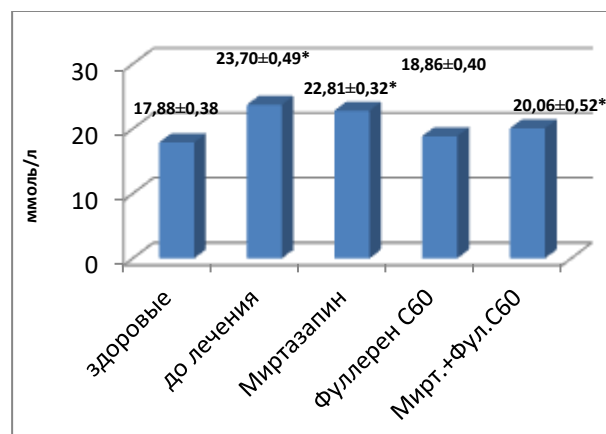


Рисунок 12 – Активность каталазы, ммоль/мл, в сыворотке крови собак при многократном введении препаратов ( $M \pm m$ ;  $n = 9$ )

Установлено, что активность каталазы у больных животных выше на 30,7%, чем у здоровых. После введения препарата «Миртазапин» изучаемый показатель был выше на 19,8 % относительно здоровых, однако снизился по отношению к больным. После применения препарата на основе водного раствора фуллерена  $C_{60}$  у животных и



комплексного введения с «Миртазапина» изучаемый показатель на 7-е сутки опустился до уровня здоровых (см. рисунок 11).

Активность каталазы у животных до лечения повысилась на 32,6% относительно здоровых. После многократного введения «Миртазапина» активность каталазы незначительно снизилась (–3,9 %) по сравнению с животными 2-й группы и была значительно выше (+27,6%), чем у здоровых (см. рисунок 12). После введения препарата на основе водного раствора фуллерена C<sub>60</sub> активность каталазы достоверно не отличалась от здоровых животных. После совместного введения изучаемых препаратов активность каталазы понизилась (–18,1%) относительно больных животных, но была выше (+12,2%) здоровых.

### **3 ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «МИРТАЗАПИН»**

Исследование экономической эффективности проводили по методике, предложенной И.Н. Никитиным (2014).

#### **3.1 Экономическая эффективность применения препарата «Миртазапин» при идиопатическом цистите у кошек**

При исследовании влияния препарата «Миртазапин» на кошек с идиопатическим циститом нами были сформированы две группы по 6 голов в каждой. В опытной группе препарат «Миртазапин» вводили животным в дозе 1,88 мг (что соответствует 1/16 части от таблетки 30 мг) ежедневно в течение двух недель, далее в той же дозе через день на протяжении 2 месяцев.

Таким образом, каждому животному опытной группы провели 44 пероральных приема препарата в указанной дозе. Растворенную таблетку делили на четыре части, каждую из которых растворяли в 4мл воды, затем перорально давали индивидуально каждому животному 1 мл. При таком способе использования одну таблетку (30 мг) расходовали на 4 приема, то есть 11 таблеток на курс на одно животное.

Средняя стоимость упаковки «Миртазапина» в 30 таблеток (в дозировке 30 мг) составляет по г. Пензе 740 руб., 24,7 руб. за 1 таблетку. Следовательно, стоимость курса приема для каждого животного опытной группы составила 271,3 руб.

Всем животным опытной и контрольной групп проводили при обращении базовый комплекс обследования: общий клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи с микроскопическим исследованием осадка, ультразвуковое исследование органов брюшной и тазовой полостей, рентгенографию мочевого пузыря. Общая стоимость обследования одного животного – 3650 руб.

Средняя стоимость базового курса лечения, проводимого всем кошкам, составила в среднем 1450 руб. в расчете на одно животное.

При рецидиве заболевания (в контрольной группе три кота поступили в клинику в течение 2,5 месяца с аналогичной симптоматикой) исследование и лечение проводили в том же объеме.

Таким образом, в группе кошек, получавших препарат «Миртазапин», затраты на одно животное за 2,5 месяца составили 5372 руб. В контрольной группе, учитывая необходимость повторного лечения и обследования трех животных из шести, затраты за этот же период времени составили 7650 руб. на одну голову. Следовательно, при проведении курса лечения одному животному экономическая выгода составила 2278 руб.

### **3.2 Экономическая эффективность применения препарата «Миртазапин» при хроническом болевом синдроме у собак**

При исследовании влияния препарата «Миртазапин» на собак с хроническим болевым синдромом, обусловленным заболеваниями опорно-двигательного аппарата, была сформирована группа животных (6 голов) в возрасте от 8 до 12 лет, массой более 40 кг. Все собаки имели различные дегенеративно-воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата с развитием хронического болевого синдрома. Все животные находились на лечении достаточно длительное время (не меньше месяца). Стандартное лечение включало в себя специальную ветеринарную диету (кормление Ройял Канин Мобилити или Хиллс JD), физиотерапевтические мероприятия (массаж, магнитно-импульсная терапия), применение НПВС (препарат «Онсиор» в дозе 1 мг на 1 кг массы тела в течение 2 недель).

После введения в схему лечения препарата «Миртазапин» (0,3 мг/кг перорально один раз в три дня) отмечали выраженное улучшение общего состояния, снижение выраженности хронической боли. Во время приема «Миртазапина» стало возможным снизить дозу препарата «Онсиор» до 0,5 мг на 1 кг живой массы в день, т.е. в два раза.

Стоимость одной таблетки препарата «Миртазапин» (30 мг) в среднем 24,7 руб. Средняя масса подопытных собак – 50 кг. Таким образом, доза разового приема составила 15 мг, одну таблетку делили на два приема. Учитывая, что препарат применяли трехкратно, стоимость курса составила порядка 37 руб. на одну собаку.

Стоимость одной таблетки препарата «Онсиор» (40 мг) в среднем по ветеринарным аптекам города составила 105 руб., т.е. 2,6 руб. за 1 мг на каждый килограмм живой массы тела, один раз в сутки на протяжении 2 недель. Стоимость ежедневного приема препарата для одной собаки в 50 кг – 131,25 руб.

Доза «Онсиора» в комбинации с «Миртазапина» была в два раза ниже, при выраженном уменьшении боли. Стоимость препарата «Онсиор» составила 65,625 руб. в сутки. Стоимость двухнедельного лечения комбинации препаратов «Миртазапин» + «Онсиор» в среднем равнялась 955,75 руб. на животное, применение «Онсиора» этот же период времени в монорежиме обошлось в 1837,5 руб. на одну голову.

Используя формулу расчета экономической эффективности  $(1837,5 - 955,75) \cdot 6$  голов, мы получили результат – 5290,5 руб.

### **4 ВЫВОДЫ**

1. Фармакокинетика препарата «Миртазапин» при однократном введении в дозе 1,25 мг на 1 кг массы тела собак и кошек: полная площадь под кривой –  $59,45 \pm 0,07$  и  $145,62 \pm 1,11$  (мкг·ч)/мл; клиренс –  $0,019 \pm 0,001$  и  $0,017 \pm 0,001$  л/ч; среднее время удержания препарата в организме –  $35,45 \pm 0,15$  и  $79,67 \pm 0,79$  ч; период полуэлиминации –  $34,6 \pm 0,33$  и  $5,73 \pm 0,26$  ч.

2. Фармакологические свойства препарата «Миртазапин» при однократном введении кошкам выражаются в стимулирующем действии на органы кроветворения, повышая концентрацию эритроцитов на 35,2 %, уровень гематокрита – на 32,2 %, гемоглобина – на 45,0 % относительно контроля. В лейкоцитарной формуле происходит повышение содержания палочкоядерных нейтрофилов на 19,5% и эозинофилов – на 15,4 %. После многократного введения установлено повышение количества тромбоцитов (+12,3%), снижение количества сегментоядерных нейтрофилов на 17,7 % и исчезновение базофилов.

3. Применение препарата «Миртазапин» кошкам с идиопатическим циститом в дозе 1,88 мг ежедневно, в течение 2 недель, вызвало улучшение общего состояния, когнитивных функций. Препарат обладает выраженным обезболивающим эффектом. В процессе исследования каких-либо значимых отклонений в биохимических показателях при приеме «Миртазапина» в указанной дозе и кратности не отмечалось.

4. После введения препарата «Миртазапин» в дозе 0,3 мг/кг плотоядным с хроническим болевым синдромом, вызванным заболеваниями опорно-двигательного аппарата, 1 раз в три дня трехкратно отмечали улучшение состояния в отношении подвижности, аппетита; снижение боли при пальпации, хромоты; повышение общей активности.

5. Антиоксидантный фармакологический эффект препарата «Миртазапин» выражен незначительно. При одно- и двукратном введении собакам пожилого возраста с полиорганной патологией концентрация ДК была выше на 25,3 и 35, 2%, МДА – на 14,2 и 44,4 %, каталазы – на 30,7 и 27,6% соответственно относительно здоровых животных. Препарат на основе водного раствора фуллерена C<sub>60</sub> вызывает потенцирующий антиоксидантный эффект «Миртазапина».

## **5 ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ**

1. На основании анализа и обобщения экспериментальных данных, апробации их в производственных условиях определено, что препарат «Миртазапин» оказывает выраженный стимулирующий эффект на организм кошек и собак.

2. Препарат «Миртазапин» в дозе 1,88 мг ежедневно в течение 2 недель, далее этот препарат в той же дозе через день в течение 2 месяцев рекомендуется использовать для нормализации обменных процессов в организме собак пожилого возраста.

3. Препарат «Миртазапин» в дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела животного однократно рекомендуется использовать пожилым собакам для стимуляции аппетита, улучшения общего состояния и когнитивных функций.

4. Препарат «Миртазапин» в дозе 0,3 мг на 1 кг массы тела один раз в три дня перорально рекомендовано использовать собакам с хроническим болевым синдромом в составе мультимодальной терапии.

5. Препарат «Миртазапин» в дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела один раз в три дня перорально рекомендовано использовать кошкам с хроническим болевым синдромом в составе мультимодальной терапии

6. Для ингибирования процессов перекисного окисления липидов в организме больных собак рекомендуется вводить комплексно препарат «Миртазапин» и препарат на основе водного раствора фуллерена C<sub>60</sub> в дозе 0,5 мл/кг массы тела на одного животного подкожно 1 раз в 7 суток.

7. Результаты исследований внедрены в учебный процесс в ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова».

8. Результаты исследований внедрены в ветеринарных клиниках «Айболит-Сервис», «Планета-ZOO» (г. Пенза).

## **6 ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Проведенные исследования позволили детально понять некоторые аспекты механизма действия препарата «Миртазапин» в организме животных; изучить патологические процессы, происходящие в организме пожилых собак, при полиорганной патологии, при заболевании мочевыводящих путей у кошек. Кроме

того, полученные результаты позволили оценить терапевтическую эффективность при данных патологиях препарата «Миртазапин», а также влияние его на интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования препарата «Миртазапин», возможности его широкого применения при лечении патологий, связанных с нарушением некоторых функциональных систем организма.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

В журналах, входящих в Перечень ВАК РФ

1. Шутова, Т. И. Влияние препарата Миртазапин на морфологию крови кошек / Т. И. Шутова, Н. А. Пудовкин, В. В. Салаутин // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана. – 2018. – Т. 235. – № 3. – С. 194–197.

2. Шутова, Т. И. Влияние препарата Миртазапин на организм собак пожилого возраста при полиорганной патологии / Т. И. Шутова, Н. А. Пудовкин, В. В. Салаутин // Вестник ИрГСХА. – 2018. – Вып. 88. – С. 150–154.

3. Шутова, Т. И. Влияние препарата Миртазапин на некоторые показатели организма здоровых кошек / Т. И. Шутова, Н. А. Пудовкин, В. В. Салаутин // Вестник Бурятской сельскохозяйственной академии им. В.Р. Филиппова. – 2019. – № 1 (54). – С. 126–130.

4. Воронцова, О. А. Клинико-биохимическое изучение эффективности Миртазапина при лечении идиопатического цистита котов / О. А. Воронцова, Т. И. Шутова, Н. А. Пудовкин, В. В. Салаутин // Вестник Бурятской ГСХА. – 2019. – № 4. – С. 12–18.

В журнале, входящем в Web of Science

5. Vorontsova, O.A. The experience of using drug Mirtazapine in comprehensive therapy of idiopathic cystitis in cats / O.A. Vorontsova, T.I. Shutova, N.A. Pudovkin, T.M. Prokhorova, P.V. Smutnev, I.G. Subbotin // Pharmacophore. 2019 - 10 (6). - P. 31-36

В сборниках, входящих в РИНЦ

6. Шутова, Т. И. Влияние препарата Миртазапин на лейкоцитарную формулу крови собак при полиорганной патологии / Т. И. Шутова, Н. А. Пудовкин, В. В. Салаутин // VII Междунар. межвуз. конф. по клинической ветеринарии в формате Purina Partners; ФГБОУ ВО «МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина. – М.:, 2018. – С. 280–287.

7. Шутова, Т. И. Влияние препарата Миртазапин на морфологические и биохимические показатели крови собак / Т. И. Шутова, Н. А. Пудовкин // Эколого-биологические проблемы использования природных ресурсов в сельском хозяйстве: материалы V Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов. – Екатеринбург, 2019. – С. 323–326.

8. Шутова, Т. И. Особенности действия Миртазапина на хронический болевой синдром у кошек с поражением опорно-двигательного аппарата / Т. И. Шутова // Современная ветеринарная наука: теория и практика: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 20-летию факультета ветеринарной медицины Ижевской ГСХА. – Ижевск, 2020. – С. 236–239.

**Шутова Татьяна Игоревна**

**Клиническая фармакология препарата «Миртазапин»  
и его применение для непродуктивных животных  
(собак, кошек)**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата ветеринарных наук

---

Подписано в печать 2021. Уч.-изд. л. – 1,0.  
Тираж 100. Заказ №  
Типография Кубанского государственного аграрного университета.  
350044, г. Краснодар, ул. Калинина, 13