

Науковий вісник Львівського національного університету
ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.

Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University
of Veterinary Medicine and Biotechnologies.

Series: Veterinary sciences

ISSN 2518-7554 print
ISSN 2518-1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11628
<https://nvlvet.com.ua/index.php/journal>

UDC 619:616-007.21:616.126.42:636.7

The efficacy of administration of the angiotensin-II receptor inhibitor in dogs at different stages of myxomatous mitral valve disease (MMVD)

R. M. Trofimiak[✉], L. G. Slivinska

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine

Article info

Received 14.10.2024
Received in revised form
14.11.2024
Accepted 15.11.2024

Stepan Gzhytskyi National
University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv,
Pekarska Str., 50, Lviv,
79010, Ukraine.
Tel.: +38-097-950-55-06
E-mail: fiosfona@gmail.com

Trofimiak, R. M., & Slivinska, L. G. (2024). The efficacy of administration of the angiotensin-II receptor inhibitor in dogs at different stages of myxomatous mitral valve disease (MMVD). Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 191–199. doi: 10.32718/nvlvet11628

Progression of myxomatous mitral valve disease (MMVD) in dogs is accompanied by long-term activation of the sympathetic nervous system, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and morphological changes in the bicuspid valve. As a result, an increase in the circulating blood volume, prolonged vasoconstriction, an increase in the mitral regurgitant volume can contribute to the development of secondary arterial hypertension in this animal species. Current therapeutic protocol for the treatment of dogs with MMVD and control of systemic arterial hypertension, according to the American College of Veterinary Medicine (ACVIM) consensus statement guidelines, includes diuretics, beta-blockers, calcium channel blockers and RAAS inhibitors. The purpose of the study is to determine the effectiveness of the use of angiotensin-II receptor inhibitor (ARBs) in dogs at different stages of MMVD progression. The study was conducted in the conditions of the private veterinary hospital "Evrovet" and on the basis of the clinic of the Department of Internal Animal Diseases and Clinical Diagnostics of Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies of Lviv. The object of investigation was 36 dogs with MMVD. Diagnosis was based on parameters recommended by ACVIM. During the work, the animals were divided into three classes (class B1 – asymptomatic dogs, without evidence of cardiac remodeling, B2 – asymptomatic dogs, with evidence of cardiac remodeling and C – symptomatic dogs, with evidence of cardiac remodeling). According to the type of antihypertensive drugs there were created three experimental groups in each class: D1 group – enalapril was used, D2 – enalapril and spironolactone, D3 – telmisartan. The control group (K) consisted of healthy animals. According to the results of primary oscillometry, prehypertensive state was established in 73.3 % ($P < 0.001$) of dogs of class B1, 66.7 % ($P < 0.001$) of dogs of class B2 and 33.3 % ($P < 0.001$) of dogs of class C. The prevalence of moderate hypertension in dogs of class B2 is 33.3 % ($P < 0.001$), in dogs of class C – 41.7 % ($P < 0.001$). Severe hypertension was established in 25.0 % ($P < 0.001$) of dogs of class C. On the 7th day of treatment, animals of the experimental groups of all three classes showed a significant decrease in blood pressure. In particular, in class B1, groups D1, D2, D3, a decrease of 6.0 %, 6.7 %, 16.8 % was observed, respectively, in class B2 – by 9.7 %, 9.6 %, 13 %, and in class C – 7.7 %, 5.5 %, 13.5 %. However, the most pronounced decrease in the degree of arterial hypertension (by 35.8 % compared to the initial values) compared to the study groups of all classes was diagnosed on the 21st day of the study in group D3 class C, where telmisartan was used. According to the results of biochemical blood tests before the start of treatment, 8.3% (class C) of sick dogs had increased renal parameters: urea content 16.5 ± 1.43 mmol/L, creatinine 207.3 ± 30.99 μ mol/L, inorganic phosphorus 3.6 ± 0.08 mmol/L, and according to the results of urine tests, proteinuria (0.6 ± 0.14 g/L). When using therapy for 21–42 days, the content of urea, creatinine and inorganic phosphorus decreased by 1.67 times, 1.44 and 1.50 times, respectively, compared to the initial values. It should be noted that during the period of use of antihypertensive drugs (1–42 days), we did not detect significant changes in the average level of sodium ($B1 - 144.4 \pm 0.81$ mmol/L, $B2 - 144.0 \pm 1.59$, $C - 147.6 \pm 1.35$ mmol/L) and potassium ($B1 - 4.3 \pm 0.10$ mmol/L, $B2 - 4.4 \pm 0.13$, $C - 4.7 \pm 0.14$ mmol/L) in the blood serum of experimental animals. Telmisartan is effective for treating dogs with MMVD because it lowers blood pressure, blocks angiotensin II receptors and improves hemodynamics, reducing the strain on the kidneys and myocardium.

Key words: systemic arterial hypertension, dogs, chronic renal disease, telmisartan.

Ефективність застосування інгібітора рецепторів ангіотензину-II у собак за різних стадій міксоматозної дегенерації мітрального клапана (МДМК)

Р. М. Трофім'як[✉], Л. Г. Слівінська

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, м. Львів, Україна

Прогресування міксоматозної дегенерації мітрального клапана (МДМК) у собак супроводжується довготривалою активацією симпатичної нервової системи, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та морфологічними змінами двохстулкового клапану. Як результат, зростання об'єму циркулюючої крові, тривала вазоконстрикція, збільшення об'єму регургітаційного потоку можуть сприяти розвитку вторинної артеріальної гіпертензії у даного виду тварин. На сьогоднішній день протокол лікування собак із МДМК та контролю системної артеріальної гіпертензії, згідно рекомендацій, розроблених Американським коледжем ветеринарної внутрішньої медицини (ACVIM), включає діуретики, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів та інгібітори РААС. Мета роботи полягала у визначенні ефективності застосування інгібітора рецепторів ангіотензину-II (іАГ-II) у собак на різних стадіях прогресування МДМК. Дослідження проводилось в умовах приватного ветеринарного госпіталю «Євровет» і на базі клініки кафедри внутрішніх хвороб тварин та клінічної діагностики Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького. Об'єктом дослідження були 36 собак хворих на МДМК. За результатами клінічного обстеження, тварин було розділено на три класи (клас В1 – без клінічних змін та ознак ремоделювання, В2 – без клінічних змін з ознаками ремоделювання та С – клінічні симптоми, ознаки ремоделювання) та відповідно до типу застосування антигіпертензивного засобу в кожному з них створено по три дослідні групи: група Д1 – еналаприл, Д2 – еналаприл та спіронолактон, Д3 – телмісартан. У контрольну групу увійшли 36 клінічно здорових тварин. За результатами первинної осцилометрії, прегіпертензивний стан встановлено у 73,3 % ($P < 0,001$) собак класу В1, 66,7 % ($P < 0,001$) класу В2 та 33,3 % ($P < 0,001$) класу С. Поширення помірної гіпертензії у класі В2 становить 33,3 % ($P < 0,001$), у класі С – 41,7 % ($P < 0,001$). Важкий ступінь підвищення тиску встановили у 25,0 % ($P < 0,001$) собак класу С. На 7-у добу лікування тварин дослідних груп усіх трьох класів відмічаємо помітне зниження артеріального тиску. Зокрема, у класі В1 у групах Д1, Д2, Д3 встановлено зниження на 6,0 %, 6,7 %, 16,8 % відповідно, у класі В2 – на 9,7 %, 9,6 %, 13 % та у класі С – 7,7 %, 5,5 %, 13,5 %. Однак, найбільш виражене зниження ступеню артеріальної гіпертензії (на 35,8 % порівняно з початковими значеннями) у порівнянні з дослідними групами усіх класів діагностуємо на 21-у добу дослідження у групі Д3 класу С, де застосовували телмісартан. За результатами біохімічного дослідження крові до початку лікування у 8,3 % (клас С) хворих собак встановлено підвищення ниркових показників: вміст сечовини $16,5 \pm 1,43$ ммоль/л, креатиніну $207,3 \pm 30,99$ мкмоль/л, неорганічного фосфору $3,6 \pm 0,08$ ммоль/л, а за результатами дослідження сечі – протеїнурію ($0,6 \pm 0,14$ г/л). При застосуванні терапії на 21–42 добу вміст сечовини, креатиніну та неорганічного фосфору знизився відповідно у 1,67 рази, 1,44 і 1,50 рази порівняно з початковими значеннями. Необхідно відмітити, що протягом періоду застосування антигіпертензивних засобів (1–42 доба) нами не встановлено суттєвих змін у середньому рівні натрію (В1 – $144,4 \pm 0,81$ ммоль/л, В2 – $144,0 \pm 1,59$, С – $147,6 \pm 1,35$ ммоль/л) і калію (В1 – $4,3 \pm 0,10$ ммоль/л, В2 – $4,4 \pm 0,13$, С – $4,7 \pm 0,14$ ммоль/л) у сироватці крові дослідних тварин. Застосування телмісартану при лікуванні собак із МДМК є ефективним завдяки його здатності знижувати артеріальний тиск, блокувати рецептори ангіотензину II та покращувати гемодинаміку, зменшуючи навантаження на нирки та міокард.

Ключові слова: системна артеріальна гіпертензія, собаки, хронічна хвороба нирок, телмісартан.

Вступ

За даними авторів (Bagardi et al., 2022), міксоматозна дегенерація мітрального клапана займає провідне місце (близько 75%) у структурі захворювань серцево-судинної системи у собак. Встановлено (Coffman et al., 2021), що активація компенсаторних механізмів, зокрема симпатичної нервової системи та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, починається вже на ранніх доклінічних стадіях захворювання. Хронічна стимуляція РААС викликає зростання рівня альдостерону. Наслідком цього є гіпернатріємія, затримка рідини в організмі, підвищення активності перекисного окиснення, синтез прозапальних цитокінів, прогресування ендотеліальної дисфункції, фіброз та як результат – ремоделювання серцевого м'яза з наступним розвитком хронічної серцевої недостатності (Varholjak, 2016; Ames et al., 2017; Hezzell et al., 2017; Konta et al., 2018; Elliott et al., 2020; Coffman et al., 2021; Yun et al., 2023). Структурні зміни міокарда та порушення гемодинамічних умов сприяють розвитку вторинної артеріальної гіпертензії. Водночас, підвищений артеріальний тиск викликає додаткове навантаження на серце, погіршуючи функцію мітрального клапану і посилює симптоми МДМК. У собак

поширеність системної артеріальної гіпертензії варіює в межах 1–10 % і вважається негативним фактором у патогенезі даного захворювання (Caro-Vadillo et al., 2018; Acierno et al., 2018; Murdoch et al., 2024).

Згідно даних дослідження (Surachetpong et al., 2015), на стадії В1 не спостерігаються значні коливання артеріального тиску, однак подальше наростання мітральної регургітації (МР) при прогресуванні МДМК викликає безсимптомне підвищення даного параметру – прегіпертензивний стан (140–159 мм рт. ст.). За помірної гіпертензії (160–179 мм рт. ст.) зростає ризик розвитку ушкоджень в так званих органах-мішенях (нирки-протеїнурія, зоровий аналізатор – ретинопатія, головний мозок – гіпертензивна енцефалопатія, міокард – гіпертрофія з наступною дилатацією) (Caro-Vadillo et al., 2018; Acierno et al., 2018; Choi et al., 2022). Доведено (Choi et al., 2022), що персистуюча артеріальна гіпертензія важко піддається терапевтичному контролю і викликає незворотні зміни у внутрішніх органах, тому рання діагностика та ефективне лікування дозволяє знизити вірогідність появи вище зазначених ускладнень (Murdoch et al., 2024). Поряд із високим артеріальним тиском, у собак хворих на МДМК, також реєструють системне зниження тиску, що підтверджує необхідність постійного конт-

ролю даного критерію і його своєчасної корекції у разі відхилень (Acierno et al., 2018).

Згідно вказівок Американського коледжу ветеринарної медицини (ACVIM) (Acierno et al., 2018; Keene et al., 2019), терапевтичний протокол лікування собак із MMVD та контролю системної артеріальної гіпертензії включає діуретики, бета-блокатори, а також блокатори кальцієвих каналів та інгібітори РААС, особливо за умов розвитку супутньої хронічної хвороби нирок (кардіоренальний синдром). У випадках неефективності монотерапії – запропоновано застосовувати комбінацію препаратів різних фармакологічних груп (Acierno et al., 2018; Bagardi et al., 2022). Так, за результатами дослідження (Coffman et al., 2021), поєднане застосування спіронолактону (антагоніст рецепторів альдостерону, АРА), беназеприлу (інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента, іАПФ) та фуросеміду (петлевого діуретик) знижує ризик загибелі тварин та сприяє позитивній динаміці відновлення організму. За даними дослідження (Borgarelli et al., 2020), поєднання беназеприлу та спіронолактону виявилось неефективним у відтермінуванні початку появи симптомів на доклінічних стадіях (B1, B2), однак продемонструвало дієве блокування РААС, сповільнюючи процеси ремоделювання і прояву артеріальної гіпертензії. Застосування у терапевтичній схемі іАПФ (беназеприлу чи еналаприлу) та інгібітора рецепторів ангіотензину-II (телмісартан) викликає зниження артеріального тиску, а також ступеню протеїнурії у собак за різних кардіоваскулярних розладів (Lourenço et al., 2020; Fowler et al., 2021). Важливим також є те, що зниження системної артеріальної гіпертензії у дослідній групі з телмісартаном настає швидше у порівнянні з групою, де використовується представник іАПФ – раміприл (Choi et al., 2022).

Недостатньо вивченим залишається питання впливу телмісартану на тварин із системною артеріальною гіпертензією за прогресування міксоматозної дегенерації мітрального клапану.

Мета дослідження

Мета нашої роботи полягала у визначенні ефективності застосування інгібітора рецепторів ангіотензину-II (іАГ-II) у собак із прогресуванням МДМК.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проводилось на базі приватного ветеринарного госпіталю “Євровет” та клініки кафедри внутрішніх хвороб тварин та клінічної діагностики Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького. Матеріалом для роботи були 36 собак хворих на міксоматозну дегенерацію мітрального клапана. Діагноз встановлювали на основі критеріїв, рекомендованих Американським коледжем ветеринарної медицини (вага <20 кг, лівосторонній апікальний шум, потовщення та/або пролапс стулок МК в 2D-режимі, присутність МР методом кольорової доплерографії, FS >20 %, EF >40 %) (Keene et al., 2019). Згідно класифікації ACVIM, беручи до уваги клініко-функціональний

статус кожної стадії розвитку МДМК, хворих тварин було розділено на три класи: клас B1 – без видимих клінічних симптомів та ознак ремоделювання міокарда, клас B2 – без видимих клінічних симптомів, є певні ознаки ремоделювання та C – наявні клінічні симптоми, ознаки ремоделювання, декомпенсація). З метою розробки схем застосування фармакологічних засобів, режиму моніторингу вибраних показників та проведення аналізу одержаних результатів у кожному класі було створено по три дослідні групи. Для порівняння отриманих даних була сформована контрольна група (K) із клінічно здорових тварин. Собакам першої дослідної групи (D1) – застосовували еналаприл в дозі 0,25 мг/кг кожні 12 годин (іАПФ), другої дослідної (D2) – комбінацію еналаприлу та спіронолактону – 0,25 мг/кг та 2 мг/кг кожні 12 годин відповідно (іАПФ+антагоніст альдостерону), а в третій дослідній (D3) – телмісартан у дозуванні 1 мг/кг кожні 24 години (іАГ-II).

Клас B1 включав 15 тварин (6 самців, 9 самок) віком від 7 до 14 ($11,5 \pm 0,68$) років, серед порід були англійський кокер-спанієль, чіхуахуа, метис, йоркширський тер'єр, такса, мопс та пекінський собака. До класу B2 зараховано 9 тварин (6 самців, 3 самки), вік коливався від 7 до 14 ($11,1 \pm 1,22$) років, породи – такса, пекінський собака, йоркширський тер'єр, мальтійська болонка, чіхуахуа, метис. Клас C включав 12 тварин (5 самців, 7 самок) віком 8–15 ($11,6 \pm 0,69$) років, породи представлені йоркширським тер'єром, метисом, цвергшнауцером, пекінським собакою, таксою, бівер – йоркшир тер'єром та малим пуделем. У контрольній групі було 36 тварин (16 самців, 20 самок) різних порід, віком від 4 до 8 ($5,5 \pm 0,21$) років.

Визначення системного артеріального тиску здійснювали осцилографічним методом за допомогою ветеринарного тонометра PetMap graphic II з манжетами розмірами 3,0–4,5. Вимірювання здійснювали в лежачому положенні на животі на правій грудній кінцівці, накладаючи манжету дорсально над медіанною артерією між ліктьовим та зап'ястним суглобами (Acierno et al., 2018). Показник вираховували шляхом встановлення середнього арифметичного значення із серії п'яти послідовних вимірювань. Оцінку даного параметру виконували до та під час лікування (із 7-ї по 42-у добу, з інтервалом у 7 діб).

Біохімічне дослідження сироватки крові виконували на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі Biochem SA, використовуючи реактиви фірм “Audit Diagnostic” “HTI”, “Cormay”. Забір крові проводили натще із підшкірної вени передпліччя на 7-у, 21-у та 42-у добу.

Визначення білка в сечі проводили за допомогою тест-смужок фірми Medi-Test Combi 10 Vet Penta-Phan (Macherey-Nagel, Німеччина). Останню занурювали у зразок свіжозібраної (до 2 годин) ранкової сечі і не пізніше 1 хв порівнювали забарвлення відповідного сектору з кольоровою шкалою на тубусі.

Усі математичні розрахунки здійснювали на персональному комп'ютері, математичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програмного забезпечення Microsoft Office Excel 2010 за загальноприйнятими методами варіаційної статисти-

ки, з оцінкою середнього значення (М), його похибки (m). Вірогідність встановлювали за t-критерієм Стьюдента.

При проведенні дослідження були дотримані вимоги Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Європейська конвенція, 1986 року), Загальної декларації про гуманне поводження з тваринами (Універсальна Декларація, 2007), Закону

України No 3447-IV “Про захист тварин від жорстокого поводження” (чинна редакція від 06.11.2023).

Результати та їх обговорення

Результати проведених досліджень по визначенню системного артеріального тиску хворих собак на МДМК до початку лікування та контрольної групи наведені у [таблиці 1](#).

Таблиця 1

Показники системного артеріального тиску (мм рт.ст.) хворих собак до початку лікування та клінічно здорових

Клас (згідно ACVIM), контрольна група	Біометричний показник	Дослідна група тварин		
		Д1	Д2	Д3
B1	К-сть тварин у групі	n = 5	n = 5	n = 5
	Lim	135–140	140–153	150–157
	M ± m	138 ± 0,89***	147,4 ± 2,25***	153 ± 1,22***
B2	К-сть тварин у групі	n = 3	n = 3	n = 3
	Lim	155–159	151–164	155–160
	M ± m	157,3 ± 1,2***	159,3 ± 4,18***	157,3 ± 1,45***
C	К-сть тварин у групі	n = 4	n = 4	n = 4
	Lim	155–161	159–184	157–187
	M ± m	158,8 ± 1,31***	171,8 ± 6,80***	168,8 ± 6,49***
К	Контрольна група тварин			
	К-сть тварин у групі	n = 36		
	Lim	115–139		
	M ± m	128,4 ± 1,18		

Примітка: *** – P < 0,001, порівняно з контрольною групою

Так, згідно цих даних у класі B1 у 73,3 % (P < 0,001) собак виявили прегіпертензивний стан, у класі B2 – у 66,7 % (P < 0,001) прегіпертензивний стан, а у 33,3 % – помірна гіпертензія. Натомість у класі C прегіпертензивний стан діагностували у 33,3 % (P < 0,001), однак зростає кількість хворих собак із помірною гіпертензією – 41,7 % (P < 0,001), а у 25,0 % (P < 0,001) – реєструємо важкий ступінь підвищення тиску.

Наявність незначного зростання артеріального тиску на доклінічній стадії підтверджується рядом наукових досліджень ([Surachetpong et al., 2015](#); [Borgarelli](#)

[et al., 2020](#); [Yun et al., 2023](#)), згідно результатів яких активація РААС відбувається на ранніх етапах захворювання.

Розвиток ж вторинної гіпертензії зумовлений хронічною активацією симпатичної нервової системи, тривалим впливом мінералокортикоїду альдостерону (РААС) на організм тварини, що викликає зміни у водно-електролітному обміні (іонів натрію, затримка рідини), вазоконстрикцію і як наслідок – зростання перед- і постнавантаження на міокард ([Ames et al., 2017](#); [Coffman et al., 2021](#); [Pirintr et al., 2023](#)).

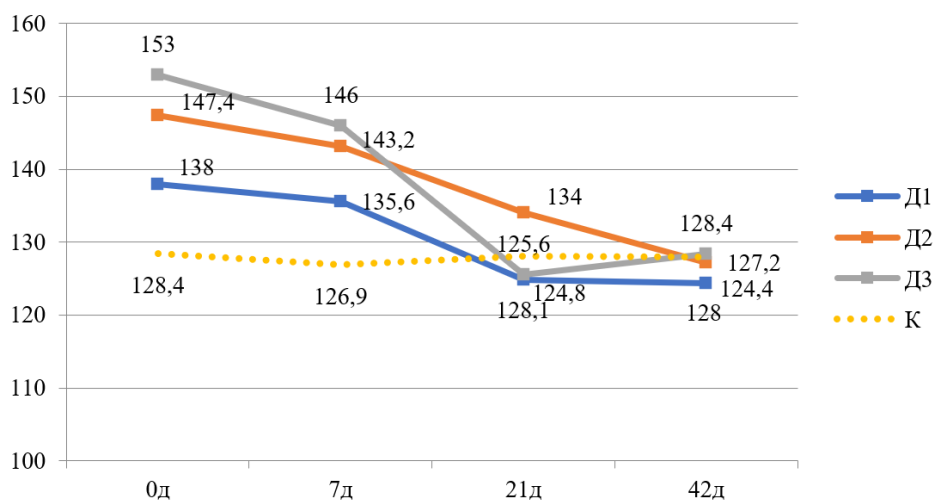


Рис. 1. Діаграма динаміки змін системного артеріального тиску (мм.рт.ст.) під час лікування собак класу B1

Із початком лікування у дослідних групах класу B1 ([рис. 1](#)) відмічаємо значне зниження артеріального

тиску починаючи із 7-ї доби. Зокрема, у групі Д3 у період 7–21 доби зменшення артеріального тиску

відбулось на 13,3 %, а у групі Д1 та Д2 – на 7,8 % і 6,2 % відповідно. Перевага ефективності застосування телмісертану полягає у його фармакодинаміці, оскільки даний лікарський засіб блокує вплив ангіотензину II шляхом селективного зв'язування з його рецепторами (тип АТ1), пригнічує індуковане ним скорочення гладкої мускулатури, викликає вазодилатацію, а отже і зниження периферичного опору, посилення діурезу, натрійурезу та подальше зниження артеріального тиску (Caro-Vadillo et al., 2018).

Починаючи із 21-ї доби застосування антигіпертензивних засобів у собак класу В1, реєструємо період припинення подальшого зниження тиску (група Д1), незначне наростання тиску (група Д3), а також поступове спадання (група Д2).

Аналізуючи динаміку змін під час лікування у класі В2 (рис. 2), відмічаємо зниження системного арте-

ріального тиску у собак, як і у класі В1, наприкінці першого тижня. У період з 7-ї по 21-у добу рівень зниження артеріального тиску в групах Д1 та Д2 складає 9,5 % та 9,4 % відповідно, що свідчить про збереження позитивної тенденції порівняно з групами класу В1, однак ці результати є нижчими, ніж у групі Д3, де зниження становить 12,5 %.

Не менш важливим є те, що, починаючи з 21-ї доби лікування тварин класу В2, у групі Д2 реєструємо й надалі поступове зниження тиску, тоді як у групах Д3 та Д1 – навпаки, зростання на 10,2 % та 5,1 % відповідно.

Ступінь зниження системного артеріального тиску, а також динаміка цих змін у класі С відображено на діаграмі (рис. 3).

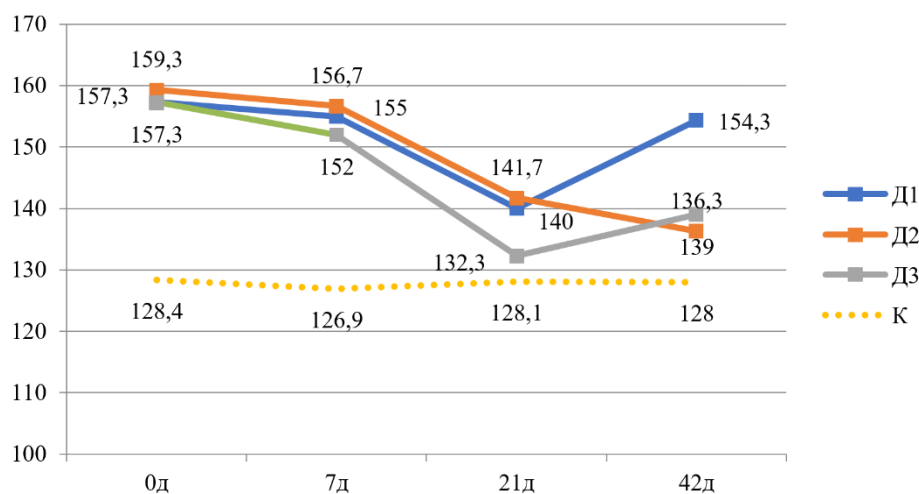


Рис. 2. Діаграма динаміки змін системного артеріального тиску (мм.рт.ст.) під час лікування собак класу В2

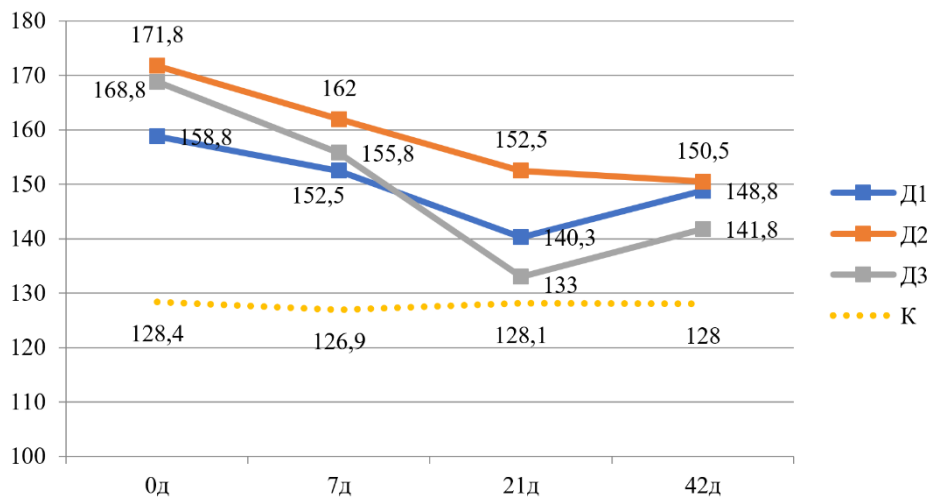


Рис. 3. Діаграма динаміки змін системного артеріального тиску (мм.рт.ст.) під час лікування собак класу С

Ступінь зниження артеріального тиску у собак класу С у період 7–21 доби є наближеним до значень груп класу В1 і становить Д1 – 7,7 %, Д2 – 5,5 %, Д3 – 13,5 % відповідно, що, на нашу думку, є наслідком прояву тривалої гіпертензії.

Щодо зворотного зростання показника артеріального тиску, то продовжуємо реєструвати його у гру-

пах Д1 та Д3 (6,1 % та 6,6 % відповідно). Беручи до уваги феномен повторного зростання системного артеріального тиску у собак всіх трьох класів після третього тижня терапії, можемо стверджувати про розвиток явища “прориву альдостерону”. На сьогоднішній день процес є маловивченим, але, згідно результатів багатьох досліджень (Konta et al., 2018;

Borgarelli et al., 2020; Yun et al., 2023), поліетіологічним, де значна роль відводиться підвищенню концентрації реніну у відповідь на медикаментозне пригнічення РААС. З часом супресія РААС лікарськими засобами виходить з-під контролю і відновлюється вплив ангіотензину II із наступною стимуляцією вивільнення альдостерону з кори наднирників.

Порівняльну ефективність зниження тиску між дослідними групами класів B1, B2 та C можна представити у вигляді діаграми (рис. 4).

На 21-у добу дослідження встановлено найбільш виражене зниження артеріального тиску (на 35,8 % порівняно з початковими значеннями) у групі D3

класу C. Це на 7,3 % вище у порівнянні з групою D1 (18,5 %), де застосовували еналаприл. Ефективність застосування телмісартану ґрунтується на вибірково-му пригніченні безпосередньо рецепторів ангіотензину II тип 1, тому і нівелюється значення якими шляхами ангіотензин II утворюється (за участі АПФ чи незалежними від нього). Однак, зворотнє зростання артеріального тиску можливе і при використанні селективного інгібітора рецепторів альдостерону II, що пояснюється сповільненням метаболізмом і кліренсом нейрогормонів (внаслідок зниження печінкової та ниркової перфузії) (Ames et al., 2017).

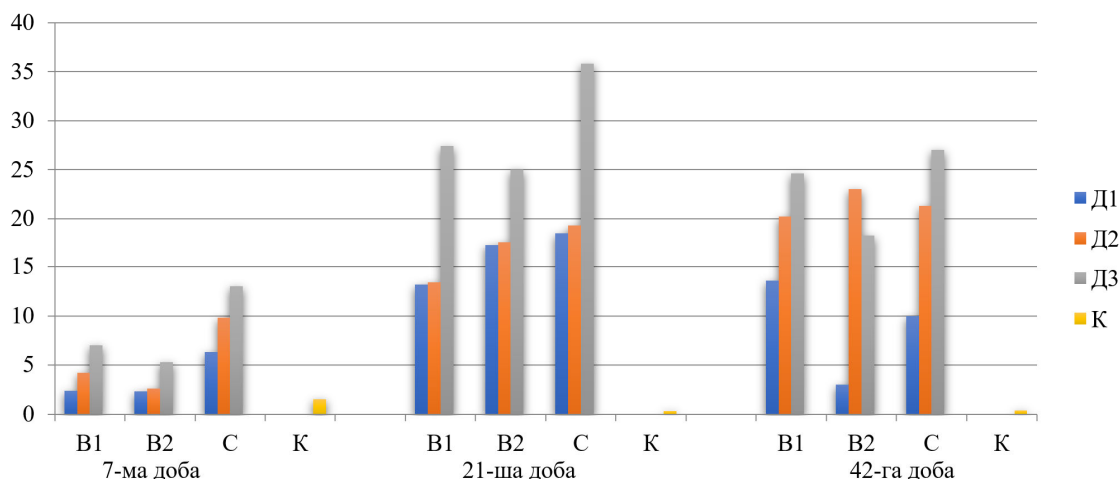


Рис. 4. Діаграма ступеня зниження артеріального тиску (у мм рт. ст) протягом дослідження між групами різних класів

Згідно результатів біохімічного дослідження крові хворих тварин класів B1 та B2 до початку лікування (табл. 2), середній вміст сечовини, креатиніну та неорганічного фосфору перебували у межах показників контрольної групи. Протягом періоду лікування середній вміст сечовини у дослідних групах класу B1 становив 5,0–6,9 ммоль/л, класу B2 – 4,5–6,3 ммоль/л порівняно з контрольною групою (4,5–7,5 ммоль/л). Вміст креатиніну у сироватці крові в класах B1 та B2 перебував у межах 74,1–82,5 мкмоль/л та 75,4–92,2 мкмоль/л відповідно, не перевищував показники клінічно здорових тварин (72,9–107,0 мкмоль/л). Щодо неорганічного фосфору, зміни середніх показників у класах B1 (1,3–1,4 ммоль/л), B2 (1,2–1,5 ммоль/л) протягом періоду лікування перебували у межах фізіологічних коливань (1,2–1,5 ммоль/л).

У 8,3 % хворих собак класу C на початку дослідження встановлено значне підвищення ниркових показників: вміст сечовини $16,5 \pm 1,43$ ммоль/л, креатиніну $207,3 \pm 30,99$ мкмоль/л, неорганічного фосфору $3,6 \pm 0,08$ ммоль/л, а за результатами дослідження сечі – протеїнурію ($0,6 \pm 0,14$ г/л). Такі зміни параметрів ниркового профілю відповідають II стадії хронічної хвороби нирок (за системою IRIS) (Trofimiak & Slivins'ka, 2020). При застосуванні терапії протягом 21–42 доби вміст сечовини, креатиніну та неорганічного фосфору знизились відповідно у 1,67 рази, 1,44 і 1,50 рази порівняно з початковими значеннями, що дає підстави стверджувати про часткове відновлення

фільтраційної функції нирок внаслідок зниження ступеню артеріальної гіпертензії.

До початку лікування середній рівень натрію і калію у собак дослідних груп усіх трьох класів змінювався в межах 141,1–155,0 ммоль/л і 4,3–4,9 ммоль/л відповідно, перебуваючи у діапазоні коливань показників клінічно здорових тварин – 140–157 ммоль/л та 3,5–5,6 ммоль/л. Протягом періоду застосування антигіпертензивних засобів (1–42 доба) нами не встановлено суттєвих змін у середньому рівні натрію (B1 – $144,4 \pm 0,81$ ммоль/л, B2 – $144,0 \pm 1,59$, C – $147,6 \pm 1,35$ ммоль/л) і калію (B1 – $4,3 \pm 0,10$ ммоль/л, B2 – $4,4 \pm 0,13$, C – $4,7 \pm 0,14$ ммоль/л) у сироватці крові хворих собак (табл. 3). Що свідчить про відсутність значного впливу безпосередньо антигіпертензивних засобів на рівень іонів калію у сироватці крові і підтверджує негативний вплив дієт із низьким вмістом натрію пацієнтам із вторинною гіпертензією, побічно сприяючи посиленню активації РААС. Однак на сьогоднішній день рутинний моніторинг даних іонів залишається актуальним, адже, відповідно до механізмів дії РААС, розвиваються зміни функціонування натрій-калієвого насоса у ниркових каналцях (зростає реабсорбція натрію, посилюється екскреція калію із сечею). Отримані результати підтверджуються й результатами інших досліджень (Caro-Vadillo et al., 2018; Konta et al., 2018; Coffman et al., 2021; Bilgiç et al., 2023).

Таблиця 2

Біохімічні показники ниркового профілю сироватки крові хворих собак до початку лікування

Клас (згідно АСVIM), контроль- на група	Біометричний показник	Дослідна група тварин								
		Дослід 1			Дослід 2			Дослід 3		
		Сечовина, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Неорганічний фосфор, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Неорганічний фосфор, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Неорганічний фосфор, ммоль/л
B1	К-сть тварин у групі	n = 5			n = 5			n = 5		
	Lim	2,9–6,3	58,3–126,1	0,93–2,0	5,3–7,7	62,6–110,6	1,0–1,52	5,1–7,4	40,2–100,4	1,1–1,7
	M ± m	5,0 ± 0,56	83,3 ± 11,88	1,3 ± 0,18	6,6 ± 0,45	82,5 ± 7,99	1,2 ± 0,09	5,9 ± 0,41	77,0 ± 10,09	1,4 ± 0,1
B2	К-сть тварин у групі	n = 3			n = 3			n = 3		
	Lim	2,9–6,4	64,2–110,4	1,2–2,0	4,8–9,3	70,1–119,6	1,1–1,4	5,1–7,2	60,1–98,8	1,1–1,6
	M ± m	5,1 ± 1,11	93,8 ± 14,82	1,5 ± 0,26	6,4 ± 1,49	90,0 ± 15,08	1,3 ± 0,12	5,8 ± 0,71	79,7 ± 11,15	1,3 ± 0,13
C	К-сть тварин у групі	n = 4			n = 4			n = 4		
	Lim	4,4–8,6	130,4–149,1	1,3–1,6	11,4–19,4	170,3–268,3	1,5–3,7	3,4–15,2	100,3–186,3	1,3–3,8
	M ± m	6,6 ± 0,89	140,1 ± 3,82***	1,5 ± 0,06	15,2 ± 1,79***	219,6 ± 25,59***	2,2 ± 0,5	9,9 ± 3,04	144,3 ± 19,72**	2,5 ± 0,67
K	Контрольна група тварин									
	Біометричний показник	Сечовина, ммоль/л			Креатинін, мкмоль/л			Неорганічний фосфор, ммоль/л		
	К-сть тварин у групі	n = 36								
	Lim	3,0–11,0			47,0–102,6			1,1–1,8		
	M ± m	6,8 ± 0,36			74,9 ± 2,57			1,4 ± 0,03		

Примітка: ** – P < 0.01, *** – P < 0.001, порівняно з контрольною групою

Таблиця 3

Рівень натрію і калію у сироватці крові хворих собак до початку лікування

Клас (згідно АСВІМ), контрольна група	Біометричний показник	Дослідна група тварин					
		Дослід 1		Дослід 2		Дослід 3	
		Na, ммоль/л	K, ммоль/л	Na, ммоль/л	K, ммоль/л	Na, ммоль/л	K, ммоль/л
B1	К-сть тварин у групі	n = 5		n = 5		n = 5	
	Lim	145,4–156,2	3,8–5,6	3,7–5,3	142,4–154,3	3,8–5,3	140,4–156,3
	M ± m	151,0 ± 2,06	4,5 ± 0,31	149,1 ± 2,21	4,5 ± 0,27	147,6 ± 2,64	4,6 ± 0,3
B2	К-сть тварин у групі	n = 3		n = 3		n = 3	
	Lim	147,2–148,3	4,4–5,2	141,7–152,3	3,6–4,9	138,4–145,3	4,3–5,2
	M ± m	148 ± 0,37	4,8 ± 0,25	145,6 ± 3,65	4,3 ± 0,39	141,1 ± 2,13	4,8 ± 0,27
C	К-сть тварин у групі	n = 4		n = 4		n = 4	
	Lim	140,8–157,9	4,6–5,2	135,5–157,3	4,2–5,9	152,1–157,6	4,3–5,3
	M ± m	153,1 ± 4,1	4,9 ± 0,13**	147,1 ± 4,54	4,9 ± 0,36	155,0 ± 1,35***	4,6 ± 0,23
K	Контрольна група тварин						
	Біометричний показник	Na, ммоль/л				K, ммоль/л	
	К-сть тварин у групі	n = 36					
	Lim	140,0–157,0				3,5–5,6	
	M ± m	147,4 ± 0,85				4,4 ± 0,09	

Примітка: ** – P < 0.01, *** – P < 0.001, порівняно з контрольною групою

Паралельно із покращенням ниркових параметрів діагностуємо зниження вмісту білка у сечі хворих собак класу С в середньому із $0,6 \pm 0,14$ г/л до $0,1 \pm 0,05$ г/л. Даний результат є наслідком стабілізації системного артеріального тиску та покращенням ниркового кровообігу на фоні застосування телмісертану (Lourenço et al., 2020; Fowler et al., 2021). Моніторинг роботи нирок є ключовим фактором у терапії собак з МДМК та вторинною гіпертензією через ряд причин: по-перше, прогресування хронічної хвороби нирок у таких пацієнтів відбувається швидше, а по-друге, довготривале використання інгібування РААС, у

свою чергу, призводить до погіршення кровообігу у даному органі (Yun et al., 2023).

Висновки

Застосування телмісертану у собак з МДМК (Д3) ефективніше знижує систолічний артеріальний тиск порівняно з інгібіторами АПФ (Д1) та їх комбінацією з блокатором рецепторів альдостерону (Д2), не викликає суттєвих змін сироваткового рівня натрію та калію.

За клінічної стадії МДМК (клас С) собак застосування телмісартану сприяло відновленню фільтраційної функції нирок, що підтверджується зниженням вмісту сечовини, креатиніну, неорганічного фосфору у сироватці крові та білку у сечі.

Застосування телмісартану є безпечним і ефективним з метою контролю і корекції системного артеріального тиску у собак, які хворіють на міксоматозну дегенерацію мітрального клапану.

Перспективи подальших досліджень. Беручи до уваги наявність явища прориву альдостерону на всіх стадіях МДМК, виникає необхідність у продовженні досліджень по вивченню ефективності застосування комбінації селективного блокатора рецепторів ангіотензину II з іншими антигіпертензивними засобами (інгібітора рецепторів альдостерону, блокаторів кальцієвих каналів) у собак із системною гіпертензією за прогресування МДМК.

Відомості про конфлікт інтересів

У ході проведення дослідження не виникало жодних конфліктів інтересів.

References

- Acierno, M. J., Brown, S., Coleman, A. E., Jepson, R. E., Papich, M., Stepien, R. L., & Syme, H. M. (2018). ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(6), 1803–1822. DOI: 10.1111/jvim.15331.
- Ames, M. K., Atkins, C. E., Eriksson, A., & Hess, A. M. (2017). Aldosterone breakthrough in dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease. *Journal of veterinary cardiology*, 19(3), 218–227. DOI: 10.1016/j.jvc.2017.03.001.
- Bagardi, M., Zamboni, V., Locatelli, C., Galizzi, A., Ghilardi, S., & Brambilla, P.G. (2022). Management of Chronic Congestive Heart Failure caused by Myxomatous Mitral Valve Disease in dogs: a narrative review from 1970 to 2020. *Journal Animals (Basel)*, 12(2), 209. DOI: 10.3390/ani12020209.
- Bilgiç, B., Tarhan, D., Ekiz, B., Ercan, A. M., & Or, M. E. (2023). The effect of pimobendan and enalapril use on blood serum trace element levels in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Trace Elements and Minerals*, 4, 1–8. DOI: 10.1016/j.jtemin.2023.100065.
- Borgarelli, M., Ferasin, L., Lamb, K., Bussador, C., Chiavegato, D., D'Agnolo, G., Migliorini, F., Poggi, M., Santilli, R. A., Guillot, E., Garelli-Paar, C., Corneliani, R. T., Farina, F., Zani, A., Dirven, M., Smets, P., Guglielmin, C., Oliveira, P., Marcello, M. D., Porciello, F., Crosara, S., Ciaramella, P., Piantadosi, D., Smith, S., Vannini, S., Dall'Aglia, E., Savarino, P., Quintavalla, C., Patteson, M., Silva, J., Locatelli, C., & Toaldo, M. B. (2020). Delay of appearance of symptoms of canine Degenerative Mitral Valve Disease treated with spironolactone and benazepril: the DELAY Study. *Journal of veterinary cardiology*, 27, 34–53. DOI: 10.1016/j.jvc.2019.12.002.
- Caro-Vadillo, A., Daza-González, M. A., Gonzalez-Alonso-Alegre, E., Gomez, J. (2018). Effect of a combination of telmisartan and amlodipine in hypertensive dogs. *Vet Rec Case Rep Published Online First. Journal Vetrecord case reports*, 6(2), 1–6. DOI: 10.1136/vetreccr-2017-000471.
- Choi, H.-I., Kim, J., Shin, I.-S., & Kim, H.-J. (2022). Comparative Efficacy of Antihypertensive Drugs in Dogs: A Systematic Review. *Journal Topics in companion internal medicine*, 50, 1–6. DOI: 10.1016/j.tcam.2022.100674.
- Coffman, M., Guillot, E., Blondel, T., Garelli-Paar, C., Feng, S., Heartsill, S., & Atkins, C. E. (2021). Clinical efficacy of a benazepril and spironolactone combination in dogs with congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease: The Benazepril spironolactone Study (BESST). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(4), 1673–1687. DOI: 10.1111/jvim.16155.
- Elliott, J., Syme, H. M., & Jepson, R. E. (2020). *Hypertension in the dog and cat*. Springer Switzerland. DOI: 10.1007/978-3-030-33020-0.
- Fowler, B. L., Stefanovski, D., Hess, R. S., & McGonigle, K. (2021). Effect of telmisartan, angiotensin-converting enzyme inhibition, or both, on proteinuria and blood pressure in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(3), 1231–1237. DOI: 10.1111/jvim.16102.
- Hezzell, M. J., Boswood, A., López-Alvarez, J., Lötter, N., & Elliott, J. (2017). Treatment of dogs with compensated myxomatous mitral valve disease with spironolactone: a pilot study. *Journal of veterinary cardiology*, 19(4), 325–338. DOI: 10.1016/j.jvc.2017.06.001.
- Keene, B. W., Atkins, C. E., Bonagura, J. D., Fox, P. R., Häggström, J., Fuentes, V. L., Oyama, M. A., Rush, J. E., Stepien, R., & Uechi, M. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1127–1140. DOI: 10.1111/jvim.15488.
- Konta, M., Nagakawa, M., Sakatani, A., Akabane, R., Miyagawa, Y., & Takemura, N. (2018). Evaluation of the inhibitory effects of telmisartan on drug-induced reninangiotensin-aldosterone system activation in normal dogs. *Journal of veterinary cardiology*, 20(5), 376–383. DOI: 10.1016/j.jvc.2018.07.009.
- Lourenço, B. N., Coleman, A. E., Brown, S. A., Schmiedt, C. W., Parkanzky, M. C., & Creevy, K. E. (2020). Efficacy of telmisartan for the treatment of persistent renal proteinuria in dogs: A double-masked, randomized clinical trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(6), 2478–2496. DOI: 10.1111/jvim.15958.
- Murdoch, J. E., Lourenço, B. E., Berghaus, R. D., Ames, M. K., Hammond, H. K., & Coleman, A. E. (2024). Characterization of the circulating markers of the reninangiotensin-aldosterone system in telmisartan- or enalapril-treated dogs with proteinuric chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 38(5), 2535–2547. DOI: 10.1111/jvim.17186.
- Pirintr, P., Saengklub, N., Boonpala, P., Hamlin, R. L., & Kijtaornrat, A. (2023). Impact of a combination of pimobendan, furosemide, and enalapril on heart rate variability in naturally occurring, symptomatic, myxomatous mitral valve degeneration dogs. *Journal BMC*

- veterinary research, 19(1), 201. DOI: 10.1186/s12917-023-03770-6.
- Surachetpong, S. D., Pradit, K., Chongsawat, P., Titada, S., & Suwantararat, S. (2015). Comparison of systolic blood pressure between normal and asymptomatic degenerative Mitral Valve Diseased in small breed dogs. *The Thai Journal of Veterinary Medicine*, 45(3), 315–321. DOI: 10.56808/2985-1130.2654.
- Trofimiak, R. M., & Slivins'ka, L. G. (2020). Pokaznyky gemopoezu ta biohimichnogo profilju krovi sobak za hronichnoi' sercevoi' nedostatnosti. *Naukovyj visnyk veterynarnoi' medycyny*, 1, 63–71. URL: https://nvvm.btsau.edu.ua/sites/default/files/visnyky/vet/trofimyak_1_2020.pdf (in Ukrainian).
- Varholjak, I. S. (2016). Zastosuvannja likars'kyh preparativ pry patologijah sercja i sudyn u sobak ta kishok. *Naukovyj visnyk L'vivs'kogo nacional'nogo universytetu veterynarnoi' medycyny ta biotehnologij imeni S. Z. G'zhyc'kogo. Serija: Veterynarni nauky*, 18(3(71)), 261– 265. URL: <https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/article/view/974/974> (in Ukrainian).
- Yun, H., Koo, Y., Yun, T., Chae, Y., Lee, D., Cha, S., Kim, J., Kim, H., Yang, M. P., Kang, B. T. (2023). Evaluation of progression of chronic kidney disease in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal Frontiers in Veterinary science*, 24(10), 1–8. DOI: 10.3389/fvets.2023.1200653.