

УДК 636.4.082.35

Т. И. Шутова, Н. А. Пудовкин, В. В. Салаутин

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА МИРТАЗАПИН НА НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ЗДОРОВЫХ КОШЕК

Ключевые слова: миртазапин, кошка, кровь, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, биохимические показатели.

В статье изложены результаты исследований по влиянию препарата миртазапин на некоторые биохимические показатели крови в организме здоровых кошек. Исследования проводили на кошках в возрасте от 2 до 5 лет, без сопутствующих соматических заболеваний. У всех кошек были проведены общий клинический и биохимические анализы крови, ультразвуковое исследование органов брюшной и тазовой полостей, в результате которых не выявились какие-либо отклонения от физиологических норм. Гематологические показатели проводили на гематологическом анализаторе IDEXX Laser Cyte, биохимические – на анализаторе IDEXX Catalist. Кошкам группы в течение месяца один раз в три дня вводили миртазапин в дозе 3,75 мг на голову, что составило 1 мг миртазапина на кг живого веса. Установлено, что количество тромбоцитов к 14-му и 28-му дню после начала введения препарата составило 8,9% и 12,3% соответственно относительно первоначального значения. Также произошло снижение количества нейтрофилов на 28-й день на 17,7% относительно первоначального уровня. Исходное количество базофилов составило $0,07 \pm 0,001 \times 10^9/\text{л}$, на 14-й день этот показатель понизился в 3,5 раза, а к 28 суткам базофилы не обнаружены. Однако данные показатели оставались в пределах референтных значений. В процессе исследования достоверно значимых отклонений биохимических показателей при приеме миртазапина в указанной дозе и кратности не отмечалось. Все это позволяет сделать вывод о хорошей переносимости миртазапина кошками.

T. Shutova, N. Pudovkin, V. Salautin

EFFECT OF MIRTAZAPIN PREPARATION ON CERTAIN BIOCHEMICAL INDICATORS OF BLOOD OF HEALTHY CATS'

Keywords: mirtazapin, cat, blood, erythrocytes, leukocytes, thrombocytes, biochemical indicators

The article presents the results of studies on the effect of Mirtazapin on certain biochemical indicators in healthy cats. Studies were conducted on cats aged 2 to 5 years, without concomitant somatic diseases. All cats underwent general clinical and biochemical blood tests, ultrasound studies of the organs of the abdominal and pelvic cavities, as a result of which no deviations from physiological norms were revealed. Determination of hematological parameters was performed on an IDEXX Laser Cyte hematology analyzer, biochemical indicators on an IDEXX Catalist analyzer. Cats of the group were administered mirtazapine at a dose of 3.75 mg per head every three days, which amounted to 1 mg of mirtazapine per kg of live weight. It was established that the number of platelets at 14 and 28 days after the start of drug administration is 8.9% and 12.3%, respectively, relative to the initial value. There was also a decrease in the number of neutrophils on day 28 by 17.7% relative to the initial level. The initial number of basophils was $0.07 \pm 0.001 \times 10^9 / \text{l}$, on day 14, this figure dropped 3.5 times, and by 28 days basophils were not detected. However, these figures remained within the reference values. In the process of researching any significant deviations of biochemical parameters when taking mirtazapine in the indicated dose and multiplicity were not observed. All this allows us to conclude that the cats are well tolerated by mirtazapine.

Шутова Татьяна Игоревна, аспирант кафедры «Морфология, патология животных и биология»; e-mail: pen.v.om@mail.ru

Tatyana I. Shutova, post-graduate student of the «Morphology, Animal Pathology and biology» Chair; e-mail: pen.v.om@mail.ru.

Пудовкин Николай Александрович, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры «Морфология, патология животных и биология»; e-mail: niko-pudovkin@yandex.ru

Nikolai A. Pudovkin, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Professor of the «Morphology, Animal Pathology and Biology» Chair, e-mail: niko-pudovkin@yandex.ru.

Салаутин Владимир Васильевич, доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий кафедрой «Морфология, патология животных и биология»; e-mail: salautin60@mail.ru.

Vladimir V. Salautin, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Head of «Morphology, Animal Pathology and Biology» Chair; e-mail: salautin60@mail.ru.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н. И. Вавилова»; 410012, г. Саратов, Театральная пл., 1.

FSBEI HE «Saratov State Agrarian University named after N.I. Vavilov»; 1, Teatralnaya Sq., Saratov, 410012, Russia

Введение. В настоящее время в клинической практике ветеринарного врача достаточно часто стали использоваться различные антидепрессивные препараты. Как правило, их применяют для коррекции поведенческих проблем, но особый интерес представляют антидепрессанты, применяемые при лечении животных с сопутствующими соматическими патологиями.

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

За последние годы изобретено, исследовано и запущено в клиническую медицину очень много препаратов для лечения депрессивных расстройств: трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), 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 [1].

Миртазапин (ремерон) является достаточно новым антидепрессантом, он изобретен в Голландии в 1994 году, в США

его применение одобрено в 1996 году и на данный момент широко используется в качестве высокоэффективного средства для лечения депрессий во многих странах мира [2].

Миртазапин является тетрациклическим антидепрессантом с преимущественно седативным действием. Миртазапин относится к новому классу психотропных препаратов – норадренергическим и специфическим серотонинергическим антидепрессантам с оригинальным профилем фармакологической активности [9]. Кроме этого миртазапин блокирует Н1-рецепторы, что обуславливает его некоторое седативное действие [5]. Препарат обладает анксиолитическим эффектом, улучшает качество сна, способствует предотвращению развития побочных эффектов, характерных для СИОЗС (головная боль, тошнота, рвота, беспокойство, сексуальная дисфункция) [1]. В терапевтических дозах миртазапин практически не имеет антихолинергического эффекта, не оказывает влияния на сердечно-сосудистую систему и, как правило, хорошо переносится больными.

У животных миртазапин чаще используется в качестве стимулирующего аппетит средства, а также обладает противорвотными свойствами [3]. В исследованиях было доказано, что применение миртазапина кошкам с хронической болезнью почек приводило к достоверному сниже-

нию рвоты, повышению аппетита и увеличению массы тела [4, 8]. Однако более высокие дозы могут вызывать проявление побочных эффектов (гипервозбудимость, вокализация, тремор) [6]. Следовательно, для эффективного применения с минимизацией побочных эффектов рекомендовано применять миртазапин в меньших, но частых дозировках. У здоровых кошек период полувыведения достаточно короткий, что позволяет ежедневное введение животному миртазапина с рекомендуемой дозой 1,88 мг в сутки [8]. Клиренс миртазапина снижается при почечной и печеночной недостаточности, поэтому при хронической болезни почек у кошек рекомендуется применение препарата через день (1,88 мг 1 раз в два дня) [8].

Цель исследования – изучение влияния препарата миртазапин на некоторые биохимические показатели крови в организме здоровых кошек.

Материалы и методы. Исследования проводились на базе ветеринарной клиники Айболит-сервис (г. Пенза) и ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ». Для исследования была сформирована группа кошек в количестве 9 голов в возрасте от

2 до 5 лет, без сопутствующих соматических заболеваний. Все животные группы были стерилизованы, вакцинированы, обработаны от гельминтов, содержались без свободного выгула и контакта с другими животными, получали одинаковое питание (сухой корм для кошек Ройял-Канин). У всех кошек были проведены общий клинический и биохимические анализы крови, УЗИ органов брюшной и тазовой полостей, в результате которого не выявились какие-либо отклонения от физиологических норм. Определение гематологических показателей проводили на гематологическом анализаторе IDEXX Laser Cyte, биохимических показателей – на анализаторе IDEXX Catalist (США).

Кошкам группы в течение месяца один раз в три дня перорально вводили миртазапин в дозе 3,75 мг на голову, что в среднем составило 1 мг миртазапина на кг живого веса.

Результаты и обсуждение. Первым этапом наших исследований было определение общеклинических показателей крови после введения миртазапина в различные сроки. Средние по группе показатели общеклинического анализа крови представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Общеклинический анализ крови кошек после введения препарата миртазапин

Показатель	Ед. измерения	Норма	До введения	14-й день	28-й день
RBC (эритроциты)	$10^{12}/л$	5,00-10,00	6,77±0,15	6,88±0,13	6,83±0,07
HCT (гематокрит)	%	30-45	38,0±0,14	39,0±0,14	39,0±0,33
HGB (гемоглобин)	г/л	90 – 151	123,0±1,17	135,0±2,05*	138,0±2,52*
MCV (средний объем эритроцитов)	fL	41,0-58,0	52,0±1,52	53,0±2,00	52,0±1,98
MCH (средний гемоглобин эритроцитов)	pg	12,0-20,0	19,1±0,52	19,3±0,13	19,3±0,23
MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах)	г/л	290-375	348,0±5,85	352,0±4,53	361,0±6,0
RDW (ширина распределения эритроцитов по объему)	%	17,3-22,0	19,1±0,34	19,2±0,52	18,8±0,47
Ретикулоциты	K/mL	3,0-50,0	11,7±0,13	12,3±0,21	11,8±0,18
Лейкоциты	$10^9/л$	5,50-19,50	9,44±0,31	10,34±0,28	8,32±0,13
Нейтрофилы	$10^9/л$	2,50-12,50	6,11±0,17	6,30±0,12	5,03±0,20*
Лимфоциты	$10^9/л$	0,40-6,80	2,1±0,01	2,60±0,05	2,51±0,10
Моноциты	$10^9/л$	0,15-1,7	0,87±0,07	1,13±0,09	0,63±0,06
Эозинофилы	$10^9/л$	0,10-0,79	0,29±0,003	0,29±0,003	0,15±0,002
Базофилы	$10^9/л$	0,00-0,10	0,07±0,001	0,02±0,001*	-
Тромбоциты	$10^9/л$	175-600	588,0±3,32	520,0±5,00	340,0±3,33

Сравнивая результаты исследований с референтными значениями таблицы 1, достоверных колебаний нет. Уровень тромбоцитов к 28-му дню после начала введения мirtазапина повысился на 12,3% относительно первоначального значения. Также произошло снижение количества сегментоядерных нейтрофилов на 28-й день на 17,7% относительно первоначального уровня. Исходное количество базофилов составило $0,07 \pm 0,001 \times 10^9/\text{л}$, на 14-й день этот по-

казатель понизился в 3,5 раза, а к 28 суткам базофилы не обнаружены.

Биохимический анализ крови проводился в первый день исследования, на 14-й и 28-й день опыта и включал в себя определение следующих показателей: глюкоза, креатинин, мочеви́на, общий белок, альбумин, глобулин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ). Средние показатели представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Биохимические показатели крови кошек после введения препарата мirtазапин

Показатель	Ед. измерения	Норма	До введения	14-й день	28-й день
Глюкоза	Ммоль/л	4,11-8,84	8,72±0,15	8,69±0,34	8,70±0,58
Креатинин	Ммоль/л	71-212	163,0±5,07	160,0±2,54	163,0±3,33
Мочевина	Ммоль/л	5,7-12,9	8,0±0,73	7,6±0,09	7,7±0,72
Общий белок	г/л	57-89	76,0±1,53	78,0±2,00	76,0±1,54
Альбумин	г/л	22-40	32,0±0,93	33,0±1,16	32,0±1,52
Глобулин	г/л	28-51	44,0±2,05	45,0±2,14	44,0±1,83
АЛТ	Ед/л	12-130	39,0±0,61	43,0±1,00	46,0±1,15*
Щелочная фосфатаза	Ед/л	14-111	34,0±0,72	28,0±0,60	30,0±1,01
ГГТ	Ед/л	0-4	0	0	0

Примечание: достоверность различий относительно до введения препарата:

* – $p \leq 0,05$

В процессе исследования каких-либо значимых отклонений биохимических показателей при приеме мirtазапина в указанной дозе и кратности не отмечалось.

У кошек группы отмечалось повышение аппетита, игривости, стал более выражен охотничий инстинкт, у трех кошек из группы отмечали более агрессивное поведение во время игры. Усиление вокализации отмечалось у 5 из 9 животных, но вместе с тем владельцы отметили и более крепкий сон, снижение пугливости (при появлении посторонних людей, работающем пылесосе). У шести кошек из девяти отмечался набор веса, в среднем 140 г за четыре недели. При клиническом осмотре отклонений от обычного поведения животные не демонстрировали.

Заключение. Таким образом, применение мirtазапина здоровым кошкам в дозе 3,75 мг на голову (что в среднем соответствует 1мг на кг) один раз в три

дня в течение месяца не вызвало достоверно значимых изменений биохимических показателей крови. Отмечается тенденция к снижению уровня тромбоцитов и, возможно, нейтрофилов. Однако данные показатели оставались в пределах референтных значений. Все это позволяет сделать вывод о хорошей переносимости мirtазапина кошками.

Библиографический список

1. Паламарчук С. А. Ремерон (мirtазапин) - антидепрессант нового поколения. Использование при тяжелой депрессии (обзор литературы) // Таврический журнал психиатрии. – 2000. – Т. 4. – № 1. – С. 51-54
2. Петрюк П. Т., Петрюк А. П. Клинические аспекты применения мirtазапина (ремерона) в психиатрической практике // Психічне здоров'я. – 2005. – Вип. 3. – С. 54-60.
3. Шутова Т. И., Пудовкин Н. А., Салаутин В. В. Влияние препарата мirtазапин на морфологию крови кошек // Ученые записки

Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н. Э. Баумана. – 2018. – Т. 235. – № 3. – С. 194 – 197.

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

5. De Boer T. H., Nefkens F., van Helvoirt A. Differences in modulation of noradrenergic and serotonergic transmission by the alpha-2 adrenoreceptor antagonists mirtazapine, mianserin and idazoxan // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1996. – № 5. – P. 389-402.

6. Freitag K. A., Saker K. E., Thomas E. Acute starvation and subsequent refeeding affect lymphocyte subsets and proliferation in cats // Nutr. – 2000. – №130. – P. 2444–2449.

7. Pinder R. M. The Pharmacologic rationale for the clinical use of antidepressants // Journal of Clinical Psychiatry. – 1997. – Vol. 58. – P. 501–508.

8. Quimby J. M., Gustavson D. L., Lunn K. F. The Pharmacokinetics of mirtazapine in cats with chronic kidney disease and in age-matched control cats // J. Vet. Intern. Med. – 2011. – № 25. – P. 985–989.

9. Sitsen J.M.A., Zivkov M. Mirtazapine: clinical profile // CNS Drugs. – 1995. – № 4. – Suppl. 1. – P. 39-48.

1. Palamarchuk S. A. Remeron (mirtazapin) - an antidepressant of a new generation. Use in severe depression (literature review). *Tavricheskiy zhurnal psikiatrii*. 2000. V. 4. No1. pp. 51-54 [in Russian]

2. Petryuk P. T., Petryuk A. P. Clinical aspects of the use of mirtazapine (Remeron) in psychiatric practice. *Psikhichne zdorov'ya*. 2005. Issue 3. pp. 54-60 [in Russian]

3. Shutova T. I., Pudovkin N. A., Salautin V. V. Influence of mirtazapine on morphology of blood of cats. *Uchenyye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny imeni N. E. Baumana*. 2018. Vol. 235. No 3. pp. 194 – 197 [in Russian]

4. Shutova T. I., Pudovkin N. A. The effect of medicine mirtazapin on organism of elderly dogs with polyorgan pathology. *Vestnik IrGSKHA*. 2018. Issue. 88. pp. 150 – 154 [in Russian]

5. De Boer T. H., Nefkens F., van Helvoirt A. Differences in modulation of noradrenergic and serotonergic transmission by the alpha-2 adrenoreceptor antagonists mirtazapine, mianserin and idazoxan. *Journal of Pharmacol. Exp. Ther.* 1996. No 5. pp. 389 - 402.

6. Freitag K. A., Saker K. E., Thomas E. Acute starvation and subsequent refeeding affect lymphocyte subsets and proliferation in cats. *Nutrition*. 2000. No 130. pp. 2444–2449.

7. Pinder R. M. The Pharmacologic rationale for the clinical use of antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1997. Vol. 58. pp. 501 – 508.

8. Quimby J. M., Gustavson D. L., Lunn K. F. The Pharmacokinetics of mirtazapine in cats with chronic kidney disease and in age-matched control cats. *Journal. Vet. Intern. Med.* 2011. No 25. pp. 985 – 989.

9. Sitsen J.M.A., Zivkov M. Mirtazapine: clinical profile. *CNS Drugs*. 1995. No 4. Suppl. 1. pp. 39 - 48.