

## ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПРЕПАРАТУ КАРДИСТИМ

Петров Роман Вікторович

доктор ветеринарних наук, професор  
Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна  
ORCID: 0000-0001-6252-7965  
romanpetrov1978@gmail.com

Яковлев Ігор Олександрович

аспірант  
Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна  
ORCID: 0009-0001-7408-6084  
fanvet32@gmail.com

*Собаки, як тварини-компаньйони, займають велику частину в житті багатьох родин. Велика увага власниками приділяється стану здоров'я тварин, тому вони на регулярній основі звертаються в клініки ветеринарної медицини. Однією з поширених груп захворювань є хвороби, що супроводжуються патологіями серцево-судинної системи, в тому числі міксоматозне ураження мітрального клапану. Для лікування собак з такою патологією необхідна розробка ефективних протоколів лікування, що повинні включати препарати, які стимулюють роботу серцево-судинної системи. До таких препаратів відносяться лікарські форми на основі пімобендану. Пімобендан відноситься до похідних сполук бензimidазол-піридазину, і представляє з себе несимпатоміметичну, неглікозидну інотропну речовину, що має виражені судинорозширювальні властивості.*

*Метою наших досліджень було розрахувати параметри гострої токсичності препарату Кардистим на основі пімобендану. Дослідження проводили на базі кафедри ветеринарно-санітарного інспектування, мікробіології, гігієни та патологічної анатомії факультету ветеринарної медицини в лабораторії «Ветеринарна фармація» Сумського національного аграрного університету. Для визначення параметрів гострої токсичності застосовували внутрішньошлункове введення препарату Кардистим білим щурам віком 2 місяці. Визначення показників токсичності здійснювали за допомогою програми ЛД50, методами Г. Кербера (1931) та Г. Першина (1950).*

*Середньолетальна доза препарату Кардистим при розрахунку комп'ютерною програмою склала 6059,72 мг/кг. Результат розрахунку методом Г. Першина гостра токсичність препарату Кардистим при внутрішньошлунковому введенні щурам склала 5952,37 мг на кг ваги. Показник гострої токсичності препарату Кардистим при внутрішньошлунковому введенні білим щурам за методом Г. Кербера (1931) становив 568,34 мг препарату на 1 кг маси тварини.*

*В результаті розрахунків встановлено, що середньоарифметичний показник токсичності Кардистиму склав 5906,81 мг/кг маси. Встановлено, що препарат Кардистим при введенні в шлунок білим щурам відноситься до четвертого класу небезпечності (малотоксичні речовини).*

**Ключові слова:** хвороби собак, серцево-судинна система, гостра токсичність, пімобендан, мітральний клапан, ендокардіоз.

DOI <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2024.4.12>

**Вступ.** В нашій країні в більшій половині домогосподарств утримуються домашні тварини, більшість з яких це собаки та коти. За даними джерела [www.worldatlas.com](http://www.worldatlas.com) в нашій країні нараховується біля 7,5 мільйонів домашніх улюбленців. Власники тварин піклуються про здоров'я своїх улюбленців і регулярно звертаються до клінік ветеринарної медицини для отримання кваліфікованої допомоги, направленої на лікування та профілактику хвороб тварин.

Нашими попередніми дослідженнями було встановлено, що більшість хвороб тварин, що реєструються в клініці відносяться до хвороб незаразної етіології (від 59 % до 66 %), з яких на патологію серцево-судинної системи припадає від 12,9 % до 14,9 %, що свідчить про їх поширеність (Яковлев & Петров, 2023). На думку дослідників Elliott et al. (2023), основними факторами виникнення та прогресування захворювань серцево-судинної системи є запалення, вік і спосіб життя, а також генетична складова.

Як і у людей, у літніх собак розвивається слабкість і кілька вікових захворювань, включаючи ожиріння, хронічні патології нирок і печінки, застійну серцеву недостатність, артрит, саркопенію, рак, імуноопосередковані патології та нейродегенеративні захворювання (Fleming et al., 2011).

Міксоматозна хвороба мітрального клапана є найпоширенішим набутим серцево-судинним захворюванням собак і становить приблизно 75 % випадків хронічної серцевої недостатності (Borgarelli & Haggstrom, 2010). Приблизно у 30 % собак старше 10 років спостерігається характерний лівосторонній систолічний шум. Міксоматозна хвороба мітрального клапана асоціюється з макроскопічними ураженнями мітрального та, або трикуспідального клапанів, що призводить до поганої адаптації мітрального клапана, недостатності та, зрештою, розвитку застійної серцевої недостатності (Whitney, 1974). Міксоматозна хвороба мітрального клапана

характеризується тривалим безсимптомним періодом, який згодом прогресує до клінічної стадії, що спостерігається лише у деяких собак (Borgarelli & Haggstrom, 2010). Власники собак зазвичай повідомляють про непереносимість фізичних навантажень, підвищення інтенсивності кашлю, а в крайніх випадках – сильну задишку як прояв гострого набряку легенів (Abbott et al., 2008).

У ветеринарній медицині міксоматозна хвороба мітрального клапана є найпоширенішою хворобою серця та однією з найважливіших причин захворюваності на лівосторонню застійну серцеву недостатність і серцево-асоційованої смертності у собак (Atkins et al., 2009; Keene et al., 2019).

Прогресуюча мітральна регургітація внаслідок міксоматозного ураження мітрального клапана викликає об'ємне перевантаження лівого передсердя і лівого шлуночка і може призвести до їх розширення та гіпертрофії (Sisson et al., 1999).

Як тільки підвищений діастолічний тиск від регургітованого об'єму перевищує компенсаторні механізми серця, розвивається застійна серцева недостатність. Під час початкового діагнозу міксоматозної хвороби мітрального клапана може бути виявлений серцевий шум, але у пацієнта можуть бути відсутні будь-які клінічні ознаки. Від появи перших клінічних ознак серцевого шуму може пройти кілька років до розвитку застійної серцевої недостатності. Підтвердження міксоматозна хвороба мітрального клапана часто виконується за допомогою ехокардіографічного обстеження, яке показує потовщення клапана, аномалії у співвідношенні кореня лівого передсердя та аорти (LA/Ao) і пік трансмітерної швидкості хвилі E (Emax) (Borgarelli et al., 2008). Середній час виживання собак із важким перебігом міксоматозної хвороби мітрального клапана становить 6–7 місяців (Borgarelli et al., 2008; Serres et al., 2007).

На думку ряду дослідників, пімобендан ефективний для лікування у собак застійної серцевої недостатності, спричиненої міксоматозною хворобою мітрального клапана (Häggström et al., 2008; Mizuno et al., 2017), а також для уповільнення початку серцевої недостатності у собак із доклінічним захворюванням серця (Atkins et al., 2009; Boswood, et al., 2016; Boswood, et al., 2018).

Відповідно до патенту США, пімобендан вимагає певного рН і допоміжної речовини (лимонної кислоти) для адекватної розчинності та подальшого всмоктування (Gruber et al., 1994). Тому виробник спочатку рекомендував прийом натщесерце та правильне співвідношення допоміжних речовин пімобендану. У новій вкладці до препаратів на основі пімобендану зазначено, що їжа знижує біодоступність водного розчину, але вплив на форму таблетки невідомий (Mizuno et al., 2017).

Позитивний ефект лікування пімобенданом у собак із застійною серцевою недостатністю через дегенеративну хворобу мітрального клапана собак із доклінічним дегенеративну хворобу мітрального клапана з кардіомегалією добре встановлений (Lombard et al., 2006; Häggström et al., 2008; Smith et al., 2005). Існує менш достовірна інформація щодо лікування собак із доклінічним дегенеративну хворобу мітрального клапана без

кардіомегалії (стадія B1 за системою стадіювання Американського коледжу ветеринарної внутрішньої медицини, ACVIM) (Keene et al., 2019).

Проте були негативні звіти щодо впливу пімобендану на собак із доклінічним захворюванням дегенеративну хворобу мітрального клапана (Tissier et al., 2005; Chetboul & Tissier, 2012), нещодавнє дослідження групи собак показало багатообіцяючі результати щодо впливу на серцеві біомаркери та якість життя собак за оцінкою їх власників (Iwanuk et al., 2019).

Поки що було небагато повідомлень про лікування собак у стадії B1 (безсимптомне захворювання без кардіомегалії); докази позитивного ефекту лікування відсутні, і лікування не рекомендується (Keene et al., 2019). Були повідомлення про прогресування структурних змін серця після введення пімобендану здоровим собакам і собакам із ранньою стадією ураження мітрального клапана (Schneider et al., 1997; Tissier et al., 2005; Chetboul et al., 2007).

У зв'язку з вищезазначеним метою наших досліджень було визначення показників гострої токсичності препарату Кардистим на основі пімобендану.

Матеріали і методи досліджень. Проведення досліджень здійснювалось на базі кафедри ветеринарно-санітарного інспектування, мікробіології, гігієни та патологічної анатомії факультету ветеринарної медицини в лабораторії «Ветеринарна фармація» Сумського національного аграрного університету.

Для розрахунку гострої токсичності препарату Кардистим виробництва НВФ «Бровафарма» використовували методики, які представлені в довіднику «Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів» (Коцюмбас І.Я. та ін., 2006).

Пімобендан відноситься до похідних сполук бензімідазол-піридазину, і представляє з себе несимпатоміметичну, неглікозидну інотропну речовину, що має виражені судинорозширювальні властивості. Даний препарат володіє позитивною інотропною дією, стимулюючою чутливість серцевого м'яза до іонів кальцію та зниженням активності фосфодіестерази III. Препарат володіє інотропною та вазодилаторною дією, завдяки чому підвищується сила серцевих скорочень і зменшується переднавантаження і постнавантаження на організм тварини.

Для отримання даних щодо токсичності препарату Кардистим проводили визначення його токсичного впливу на організм білих щурів при короткотривалому впливі з визначенням даних про показники смертельних доз і концентрацій. Застосовавши одноразово введення препарату Кардистим, визначали параметри гострої токсичності.

Для визначення параметрів гострої токсичності застосовували внутрішньошлункове введення препарату Кардистим білим щурам віком 2 місяці. Попередньо щурів протягом 4 годин утримували без їжі. Розчини препарату Кардистим задавали за допомогою шприца з канюлею вводячи безпосередньо в шлунок. Для розрахунку дози використовували препарат по діючій речовині на 1 кг маси тіла.

Контрольній групі щурів задавали 0,9 % фізрозчину у дозі 50 мм<sup>3</sup> на 1 кг ваги.

Визначення показників токсичності здійснювали різними методами: за допомогою програми ЛД50, методами Г. Кербера (1931) та Г. Першина (1950).

Програма LD16, LD 50, LD84, LD100 evaluation 2.0.V, розробки НПП «Наука Плюс» здійснює розрахунки при введенні в них первинних даних щодо дози препарату та загальної кількості та кількості загиблих дослідних тварин в групі.

Розрахунок методом Г. Першина (1950) здійснювали згідно формули (1):

$$DL_{50} = \frac{\sum [(a + b) \times (m - n)]}{200}$$

де:

a і b – величини суміжних доз;

m і n – відповідні цим дозам частоти смертельних наслідків у відсотках.

Розрахунок методом Г. Кербера (1931) проводили згідно формули (2):

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\sum (z \times d)}{m}$$

де:

DL<sub>100</sub> – доза речовини, яка вивчається й викликає загибель (ефект, який враховується) у всій групі тварин;

d – інтервал між кожними двома суміжними дозами;

z – середньоарифметичне з числа тварин, що загинули, або в котрих спостерігалася прихована реакція під впливом кожних двох суміжних доз;

m – число тварин у кожній групі.

Так як кожний метод розрахунку видає свій результат, який має погрішність, то для розрахунку середнього показника, який буде найбільш об'єктивним, користувалися середнім арифметичним значенням, для розрахунку якого суму показників токсичності отриманими різними методами поділяли на кількість показників.

Проведення дослідів та здійснення маніпуляцій проводили дотримуючись біоетичних принципів, відповідно до положень «Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» (2012).

Результати. На першому етапі для розрахунку орієнтовної токсичної дози Кардистиму застосували препарат в широкому діапазоні. Задавання препарату Кардистим здійснювали 7 групам щурів по 3 особини в кожній з інтервалом доз від 1000 до 7000 мг на 1 кг ваги (табл. 1).

В результаті досліджень було виявлено, що загибель тварин спостерігалась в діапазоні 5000 – 7000 мг/кг, тому розрахунок ЛД50 був проведений саме в цьому діапазоні. Препарат Кардистим застосовували білим щурам з діапазоном 250 мг. Результати цих досліджень наведені в таблиці 2.

При веденні даних в комп'ютерну програму по розрахунку середньо летальної дози отримані результати, які відображені в табл. 3.

Таким чином, середньолетальна доза препарату Кардистим при розрахунку комп'ютерною програмою склала 6059,72 мг/кг.

На наступному етапі проводили розрахунок методом Г. Першина (1939, 1950) (табл. 4).

Таблиця 1

**Результати дослідження визначення орієнтовної токсичності препарату Кардистим**

| № групи | Доза препарату Кардистим, мг/кг | Всього щурів у групі | Загинуло | Вижило |
|---------|---------------------------------|----------------------|----------|--------|
| 1       | 1000                            | 3                    | 0        | 3      |
| 2       | 2000                            | 3                    | 0        | 3      |
| 3       | 3000                            | 3                    | 0        | 3      |
| 4       | 4000                            | 3                    | 0        | 3      |
| 5       | 5000                            | 3                    | 1        | 2      |
| 6       | 6000                            | 3                    | 1        | 2      |
| 7       | 7000                            | 3                    | 3        | 0      |

Таблиця 2

**Результати дослідження визначення показника токсичності препарату Кардистим**

| № групи | Доза препарату Кардистим, мг/кг | Всього щурів у групі | Загинуло | Вижило |
|---------|---------------------------------|----------------------|----------|--------|
| 1       | 5000                            | 3                    | 0        | 3      |
| 2       | 5250                            | 3                    | 1        | 2      |
| 3       | 5500                            | 3                    | 1        | 2      |
| 4       | 5750                            | 3                    | 1        | 2      |
| 5       | 6000                            | 3                    | 1        | 2      |
| 6       | 6250                            | 3                    | 2        | 1      |
| 7       | 6500                            | 3                    | 2        | 1      |
| 8       | 6750                            | 3                    | 3        | 0      |
| 9       | 7000                            | 3                    | 3        | 0      |

## Результати розрахунку токсичності препарату Кардистим за допомогою комп'ютерної програми

| Показник | Значення         |
|----------|------------------|
| LD16     | 4782,79740338167 |
| LD50     | 6059,71970611916 |
| LD84     | 7336,64200885664 |
| LD100    | 7975,10316022539 |

## Розрахунок гострої токсичності препарату Кардистим при внутрішньошлунковому введенні щурам за Г. Першином

| Дози засобу, мг/кг маси                                | 5000 | 5250   | 5500  | 5750  | 6000  | 6250   | 6500  | 6750   | 7000  |
|--|------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|
| Результати, що спостерігалися, загинуло /вижило тварин | 0/3  | ½      | 1/2   | 1/2   | 1/2   | 2/1    | 2/1   | 3/0    | 3/0   |
| Відсоток тварин, які загинули                          | 0    | 33.3   | 33.3  | 33.3  | 33.3  | 66.6   | 66.6  | 100    | 100   |
| a + b  | 5000 | 10250  | 10750 | 11250 | 11750 | 12250  | 12750 | 13250  | 13750 |
| m – n  | 0    | 33.3   | 0     | 0     | 0     | 33.3   | 0     | 33.3   | 0     |
| (a + b) • (m – n)                                      | 0    | 341325 | 0     | 0     | 0     | 407925 | 0     | 441225 | 0     |

$$DL_{50} = \frac{\Sigma[(a+b) \times (m-n)]}{250} = \frac{0 + 341325 + 0 + 0 + 0 + 407925 + 0 + 441225 + 0}{200} = \frac{1190475}{200} = 5952,37$$

Таким чином, результат розрахунку методом Г. Першина гостра токсичність препарату Кардистим при внутрішньошлунковому введенні щурам склав 5952,37 мг на кг ваги.

Для підтвердження отриманих даних провели розрахунок середньосмертельних доз препарату Кардистим використовували метод Г. Кербера (1931) (табл. 5).

Показники гострої токсичності препарату Кардистим при внутрішньошлунковому введенні білим щурам за методом Г. Кербера (1931) становило 568,34 мг препарату на 1 кг маси тварини.

Для визначення середньої летальної дози препарату Кардистим розраховували показник, як середньоарифметичний показник.

$$DL_{50} = \frac{6059,72 + 5952,37 + 5708,33}{3} = 5906,81$$

В результаті розрахунків встановлено, що середньоарифметичний показник гострої токсичності Кардистиму склав 5906,81 мг/кг маси.

При проведенні розтину тварин, які загинули під час досліду від гострого отруєння препаратом Кардистим відмічали застійні явища, гіперемія легень, гіпостазу в печінці, набряк та гіперемія слизової оболонки шлунку й кишечника, застійні явища в серці, збільшення об'єму селезінки.

Таким чином, згідно з Санітарно-гігієнічними нормами та СОУ 85.2-37-736:2011 за класом токсичності препарат Кардистим при введенні в шлунок білим щурам відноситься до четвертого класу небезпечності (малотоксичні речовини).

**Обговорення.** Розробка засобів для лікування собак від хвороб, пов'язаних з явищами серцевої недостатності, є важливим для ветеринарних лікарів,

## Визначення гострої токсичності препарату Кардистим при внутрішньошлунковому введенні білим щурам за Г. Кербером

| Дози засобу, мг /кг | 5000 | 5250 | 5500 | 5750 | 6000 | 6250 | 6500 | 6750 | 7000 |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Вижило тварин       | 3    | 2    | 2    | 2    | 2    | 1    | 1    | 0    | 0    |
| Загибло тварин      | 0    | 1    | 1    | 1    | 1    | 2    | 2    | 3    | 3    |
| Z                   | 0    | 0,5  | 1,0  | 1,0  | 1,0  | 1,5  | 2,0  | 2,5  | 3,0  |
| D                   | 250  | 250  | 250  | 250  | 250  | 250  | 250  | 250  | 250  |
| z • d               | 0    | 125  | 250  | 250  | 250  | 375  | 500  | 625  | 750  |

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\Sigma(z \times d)}{m} = 6750 - \frac{0 + 125 + 250 + 250 + 250 + 375 + 500 + 625 + 750}{3} = 5708,33$$

що займаються хворобами дрібних тварин (Keene et al., 2019). Перспективним лікарським засобом, який володіє інотропною та вазодилаторною дією є препарат на основі пімобендану, який застосовують собакам із ранньою стадією ураження мітрального клапану (Schneider et al., 1997; Tissier et al., 2005; Chetboul et al., 2007).

Нашими дослідженнями встановлено, що препарат середньоарифметичний показник токсичності Кардистиму склав 5906,81 мг/кг маси. Також дослідженнями дослідників Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені

С.З. Гжицького, які вивчали токсичність препарату Бендаміну, встановлено, що його токсичність перевищувала 5000 мг/кг, тобто препарат відносився до 4 класу токсичності (Вархоляк & Гутий, 2019).

**Висновки.** Встановлено що препарат Кардистим при введенні в шлунок білим щурам відноситься до четвертого класу небезпечності (малотоксичні речовини) та має середній показники токсичності 5906,81 мг/кг.

В перспективі планується провести експериментальне застосування препарату Кардистим на собаках з міксоматозним ураженням мітрального клапану та порівняти в його ефективності.

#### **Бібліографічні посилання:**

1. Abbott, J. A., Bright, J. M., Brown, S. A., Calvert, C. A., Cavanagh, K. E., Cole, S. G., ... & Gelzer, A. R. M. (2008). *Manual of canine and feline cardiology. Fourth. St. Louis, Missouri: Saunders.*
2. Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Haggstrom, J., Hamlin, R., Keene, B., Luis-Fuentes, V., & Stepien, R. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 23(6), 1142–1150. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0392.x>
3. Borgarelli, M., & Haggstrom, J. (2010). Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 40(4), 651–663. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.03.008>
4. Borgarelli, M., Savarino, P., Crosara, S., Santilli, R. A., Chiavegato, D., Poggi, M., Bellino, C., La Rosa, G., Zanatta, R., Haggstrom, J., & Tarducci, A. (2008). Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 22(1), 120–128. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.0008.x>
5. Boswood, A., Gordon, S. G., Häggström, J., Wess, G., Stepien, R. L., Oyama, M. A., Keene, B. W., Bonagura, J., MacDonald, K. A., Patteson, M., Smith, S., Fox, P. R., Sanderson, K., Woolley, R., Szatmári, V., Menaut, P., Church, W. M., O'Sullivan, M. L., Jaudon, J. P., Kresken, J. G., ... Watson, P. (2018). Longitudinal Analysis of Quality of Life, Clinical, Radiographic, Echocardiographic, and Laboratory Variables in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease Receiving Pimobendan or Placebo: The EPIC Study. *Journal of veterinary internal medicine*, 32(1), 72–85. <https://doi.org/10.1111/jvim.14885>
6. Boswood, A., Häggström, J., Gordon, S. G., Wess, G., Stepien, R. L., Oyama, M. A., Keene, B. W., Bonagura, J., MacDonald, K. A., Patteson, M., Smith, S., Fox, P. R., Sanderson, K., Woolley, R., Szatmári, V., Menaut, P., Church, W. M., O'Sullivan, M. L., Jaudon, J. P., Kresken, J. G., ... Watson, P. (2016). Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study-A Randomized Clinical Trial. *Journal of veterinary internal medicine*, 30(6), 1765–1779. <https://doi.org/10.1111/jvim.14586>
7. Bowles, D., & Fry, D. (2011). Pimobendan and its use in treating canine congestive heart failure. *Compendium (Yardley, PA)*, 33(11), E1.
8. Boyle, K. L., & Leech, E. (2012). A review of the pharmacology and clinical uses of pimobendan. *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)*, 22(4), 398–408. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2012.00768.x>
9. Chetboul, V., & Tissier, R. (2012). Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 14(1), 127–148. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2011.11.005>
10. Chetboul, V., Lefebvre, H. P., Sampedrano, C. C., Gouni, V., Saponaro, V., Serres, F., Concordet, D., Nicolle, A. P., & Pouchelon, J. L. (2007). Comparative adverse cardiac effects of pimobendan and benazepril monotherapy in dogs with mild degenerative mitral valve disease: a prospective, controlled, blinded, and randomized study. *Journal of veterinary internal medicine*, 21(4), 742–753. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2007\)21\[742:caceop\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2007)21[742:caceop]2.0.co;2)
11. Countries With The Most Pet Cats Globally <https://www.worldatlas.com/articles/countries-with-the-most-pet-cats-globally.html> (14.11.2024.)
12. Detweiler, D. K., & Patterson, D. F. (1965). The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 127(1), 481–516. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1965.tb49421.x>
13. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів: [Preclinical studies of veterinary medicinal products] / Ed. I.Y. Kotsyumbas. Lviv: Triada plus, 2006, 360 p. (in Ukrainian)
14. Elliott, A. D., Middeldorp, M. E., Van Gelder, I. C., Albert, C. M., & Sanders, P. (2023). Epidemiology and modifiable risk factors for atrial fibrillation. *Nature reviews. Cardiology*, 20(6), 404–417. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00820-8>
15. Fleming, J. M., Creevy, K. E., & Promislow, D. E. (2011). Mortality in north american dogs from 1984 to 2004: an investigation into age-, size-, and breed-related causes of death. *Journal of veterinary internal medicine*, 25(2), 187–198. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0695.x>
16. Gruber P, Roth W, Schepky G. (1994). Oral Pharmaceutical Forms of Pimobendan. US Patent 5,364,646. November 15, 1994.
17. Häggström, J., Boswood, A., O'Grady, M., Jöns, O., Smith, S., Swift, S., Borgarelli, M., Gavaghan, B., Kresken, J. G., Patteson, M., Ablad, B., Bussadori, C. M., Glaus, T., Kovacević, A., Rapp, M., Santilli, R. A., Tidholm, A.,

- Eriksson, A., Belanger, M. C., Deinert, M., ... DiFruscia, R. (2008). Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *Journal of veterinary internal medicine*, 22(5), 1124–1135. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0150.x>
18. Iwanuk, N., Nolte, I., Wall, L., Sehn, M., Raue, J., Pilgram, A., Rumstedt, K., & Bach, J. P. (2019). Effect of Pimobendan on NT-proBNP and c troponin I before and after a submaximal exercise test in dogs with preclinical mitral valve disease without cardiomegaly - a randomised, double-blinded trial. *BMC veterinary research*, 15(1), 237. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-1980-z>
19. Jakovljevič, I. O., Petrov, R. V. (2023). Monitoryng zahvorjuvannja sobak ta kotiv na bazi ZVC "10 druživ" m. Sumy. [Disease monitoring of dogs and cats on the basis of the "10 Druzh" medical center in the city of Amounts]. *Visnyk Sums'kogo nacional'nogo agrarnogo universytetu Serija: Veterynarna medycyna*, 4(63), 139-144. <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.4.22> (in Ukrainian).
20. Kanno, N., Kuse, H., Kawasaki, M., Hara, A., Kano, R., & Sasaki, Y. (2007). Effects of pimobendan for mitral valve regurgitation in dogs. *The Journal of veterinary medical science*, 69(4), 373–377. <https://doi.org/10.1292/jvms.69.373>
21. Keene, B. W., Atkins, C. E., Bonagura, J. D., Fox, P. R., Häggström, J., Fuentes, V. L., Oyama, M. A., Rush, J. E., Stepien, R., & Uechi, M. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(3), 1127–1140. <https://doi.org/10.1111/jvim.15488>
22. Lombard, C. W., Jöns, O., & Bussadori, C. M. (2006). Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42(4), 249–261. <https://doi.org/10.5326/0420249>
23. Mizuno, M., Yamano, S., Chimura, S., Hirakawa, A., Takusagawa, Y., Sawada, T., Maetani, S., Takahashi, A., Mizuno, T., Harada, K., Shinoda, A., Uchida, S., Takeuchi, J., Mizukoshi, T., Endo, M., & Uechi, M. (2017). Efficacy of pimobendan on survival and reoccurrence of pulmonary edema in canine congestive heart failure. *The Journal of veterinary medical science*, 79(1), 29–34. <https://doi.org/10.1292/jvms.16-0069>
24. Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia naukovykh ustanovamy doslidiv, eksperymentiv na tvarynakh. [On the approval of the Procedure for carrying out trials and experiments on animals by scientific institutions]. (2012). Access mode: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text>. (in Ukrainian)
25. Schneider, P., Güttner, J., Eckenfels, A., Heinzl, G., von Nicolai, H., Trieb, G., & Lehmann, H. (1997). Comparative cardiac toxicity of the i.v. administered benzimidazole pyridazinone derivative Pimobendan and its enantiomers in female Beagle dogs. *Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft für Toxikologische Pathologie*, 49(3-4), 217–224. [https://doi.org/10.1016/s0940-2993\(97\)80013-9](https://doi.org/10.1016/s0940-2993(97)80013-9)
26. Serres, F., Chetboul, V., Tissier, R., Sampedrano, C. C., Gouni, V., Nicolle, A. P., & Pouchelon, J. L. (2007). Chordae tendineae rupture in dogs with degenerative mitral valve disease: prevalence, survival, and prognostic factors (114 cases, 2001–2006). *Journal of veterinary internal medicine*, 21(2), 258–264. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2007\)21\[258:ctridw\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2007)21[258:ctridw]2.0.co;2)
27. Sisson D., Kvarn C., Darke P. G. 1999. Acquired valvular heart disease in dogs and cats. pp. 536–565. In: Textbook of Canine and Feline Cardiology, 2nd ed. (Fox, P. R., Sisson, D. and Moise, N. S. eds.) WB Saunders, Philadelphia.
28. Smith, P. J., French, A. T., Van Israël, N., Smith, S. G., Swift, S. T., Lee, A. J., Corcoran, B. M., & Dukes-McEwan, J. (2005). Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. *The Journal of small animal practice*, 46(3), 121–130. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2005.tb00302.x>
29. Tissier, R., Chetboul, V., Moraillon, R., Nicolle, A., Carlos, C., Enriquez, B., & Pouchelon, J. L. (2005). Increased mitral valve regurgitation and myocardial hypertrophy in two dogs with long-term pimobendan therapy. *Cardiovascular toxicology*, 5(1), 43–51. <https://doi.org/10.1385/ct:5:1:043>
30. Varkholiak I.S., & Hutyi B.V. (2019). Vplyv preparatu "Bendamin" na pokaznyky antyoksydantnoho zakhystu miokardu shchuriv za eksperymentalnoho modeliuвання sertsevoi nedostatnosti [Influence of the preparation "Bendamin" on the indicators of antioxidant protection of rat myocardium in experimental modeling of heart failure.]. *Naukovyi visnyk Lvivskoho natsionalnoho universytetu veterynarnoi medytsyny ta biotekhnolohii imeni S.Z. Gzhytskoho*, 21 (95), 98-101. <https://doi.org/10.32718/nvlvet9518> (in Ukrainian).
31. Whitney J. C. (1974). Observations on the effect of age on the severity of heart valve lesions in the dog. *The Journal of small animal practice*, 15(8), 511–522. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1974.tb06529.x>

**Petrov R.V.**, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

**Iakovlev I.O.**, Postgraduate student, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

#### **Determination of indicators of acute toxicity of the drug by cardistim**

Dogs, as companion animals, occupy a large part in the lives of many families. Owners pay great attention to the health of their animals, so they regularly visit veterinary clinics. One of the common groups of diseases is diseases accompanied by pathologies of the cardiovascular system, including myxomatous lesions of the mitral valve. For the treatment of dogs with such pathologies, it is necessary to develop effective treatment protocols that should include drugs that stimulate the work of the cardiovascular system. Such drugs include dosage forms based on pimobendan. Pimobendan belongs to benzimidazole-pyridazinone derivatives, and is a non-sympathomimetic, non-glycoside inotropic substance that has pronounced vasodilator properties. The aim of our research was to calculate the parameters of acute toxicity of the drug Cardistim based on pimobendan. The study was conducted at the Department of Veterinary Sanitary Inspection, Microbiology, Hygiene and Pathological Anatomy of the Faculty of Veterinary Medicine in the Laboratory "Veterinary Pharmacy" of Sumy National Agrarian University. To determine the parameters of acute toxicity, intragastric administration of the drug Cardistim to white rats aged 2 months was used. Toxicity indicators were determined using the

*LD50 program, by the methods of G. Kerber (1931) and G. Pershin (1950). The median lethal dose of the drug Cardistim when calculated by a computer program was 6059.72 mg/kg. The result of the calculation by the method of G. Pershin, the acute toxicity of the drug Cardistim when administered intragastrically to rats was 5952.37 mg per kg of weight. The acute toxicity index of the drug Cardistim when administered intragastrically to white rats by the method of G. Kerber (1931) was 568.34 mg of the drug per 1 kg of animal weight.*

*As a result of calculations, it was found that the arithmetic mean toxicity index of Cardistim was 5906.81 mg/kg of weight. It was found that the drug Cardistim when administered into the stomach of white rats belongs to the fourth hazard class (low-toxic substances).*

**Key words:** *dog diseases, cardiovascular system, acute toxicity, pimobendan, mitral valve, endocardiosis.*