


Лечение протеинурии у собак телмисартаном: ретроспективное исследование

Жюли Лекавалье  | Лизнн Файфл | Ромен Жавар

Ветеринарный центр DMV, Монреаль, Квебек,
Канада

Переписка

Джули Лекавалье, Ветеринарный центр DMV,
2300, 54e Avenue, Lachine, QC H8T 3R2, Канада.

Электронная почта: jlecavalier@centredmv.com

Абстрактный

Задний план: Использование телмисартана для лечения протеинурии у собак тщательно не изучалось.

Гипотеза/Цели: Телмисартан может быть эффективен для лечения протеинурии у собак.

Животные: Сорок четыре принадлежащие клиентам собаки с протеинурией.

Методы: Ретроспективное исследование. Собаки с диагнозом клинически значимой протеинурии (собаки без азотемии с соотношением белка к креатинину в моче [UPC] ≥ 2 и азотемические собаки с UPC $\geq 0,5$) были разделены на 3 группы: только телмисартан, с бензаеприлом или с микофенолатом. UPC регистрировали до лечения и при последующем наблюдении (через 1, 3, 6 и 12 месяцев, по мере возможности). Ответ на лечение классифицировали как полный (СКБ $< 0,5$), частичный (СКБ снизился на $\geq 50\%$, но все же $\geq 0,5$) или отсутствие ответа (СКП снизился на $< 50\%$). Также регистрировались концентрации креатинина и калия в сыворотке крови и артериальное давление.

Результаты: В группе телмисартана ответ на лечение (СКП $< 0,5$ или уменьшился на $\geq 50\%$) наблюдалось у 70%, 68%, 80% и 60% собак через 1, 3, 6 и 12 месяцев наблюдения соответственно. Никаких существенных изменений концентрации креатинина или калия в сыворотке, а также артериального давления за все время наблюдения отмечено не было. Побочные эффекты заключались в легких самокупирующихся желудочно-кишечных симптомах у 5 собак. У двух собак развилась клинически значимая азотемия, которая потребовала прекращения лечения до первого последующего наблюдения.

Выводы и клиническое значение: Телмисартан можно рассматривать для лечения протеинурии у собак отдельно или в комбинации с другими препаратами для лечения протеинурии.

КЕ ИВО РДС

блокатор ангиотензиновых рецепторов, собака, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, соотношение белок мочи: креатинин

Сокращения: ACEi, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ACVIM, Американский колледж ветеринарной медицины внутренних органов; БРА, блокатор ангиотензиновых рецепторов; AT1, рецептор ангиотензина II типа 1; AT2, рецептор ангиотензина II типа 2; РААС, ренин-ангиотензин-альдостероновая система; SCr — концентрация креатинина в сыворотке крови; TOD, повреждение органа-мишени; СКП, моча соотношение белок:креатинин.

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.

1 | ВСТУПЛЕНИЕ

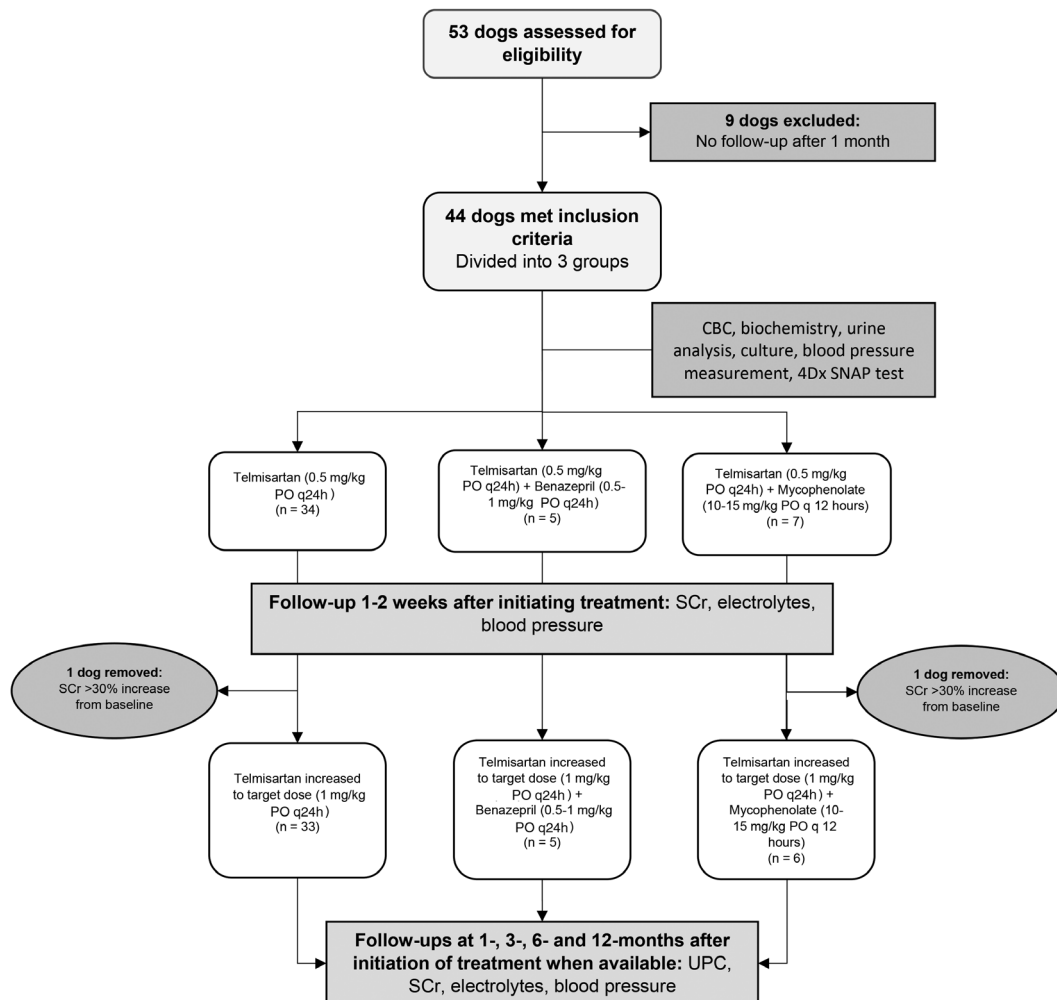
Стойкая почечная протеинурия связана с повышенной почечной заболеваемостью и повышенной смертностью у собак и кошек.¹⁻³ Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) регулирует кровяное давление, жидкость и

электролитный баланс, а также системное сосудистое сопротивление.^{4,5}Однако хроническая активация РААС приводит к увеличению скорости клубочковой фильтрации, что, в свою очередь, может усугубить протеинурию. Стойкая протеинурия приводит к дальнейшему повреждению нефронов и способствует прогрессированию заболевания почек.^{6,7}Лечение протеинурии включает лечение основного заболевания, если оно присутствует, а также иммуносупрессию, если это оправдано. Соблюдение диеты, обогащенной омега-3 жирными кислотами, антитромботическая терапия и препараты, снижающие сосудосуживающий эффект ангиотензина II на систему эфферентных артериол клубочков, такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) или альдостерон-антагонисты, также рекомендуются.^{1,8,9}

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, такие как беназеприл или эналаприл, используются в ветеринарии для лечения системной гипертензии и протеинурии.^{7,10,11}В последнее время БРА, такие как телмисартан и лозартан, стали использовать для лечения системной гипертензии у кошек и собак.^{6,11,12}Лозартан использовался у собак,¹³но собаки, по-видимому, не могут метаболизировать его в активный метаболит, который отвечает за большую часть терапевтического эффекта у людей.¹⁴Избирательно блокируя рецептор ангиотензина II типа 1 (AT1), БРА

позволяют рецептору ангиотензина II типа 2 (AT2) оставаться доступным для активации ангиотензином II. Рецепторы AT2, по-видимому, обладают ренопротекторными эффектами, такими как вазодилатация, натрийурез и ингибирование неадекватного роста клеток. Следовательно, специфическая блокада AT1 может иметь потенциальные преимущества.¹⁵Метаанализ 20 отчетов о рандомизированных исследованиях, включающих более 25 000 пациентов, выявил значительное уменьшение протеинурии и альбуминурии, а также предотвращение прогрессирования заболевания при применении телмисартана.¹⁶Два недавних проспективных многоцентровых плацебо-контролируемых слепых исследования показали безопасность и эффективность телмисартана у кошек с гипертензией.^{6,12}Сообщение о рефрактерной протеинурии у собаки показало успешное лечение после введения телмисартана.¹⁷Недавно двойное рандомизированное клиническое исследование показало эффективность телмисартана у собак с протеинурией и хроническим заболеванием почек, включая более быстрый ответ по сравнению с эналаприлом.¹⁸Однако имеются ограниченные данные о применении телмисартана у собак.

Нашей основной целью было описание применения телмисартана для лечения протеинурии у собак с предположением, что после лечения будет наблюдаться снижение отношения белка к креатинину в моче (БКМ).



ФИГУРА 1 Блок-схема, иллюстрирующая выбор случая и обзор исследования

телмисартан, 2 получали телмисартан с бенazeприлом и 1 получал телмисартан с микофенолатом. Из 6 собак, получавших лечение от гипертриглицеридемии, 4 получали телмисартан и по 1 — телмисартан с бенazeприлом и телмисартан с микофенолатом. Из 4 собак, которых лечили от энтеропатии с потерей белка, 3 получали телмисартан, а 1 — телмисартан с микофенолатом. Из собак, включенных в исследование, 6 получали коммерческую почечную диету, а 14 получали добавку полиненасыщенных жирных кислот.

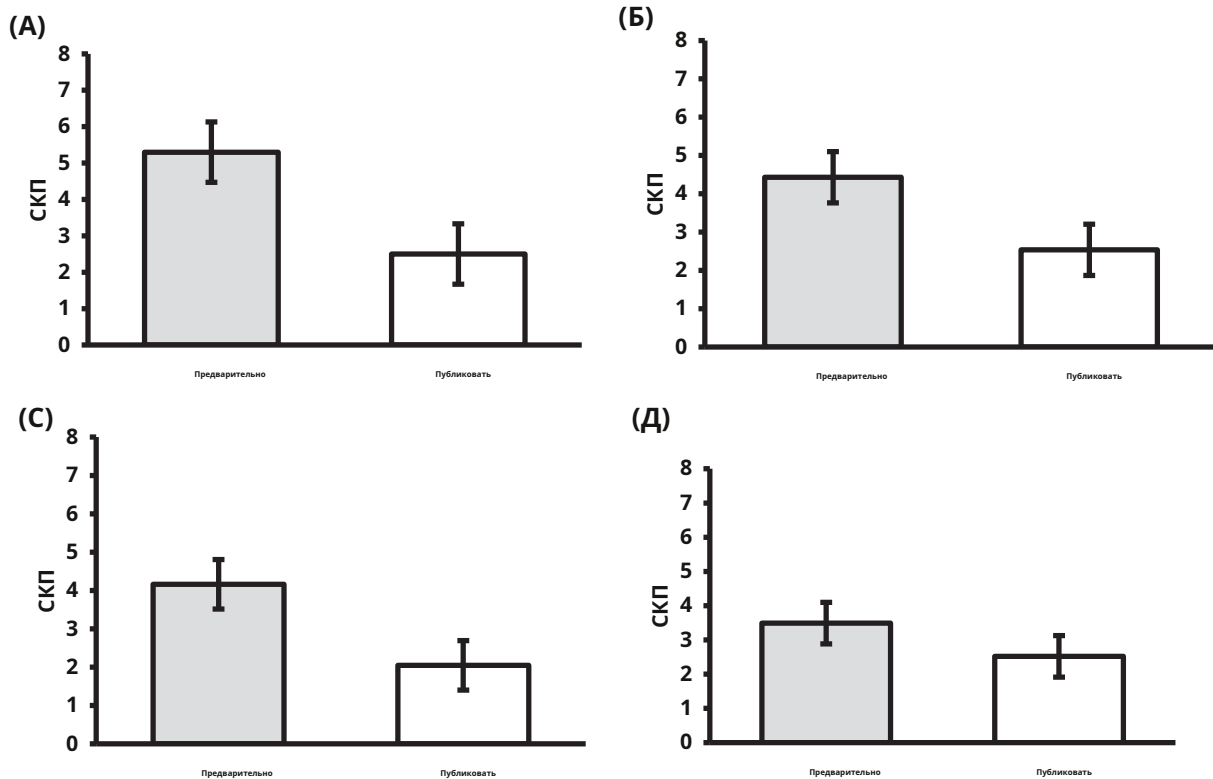
Тридцати четырем собакам (34/44; 77%) также была выполнена диагностическая визуализация (ультразвуковое исследование брюшной полости и рентгенография грудной клетки). Из оставшихся 10 собак 4 (4/44; 9%) выполняли ультразвуковое исследование брюшной полости, но не выполняли рентгенографию грудной клетки, а 6 (6/44; 14%) не проводили ультразвуковое исследование брюшной полости или рентгенографию грудной клетки.

3.2 | Отношение белка к креатинину в моче

3.2.1 | Телмисартан

Из 44 собак, участвовавших в исследовании, 33 (75%) находились в группе телмисартана при оценке через 1 месяц. Поскольку исследование не было стандартизировано, не все собаки оценивались при каждом последующем наблюдении. Шесть (14%) собак были оценены во всех 4 последовательных точках; 33 (75%) собаки были оценены

в 3 временных точках и 5 (11%) оценивались в 2 временных точках. У трех собак (9%) был полный ответ (UPC <0.5); 20 собак (61%) имели частичный ответ (уменьшение UPC \geq 50% от исходного уровня); и у 10 собак (30%) не было ответа (уменьшение UPC < 50% от исходного уровня). Среднее значение \pm SD UPC до лечения составляло $5,3 \pm 3,42$, а через 1 месяц после лечения - $2,5 \pm 1,22$ (снижение на 53%; рис. 2A). В 3-месячную оценку были включены 19 собак (43%). У двух собак (11%) был полный ответ, у 11 собак (58%) был частичный ответ и у 6 собак (32%) не было ответа. Среднее значение \pm SD UPC до лечения составляло $4,43 \pm 2,91$, а среднее значение \pm SD UPC через 3 месяца после лечения составляло $2,5 \pm 0,59$ (снижение на 43%; рис. 2B). Пятнадцать собак (34%) были обследованы через 6 месяцев после начала лечения. У трех из этих собак (20%) наблюдался полный ответ, у 9 собак (60%) наблюдалось снижение UPC > 50%, а у 3 собак (20%) не было ответа. Среднее значение \pm SD UPC до лечения составляло $4,16 \pm 2,49$, а среднее \pm SD UPC после лечения составляло $2,5 \pm 0,68$ (снижение на 40%; рис. 2C). Десять собак (23%) имели информацию о последующем наблюдении через 1 год после начала лечения: у 3 собак (30%) был полный ответ, у 3 (30%) наблюдалось снижение > 50% по сравнению с исходным UPC и у 4 (40%) ответа не получил. Среднее значение \pm SD UPC до лечения составляло $3,49 \pm 1,91$, а среднее значение \pm SD UPC после лечения составляло $2,52 \pm 2,70$ (снижение на 28%; рис. 2D). Среднее снижение UPC за 12-месячный период составило 41% по сравнению с исходным уровнем в этой группе. Через 1 месяц у 70% собак наблюдался благоприятный ответ на лечение, при этом у 9% был полный ответ, а у 61% — частичный ответ. Результаты были сходными при последующих наблюдениях: 68%, 80% и 60% собак показали 91, а среднее значение \pm SD UPC после лечения составило $2,52 \pm 2,70$ (снижение на 28%; рис. 2D). Среднее снижение UPC за 12-месячный период составило 41% по сравнению с исходным уровнем в этой группе. Через 1 месяц у 70% собак наблюдался благоприятный ответ на лечение, при этом у 9% был полный ответ, а у 61% — частичный ответ. Результаты были сходными при последующих наблюдениях: 68%, 80% и 60% собак показали 91, а среднее значение \pm SD UPC после лечения составило $2,52 \pm 2,70$ (снижение на 28%; рис. 2D). Среднее снижение UPC за 12-месячный период составило 41% по сравнению с исходным уровнем в этой группе. Через 1 месяц у 70% собак наблюдался благоприятный ответ на лечение, при этом у 9% был полный ответ, а у 61% — частичный ответ. Результаты были сходными при последующих наблюдениях: 68%, 80% и 60% собак показали



ФИГУРА 2 Средние значения UPC у собак, получавших только телмисартан, через 1 месяц (33 собаки) (A), 3 месяца (19 собак) (B), 6 месяцев (15 собак) (C) и 12 месяцев (10 собак) (D) после лечения. Средние исходные значения по сравнению со средними значениями после лечения. UPC, соотношение белок мочи: креатинин

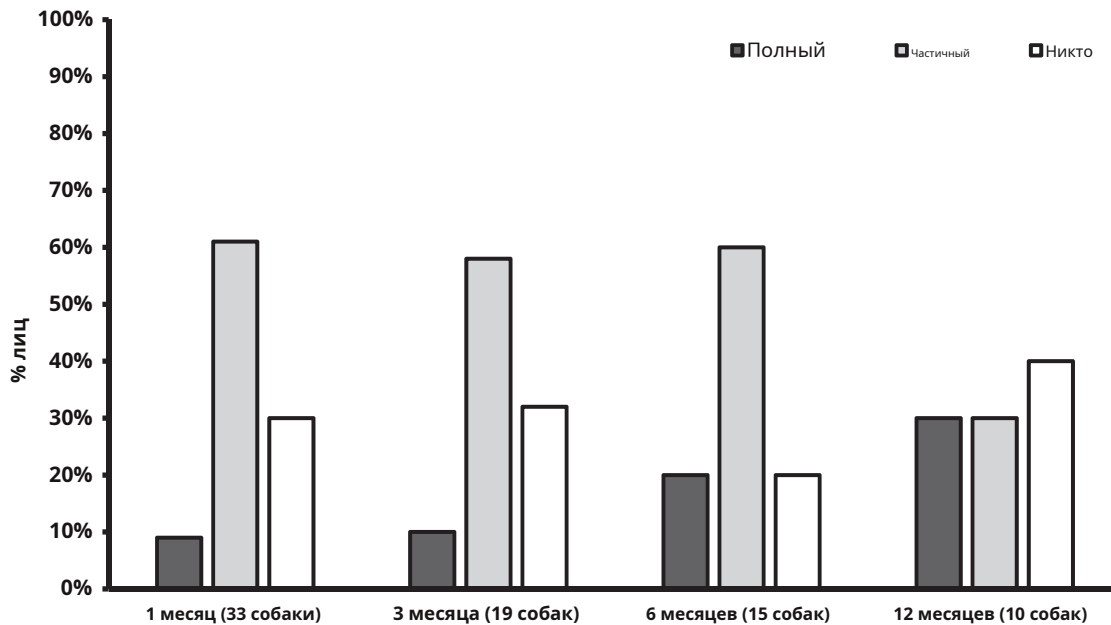


РИСУНОК 3 Процент собак с полным (СКП) $\geq 50\%$ снижение по сравнению с исходным уровнем, $\text{но} \geq 0,5$ (светло-серые столбцы) и отсутствие реакции (снижение UPC $> 50\%$ от исходного уровня) (белые столбцы) после приема телмисартана через 1, 3, 6 и 12 месяцев наблюдения. UPC, соотношение белок мочи: креатинин

ответ на лечение через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения соответственно (рис. 3).

3.2.2 | Телмисартан и беназеприл

Из 44 собак, участвовавших в исследовании, 5 собак (11%) получали телмисартан в сочетании с беназеприлом. При последующем наблюдении через 1 месяц у 1 собаки был полный ответ, у 1 — частичный ответ и у 3 (60%) не было ответа. Среднее значение \pm SD UPC до лечения составляло $3,62 \pm 1,72$ по сравнению с $2,5 \pm 1,35$ через 1 месяц после лечения (снижение на 31%). При последующем наблюдении через 3 месяца были включены 2 собаки; у обоих не было ответа (снижение UPC $> 50\%$ от исходного уровня). Среднее значение \pm SD UPC до лечения составляло $5,0 \pm 0,99$, а UPC после лечения составляло $4,4 \pm 0,42$. Было 3 собаки (60%) в возрасте 6 месяцев; у 2 был полный ответ и у 1 не было ответа. Среднее значение \pm SD UPC до лечения составляло $3,16 \pm 2,27$, а среднее значение \pm SD после лечения UPC составляло $2,76 \pm 4,27$. Были включены две собаки в возрасте 12 месяцев; у 1 был полный ответ и у 1 не было ответа; среднее значение \pm SD UPC до лечения составляло $3,4 \pm 1$.

Из собак этой группы 3 из 5 получали телмисартан до введения беназеприла. Одна собака получала телмисартан в течение 6 месяцев, и UPC продолжал увеличиваться во время лечения ($5,7$ до лечения, $4,2$ через 1 месяц, $4,7$ через 3 месяца, $7,7$ через 6 месяцев), что привело к добавлению беназеприла. Впоследствии эта собака была потеряна для последующего наблюдения. У второй собаки был неполный ответ на телмисартан через 3 месяца; UPC до лечения составлял $4,3$, а через 3 месяца лечения — $2,8$. Беназеприл был начат, но вскоре после этого все лечение было прекращено из-за развития неустановленной дисфункции печени; дальнейшее расследование не проводилось. Третья собака не реагировала на

телмисартан и беназеприл были добавлены через 1 месяц; UPC не улучшался со временем при комбинированном лечении.

Остальные 2 собаки в этой группе ранее получали беназеприл. Первый получал беназеприл в течение 3 месяцев, а телмисартан был введен из-за отсутствия улучшения UPC (1,3). Полный терапевтический успех был отмечен через 1 месяц после добавления телмисартана (СКП, 0,2 против 1,3). Вторая собака получала беназеприл в течение 15 месяцев, и частичный ответ наблюдался через 1 месяц после введения телмисартана (СКП, 0,7 против 2,5), и улучшение продолжалось при последующих наблюдениях до тех пор, пока не был достигнут полный ответ через 6 месяцев (СКП, $< 0,5$).

3.2.3 | Телмисартан и микофенолат

Из 44 собак, участвовавших в исследовании, 6 (14%) получали телмисартан в сочетании с микофенолатом в начале лечения. При последующем наблюдении через 1 месяц у 3 (50%) был полный ответ, у 2 (33%) был частичный ответ и у 1 не было ответа. Среднее значение \pm SD UPC до лечения составляло $9,23 \pm 6,93$ и $1,85 \pm 1,07$ через 1 месяц после лечения (снижение на 80%). В 3-месячную оценку были включены 3 собаки (50%). У одной собаки был полный ответ, у 1 — частичный ответ и у 1 — не было ответа. Среднее значение \pm SD UPC до лечения составляло $13,36 \pm 5,92$, а после лечения — $1,46 \pm 1,94$ (снижение на 89%). В 6-месячную оценку были включены 3 собаки (50%). У двух собак была полная реакция, а у 1 собаки реакции не было. Среднее значение \pm SD UPC до лечения составляло $13,36 \pm 5,92$, а после лечения — $1,53 \pm 2,31$ (снижение на 89%). В 12-месячную оценку были включены 3 собаки; у 2 была полная реакция и у 1 собаки была частичная реакция. Среднее значение \pm SD UPC до лечения составляло $13,36 \pm 5,92$, а после лечения — $1,1 \pm 1,47$ (снижение на 92%).

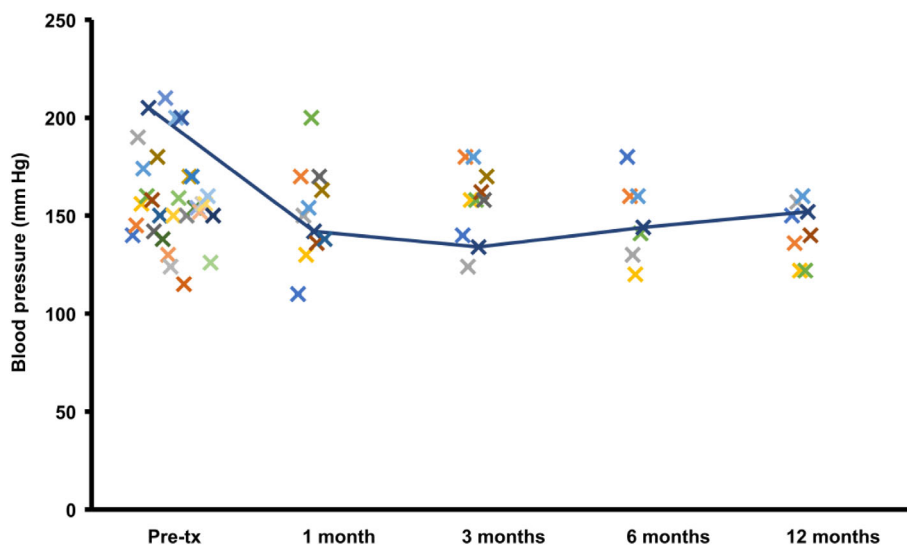


РИСУНОК 4 Системное кровяное давление измерения с течением времени через 1, 3, 6 и 12 месяцев у собак, получавших телмисартан от протеинурии

3.3 | Концентрация креатинина в сыворотке

У шести собак (14%) до начала лечения была азотемия (диапазон SCr 1,4–2,8 мг/дл). У тридцати трех собак (75%) SCr был измерен через 1 месяц: среднее \pm стандартное отклонение SCr до лечения составляло $1,06 \pm 0,5$ мг/дл и $1,13 \pm 0,46$ мг/дл (референтный диапазон 0,5–1,5 мг/дл) после лечения ($<30\%$ увеличение). Двадцать одна собака (48%) была обследована через 3 месяца; Среднее значение до лечения \pm SD SCr составляло $1,02 \pm 0,38$ мг/дл и $1,06 \pm 0,39$ мг/дл после лечения (увеличение $<30\%$). Двадцать собак (46%) были оценены через 6 месяцев; среднее значение \pm SD до лечения SCr составляло $1,04 \pm 0,41$ мг/дл и $1,12 \pm 0,49$ мг/дл после лечения (увеличение $<30\%$). Через 12 месяцев оценивали 15 собак (15/44; 34%). Среднее значение \pm стандартное отклонение SCr до лечения составляло $1,11 \pm 0,62$ мг/дл, а после лечения — $1,29 \pm 0,59$ мг/дл (увеличение $<30\%$). У двух собак развилась клинически значимая азотемия до 1-месячного наблюдения, и они были исключены из исследования. Первая собака была в группе телмисартана, и SCr увеличился до 3,22 мг/дл (с 0,87 мг/дл). Вторая собака была в группе телмисартана и микофенолата, и SCr увеличился до 2,84 мг/дл (с 0,88 мг/дл). Первая собака была потеряна при последующем наблюдении, а вторая впоследствии была подвергнута эвтаназии из-за ухудшения общего состояния.

3.4 | Концентрация калия в сыворотке

Через 1 месяц у тридцати трех собак (75%) оценивали концентрацию калия в сыворотке крови. Средняя концентрация калия в сыворотке крови до лечения \pm стандартное отклонение составляла $4,64 \pm 0,47$ ммоль/л, а после лечения — $4,61 \pm 0,45$ ммоль/л (референтный диапазон 4,0–5,4 ммоль/л). Двадцать одна собака (48%) была обследована через 3 месяца; средняя концентрация калия в сыворотке крови до лечения \pm стандартное отклонение составляла $4,56 \pm 0,55$ ммоль/л, а после лечения — $4,95 \pm 0,41$ ммоль/л. Двадцать собак (46%) были оценены через 6 месяцев; среднее \pm стандартное отклонение концентрации калия в сыворотке до лечения составляло $4,59 \pm 0,73$ ммоль/л и $4,7 \pm 0,62$ ммоль/л после лечения. Через 12 месяцев оценивали 15 собак (34%).

Средняя концентрация калия в сыворотке крови до лечения \pm стандартное отклонение составляла $4,65 \pm 0,82$ ммоль/л, а после лечения — $4,57 \pm 0,77$ ммоль/л. Ни у одной собаки не было концентрации калия в сыворотке > 6 ммоль/л в любое время.

3,5 | Кровяное давление

У тридцати одной собаки измеряли и регистрировали артериальное давление перед лечением; среднее артериальное давление составило 159 мм рт.ст. (диапазон 115–205 мм рт.ст.). У девяти собак (21%) артериальное давление оценивали через 1 месяц. Их среднее артериальное давление до лечения составляло 165 мм рт.ст., а после лечения – 154 мм рт.ст. Десять собак (23%) были оценены через 3 месяца; среднее артериальное давление до лечения составляло 162 мм рт.ст. и 156 мм рт.ст. после лечения. Шесть собак (14%) были оценены через 6 месяцев; среднее артериальное давление до лечения составляло 172 мм рт.ст. и 149 мм рт.ст. после лечения. При 12-месячной оценке было оценено 6 собак (14%). среднее артериальное давление до лечения составляло 152 мм рт.ст., а после лечения — 142 мм рт.ст. (рис. 4). Ни одна собака в исследовании не получала амлодипин.

3.6 | Используемая средняя дозировка

Средняя используемая доза телмисартана составляла 0,92 мг/кг перорально каждые 24 часа (диапазон 0,34–1,45 мг/кг). Две собаки, исключенные из-за азотемии, получали дозы 0,34 мг/кг и 0,5 мг/кг соответственно. Средняя доза беназеприла составляла 0,67 мг/кг перорально каждые 24 часа (диапазон 0,47–1,28 мг/кг), а средняя доза микофенолата составляла 11,47 мг/кг перорально каждые 12 часов (диапазон 10,2–13,3 мг/кг).

3.7 | Побочные эффекты

Из 44 собак у 5 (11%) сообщалось о побочных эффектах после введения телмисартана. Они состояли из легких желудочно-кишечных симптомов (анорексия и диарея), которые проходили самостоятельно. Развились две собаки

клинически значимая азотемия (увеличение $SCr > 30\%$), потребовавшая прекращения лечения до 1-месячного наблюдения; впоследствии эти собаки были исключены.

4 | ОБСУЖДЕНИЕ

Целью нашего ретроспективного исследования было описание применения телмисартана у собак для лечения протеинурии в различных клинических ситуациях. Предыдущее исследование на кошках с хроническим заболеванием почек показало, что телмисартан был не менее эффективен, чем беназеприл, и значительно снижал протеинурию после лечения, а недавно опубликованное клиническое исследование по применению телмисартана у собак показало аналогичные результаты по сравнению с эналаприлом.^{18,20} Наше исследование также показало существенное снижение протеинурии по сравнению с исходным уровнем у собак, получавших телмисартан.

В группе собак, получавших только телмисартан, у большинства наблюдался терапевтический ответ в ходе исследования, а UPC после лечения $< 0,5$ или снижение $\geq 50\%$ от исходного уровня.⁹ Некоторые собаки продемонстрировали полный ответ в начале курса лечения, в то время как другие достигли ответа позже. При последующем наблюдении через 1 месяц у 70% собак наблюдался благоприятный ответ, у 9% — полный ответ, а у 61% — частичный. Результаты были схожими при последующих наблюдениях: 68%, 80% и 60% собак продемонстрировали благоприятный ответ на лечение через 3, 6 и 12 месяцев соответственно. Среднее снижение за период исследования составило 41%, что аналогично тому, что сообщается в медицинской литературе для людей. У пациентов-людей наблюдалось среднее снижение UPC на 35% в течение 3,4-летнего периода, но большая часть снижения произошла в первые 6 месяцев лечения.^{21,22} Большинство улучшений, по-видимому, наступает после первого введения лечения, и тогда результаты UPC остаются стабильными с течением времени. Потребуется проспективное исследование большей продолжительности, чтобы выяснить, применима ли эта тенденция и к собакам.

Среди собак, получавших и телмисартан, и беназеприл, у 1 собаки был достигнут полный ответ, хотя у собаки не было клинически значимого ответа после приема беназеприла в течение предыдущих 15 месяцев. Поскольку эту собаку лечили иАПФ в течение длительного периода времени, механизм ускользания АПФ (альтернативный путь образования ангиотензина II) мог предотвратить дальнейший ответ до введения БРА.²³ Механизм ускользания АПФ не влияет на БРА, что может объяснить продолжающееся снижение протеинурии у этого животного.²⁰ Со временем ингибирование ангиотензинпревращающего фермента уменьшается при использовании ACEi, что позволяет увеличить концентрацию ангиотензина II в плазме. Это может объяснить, почему иногда необходимы более высокие дозы ACEi и почему комбинация с ARB может улучшить терапевтический ответ.²⁴

У 3 собак, ранее получавших телмисартан, не наблюдалось улучшения при добавлении беназеприла в качестве комбинированного лечения. Поскольку телмисартан уже блокировал специфические рецепторы, дополнительное ингибирование ангиотензинпревращающего фермента беназеприлом могло не обеспечить дальнейшую блокаду и, следовательно, отсутствие ответа. Считается, что комбинированное лечение БРА и иАПФ обеспечивает более полную блокаду РААС по сравнению с монотерапией, и исследования на людях показали

потенциальный комбинированный эффект при лечении протеинурии.^{21,22,25,26} Метаанализ людей с диабетической нефропатией показал, что комбинированное лечение значительно снижает протеинурию по сравнению с монотерапией.²⁷ Однако совсем недавно исследования на людях показали, что оптимальная блокада РААС может быть желательнее полной блокады, что сводит к минимуму потенциальные побочные эффекты, возникающие при полной блокаде, обычно наблюдаемой при комбинированном лечении.²⁰⁻³¹ Недавно опубликованное клиническое исследование на собаках показало, что у 31% собак развилось значительное увеличение SCr , требующее госпитализации для лечения, что еще раз подтверждает этот аргумент.¹⁸ Блокада рецепторов ангиотензина-II с помощью БРА может иметь потенциальные преимущества перед использованием иАПФ, особенно у собак, рефрактерных к лечению, как это наблюдалось в недавнем клиническом исследовании.¹⁸ Мы также не можем исключить, что у 2 собак в нашем исследовании, у которых был полный ответ на комбинированное лечение после введения телмисартана, мог быть аналогичный ответ, если бы иАПФ постепенно отменяли или прекращали, как описано ранее в отчете о клиническом случае.¹⁷

Шесть собак лечили как телмисартаном, так и микофенолатом, и у большинства из этих собак во время последующих посещений наблюдался частичный или полный ответ. Это комбинированное лечение, как правило, хорошо переносилось, и у собак в этой группе не сообщалось о клинически значимых побочных эффектах. Хотя в этих случаях подозревали потенциальный лежащий в основе иммуноопосредованный процесс, отсутствие специфического результата UPC указывает на специфическое заболевание почек.³² Недавнее исследование собак с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, подтвержденным гистопатологией, показало средний UPC 5,9 с UPC в диапазоне от 1,4 до 22, что позволяет предположить, что тяжесть протеинурии не может быть коррелирована с иммуноопосредованной причиной.³³ Хотя протокол иммуносупрессивной терапии у собак еще предстоит тщательно изучить, лечение рекомендуется в тех случаях, когда результаты биопсии указывают на иммунопатогенез, или если азотемия прогрессирует, присутствует тяжелая гипоальбуминемия и отсутствие ответа на стандартное лечение наблюдается при отсутствии гистологического диагноза.³⁴⁻³⁷

Использование иммунодепрессанта микофенолата в нашем исследовании могло быть причиной положительного ответа, наблюдаемого у этих собак. Однако предыдущее проспективное клиническое исследование показало благоприятный ответ у собак, получавших эналаприл при идиопатическом гломерулонефрите.¹⁰ Поэтому возможно, что телмисартан может оказывать аналогичный эффект. Биопсия почек в нашем исследовании не выполнялась для подтверждения клинического подозрения на иммунопатогенез. Хотя биопсия позволяет врачу подтвердить наличие патологии,³⁴ эта процедура обычно не выполняется в нашей частной практике. Решение о комбинировании иммуносупрессивной терапии с телмисартаном зависело от врача и основывалось на тяжести протеинурии и отсутствии известной основной причины.³⁵ Чтобы сделать соответствующие выводы относительно этой конкретной группы, потребуется более масштабное исследование с контрольной группой и результатами гистопатологии почек.

Концентрация креатинина в сыворотке оставалась в пределах референтного диапазона для всех собак, за исключением 2, у которых вскоре после начала лечения развилась клинически значимая азотемия (увеличение $SCr > 30\%$), что привело к прекращению лечения. У остальных обследованных собак все повышения SCr были $< 30\%$, и лечение можно было продолжать в соответствии с принятыми рекомендациями.⁹ Из-за блокады РААС

может вызвать снижение скорости клубочковой фильтрации, острая азотемия может быть потенциальным побочным эффектом применения телмисартана, подобно тому, что наблюдается при применении ACEi.^{38,39} По этой причине мы обычно рекомендуем последующее наблюдение через 1–2 недели после начала лечения, чтобы убедиться, что оно хорошо переносится собакой, и до увеличения дозы до целевого диапазона.

В нашем исследовании у небольшого процента собак (5/44; 11%) после введения телмисартана также развились легкие желудочно-кишечные симптомы. Эти признаки были самоограничивающимися и не исключали продолжения лечения. Эти признаки включали анорексию и диарею, о которых также сообщалось у кошек.¹⁹ Хотя клинические признаки появились вскоре после введения телмисартана, мы не можем полностью исключить возможность другой причины этих клинических признаков, такой как первичное желудочно-кишечное заболевание или сопутствующие лекарственные препараты.

Также оценивали концентрацию калия в сыворотке, и концентрации оставались в пределах нормального референтного диапазона для всех собак. Ни у одной собаки не было концентрации калия в сыворотке > 6 ммоль/л.⁹ Исследования на людях показывают, что БРА с меньшей вероятностью, чем иАПФ, вызывают гиперкалиемию, потому что они вызывают меньшее снижение концентрации альдостерона в плазме. Были выдвинуты различные гипотезы для объяснения возможных механизмов, таких как влияние на скорость клубочковой фильтрации, проницаемость тканей и различные гормоны, которые могут влиять на концентрацию калия в сыворотке.^{40,41} Однако в недавно опубликованном клиническом исследовании не было отмечено существенной разницы при сравнении процентного изменения относительно исходного уровня SCr и концентрации калия в сыворотке при сравнении собак, получавших телмисартан, и собак, получавших эналаприл.¹⁸

У тридцати одной собаки (71%) перед лечением оценивали артериальное давление, и среднее систолическое артериальное давление находилось в категории низкого TOD (140–159 мм рт. ст.).¹¹ Артериальное давление оставалось в допустимом диапазоне (>120 мм рт. ст.)¹⁸ для всех собак при различных наблюдениях. Не у всех собак измерения артериального давления были отмечены в их записях при каждом последующем наблюдении по разным причинам (например, несоблюдение собакой режима, финансовые ограничения, неполные медицинские записи). Телмисартан одобрен для лечения гипертензии у кошки его использование у людей также показало, что он является эффективным антигипертензивным средством.⁴² Клиническое исследование, оценивающее эффективность телмисартана у собак с почечной протеинурией, показало более значительное снижение систолического артериального давления по сравнению с собаками, получавшими эналаприл.¹⁸ Потребуются дополнительные исследования, чтобы оценить, можно ли использовать телмисартан для лечения гипертензии у собак.

Наше исследование имело несколько ограничений из-за его ретроспективного характера. Не всем собакам были проведены полные стандартизированные диагностические исследования (некоторым собакам не проводилась визуализация и не выполнялась биопсия почек), поэтому потенциальные основные причины протеинурии могли быть упущены. Некоторых собак не оценивали в каждый рекомендуемый интервал наблюдения, что могло повлиять на общие результаты. Методы сбора мочи различались у разных собак. Предыдущие исследования показали, что для большинства собак общие результаты одинаковы независимо от используемого метода, но образцы, взятые в больнице, могут дать более высокие результаты.⁴³ Для оценки системного артериального давления использовались различные устройства, которые могли внести существенный вклад.

изменчивость. Кроме того, поскольку у многих собак были различные сопутствующие заболевания, они могли повлиять на тяжесть протеинурии.¹ Некоторые собаки также получали одновременные лекарства, специальные диеты и добавки для лечения этих состояний, и со временем их состояние могло улучшиться, поскольку их состояние лучше контролировалось. Некоторых собак одновременно лечили от энтеропатии с потерей белка и требовали лечения кортикостероидами, что также могло повлиять на степень протеинурии.

Целью нашего исследования было описание применения телмисартана для лечения протеинурии у собак в различных клинических ситуациях. Наши результаты показывают, что у большинства собак наблюдалось снижение тяжести протеинурии после начала приема телмисартана, и в целом препарат хорошо переносился. Из-за различных болезненных процессов, присутствующих у собак, и различного одновременного лечения снижение протеинурии не может быть связано только с телмисартаном у всех собак. Для дальнейшего подтверждения наших выводов необходимы дополнительные стандартизированные проспективные исследования.

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ

На это исследование не было получено никакого финансирования.

ДЕКЛАРАЦИЯ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ Авторы заявляют об отсутствии 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

Жюли Лекавалье  <https://orcid.org/0000-0001-7106-9134>

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. 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. (небольшие животные) J Vet Intern Med. 2005;19:377-385.
2. Литтман М.П. Нефропатия с потерей белка у мелких животных. Ветеринарная клиника North Am Small Anim Pract. 2011;41(1):31-62.
3. 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(5):141-147.
4. Барретт К.Е., Барман С.М., Брукс Х.Л. и др. Обзор медицинской физиологии Ганонга. 26-е изд. США: McGraw Hill Education; 2019.
5. Холл Дж.Э. Учебник Гайтона и Холла по медицинской физиологии. 13-е изд. Филадельфия, Пенсильвания: Elsevier; 2016.
6. 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.
7. Ваден С.Л., Эллиот Дж. Лечение протеинурии у собак и кошек с хроническим заболеванием почек. Ветеринарная клиника North Am Small Anim Pract. 2016; 46: 1115-1130.

8. Layenda H, Langston C. Протеинурия у собак и кошек. Кан Вет Дж. 2012 г.; 53(6):631-638.
9. Браун С., Эллиотт Дж., Фрэнси Т. и др. Согласованные рекомендации по стандартной терапии гломерулярной болезни у собак. J Vet Intern Med. 2013;27:S27-S43.
10. Грауэр Г.Ф., Греко Д.С., Гетци Д.М. Эффекты эналаприла по сравнению с плацебо при лечении идиопатического гломерулонефрита у собак. J Vet Intern Med. 2000;14:526-533.
11. Acierno MJ, Brown S, Coleman AE, et al. Согласованное заявление ACVIM: рекомендации по выявлению, оценке и лечению системной гипертензии у собак и кошек. J Vet Intern Med. 2018;32:1803-1822.
12. Коулман 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. 2019;21 (2):109-114.
13. Христос Д.Д., Вонг П.К., Вонг Ю.Н. и др. Фармакокинетика и фармакодинамика антагониста рецепторов ангиотензина II лозартана калия (DuP753/МК954) у собак. J Pharmacol Exp Ther. 1994 год; 268(3):1199-1205.
14. Папич М.Г. Справочник Сондерса по ветеринарным препаратам для мелких и крупных животных. 4-е изд. Сент-Луис, Миссури: Elsevier; 2016: 460-461.
15. Кэри Р.М., Ван З.К., Сираги Х.М. Роль рецептора ангиотензина 2 типа в регуляции артериального давления и функции почек. Гипертензия. 2000;35(1 pt 2):155-163.
16. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, Goto SN, Umamoto T, ALICE (Вселитературное исследование сердечно-сосудистых доказательств) Group. Влияние телмисартана на протеинурию или альбуминурию: метаанализ рандомизированных исследований. Int J Кардиол. 2013;167(4):1443-1449.
17. Багби А.С., Коулман А.Е., Ван А., Вуллок А.Д., Браун С.А. Лечение телмисартаном рефрактерной протеинурии у собак. J Vet Intern Med. 2014;28:1871-1874.
18. Лоуренсо Б.Н., Коулман А.Е., Браун С.А., Шмидт К.В., Паркански М.С., Криви К.Е. Эффективность телмисартана для лечения стойкой почечной протеинурии у собак: двойное рандомизированное клиническое исследование. J Vet Intern Med. 2020;34(6):2478-2496.
19. Отвес постоянного тока. Справочник по ветеринарным препаратам Пламба. 9-е изд. Хобокен, Нью-Джерси: Уайли Блэквелл; 2018.
20. Сент У., Госс Р., Эллиотт Дж. и соавт. Сравнение эффективности длительного перорального лечения телмисартаном и беназеприлом у кошек с хроническим заболеванием почек. J Vet Intern Med. 2015;29:1479-1487.
21. Бакрис Г., Берджесс Э., Вейр М., Давидай Г., Коваль С., Исследователи исследования AMADEO. Телмисартан более эффективен, чем лозартан, в снижении протеинурии у пациентов с диабетической нефропатией. почки инт. 2008 г.; 74:364-369.
22. Бакрис Г.Л. Замедление прогрессирования нефропатии: сосредоточиться на снижении протеинурии. Clin J Am Soc Нефрол. 2008;3:С3-С10.
23. Стразерс А.Д. Ускользание альдостерона во время терапии ингибиторами АПФ при хронической сердечной недостаточности. Эур Харт Дж. 1995; 16 (прил. N): 103-106.
24. Ennezat PV, Berlowitz M, Sonnenblick EH, le Jemtel TH. Терапевтические последствия угнетения ангиотензинпревращающего фермента у больных с хронической сердечной недостаточностью. Карр Кардиол Респ. 2000 г.; 2:258-262.
25. Линас С.Л. Два лучше, чем один? Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента плюс блокаторы рецепторов ангиотензина для снижения артериального давления и протеинурии при заболеваниях почек. Clin J Am Soc Нефрол. 2008;3: C17-C23.
26. Wolf G, Ritz E. Комбинированная терапия ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II для остановки прогрессирования хронического заболевания почек: патофизиология и показания. почки инт. 2005;67:799-812.
27. Рен Ф., Тан Л., Цай Ю. и др. Метаанализ: эффективность и безопасность комбинированного лечения БРА и ИАПФ при диабетической нефропатии. Рен Фэйл. 2015;37(4):548-561.
28. Nussberger J, Bohlender J. Фармакотерапия: оптимальная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Нат Рев Кардиол. 2013;10(4): 183-184.
29. Мерсье К., Смит Х., Бидерман Дж. Ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Прим Уход. 2014;41:765-778.
30. Филлипс К.О., Кашани А., Ко Д.К., Фрэнсис Г., Крумхольц Х.М. Побочные эффекты комбинации блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при дисфункции левого желудочка: количественный обзор данных рандомизированных клинических исследований. Arch Intern Med. 2007; 167:1930-1936.
31. Зифф О.Дж., Кович А., Голдсмит Д. Калибровка воздействия двойной блокады РААС на сердце и почки — баланс рисков и преимуществ. Int J Clin Pract. 2016;70:537-553.
32. Эттингер С.Дж., Фельдман Э.С., Котэ Э. Учебник ветеринарной медицины внутренних органов. 8-е изд. Сент-Луис, Мичиган: Эльзевир; 2017.
33. Лорбах С.К., Хокамп Дж.А., Куимби Дж.М., Чансиоло Р.Э. Клинико-патологические характеристики, патология и прогноз 77 собак с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. J Vet Intern Med. 2020;34:1948-1956.
34. Сегев Г., Каугилл Л.Д., Хайен Р. и соавт. Согласованные рекомендации по иммуносупрессивной терапии собак с гломерулярной болезнью, основанные на установленной патологии. J Vet Intern Med. 2013;27:S44-S54.
35. Пресслер Б., Ваден С., Гербер Б. и др. Согласованные рекомендации по иммуносупрессивной терапии собак с гломерулярной болезнью при отсутствии патологического диагноза. J Vet Intern Med. 2013;27:S55-S59.
36. Schneider SM, Cianciolo RE, Nabity MB, et al. Распространенность иммунокомплексного гломерулонефрита у собак с биопсией при подозрении на гломерулярное заболевание: 501 случай (2007–2012 гг.). J Vet Intern Med. 2016;27:S67-S75.
37. Hockamp JA, Cianciolo RE, Moggess M, et al. Корреляция биомаркеров мочи и сыворотки с повреждением почек и выживаемостью у собак с естественным протеинурическим хроническим заболеванием почек. J Vet Intern Med. 2016;30:591-601.
38. Muneer K, Nair A. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов при сердечной недостаточности и хронической болезни почек, демистифицирующие противоречия. Индиан Харт Дж. 2017;69:371-374.
39. Clase CM, Barzilay J, Gao P, et al. Резкое изменение скорости клубочковой фильтрации с угнетением ренин-ангиотензиновой системы не является предиктором последующих почечных и сердечно-сосудистых исходов. почки инт. 2017; 91: 683-690.
40. Ребель М.А. Гиперкалиемия, связанная с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина. Кардиоваск Ther. 2012;30:e156-e166.
41. Бакрис Г.Л., Сиомос М., Ричардсон Д. и соавт. Ингибирование АПФ или блокада рецепторов ангиотензина: влияние на калий при почечной недостаточности. Учебная группа ВАЛ-К. почки инт. 2000;58(5):2084-2092.
42. Шарп М., Джарвис Б., Гоа К.Л. Телмисартан. Наркотики. 2001;61:1501-1529.
43. Шропшир С., Куимби Дж., Серда Р. Сравнение одиночного, усредненного и объединенного соотношений белок мочи: креатинин у собак с протеинурией, проходящих лечение. J Vet Intern Med. 2018;32:288-294.

Как цитировать эту статью: Lecavalier J, Fifle L, Javard R.

Лечение протеинурии у собак телмисартаном:

Ретроспективное исследование. J Vet Intern Med. 2021;1-9. <https://doi.org/10.1111/jvim.16146>