

СТАНДАРТНАЯ СТАТЬЯ

Влияние телмисартана, ингибирования ангиотензинпревращающего фермента или того и другого на протеинурию и артериальное давление у собак

Бриттани Л. Фаулер  | Дарко Стефановски¹ | Ребекка С. Хесс¹  | Кэтрин МакГонигл¹

Ветеринарная больница Мэтью Дж. Райана Пенсильванского университета, Филадельфия, Пенсильвания

Переписка

Кэтрин МакГонигл, Ветеринарная больница Мэтью Дж. Райана Пенсильванского университета, 3900 Деланси-стрит, Филадельфия, Пенсильвания, 19104.

Электронная почта: mcgkat@vet.upenn.edu

Текущий адрес

Бриттани Л. Фаулер, Ветеринарная справочная больница Порт-Сити, Портсмут, Нью-Хэмпшир

Абстрактный

Задний план: Об использовании телмисартана (TEL), блокатора ангиотензиновых рецепторов, для контроля системной гипертензии и протеинурии у собак в клинических условиях не сообщалось.

Цели: Чтобы определить влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) отдельно, ACEi в комбинации с TEL или только TEL на систолическое артериальное давление и протеинурию у собак с нефропатией с потерей белка (PLN).

Животные: Сорок две собаки, принадлежащие клиенту, лечатся (PLN).

Методы: Ретроспективное обсервационное исследование медицинских записей собак в университетской клинической больнице с 2012 по 2018 год с использованием только беназеприла или эналаприла, только TEL или обоих методов лечения PLN. Неинвазивное кровяное давление и отношение белка мочи к креатинину (UPC) сравнивали между группами лечения с течением времени. Для оценки предельных средних значений и различий между группами лечения использовалась модель линейной регрессии со смешанными эффектами и несколькими переменными с последующим апостериорным анализом.

Результаты: По сравнению с группой, получавшей только иАПФ, комбинированное лечение иАПФ с TEL значительно снижало ($P = .007$) систолическое артериальное давление на 13 мм рт.ст. (95% доверительный интервал [95% ДИ]: 4-22 мм рт.ст.). Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента + TEL по сравнению с одним только ACEi показал значительное ($P = .01$) снижение UPC на 2,5 (95% ДИ: 0,6-4,4). UPC группы ACEi + TEL был значительно ниже ($P = .01$) по сравнению с одним TEL на 3,8 (95% ДИ: 0,8-6,8).

Выводы и клиническое значение: Телмисартан можно использовать для лечения системной гипертензии и протеинурии у собак.

КЕ ИВО РДС

блокатор рецепторов ангиотензина, артериальная гипертензия, нефропатия с потерей белка, отношение белка мочи к креатинину

1 | ВСТУПЛЕНИЕ

Сокращения: ACEi, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА, блокатор ангиотензиновых рецепторов; AT-II, ангиотензин-II; ХБП, хроническая болезнь почек; PLN, нефропатия с потерей белка; РААС, ренин-ангиотензин-альдостероновая система; TEL, телмисартан; UPC, отношение белка мочи к креатинину.

Протеинурия является отрицательным прогностическим показателем хронической болезни почек (ХБП) и связана с повышенным риском уремического криза, прогрессирующего ухудшения азотемии и смерти у собак.¹ Существует сильный

Эта статья находится в открытом доступе в соответствии с условиями лицензии Creative Commons Attribution License, которая разрешает использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии надлежащего цитирования оригинальной работы.

© 2021 Авторы. Журнал ветеринарной медицины внутренних органов опубликовано Wiley Periodicals LLC от имени Американского колледжа ветеринарной медицины внутренних органов.

консенсус в отношении того, что необходимо уделять внимание выявлению, оценке, лечению и мониторингу протеинурии у собак для улучшения исходов у собак с ХБП и нефропатией с потерей белка (PLN) другого происхождения.²

У собак с ХБП также может развиваться системная гипертензия, которая имеет многофакторный патогенез. У людей артериальная гипертензия вследствие заболевания почек связана с нарушением переноса натрия почками, чрезмерной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гиперактивностью симпатической нервной системы и эндотелиальными факторами.³

Основной целевой системой для медикаментозного снижения протеинурии и контроля артериального давления является РААС, при этом наиболее распространенным лекарством, используемым у собак, является ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Однако продукция ангиотензина-II (АТ-II) может происходить не через АПФ, на которые не влияет ингибирование АПФ.^{4,5} Телмисартан (TEL) является селективным антагонистом рецепторов ангиотензина и блокирует рецептор АТ-II типа I с высокой аффинностью.^{4,5} Поскольку TEL действует непосредственно на рецептор АТ-II, а не предотвращает продукцию самого АТ-II, он может блокировать АТ-II независимо от пути, по которому он продуцируется.⁵

В 2013 году в Европейском Союзе (ЕС) для лечения кошек с ХБП стал доступен первый одобренный блокатор рецепторов ангиотензина (БРА), TEL (Semintra, Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, 4 мг/мл).⁶ В крупном проспективном многоцентровом контролируемом клиническом исследовании оценивалось влияние TEL на протеинурию у кошек по сравнению с бендазеприлом.⁷

Результаты показали, что у кошек в группе TEL было значительно снижено соотношение белка мочи к креатинину (UPC) по сравнению с исходным уровнем, тогда как в группе бендазеприла таких изменений не наблюдалось.⁷ Проспективные плацебо-контролируемые исследования на кошках и 1 клинический случай также продемонстрировали значительное снижение систолического артериального давления при применении TEL по сравнению с плацебо.^{8,9,10}

Ветеринарная литература скудна относительно использования TEL у собак. Исследование, оценивающее влияние TEL на выделительную функцию почек у здоровых собак, находящихся в сознании, привело к выводу, что TEL способствует выведению воды, натрия и хлоридов, не влияя на выведение калия или креатинина.¹¹ Единственным клиническим отчетом о пользе TEL у собак является описание случая, в котором подробно описывается рефрактерная протеинурия у собаки породы бигль среднего возраста, которая разрешилась с помощью TEL.¹²

Недостаток информации о роли TEL в лечении протеинурии и системной гипертензии у собак привел к основным целям исследования: описать выборку собак, получавших лечение от PLN только с ACEi, ACEi с добавлением TEL и с только TEL; и определить, была ли значительная разница в систолическом артериальном давлении или протеинурии среди собак в тех же группах. Было высказано предположение, что у собак, получавших только TEL или в комбинации с ACEi, будет значительно более низкое систолическое кровяное давление и UPC по сравнению с собаками, получавшими только ACEi. Наконец, мы стремились оценить изменения клинико-патологических переменных, включая калий, фосфор, азот мочевины крови (АМК) и креатинин среди групп лечения.

2 | МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное наблюдательное исследование собак с PLN. Все медицинские записи были первоначально проверены для идентификации собак.

при подозрении на почечную протеинурию. Для оценки и обзора были созданы три образца исследования. Собаки группы ACEi получали бендазеприл или эналаприл в качестве основного лечения для снижения протеинурии. Собаки группы ACEi + TEL получали TEL в дополнение к бендазеприлу или эналаприлу. Собаки группы TEL получали TEL и не получали ACEi.

Группа ACEi служила в качестве контрольной группы лечения для исследования. После того, как все случаи TEL были выявлены и рассмотрены (либо группа ACEi + TEL, либо группа TEL), появились дополнительные медицинские записи собак, которым в период с 2012 по 2018 год назначали только ACEi (бендазеприл или эналаприл) в Школе ветеринарной медицины Пенсильванского университета для лечения были оценены злотые. Количество уникальных собак в контрольной группе лечения равнялось количеству случаев, выявленных в группе ACEi + TEL. Пол, возраст и репродуктивный статус собак в группе контрольного лечения иАПФ были такими же, как у собак в группе иАПФ + TEL. Когда точное совпадение было невозможно, в контрольную группу лечения выбирали собак с возрастом, наиболее близким к возрасту в группе ACEi + TEL.

Были изучены медицинские записи всех собак, принадлежащих клиентам, которым в период с 2012 по 2018 год был назначен TEL для лечения PLN в Школе ветеринарной медицины Пенсильванского университета. Собаки были включены, если их лечили TEL, ACEi или обоими методами в Школе ветеринарной медицины Университета Пенсильвании, и у них было неинвазивное измерение систолического артериального давления, UPC и клинико-патологическое тестирование, которое включало BUN, креатинин, калий и фосфора перед иницированием TEL. Критерии включения также требовали как минимум 1 последующее посещение после начала лечения, которое включало общий анализ крови и биохимический анализ (система Vitros 4600 Chemistry System, Ortho-Clinical Diagnostics, Рочестер, Нью-Йорк), измерение систолического артериального давления (Dispomed Doppler Medical), Electronics 811-B, Тернервилль, Нью-Джерси), и UPC (химическая система Vitros 4600, орто-клиническая диагностика). Не требовалось количество дней после начала лечения для проведения первой повторной проверки, а время между повторными проверками варьировалось в зависимости от усмотрения клинициста и согласия владельца. Последующее тестирование было включено независимо от того, проводилось ли оно в Школе ветеринарной медицины Пенсильванского университета или у ветеринара, оказывающего первую помощь собаке. Собаки были исключены, если им не был назначен TEL Школой ветеринарной медицины Университета Пенсильвании, не было зарегистрировано измерение артериального давления, не выполнен UPC, анализ крови (BUN, креатинин, калий и фосфор) был доступен для проверки или если в время наблюдения острая почечная недостаточность была связана с инфекционной этиологией. Собаки с сопутствующими заболеваниями, вызывающими протеинурию, системная гипертензия или как протеинурия, так и гипертензия, или прием лекарств, которые, как известно, влияют на артериальное давление и протеинурию, не были исключены из выборки исследования. Собак, выбывших из исследования из-за смерти или выбывших из-под наблюдения, следовало ожидать, и данные по этим собакам включались до того момента, когда была проведена их последняя перепроверка.

Исходный визит определяли как время, когда собаке впервые вводили ACEi или TEL. Зарегистрированные данные включали сигналы, репродуктивный статус, текущие лекарства и дозы (миллиграммы/кг/день) ACEi (бендазеприл или эналаприл), TEL или ACEi, и TEL при совместном использовании, момент времени в днях с исходного визита, уровень мочевины мочевины в сыворотке,

креатинин, калий и фосфор, систолическое кровяное давление и UPC. Эти значения регистрировались в каждый момент времени, доступный для 5 повторных проверок после начала лечения исследуемым лекарственным средством. Для целей данного исследования повышение уровня калия определяли как повышение уровня калия в сыворотке крови на $\geq 0,5$ мэкв/л при любой повторной проверке. Это значение было основано на имеющейся литературе, посвященной оценке значительного изменения уровня калия при использовании иАПФ и БРА.^{13,14} Нормальное систолическое артериальное давление определялось как 100–150 мм рт. ст., а нормальный UPC определялся как $< 0,20$.

Медикаментозное управление со временем менялось у некоторых собак с добавлением или удалением одного интересующего лекарства. Таким образом, отдельные собаки могли быть включены в несколько лечебных групп, если в медицинской документации была указана исходная информация до смены группы, а информация перепроверялась после изменения протокола лечения. Из-за характера исследования период вымывания не проводился при переводе собак из одной группы в другую.

2.1 | Статистический анализ

Все анализы проводились с двусторонней проверкой гипотез и P-значение $< 0,05$ в качестве критерия статистической значимости (Stata 15MP, StataCorp, Государственный колледж, Техас). Описательный анализ включал вычисление медианы, минимума и максимума для непрерывных переменных и табулирование категориальных переменных. Тесты нормального распределения (тесты Шапиро-Уилка на нормальность) были выполнены для определения степени асимметрии. Для суммирования категориальных переменных (например, пола, сигналов и других) использовались подсчеты частоты и проценты. Количество собак в каждой группе менялось с каждым последующим моментом времени, поскольку некоторые собаки перемещались между группами. Кроме того, некоторые собаки были исключены из исследования, поскольку они были потеряны для последующего наблюдения, больше не могли переносить лекарство или были подвергнуты эвтаназии.

Статистический анализ выводов проводился в 2 этапа. Во-первых, одномерная линейная регрессия использовалась для выявления статистически значимых вмешивающихся факторов, связанных (P $< .20$) с основными исходами (АМК, креатинин, калий, фосфор, артериальное давление и СКП).¹⁵ В качестве возможных искажающих факторов рассматривались следующие переменные: возраст, пол и репродуктивный статус. Во-вторых, и в заключение, использовалась модель линейной регрессии с несколькими переменными со смешанными эффектами, которая включала фиксированные эффекты лечения и взаимодействие между лечением и выборкой наблюдения в качестве категориальных переменных, а также любые искажающие факторы, выявленные на предыдущих этапах. Линейная регрессия со смешанными эффектами была выбрана из-за большого количества пропущенных значений в наборе данных, перехода субъектов из одной группы в другую, повторных измерений с течением времени и отклонений от нормальности результата. Случайные эффекты задавались на уровне отдельного животного. Надежная оценка дисперсии использовалась для корректировки любых возможных отклонений от нормальности результата. Апостериорный анализ использовался для оценки предельных средних и 95% доверительных интервалов (95% ДИ) и различий между группами лечения. Для корректировки множественных сравнений использовался метод наименьших значимых различий. При использовании статистических моделей с 2 или более независимыми переменными (фиксированные или случайные эффекты или любое статистическое взаимодействие между ними) для объяснения данного результата (зависимая

переменная), предельные средние для данного результата в отношении 1 из независимых переменных являются средними значениями зависимой переменной, усредненными по всем уровням других независимых переменных.¹⁶

3 | РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 | Изучение демографии

Все собаки, прописанные TEL в Школе ветеринарной медицины Пенсильванского университета в период с 2012 по 2018 год, были рассмотрены для оценки, и в конечном итоге в исследование были включены 42 отдельные собаки. Из всех собак, начавших принимать TEL в рамках окна исследования в Школе ветеринарной медицины Университета Пенсильвании, только 2 были исключены, поскольку 1 владелец никогда не начинал лечение, а еще одно животное было усыплено до повторных проверок.

Количество собак в каждой группе лечения в разные моменты времени указано в таблице 1. Средний возраст собак в группе TEL (11,8 лет; диапазон 6–15 лет) был значительно выше, чем средний возраст собак в группе ACEi и Группы ACEi + TEL (10 лет, диапазон 2–13 лет и 10 лет, диапазон 1,5–15 лет соответственно; P $< .001$ для каждого). Не было никакой разницы в возрасте между группами ACEi и ACEi + TEL. Половой и репродуктивный статус в каждый момент времени указаны в дополнительной таблице S1. Не было различий в распределении по полу среди собак в 3 группах лечения. Диагностированные сопутствующие заболевания включали: сахарный диабет (2), хронический гепатит (2), миксоматозную болезнь митрального клапана (4), мочевого цистолитиаз (2), гиперандрокортицизм (2), истинную полицитемию (2), хроническую энтеропатию (2), глаукому (1), атопический дерматит (1), неоплазия (веретеночклеточная опухоль [1], тучноклеточная опухоль [1], гематома [1], гепатоцеллюлярная карцинома [1]), коллапс трахеи (1), поражение костного мозга иммуноопосредованной анемией (1) и аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (1). Одна собака с гиперандрокортицизмом была в группе ACE + TEL, а другая собака была в группе TEL.

Сопутствующие препараты включали амлодипин (22), инсулин (2), трилостан (2), аспирин (11), клопидогрел (17), преднизолон (4), омега-3-рыбий жир (23), гидроксид алюминия (8), омега-3 (13), микофенолат (7), денамарин (5), урсодиол (3), силимарин (2), фенобарбитал (1), полистирол натрия (2) и гидроксимочевина (2).

Из 42 отдельных собак, участвовавших в исследовании, 37 из них прошли все обследования и повторные проверки в Школе ветеринарной медицины Пенсильванского университета. Из 5 собак, которые прошли 1 или более последующих осмотров у своего основного ветеринара, 2 собаки прошли 1 осмотр у своего основного ветеринара и 5 посещений в Школе ветеринарной медицины Пенсильванского университета. Остальные 3 собаки прошли 2 осмотра у своего основного ветеринарного врача.

Из 42 отдельных собак, участвовавших в исследовании, 13 собак были представлены в двух или более группах. Три собаки были переведены из группы ACEi в группу ACEi + TEL, и этот переход произошел после посещения 3 или 4. Пять собак были переведены из группы ACEi в группу TEL, и этот переход произошел после посещения 2 в посещение 4. Две собаки перешли из группы ACEi + TEL к группе TEL, после визитов 2 и 3.

Одна собака была переведена из группы ACEi + TEL в группу ACEi при посещении 5. Одна собака была представлена во всех 3 группах, а 1 собака начала в группе ACEi + TEL, была переведена в группу TEL и вскоре после этого снова переведена в группу ACEi + TEL.

При включении в исследование у 31 собаки была выявлена артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление >150 мм рт. ст.), и 22 из этих собак впоследствии получали амлодипин. У собак с артериальной гипертензией, которым не применялся амлодипин, среднее артериальное давление составляло 170 мм рт. ст. (диапазон 155–226 мм рт. ст.).

3.2 | Дозы наркотиков

Средняя доза эналаприла или беназеприла, применяемая для собак в группе иАПФ, составляла 0,68 мг/кг/сут (диапазон 0,25–1,96 мг/кг/сут; межквартильный диапазон 0,54), тогда как средняя доза эналаприла или беназеприла, применяемая для собак в группе ACEi + TEL составлял 1,75 мг/кг/день (диапазон 0,22–2,3 мг/кг/день, межквартильный диапазон 0,82). Средняя доза TEL у собак в группе ACEi + TEL составляла 0,93 мг/кг/день (диапазон 0,25–1,8 мг/кг/день; межквартильный диапазон 0,48), а в группе TEL она

составила 0,9 мг/кг/сут (диапазон 0,19–1,94 мг/кг/сут; межквартильный размах 0,17).

3.3 | Влияние телмисартана на интересующие параметры сыворотки

В таблице 2 представлены предельные средние значения и 95% ДИ каждой из представляющих интерес переменных, включая азот мочевины, креатинин, фосфор, калий, артериальное давление и UPC, по группам лечения с течением времени. Предельное среднее значение BUN в группе TEL (таблица 2) было значительно выше (P = .04) по сравнению с предельной средней мочевиной мочевины в группе иАПФ на 16 мг/дл (95% ДИ: 0,8–29,8 мг/дл). Существенной разницы в уровне мочевины мочевины между группой ACEi и группой ACEi + TEL или между группой TEL и группой ACEi + TEL не было. Не было существенной разницы в предельном среднем уровне креатинина или фосфора с течением времени между любой из групп.

Однофакторный анализ показал, что концентрация калия зависела от возраста, тогда как пол или репродуктивный статус не влияли на концентрацию калия. Это было скорректировано в

ТАБЛИЦА 1 Количество собак с нефропатией с потерей белка (PLN) в каждой группе лечения и время с момента включения в группу лечения и визит номер

Посетить количество	ACEi ^a		ACEi + TEL ^b		TEL ^c	
	Среднее количество дней с зачисление	Количество случаи	Среднее количество дней с зачисление	Количество случаи	Среднее количество дней с зачисление	Количество случаи
1	0	20	0	19	0	3
2	14 (1-128)	20	29 (7-142)	19	10 (8-56)	3
3	36 (12-129)	18	63,5 (14-162)	19	36 (11-126)	5
4	74 (26-395)	13	124,5 (55-230)	15	62 (12-312)	10
5	104 (65-223)	6	145 (91-446)	8	97 (32-223)	7
6	133 (122-203)	3	337 (179-495)	2	162 (101-315)	4

^aACEi, собаки с PLN, получавшие только ингибитор ACE.

^bACEi + TEL, собаки с PLN, получавшие ингибитор АПФ и телмисартан.

^cTEL, собаки с PLN, получавшие только телмисартан.

ТАБЛИЦА 2 Предельные средние значения и 95% доверительный интервал (95% ДИ) азота мочевины сыворотки крови (АМК), креатинина сыворотки, фосфора сыворотки, калий в сыворотке крови, артериальное давление и отношение белка мочи к креатинину (СКП) по группам лечения с течением времени

Измеряемый параметр	ACEi ^a		ACEi + TEL ^b		TEL ^c	
	Предельное среднее	95% ДИ	Предельное среднее	95% ДИ	Предельное среднее	95% ДИ
АМК (мг/дл)	37	28-45	46	37-54	53	40-66
Креатинин (мг/дл)	1,9	1,5-2,6	1,8	1,4-2,1	1,5	1,2-1,9
Фосфор (мг/дл)	5,2	4,7-5,7	5,8	5-6,6	5,9	4,8-7,1
Калий (мэкв/л)	4,9	4,7-5,1	5,1	5-5,3	5,1	4,9-5,3
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	158	152-164	145	139-153	147	126-168
СКП	6,3	4,6-8	3,8	2,3-5,2	7,6	4,9-10,2

Примечания: Нормальное систолическое артериальное давление определялось как 100-150 мм рт. ст. Нормальное соотношение белка мочи к креатинину было определено как <0,20.

^aACEi, собаки с PLN, получавшие только ингибитор ACE.

^bACEi + TEL, собаки с PLN, получавшие ингибитор АПФ и телмисартан.

^cTEL, собаки с PLN, получавшие только телмисартан.

модель линейной регрессии со смешанными эффектами. Повышение уровня калия было выявлено у 46,3% собак в группе иАПФ, у 51,2% собак в группе иАПФ + TEL и у 28% собак в группе TEL. Предельное среднее значение калия в сыворотке с течением времени было выше в группе иАПФ + TEL (таблица 2) по сравнению с группой иАПФ на 0,2 мэкв/л (95% ДИ: 0,04-0,4 мэкв/л, $P = .02$). Не было существенной разницы в уровне калия в сыворотке между группой ACEi + TEL и группой TEL или между группой ACEi и группой TEL. Лечение было прекращено из-за уровня калия в сыворотке (6,2 мэкв/л) только у 1 собаки из группы лечения ACEi + TEL.

3.4 | Влияние телмисартана на артериальное давление и протеинурию

Помимо времени наблюдения, одномерный анализ показал, что систолическое артериальное давление зависело от репродуктивного статуса, тогда как пол или возраст не влияли на артериальное давление. Следовательно, модель линейной регрессии со смешанными эффектами включала этот существенный фактор. При анализе всех собак в каждой группе с течением времени предельное среднее систолическое артериальное давление в группе иАПФ + TEL (таблица 2) было значительно ниже ($P = .007$), чем предельное среднее артериальное давление в группе иАПФ на 13 мм рт.ст. (95% ДИ: 4-22 мм рт.ст.). Предельное среднее систолическое артериальное давление в группе TEL было ниже, чем в группе ACEi, но не достигло значимости. $P = .31$; Таблица 2). Не было различий в предельном среднем систолическом артериальном давлении между группой TEL и группой ACEi + TEL (таблица 2).

С поправкой на время предельный средний UPC был значительно ниже в группе ACEi + TEL ($P = .01$; Таблица 2) по сравнению с группой ACEi на 2,5 (95% ДИ: 0,6-4,4). Не было никакой разницы в предельном среднем UPC группы TEL и группы ACEi ($P = .40$; Таблица 2). Группа TEL имела значительно более высокий ($P = .01$) предельное среднее значение UPC с течением времени (таблица 2) по сравнению с группой ACEi + TEL на 3,8 (95% ДИ: 0,8-6,8).

4 | ОБСУЖДЕНИЕ

В этом исследовании описывается и сравнивается выборка собак, получавших медикаментозное лечение протеинурии с помощью иАПФ, TEL или комбинации ACEi и TEL с течением времени. Результаты показывают, что предельное среднее систолическое артериальное давление значительно ниже у собак, получавших как иАПФ, так и TEL, по сравнению с собаками, получавшими только иАПФ. Это открытие предполагает, что TEL можно рассматривать для лечения гипертонии у собак. Это исследование также показало, что UPC был ниже у собак, получавших комбинированное лечение с ACEi и TEL, по сравнению с одним ACEi. Эти данные поддерживают дальнейшее использование TEL для лечения протеинурии у собак.

При дальнейшем рассмотрении эффектов использования TEL и протеинурии предельный средний UPC был значительно выше для собак в группе TEL с течением времени по сравнению с предельным средним значением UPC для собак в группе ACEi + TEL с течением времени. Это неожиданное открытие можно было бы объяснить тем, что у этих собак заболевание было более запущенным. В

В текущих клинических условиях многие клиницисты не назначают TEL для лечения протеинурии, за исключением случаев, когда у собак развилась прогрессирующая протеинурия на фоне лечения ACEi или возникли побочные эффекты, запрещающие использование в будущем (например, острое повреждение почек, повышение уровня калия, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта). Основываясь на текущей практике, наиболее вероятно, что собаки, перешедшие в группу TEL, имели более высокие начальные показатели UPC, чем собаки в группе ACEi и группе ACEi + TEL. Таким образом, на основе нашей статистической оценки предельных средних значений на уровне группы сравнение отражает, что общее предельное среднее значение было выше для собак в группе TEL по сравнению с группой ACEi. + TEL. Также возможно, что комбинация ACEi + TEL является более эффективной формой лечения протеинурии, чем только TEL. Будущие проспективные исследования следует проводить с собаками, которые подходят для начальных измерений UPC и случайным образом распределяются для получения каждого лечения. Эти лечебные группы можно анализировать на индивидуальном уровне, а также можно учитывать процентное снижение UPC с течением времени.

При оценке влияния TEL на артериальное давление результаты этого исследования предполагают аддитивный эффект ингибирования АПФ и TEL. Телмисартан является одобренным препаратом для лечения системной гипертонии у кошек, и важно знать об этом эффекте при использовании TEL для лечения протеинурии у собак. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для оценки влияния TEL отдельно или в комбинированном лечении на кровяное давление у собак.

Хотя это не достигло значимости, кровяное давление было выше у собак в группе TEL по сравнению с группой ACEi + TEL. Это может отражать более запущенное заболевание у собак, получавших только TEL. Кроме того, многие собаки были добавлены в группу TEL или переведены в группу TEL ближе к концу периода исследования, и у них было меньше посещений для оценки. Среднее количество дней с момента включения для собак в группу TEL было меньше по сравнению со средним числом дней с момента включения для собак в группу ACEi + TEL. Возможно, что артериальное давление продолжало бы снижаться в течение большего времени после применения лечения TEL в качестве единственного агента.

Одной из проблем, связанных с использованием TEL у собак, является риск гиперкалиемии. Было проведено несколько исследований на людях для оценки риска гиперкалиемии у госпитализированных людей с различными БРА.^{13,14} Результаты показали, что у людей часто наблюдалось повышение уровня калия в сыворотке крови при лечении БРА; однако клинически значимые гиперкалиемические события были редки.¹³ В другом исследовании на людях оценивалась распространенность гиперкалиемии при лечении иАПФ по сравнению с лечением БРА.¹⁴ Это исследование показало, что тяжелая гиперкалиемия (определяемая как > 6 мэкв/л) наблюдалась только у 1-3% людей, и у пациентов, получавших БРА, была более высокая распространенность по сравнению с людьми, получавшими иАПФ.¹⁴ Было высказано предположение, что это может быть связано с тем фактом, что у исследуемой выборки, получавшей БРА, была более высокая распространенность застойной сердечной недостаточности, и она уже принимала калийсберегающие диуретики, заместительную терапию калием или и то, и другое. Текущее исследование показало, что уровень калия у некоторых собак увеличился на протяжении всего исследования при использовании этих препаратов (повышение уровня калия определялось как увеличение уровня калия в сыворотке крови $\geq 0,5$ мэкв/л), хотя наименьшая частота повышения уровня калия наблюдалась у собак, получавших только TEL. Несмотря на

повышение калия, только 1 врач рекомендовал прекращение приема лекарств (беназеприл и TEL) из-за концентрации калия в сыворотке. Это говорит о том, что степень изменения уровня калия в сыворотке не была клинически значимой у большинства собак.

В этом предварительном исследовании отмечены некоторые ограничения из-за ретроспективного дизайна исследования. Отсутствовало равное количество собак для представления каждой лечебной группы. Во-вторых, для некоторых собак было доступно ограниченное количество контрольных посещений из-за перехода в другие лечебные группы, а повторные осмотры проводились в течение широкого диапазона дней после начала лечения или корректировки медикаментозного лечения. Смена группы собак происходила из-за неадекватной реакции на лечение, побочных эффектов и предпочтений клинициста. В-третьих, были разные ведущие клиницисты без стандартного протокола лечения по дозировке или времени перехода от одного препарата к другому. Когда собаки меняли группы лечения, период вымывания перед началом нового лечения не проводился.

Отсутствие стандартизации в отношении дозы препарата важно отметить при рассмотрении средней дозы, используемой как для ACEi, так и для TEL, а также для диапазонов доз. Текущее консенсусное заявление для лечения гломерулярной болезни у собак рекомендует минимальную дозу ACEi от 0,5 мг/кг/день до максимальной дозы 2 мг/кг/день.¹⁷ Собаки в группе ACEi получали медианную дозу 0,68 мг/кг/день по сравнению с собаками из группы ACEi + TEL, которые получали медианную дозу 1,75 мг/кг/день. Это может указывать на то, что у собак, получавших только ACEi, наблюдалась легкая протеинурия, так как его лечили с нижней границей интервала дозирования, по сравнению с собаками, получавшими комбинированное лечение, где средняя доза была близка к максимальной суточной дозе. Диапазоны доз также показывают, что некоторые собаки в обеих группах получали субтерапевтические дозы ACEi, которые могли повлиять на успех снижения протеинурии. Могут быть проведены дополнительные исследования, чтобы определить, использовались ли эти субтерапевтические дозы из-за толерантности собак к лекарственным препаратам, несоблюдения правил владельцем или предпочтений клинициста. Учитывая отсутствие исследований, касающихся использования TEL у собак при протеинурии, единого мнения относительно дозы нет. В консенсусном заявлении 2013 г. о гломерулярной болезни у собак обсуждается доза 1 мг/кг один раз в день; однако эта рекомендация была основана на 1 неопубликованном наблюдении, в котором рассматривалась TEL у нормальных собак при дозе 1 мг/кг/день по сравнению с эналаприлом в дозе 0,5 мг/кг два раза в день.¹⁷ Продукт Semintra одобрен для лечения протеинурии у кошек в ЕС в дозе 1 мг/кг один раз в день, что, вероятно, объясняет среднюю дозу, использованную в этом образце исследования собак (0,93 мг/кг/день в группе иАПФ + TEL; 0,9 мг/кг/день группа TEL). Тем не менее, некоторые собаки, получавшие TEL, получали такие низкие дозы, как 0,19 мг/кг/день, что, вероятно, сыграло роль в эффективности лечения. Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы определить, зависит ли успех снижения протеинурии от дозы.

Дополнительное ограничение заключалось в том, что некоторые из последующих посещений проводились с ветеринаром первичной медицинской помощи с использованием другого оборудования для химического анализа с другими референтными диапазонами, чем в Школе ветеринарной медицины Пенсильванского университета. Учитывая, что 37 из 42 собак прошли все обследования и лабораторные исследования в Школе ветеринарной медицины Пенсильванского университета, мы подозреваем, что несколько повторных проверок, проведенных в ветеринарном кабинете первичной медико-санитарной помощи конкретной собаки, существенно не повлияли на результаты.

результаты, полученные в этом исследовании. Диетическое управление также не было включено в анализ этого исследования по 2 основным причинам; (а) в медицинских записях не всегда сообщалось о диете, которую потребляла собака, и (б) сообщалось, что многие владельцы давали столовую еду и несколько диет вместе, чтобы побудить собак есть, что делало невозможным точный анализ 1 диеты.

Еще одно соображение при рассмотрении результатов исследования заключается в том, что у нескольких собак были сопутствующие заболевания, и они получали дополнительные лекарства, которые могли повлиять на артериальное давление, клинико-патологические параметры и смешанные решения относительно лечения в отношении использования ACEi или TEL (амлодипин, 22; преднизолон, 4; трилостан, 2). ; жирные кислоты омега-3, 23). Учитывая, что обеих собак с болезнью Кушинга лечили трилостаном, вклад протеинурии от гипернадпочечниковости должен быть минимальным. Из 4 собак, получавших преднизолон, у 3 были короткие курсы постепенного снижения дозы, что уменьшало вероятность значительного длительного воздействия на протеинурию. Наконец, размер выборки был небольшим, что диктовалось общим использованием TEL в Школе ветеринарной медицины Университета Пенсильвании в рамках окна исследования.

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ

На это исследование не было получено никакого финансирования.

ДЕКЛАРАЦИЯ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

ПРОТИВОМИКРОБНАЯ ДЕКЛАРАЦИЯ OFF-LABEL Авторы заявляют об отсутствии использования противомикробных препаратов не по прямому назначению.

ИНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЙ КОМИТЕТ ПО УХОДУ ЗА ЖИВОТНЫМИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ (IACUC) ИЛИ ДРУГАЯ УТВЕРЖДАЮЩАЯ ДЕКЛАРАЦИЯ Авторы заявляют, что IACUC или другое одобрение не требовалось.

ДЕКЛАРАЦИЯ О ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ ЭТИКЕ

Авторы заявляют, что для этого исследования не требовалось одобрение этики человека.

ОРЦИД

Бриттани Л. Фаулер  <https://orcid.org/0000-0001-6297-7181>

Ребекка С. Хекс  <https://orcid.org/0000-0002-3134-1348>

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Венер А., Хартманн К., Хиршбергер Дж. Связь между протеинурией, системной гипертензией и скоростью клубочковой фильтрации у собак с почечными и непочечными заболеваниями. Ветеринар Рек. 2008; 162:141-147.
2. Lees GE, Brown SA, Elliott J, Grauer GE, Vaden SL, Американский колледж ветеринарной медицины внутренних органов. Оценка и лечение протеинурии у собак и кошек: Консенсусное заявление форума ACVIM 2004 г. (небольшое животное). Заявление о консенсусе ACVIM. J Vet Intern Med. 2005 г.; 19:377-385.
3. Куолман А.Е., Браун С.А., Старк М. и соавт. Оценка перорально вводимого телмисартана для снижения непрямого систолического артериального давления у бодрствующих, клинически здоровых кошек. J Feline Med Surg. 2018; 21:1-6.
4. Конта М., Нагакава М., Сакатани А., Акабане Р., Миягава Ю., Такемурра Н. Оценка ингибирующего действия телмисартана на активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, индуцированную лекарственными препаратами, у нормальных собак. Дж Вет Кардиол. 2018; 20:376-383.

5. Саббах Э.А., Мансур А., Каул У. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов – преимущества новых сартанов. *J Assoc врачей Индии*.2013;61:464-470.
6. Европейское агентство по лекарственным средствам. Комитет по лекарственным средствам для ветеринарного применения: отчет об оценке CVMP для Semintra. 2012 г.; 1–18.
7. Сент У., Госсл Р., Эллиот Дж. и др. Сравнение эффективности длительного перорального лечения телмисартаном и беназеприлом у кошек с хроническим заболеванием почек. *J Vet Intern Med*.2015;29:1479-1487.
8. Glaus TM, Elliott J, Herberich E, Zimmering T, Albrecht B. Эффективность длительного перорального лечения телмисартаном у кошек с гипертензией: результаты проспективного европейского клинического исследования. *J Vet Intern Med*.2019;33:413-422.
9. Коулман А.Е., Браун С.Е., Траас А.М., Брайсон Л., Циммеринг Т., Циммерман А. Безопасность и эффективность перорального приема телмисартана для лечения системной гипертензии у кошек: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *J Vet Intern Med*.2019;33:478-488.
10. Desmet L, Van der Meer J. Антигипертензивное лечение телмисартаном у кошки с гиперплазией десен, вызванной амлодипином. *J Feline Med Surg*.2017;3:1-5.
11. Schierok H, Pairet M, Huel N, Wiene W. Влияние телмисартана на выделительную функцию почек у собак, находящихся в сознании. *J Int Med Res*.2001; 29: 131–139.
12. Багби А.С., Коулман А.Е., Ван А., Вулкок А.Д., Браун С.А. Лечение телмисартаном рефрактерной протеинурии у собак. *J Vet Intern Med*.2014;28:1871-1874.
13. Пак И, Су Шин С., Лим Х.С. и др. Сравнение риска гиперкалиемии у госпитализированных пациентов, получавших различные блокаторы рецепторов ангиотензина. *Am J Cardiovasc Drugs*.2012;12:255-262.
14. Саджада С.А., Макмилан Дж.И., Джайпол Н. и др. Сравнительное исследование распространенности гиперкалиемии при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента по сравнению с блокаторами рецепторов ангиотензина. *Ther Clin Risk Manag*.2009;5:547-552.
15. Бейтс Д.М., Пинерио Дж.К. Вычислительные методы многоуровневого моделирования. Технический меморандум БЛ0112140-980226-01ТМ. Мюррей Хилл, Нью-Джерси: Bell Labs, Lucent Technologies; 1998.
16. Серл С.Р. Предельные средние значения населения в линейной модели: альтернатива средним квадратам. *Am Stat*.1980;34:216-221.
17. Браун С., Эллиот Дж., Фрэнси Т., Ползин Д., Ваден С. ICGSGS. Согласованные рекомендации по стандартной терапии гломерулярной болезни у собак. *J Vet Intern Med*.2013;27:S27-S43.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дополнительную вспомогательную информацию можно найти в Интернете в разделе «Вспомогательная информация» в конце этой статьи.

Как цитировать эту статью: Фаулер Б.Л., Стефановски Д., Хесс Р.С., МакГонигл К. Влияние телмисартана, ингибирования ангиотензинпревращающего фермента или того и другого на протеинурию и кровяное давление у собак. *J Vet Intern Med*.2021;1–7.

<https://doi.org/10.1111/jvim.16102>