

# Companion

№ 2 июнь 2008 информационный бюллетень

# Animals

# Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) при сахарном диабете у собак

Сахарный диабет (СД) и артериальная гипертония (АГ) – довольно часто сочетанные процессы, повреждающие несколько органов: сердце, почки, сосуды мозга, сетчатку глаза. Основными причинами летальности при СД с сопутствующей АГ являются: нарушения мозгового и коронарного кровообращения, а также терминальная почечная недостаточность.

Повышение диастолического артериального давления (АД) на 10 мм. рт. ст. увеличивает риск развития ишемических процессов в сердце и почках на 25%, ишемии головного мозга – на 40%, а скорость наступления терминальной почечной недостаточности повышается в 3-4 раза.

Основной причиной АГ при СД 1 типа является диабетическая нефропатия (ДН). При этом осложнении повышается реабсорбция натрия почечными канальцами, снижается экскреция натрия с мочой, возрастает концентрация ионного обмена  $\text{Na}^+$ , увеличиваются внеклеточные и внутриклеточные пространства для жидкости.

Развивается гиперволемиа, ведущая к увеличению сердечного выброса.

Патогенез почечной АГ обусловлен высокой активностью ренин-ангиотензиновой системы (РАС), но при СД активность ренина плазмы снижена. У 5-10% больных СД животных активность РАС настолько угнетена, что приводит к развитию гипоальдостеронизма и гиперкалиемией. Этот факт способствовал формированию ошибочного мнения, что при СД 1 типа (инсулинозависимом) в патогенезе АГ РАС не играет существенной роли.

В середине 90-х годов было доказано, что многие органы и ткани (почки, головной мозг, сердце) имеют свои (тканевые) РАС. Клетки этих тканей способны продуцировать или захватывать ренин и ангиотензиноген, а также содержат ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и рецепторы к ангиотензину II. Следовательно, эти клетки являются и источником образования ангиотензина II, и мишенью для его действия. К таким клеткам с тканевой РАС относится эндотелий сосудов, в том числе почечных.

Тканевая PAC не зависит от концентрации ренина плазмы и проявляет высокую активность даже при его низком содержании в крови, что имеет место при СД. Гиперпродукция почечного ангиотензина II при диабете 1 типа приводит к развитию, как артериальной гипертензии, так и гипертензии в капиллярах клубочков, что стимулирует склерозирование почечной ткани. Таким образом, основную роль в патогенезе АГ при инсулинозависимом сахарном диабете играет высокая активность тканевой PAC. При СД 2 типа (инсулинезависимом) АГ развивается в 80% случаев у собак. В 1988 г. G.Reaven предположил, что в основе симптомокомплекса, включающего нарушенную глюкозотолерантность (или диабет 2 типа), гиперинсулинемию и АГ лежит единый генез – снижение чувствительности рецепторов тканей к инсулину. Этот симптомокомплекс получил название «синдрома инсулинрезистентности».

Инсулинрезистентность (ИР) приводит к развитию компенсаторной гиперинсулинемии, которая способствует развитию АГ, при выявлении высокой концентрации инсулина в плазме крови можно прогнозировать развитие в скором времени АГ.

Гиперинсулинемия способствует повышению уровня АД посредством нескольких механизмов:

- инсулин повышает активность симпатико-адренальной системы (САС). Активация САС проявляется повышением сердечного выброса, спазмом сосудов и повышением периферического сопротивления.

- инсулин повышает реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах почек, что также приводит к гиперволемии и повышению содержания  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  в стенках сосудов, к их спазму.

- инсулин усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что сужает их просвет и повышает общее периферическое сопротивление.

- инсулин блокирует активность  $Na$ - $K$ -АТФазы и  $Ca$ - $Mg$ -АТФазы, тем самым повышая внутриклеточное содержание  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$ , в сосудистой стенке повышается чувствительность ферментов к воздействию сосудосуживающих агентов.

Следовательно, АГ при СД 2 типа является проявлением общего патофизиологического синдрома инсулинрезистентности.

### **ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПРИ СД**

Необходимость антигипертензивного лечения у больных СД не вызывает сомнений. Стратегия и тактика терапии ставит перед ветеринарным врачом ряд вопросов:

1. При каком уровне АД необходимо начинать гипотензивное лечение?
2. До какого уровня безопасно снижать систолическое и диастолическое АД?
3. Какие препараты предпочтительнее назначать при диабете, учитывая системность заболевания?
4. Какие комбинации препаратов допустимы при лечении АГ при СД?

**При каком уровне АД у больных СД следует начинать лечение?** Углубление знаний о повреждающем воздействии высокого АД на жизненно важные

органы привело и к изменению ориентиров в лечении АГ. Основным критерием назначения соответствующей терапии является ежегодный прирост альбуминурии на 25%.

**До какого уровня безопасно снижать диастолическое АД?** Ранее считалось, что на стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), когда большая часть клубочков склерозирована, требуется поддержание более высоких цифр системного АД для обеспечения адекватной перфузии почек и сохранения остаточной фильтрационной функции. Однако анализ результатов последних исследований показал, что на стадии ХПН для замедления темпов прогрессирования диабетической нефропатии требуется жесткая нормализация АД до уровня, не превышающего 120 и 70 мм рт. ст. У старых животных снижение АД до уровня должно быть достаточно постепенным и осторожным

во избежание нарушения перфузии головного мозга.

**Нефармакологические методы коррекции АД** едины как для общей популяции больных с АГ, так и для больных СД, и включают в себя: 1) ограничение потребления соли; 2) режим регулярных физических упражнений; 3) снижение избыточной массы тела. Нефармакологические методы коррекции АД у больных СД с АД не могут применяться в качестве монотерапии, а должны дополнять обязательную лекарственную терапию.

**Выбор антигипертензивного препарата при СД.** Выбор антигипертензивной терапии у больных СД не прост, поскольку это заболевание накладывает целый ряд ограничений к применению того или иного лекарственного средства, учитывая спектр его побочных действий и прежде всего воздействие на углеводный

Таблица 1

### Современные группы антигипертензивных препаратов

Группа	Подгруппы
Диуретики	Тиазиды (гипотиазид), Петлевые (фуросемид), Тиазидоподобные (арифон, аквафор), Калийсберегающие (верошпирон)
β-блокаторы	Неселективные (анаприлин), Кардиоселективные (атенолол)
α-блокаторы	Доксазозин, Альфузазин, Тамсулазин
Антагонисты кальция	Дигидропиридин (нифедипин), Бензодиазепин (дилтиазем), Фенилалкиламин (верапамил)
АПФ-ингибиторы	Каптоприл (капотен), Эналаприл (ренитек), Рамиприл (вазотоп)
Антагонисты ангиотензиновых рецепторов	Лосартан (козаар), Валсартан (диован), Ирбесартан (апровель)

и липидный обмен. При выборе оптимального антигипертензивного препарата при СД необходимо учитывать сопутствующие сосудистые осложнения. Поэтому антигипертензивные препараты при лечении больных СД должны соответствовать повышенным требованиям: обладать высокой антигипертензивной активностью при минимуме побочных эффектов; не нарушать углеводный и липидный обмен; обладать кардиопротективным и нефропротективным действием; не ухудшать течение других (не сосудистых) осложнений СД.

Современные антигипертензивные препараты представлены в таблице 1.

### **Диуретики**

Поскольку в генезе АГ при сахарном диабете 1 и 2 типов существенную роль играет задержка натрия и жидкости и развивающаяся вследствие этого гиперволемия, то применение диуретиков для нормализации АД вполне оправдано. Однако не все группы диуретиков одинаково безопасны и эффективны у больных СД.

Тиазидные диуретики обладают диабетогенным эффектом, повышая инсулинрезистентность тканей приблизительно на 15% у собак. Обычно нарушение толерантности к углеводам появляется при постоянном лечении этими препаратами. Помимо неблагоприятного воздействия на обмен углеводов, тиазидные диуретики также провоцируют развитие гиперлипидемии. Эти изменения у собак появляются через 4-12 мес. от начала терапии. Кроме того, тиазидные диуретики ухудшают фильтрационную функцию

почек, снижая скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Поэтому эти препараты противопоказаны при снижении СКФ у собак менее 35 мл/мин.

Петлевые диуретики в отличие от тиазидов не обладают диабетогенным эффектом, не нарушают метаболизм липидов, а также благоприятно воздействуют на почечную гемодинамику. В связи с этим петлевые диуретики активно используются у собак и кошек для лечения АГ при СД обоих типов.

Тиазидоподобные препараты не влияют на углеводный и липидный обмен, что делает безопасным их прием у больных СД. Препараты не ухудшают фильтрационную функцию почек, в связи, с чем могут применяться у больных с ХПН.

### **β-блокаторы**

Как и тиазидные диуретики, β-блокаторы обладают спектром нежелательных метаболических эффектов: нарушают толерантность к углеводам, повышают инсулинрезистентность, обладают гиперлипидемическим эффектом. В основном все метаболические эффекты β-блокаторов связаны с блокадой β<sub>2</sub> адренорецепторов. Поэтому создание β-селективных (или кардиоселективных) адреноблокаторов во многом позволило преодолеть нежелательные метаболические эффекты этой группы препаратов. Именно поэтому кардиоселективным β-блокаторам (атенололу, метопрололу, бетаксолу и др.) отдадут предпочтение в лечении АГ при СД. Важно помнить, что увеличение дозы кардиоселективных препаратов приводит к уменьшению их селективности и появлению

таких же нежелательных воздействий на метаболические параметры, как и у неселективных  $\beta$ -блокаторов.

Не рекомендуется назначать  $\beta$ -блокаторы больным СД 1 типа с частым чередованием гипо- и гипергликемии, а также больным с нарушенным распознаванием гипогликемических состояний (вследствие развития полинейропатии). Обычные субъективные ощущения развивающейся гипогликемии, как правило, связаны с активацией адренергических рецепторов. Если эти рецепторы заблокировать  $\beta$ -блокаторами, то за короткий период времени может развиться гипогликемическая кома без субъективных предвестников.

### Антагонисты кальция

Антагонисты кальция или блокаторы кальциевых каналов, не оказывают неблагоприятного воздействия на углеводный и липидный обмен, поэтому их без опасений и с большой эффективностью можно применять у больных СД и АГ. Антагонисты кальция различных групп обладают неодинаковой кардио- и нефропротективной активностью.

Антагонисты кальция недигидропиридинового ряда (верапамил, дилтиазем) оказывают выраженный защитный эффект на сердце и почки, что проявляется в достоверном уменьшении гипертрофии левого желудочка, снижении протеинурии, стабилизации фильтрационной функции почек. Дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин, фелодипин) обладают менее выраженными, но также достоверными протективными эффектами. Нифедипин короткого действия оказывает неблагоприятное воздействие на сердце (синдром обкрадывания и аритмогенный эффект) и почки, усиливая протеинурию. При лечении АГ у больных СД предпочтение отдают антагонистам кальция группы верапамила и дилтиазема и затем дигидропиридинам продолженного действия.

### Ингибиторы АПФ

Каптоприл, эналаприл, рамиприл в последние годы стали наиболее популярной группой антигипертензивных препаратов в связи с их высокой гипотензивной активностью и небольшим

Таблица 2

## Выбор антигипертензивных препаратов при СД в зависимости от осложнений

Осложнение	Показаны	Не желательны
Нефропатия / ХПН	Ингибиторы АПФ, Антагонисты кальция «Центральные»	Тиазиды, Калийсберегающие диуретики
Стеноз почечных артерий	$\alpha$ -блокаторы, $\beta$ -блокаторы, «Центральные», Ингибиторы АТ-1 рецепторов	Ингибиторы АПФ
Нарушения липидного обмена	Ингибиторы АПФ, Антагонисты кальция «Центральные»	Тиазиды $\beta$ -блокаторы
Гипертрофия левого желудочка	Ингибиторы АПФ, «Центральные», Антагонисты кальция	Вазодилататоры

количеством побочных эффектов. Как и антагонисты кальция, эти препараты являются метаболически нейтральными, а по некоторым данным, даже устраняют инсулинрезистентность и восстанавливают ранний пик секреции инсулина. Обнаружен их мощный органопротективный эффект, который приобретает особое значение у больных СД, страдающих от поражения сердца, почек, сосудов сетчатки.

– Ингибиторы АПФ оказывают мощный кардиопротективный эффект, существенно уменьшая гипертрофию левого желудочка.

– Ингибиторы АПФ оказывают выраженный нефропротективный эффект, снижая протеинурию и стабилизируя фильтрационную функцию почек. Этот эффект носит специфический характер, т.е. связан с непосредственным воздействием препарата на почечный фильтр. Нефропротективный эффект ингибиторов АПФ проявляется не только при наличии АГ, но и при нормальном уровне АД, что подтверждает специфичность этого эффекта.

– Имеются данные о способности ингибиторов АПФ тормозить прогрессирование диабетической ретинопатии, замедляя переход препролиферативной стадии в пролиферативную.

Единственным противопоказанием для применения ингибиторов АПФ у больных СД является двусторонний стеноз почечных артерий. Это осложнение нужно иметь в виду у больных СД 2 типа.

### **Антагонисты ангиотензиновых рецепторов 1 типа**

Эта группа препаратов, вошедшая

в клиническую практику около 5-6 лет назад. Результаты многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований указывают на высокую антигипертензивную активность этих препаратов, сходную с ингибиторами АПФ, антагонистами кальция и б-блокаторами.

Выбор оптимального антигипертензивного препарата в зависимости от осложнений сахарного диабета представлен в таблице 2.

**Компания Intervet** предлагает на отечественном рынке ингибитор АПФ **ВАЗОТОП®**, действующим веществом которого является рамиприл.

Рамиприл, подавляя синтез ангиотензина II, снижает его вазоконстрикторное действие и его стимулирующее влияние на секрецию альдостерона. Препарат снижает общее сосудистое периферическое сопротивление, не изменяет существенно почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации. Препарат оказывает действие как при высоком, так и при низком уровне ренина в плазме. После однократного приема препарата действие отмечается в пределах 1-2 ч, достигает максимума через 3-6 ч и длится в течение 24 ч.

Рамиприл является неактивным пролекарством, которое в печени преобразуется в активный метаболит – рамиприлат.

**ВАЗОТОП®** оказывает мощное ингибирующее действие на циркуляторный АПФ, что позволяет использовать препарат как гипотензивное средство при артериальной гипертензии. Рамиприл, входящий в состав препарата,

способен подавлять циркуляторный АПФ в дозах в 2-4 раза меньших, чем эналаприл (0,125-0,25 мг/кг против 0,5 мг/кг массы тела). Наряду с выраженным действием на циркуляторное звено РААС, рамиприлат оказывает мощное ингибирующее действие на тканевой АПФ.

Мощное ингибирование тканевой РААС рамиприлом обусловлено способностью препарата активно проникать в ткани, что напрямую связано с высокой липофильностью рамиприла. Так липофильность рамиприла в 16 раз выше, чем у эналаприла, а рамиприлата в 23 раза по сравнению с эналаприлатом.

Способность рамиприла воздействовать на тканевой АПФ обеспечивает возможность блокировать выработку А-II в тканях и купировать процессы ремоделирования, происходящие в сердце, почках и сосудах, а так же увеличивать выработку брадикинина и закиси азота (NO), положительные эффекты которого позволяют значительно улучшить состояние измененных тканей.

Немаловажным является тот факт, что рамиприлат имеет более высокую афинность к молекуле АПФ (в 7 раз) по сравнению с эналаприлатом, что обуславливает образование в 6 раз более устойчивого комплекса «ингибитор + АПФ». Именно образование

устойчивого соединения определяет длительный эффект рамиприла и возможность применения препарата 1 раз в сутки.

Рамиприл имеет 2 пути элиминации из организма: 60% через печень, 40% через почки. Такое свойство рамиприла дает возможность применять **ВАЗОТОП®** при почечной недостаточности без изменения дозировки препарата, в то время как данная патология является противопоказанием для применения эналаприла.

Наряду с кардиопротективным, **ВАЗОТОП®** обладает ангиопротективным и нефропротективным действиями, что обусловлено ингибированием тканевого АПФ и купированием процессов ремоделирования в сосудах.

Исследования, проведенные в Японии на 70 собаках показали, что применение препарата **ВАЗОТОП®** позволяет добиться качественного улучшения состояния у 85,7% животных, больных хронической сердечной недостаточностью в течение 28 дней после начала лечения.

**ВАЗОТОП®** выпускается в таблетках по 1,25, 2,5 и 5 мг.

Дозировка: собаки – 0,125-0,25 мг рамиприла/кг веса один раз в день, кошки – 0,125 мг рамиприла/кг веса один раз в денью

Биодоступность препарата не зависит от приема пищи.

# Сравнительная эффективность вакцинных штаммов F9 и 255 против калицивирусной инфекции кошек

Калицивирус кошек (FCV) наряду с герпесвирусной инфекцией (FHV) является наиболее распространенным возбудителем, который изолируют из верхних дыхательных путей при респираторном синдроме (URTD).

Несмотря на широкую вакцинацию, случаи URTD синдрома, этиологической причиной которого является калицивирус, не редкость. Так, в 40% случаев калицивирус является причиной заболеваний верхних дыхательных путей. Процент заболевания FCV различается и зависит от условий содержания. Данные о группах риска представлены в таблице 1.

Таблица 1

Животные	% заболеваемости
Приюты и питомники	40
Кошки, участвующие в выставках	25
Домашние кошки	8
Ветеринарное учреждение	20

## МОРФОЛОГИЯ

FCV – безоболочный, одноцепочный РНК вирус. В окружающей среде вирус остается патогенным до 7 дней. Калицивирус термолабилен, но устойчив к действию большинства дезинфектантов.

Существует ряд различных штаммов FCV, которые тесно связаны между собой, но различающихся по антигенному составу и патогенности. И хотя уровень перекрестной защиты между большинством штаммов FCV высокий, кошки могут последовательно заразиться некоторыми из этих штаммов, несмотря на вакцинацию.

Вакцинные штаммы обладают наибольшей антигенной разновидностью, но не дают 100% защиты от калицивирусной инфекции.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Основной путь заражения является контактный от больной кошки или кошки вирусоносителя. Основные пути заражения: оральная (корм, миска), назальная (истечения, во

время чихания, обнюхивания) или ко-  
нъюнктивальный (истечения).

При заражении вирус размножает-  
ся в ротовой полости и эпителиальных  
тканях верхних дыхательных путей.  
Однако по данным Kahn & Gillespie  
существуют штаммы FCV, имеющие  
тропность к легочной ткани.

В начале 90-х годов прошлого века  
были описаны первые случаи пора-  
жения суставов и мышц, приводящие  
к хромоте, причиной которого явился  
антиген калицивируса. Но полной яс-  
ности в развитии данного симптома  
пока не существует.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Могут сильно варьировать в зави-  
симости от штамма FCV и ассоциа-  
ции с другими возбудителями забо-  
леваний.

Наличие язв на языке – наиболее  
частый и характерный признак кали-  
цивируса. Однако язвы могут разви-  
ваться на твердом или мягком небе,  
губах или в ноздрах.

При наложении вторичной микро-  
флоры или одновременном зара-  
жении с другими патогенами URTD  
– синдрома (герпесвирус, хламиди-  
оз, бордетеллиоз) клинические при-  
знаки могут сильно варьировать.

Как говорилось выше, у части ко-  
шек калицивирус может протекать в  
виде хромоты с суставными или мы-  
шечными болями.

### ИММУНИТЕТ И ВАКЦИНАЦИЯ

В настоящее время разработан  
ряд различных серологических тес-  
тов для выявления калицивируса.  
Наиболее достоверными являются

исследования, основывающиеся на  
определении в сыворотке крови тит-  
ров вируснейтрализующих антител  
(ВНА). Однако не только наличие ВНА  
определяет защиту организма.

Наряду с выработкой антител важ-  
ную роль играет и клеточно-опосре-  
дованный иммунитет (КОИ). Так Кно-  
улес в своих исследованиях показал,  
что FCV оставался связанным с клет-  
кой в течение 7 месяцев после макси-  
мальных титров ВНА.

Продолжительность иммунитета  
после вакцинации может различить-  
ся у кошек. Она зависит не только  
от наличия материнских антител на  
период введения вакцины, дегель-  
минтизации или наличия вторичной  
инфекции.

Наличие адекватного иммунного  
ответа, зависит от антигенного со-  
става штамма входящего в вакцину.

В настоящее время все вакцины,  
представленные на рынке России,  
имеют два различных штамма против  
калицивирусной инфекции. Штамм  
255 представлен в вакцинах Леукари-  
фелин, Квадрикват и вакцине Фел-О-  
Вакс. Второй штамм F9 представлен  
в вакцинах Трикат, Форкат и Фело-  
целл.

*Штамм F9* – первый живой вакцин-  
ный штамм, против калицивируса. На  
момент его выведения штамм защи-  
щал от большинства патогенных по-  
левых вирусных изолятов.

*Штамм 255* был введен в вакци-  
ны позже, и явился альтернативой  
штамму F9.

## **СООТВЕТСТВЕННО ВОЗНИКАЕТ ВОПРОС, КАКОЙ ШТАММ БОЛЕЕ НАДЕЖНО ЗАЩИЩАЕТ ОТ КАЛИЦИВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ КОШЕК?**

За период применения вакцин было опубликовано большое количество исследований об эффективности обоих вакцинных штаммов. Более ранние исследования показали, что существующие штаммы обладали не столь широкой перекрестной защитой. Исследования, проведенные в начале этого века, показали более широкую перекрестную защиту от существующих штаммов FCV.

Но эти исследования показывали уровень нейтрализации к полевым штаммам без сравнения существующих вакцинных штаммов или уровня защиты от всех известных штаммов (патогенных и не патогенных). Соответственно проведенные исследования дают хороший обзор о применении того или другого штамма, но не отвечают на выше поставленный вопрос.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Используя случайную выборку кошек, изучить степень нейтрализации антигенов калицивируса на патогенных изолятах не зависимо от истории вакцинации.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследование проводилось Ливерпульским ветеринарным университетом совместно с департаментом ветеринарной патологии и ветеринарных клинических исследований Великобритании в 2007 году.

1. В исследовании приняли участие 75 ветеринарных клиник по всей Великобритании. В каждой клинике от 20 первых кошек, которые приходили в течение дня, брали ортоглоточные мазки для определения наличия FCV, вне зависимости от их истории вакцинации.

2. Общее количество исследованных кошек 1211 голов. У 117 (9,7%) кошек был обнаружен калицивирус. У 9 животных (0,7%) от общего количества исследованных калицивирусная инфекция была ассоциирована с герпесвирусом.

3. У 40 из 117 кошек с FCV методом случайной выборки из различных географических областей страны была взята кровь для определения нейтрализации антигенов FCV.

4. Обратное титрование антигена было выполнено для каждого испытания в различных разведениях.

5. Степень нейтрализации ТЦИД<sub>50</sub> (тканевая цитопатическая инфекционная доза – инфекционная доза для заражения 50% культуры клеток) при изменении титра антигена в 32 – 320 раз.

6. Вычисление минимальной единицы антитела использовались в различных концентрациях.

**РЕЗУЛЬТАТЫ** исследования представлены на рисунке 1.

Большинство антигенов были нейтрализованы вакцинным штаммом F9 – 87,5%, тогда так штамм 255 изолировал только 75% патогенов.

При снижении титров антител в 5, 10, 20 раз изолирование антигенов

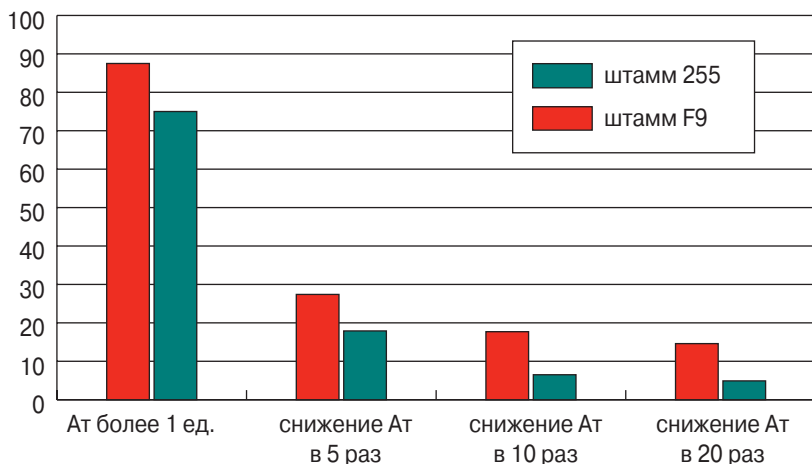


Рисунок 1.

штаммом F9 также было выше, чем штаммом 255.

Три антигена не были нейтрализованы обоими вакцинными штаммами.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, отвечая на вопрос

относительно защиты кошек, можно однозначно сказать, что кошки, привитые вакцинами содержащими штамм F9, более надежно защищены от КАЛИЦИВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, чем кошки, привитые вакцинами, содержащими вакцинный штамм 255.