

## Zkušenosti s použitím enalaprilu u psů s chronickým renálním selháním – expertní zpráva

Enalapril tablety pro psy (Enacard®tbl.) obsahují aktivní látku enalapril maleát. Enalapril je inhibitor enzymu konvertujícího angiotenzin (ACE inhibitor) a je registrován a široce používán k léčbě měštnavého srdečního selhání u psů a u lidí. Léčba psů enalapilem v dávce 0,5 – 1 mg/kg ž. hm./den v kombinaci s diuretickou terapií rezultuje ve zvýšení pohybové tolerance a prodloužení věku u psů s lehkým, středním a těžkým srdečním selháním.

Při uvádění ACE inhibitorů na veterinární trh byly diskutovány otázky týkající se možného nežádoucího ovlivnění funkce ledvin při jejich použití. Klinické zkušenosti několika následujících let však ukázaly, že nežádoucí účinek enalaprilu na ledvinné funkce je minimální nebo žádný. Např. Atkins a kol. (2002) publikoval výsledky dvouleté prospektivní studie, která dokládá, že enalapril podávaný v dávce 0,5 mg/kg ž. hm./den nemá žádné nežádoucí účinky u psů se závažnou, kompenzovanou mitrální regurgitací. Enalapril i další ACE inhibitory jsou ve stoupající míře používány veterinárními lékaři k léčbě chronického renálního selhání (CRF) u psů a existuje již řada publikací na toto téma. V roce 2001 byl enalapril v tabletách pro veterinární použití (Enacard®tbl.) registrován v Itálii k léčbě chronického selhání ledvin u psů.

Bylo provedeno několik klinických pokusů a testů k ověření účinnosti a bezpečnosti této látky v léčbě chronické nefropatie. Například Grodeckí a kol. používali enalapril k léčbě hereditární nefritidy u samojedů. Tato porucha je vázána na X chromozom a postihuje tudíž psy – samce. Mutace jednoho z genů tohoto chromozomu vede k poruše – strukturálnímu zeslabení bazální membrány glomerulů a k tvorbě fisur. U postižených štěňat se vyvíjí proteinurie ve věku 12 – 16 týdnů, dochází u nich k azotemii a hynou následkem renálního selhání ve věku kolem sedmi měsíců. Cílem této práce bylo zjistit, zda ACE inhibitory postihují systémický tlak krve nebo kapilární krevní tlak v glomerulech u těchto psů a zda mohou redukovat fisury v bazální membráně a tím zpomalovat progresi renálního selhání a prodlužovat život postiženého zvířete. Výsledky lze shrnout takto: – ACE inhibitory zvýšily plazmatickou aktivitu reninu u zdravých i nefritických psů, ale nevedly ke snížení krevního tlaku, – někteří z léčených psů zvýšili svou hmotnost, – délka života byla u léčených psů 1,36x vyšší než u neléčených psů,

– ACE inhibitory zpomalily rozvoj kreatinemie a snížily stupeň glomerulární filtrace za současného zvýšení efektivního renálního plazmatického průtoku a snížení proteinurie,

– histologické vyšetření zjistilo přechodnou redukci fisur, pravděpodobně způsobenou snížením kapilárního krevního tlaku v glomerulech,

– další účinky ACE inhibitorů na ledviny spočívaly v úpravě velikosti glomerulů – redukce glomerulární hypertrofie, inhibice formace prokolagenu, ochrana struktury a funkce endotelálních buněk, prevence glomerulosklerózy, zpomalení tvorby mezangiální matrix, zpomalení postupu intersticiální fibrózy.

Bylo ověřeno, že ACE inhibitory nepoškozují ledviny dokonce ani v dávce 4x vyšší (dávka enalaprilu byla v uvedeném trialu 2 mg/kg ž. hm. 2x denně), než je používáno při léčbě měštnavého srdečního selhání.

Bussadori a Santilli (autoři této expertní zprávy) sledovali účinek ACE inhibitorů u případů CRF u 18 psů s proteinurií a monitorovali účinek léku sledováním hodnot tlaku krve, množství proteinu vyloučeného během 24 hodin (ztráty bílkovin), stavu uremie a dojmu z celkové pohody zvířat v průběhu terapie.

Zvířata léčená enalapilem měla glomerulární poruchy, které se odlišovaly v závažnosti histologických lézí (získávaných renální biopsií), v doprovodných poruchách a v patogenetice glomerulární poruchy. Zvířata byla různého plemene, pohlaví a věku.

Korelace nebyly nalezeny v následujících případech:

- mezi stupněm proteinurie a typem histologické léze,
- mezi stupněm proteinurie a stadiem histologické léze,
- mezi stavem uremie, stupněm proteinurie a středním arteriálním tlakem krve v rozmezí 70 – 160 mm Hg, kde je autoregulace glomerulární filtrace funkční.

Naopak přímá korelace byla nalezena mezi hypertenzí a stupněm proteinurie, pokud střední arteriální tlak přesahoval hodnotu 160 mm Hg. Čím významnější byl nárůst krevního tlaku, tím vyšší byly ztráty proteinů během 24 hodin, bez ohledu na původ a stadium histologické léze.

– **Systemická hypertenze:** Klinická hypertenze byla zaznamenána u 60 % psů postižených glomerulárním postižením spojeným s proteinurií (jednalo se o mezangiální, membrano-proliferativní a membranózní formy glo-

merulopatie – glomerulonefritidy). Korelace nebyla zjištěna mezi stupněm hypertenze a typem histologické léze, stejně jako nálezy histologických lézí indikujících lehký stupeň postižení nekorelovaly proporcionálně se stupněm hypertenze. Naopak v ostatních případech vykazoval stupeň histologických lézí korelaci se stavem hypertenze, s přímou proporcionalitou u pokročilých případů.

Enalapril byl používán v dávkách 0,5 až 1 mg/kg ž. hm./den perorálně 1x denně. Účinnost léku v kontrole hypertenze byla potvrzena u 90 % pacientů s histologickými lézemi středního a pokročilého stupně a u 70 % zvířat s histologickými lézemi v iniciálním stadiu, bez ohledu na původ těchto lézí.

– **Ztráty proteinů:** Při podávání enalaprilu v dávce 0,5 – 1 mg/kg ž. hm./den per os jako jediného léku byla zjištěna účinnost v redukci stupně proteinurie u všech psů. Tím došlo k úpravě hypertenze snížením středního arteriálního tlaku k hodnotám umožňujícím autoregulaci průtoku krve ledvinami. Tyto výsledky byly zjištěny u 90 % pacientů s histologickými lézemi v pokročilém stadiu a u 70 % psů s lézemi lehkého stupně postižení.

Enalapril byl rovněž účinný ve snížení stupně proteinurie u psů s histologickými lézemi v iniciálním nebo intermediálním stadiu, bez ohledu na tlak krve pacienta. Tyto výsledky dokládají, že enalapril je účinnější v kontrole proteinurie u psů s mezangiální glomerulopatií. Ke změně intenzity proteinurie docházelo v průměru za 10 – 14 dní po zahájení léčby.

– **Stav uremie a hodnocení všeobecné pohody pacientů:** Enalapril v denní dávce 0,5 – 1 mg/kg ž. hm., používaný bez jakékoli další terapie, byl účinný ke snížení stupně uremie (BUN – dusík močoviny v krvi) u 60 % léčených psů. Lék vykazoval vyšší účinnost u stavů hypertenze doprovázejících pokročilé stavy histologických lézí, kdy snížení BUN bylo přímo proporcionální ke snížení proteinurie. Účinnost enalaprilu na projevy všeobecné pohody léčeného zvířete byla zřetelná a byla v souladu s úpravou hypertenze, se snížením BUN i v omezení ztrát proteinů.

**Claudio Bussadori, DVM, Dipl. ECVIM (Cardiology)**

**Roberto A. Santilli, DVM, Dipl. ECVIM (Cardiology)**

**Z registračních materiálů MERIAL přeložil: MVDr. Michal Gojda**