

УДК 619:616-073.97:636.7

РУДЕНКО А. А., д-р вет. наук

Луганський національний аграрний університет

rudek@lds.net.ua

ЕФЕКТИВНІСТЬ МОНОТЕРАПІЇ ЕНАЛАПРИЛОМ СОБАК, ХВОРИХ НА ПОЧАТКОВУ СТАДІЮ ДИЛАТАЦІЙНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ

У статті показано результати лікування еналаприлом собак, хворих на дилатаційну кардіоміопатію початкових стадій (хронічна серцево-судинна недостатність I-II функціональних класів), у добовій дозі 0,5 мг/кг, перорально, що сприяло збільшенню тривалості життя, стабілізації загальноклінічного стану, зменшенню частоти серцевих скорочень і дихальних рухів, часу наповнення капілярів кров'ю, зменшенню в сироватці крові концентрації сечовини і креатиніну. За тривалого використання еналаприлу в лікуванні собак, хворих на дилатаційну кардіоміопатію, не відбувається суттєвих змін електро- і ехокардіографічних показників.

Ключові слова: собаки, дилатаційна кардіоміопатія, серцева недостатність, лікування, еналаприл.

Постановка проблеми. Дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) – це хвороба, яка характеризується розширенням як лівих, так і правих відділів серця, зменшенням їх скорочувальної функції та систолічною дисфункцією міокарда [1–3]. ДКМП призводить до зниження службових якостей собак та їх передчасної загибелі. Постійне призначення з лікувальною метою собакам, хворим на ДКМП, препаратів класу інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту позитивно впливає на перебіг хронічної серцево-судинної недостатності (ХССН) [4, 5].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Еналаприл є засобом, що діє на ренін-ангіотензинну систему [4]. В організмі тварин еналаприл гідролізується з утворенням активного метаболіту – еналаприлату. Останній інгібує ангіотензинперетворювальний фермент, порушуючи каталітичну трансформацію ангіотензину I в ангіотензин II [5, 6]. Блокада ангіотензинперетворювального ефекту супроводжується вираженою антигіпертензивною дією, пов'язаною із периферичною вазодилатацією, зниженням концентрації у крові ангіотензину II і альдостерону, пригніченням пресорних (симпатоадренової) і активації депресорних систем організму (калікреїн-кінінової і простагландинної), підвищенням секреції ендотелінів [6]. Еналаприл спричиняє поступове зниження систолічного і діастолічного артеріального тиску без змін частоти серцевих скорочень, зменшує гіпертрофію лівого шлуночка, поліпшує коронарний кровообіг, підвищує стійкість міокарда до гіпоксії і знижує частоту виникнення небезпечних для життя шлуночкових аритмій. Еналаприл збільшує нирковий кровообіг, покращує функцію нирок. Систематичне застосування еналаприлу зменшує смертність собак за ХССН [4].

Мета і завдання дослідження – дослідити ефективність монотерапії еналаприлом собак, хворих на початкову стадію ДКМП.

Матеріал і методика дослідження. ДКМП у собак діагностовано комплексно, з урахуванням даних анамнезу, клінічного обстеження, інструментальних і лабораторних методів дослідження за загальноновизнаними критеріями [1]. У досліді використано еналаприлу малеат (ЕНАП, табл. 5,0 або 10,0 мг, № 20. "KRKA d.d., Novo mesto", Словенія). Його призначали в початковій дозі 0,125 мг/кг, яку поступово (кожні 7–14 днів) збільшували до 0,5 мг/кг, 1–2 рази на добу. Лікування еналаприлом проведено впродовж усього життя собак, хворих на ДКМП.

Ефективність лікування оцінено у три етапи (через 1, 3 та 6 місяців) з використанням загальноклінічних методів, електро- й ехокардіографії, морфологічних та біохімічних показників крові. Електрокардіографію собак виконано за допомогою приладу ЕК1Т-04 «Мідас», ехокардіографію – ЕМР-860 Vet (KeeboMed Inc., Китай) і PU-2200V (High Technology Inc., США), біохімічні дослідження – BioChem SA (High Technology Inc., США).

Концентрацію гемоглобіну в крові собак визначали геміглобінціанідним методом, кількість еритроцитів та лейкоцитів – пробірковим з підрахунком у камері з сіткою Горяєва, ШОЕ – в апараті Панченкова. Концентрацію сечовини в сироватці крові собак визначали за реакцією з діацетилмоноксимом, креатиніну – реакцією Яффе, активність аланінової (АлАТ) та аспарагінової амінотрансфераз (АсАТ) – за методом Райтмана і Френкеля.

Статистичні розрахунки проведено за критеріями Шапіро-Уїлкса, Манна-Уїтні та Вілкоксона. Різницю між дослідними групами вважали вірогідною за $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$. За $p < 0,1$ йшлося про тенденцію до переважання того чи іншого показника. Усі розрахунки здійснено на персональному комп'ютері за допомогою статистичної програми *STATISTICA 7.0 (StatSoft, USA)*.

Результати досліджень та їх обговорення. Усім хворим собакам обмежено вміст кухонної солі в раціоні та призначено риб'ячий жир. За можливості власники утримували тварин у добре провітрюваних приміщеннях або на свіжому повітрі. Також рекомендували дозовані фізичні навантаження у вигляді тривалих прогулянок.

Терапевтичну ефективність еналаприлу оцінено у 34 собак, хворих на ДКМП початкових стадій (ХССН I–II функціональних класів). Дослідних собак розділили на 2 групи, зокрема: I ($n=7$) – тварини, власники яких відмовились від проведення лікування; II ($n=27$) – тварини, яким здійснено монотерапію еналаприлом. Ефективність лікування оцінено за наступними показниками: тривалість життя, динаміка перебігу хвороби, температура тіла (Т), частота серцевих скорочень (ЧСС), частота дихальних рухів (ЧДР), час наповнення капілярів кров'ю (ЧНКК), тривалість зубця Р, інтервалів PQ, QT, комплексу QRS, кінцево-діастолічний об'єм (КДО), кінцево-систолічний об'єм (КСО), фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка, передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП), концентрація гемоглобіну, кількість еритроцитів і лейкоцитів у крові, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), активність АлАТ і АсАТ.

Позитивну динаміку перебігу хвороби констатували за підвищення толерантності хворих собак до фізичних навантажень, зменшення задишки, спраги і функціонального класу ХССН, покращення апетиту, психоемоційних реакцій. Негативну динаміку лікування виявляли за зростання функціонального класу (ФК) і симптомів ХССН.

Аналізом терапевтичної ефективності застосованих засобів встановлено, що, порівняно з групою I, тривалість життя собак у дослідній групі II була вірогідно ($p < 0,05$) більшою в 1,7 раза (табл. 1). У собак дослідної групи I відмічено відсутність позитивної динаміки, негативну динаміку виявлено в 3 тварин (42,8 %). Позитивну динаміку спостерігали у 19 (70,4 %) собак дослідної групи II.

Таблиця 1 – Результати лікування собак, хворих на початкову стадію дилатаційної кардіоміопатії

Група	Тривалість життя, доби		Динаміка перебігу хвороби в процесі лікування		
	M±m	Lim	позитивна, абс. число/%	негативна, абс. число/%	відсутня, абс. число/%
I ($n=7$)	235,3±52,8	58–453	0/0	3/42,8	4/57,2
II ($n=27$)	405,0±32,7*	118–753	19/70,4	3/11,1	5/18,5

Примітка. * – різниця вірогідна відносно групи I (критерій Манна-Уїтні).

Дослідженням температури тіла у процесі лікування тварин різних дослідних груп вірогідних відмінностей не виявлено (табл. 2).

Таблиця 2 – Загальноклінічні показники собак, хворих на початкову стадію дилатаційної кардіоміопатії, у процесі їх лікування

Показники	Клінічно здорові собаки ($n=8$)	Схема	До лікування		У процесі лікування					
					через 1 місяць		через 3 місяці		через 6 місяців	
			n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m
Т, °C	38,7±0,1	I	7	38,5±0,2	7	38,0±0,3	6	37,9±0,2	4	38,5±0,2
		II	27	38,4±0,1	27	38,2±0,1	27	38,3±0,2	25	38,3±0,1
ЧСС, хв ⁻¹	121,0±4,2	I	7	105,0±4,1	7	118,0±6,3	6	125,0±6,9	4	135,0±5,7*
		II	27	126,0±4,9	27	126,0±4,9	27	119,0±3,7	25	115,0±4,0
ЧДР, хв ⁻¹	24,0±0,8	I	7	32,0±1,6	7	34,3±1,9	6	32,0±2,6	4	33,0±3,6
		II	27	31,5±1,1	27	27,0±0,8*	27	29,0±1,0	25	28,0±1,1*
ЧНКК, с	0,5±0,3	I	7	3,3±0,4	7	3,4±0,7	6	3,2±0,4	4	3,8±0,6
		II	27	1,7±0,1	27	1,3±0,1	27	1,6±0,1	25	1,3±0,1*

Примітка. * – різниця вірогідна відносно групи тварин до лікування (критерій Вілкоксона).

У собак групи I на початку спостереження ЧСС дорівнювала 105,0±4,1, а через 6 місяців цей показник вірогідно ($p < 0,01$) зріс до 135,0±5,7 уд/хв, що свідчить про прогресування синдрому ХССН, у другій групі – зменшилася з 126±4,90 до 115,0±4,0.

Упродовж шестимісячного лікування вірогідно зменшувався показник ЧНКК у собак дослідної групи II, що може свідчити про покращення мікроциркуляції крові. Також варто додати,

що через 6 місяців лікування ЧСС і ЧНКК виявились вірогідно ($p < 0,05$ та $p < 0,01$ відповідно) меншими у собак групи II порівняно з групою I (критерій Манна-Уїтні).

На електрокардіограмі собак, хворих на початкову стадію ДКМП, відбувається депресія сегменту ST, інверсія зубця T у відведеннях II, III, aVF, що можна інтерпретувати як порушення метаболізму гіпертрофованого міокарда лівого шлуночка. Аналізом динаміки змін електрокардіографічних показників у процесі лікування собак, хворих на початкову стадію ДКМП (табл. 3), встановлено збільшення тривалості зубця P, що свідчить про подальше прогресування хвороби.

Таблиця 3 – Електрокардіографічні показники собак, хворих на початкову стадію дилатаційної кардіоміопатії, у процесі їх лікування

Показники	Клінічно здорові собаки (n=8)	Схема	До лікування		У процесі лікування					
					через 1 місяць		через 3 місяці		через 6 місяців	
			n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m
P, мс	38±4	I	7	38±1	7	41±4	6	39±4	4	41±1
		II	22	36±2	22	39±2	22	42±1*	21	42±1*
PQ, мс	108±2	I	7	104±12	7	116±11	6	118±9	4	103±19
		II	22	107±3	22	109±2	22	112±2	21	111±3
QRS, мс	44±2	I	7	48±3	7	57±4	6	57±2	4	60±11*
		II	22	45±2	22	51±2	22	50±1	21	51±2
QT, мс	196±4	I	7	197±8	7	194±7	6	193±7	4	203±5
		II	22	187±4	22	194±3	22	198±3	21	197±2

Примітка. * – різниця вірогідна відносно групи тварин до лікування (критерій Вілкоксона).

За період спостереження вірогідне збільшення тривалості комплексу QRS встановлено у хворих собак без лікування (група I). Установлено, що за постійного призначення еналаприлу на електрокардіограмах 81,2 % хворих собак нормалізується розташування сегменту ST відносно ізолінії.

Зміни ехокардіографічних показників у процесі лікування собак, хворих на початкову стадію ДКМП, наведені в таблиці 4.

Таблиця 4 – Вплив монотерапії еналаприлом на ехокардіографічні показники собак, хворих на початкову стадію дилатаційної кардіоміопатії

Показники	Клінічно здорові собаки (n=8)	До лікування (n=5)	У процесі лікування (n=5)		
			через 1 місяць	через 3 місяці	через 6 місяців
КДО, см ³	66,4±5,7	75,5±5,6	73,6±3,6	73,5±3,4	77,0±3,3
КСО, см ³	24,6±5,7	26,3±1,7	31,9±2,7	27,6±1,5	31,7±0,5*
ФВ, %	59,9±2,3	63,9±1,8	56,8±2,1*	62,5±0,4	58,5±1,5
ЛП, см	2,2±0,2	2,8±0,1	2,6±0,2	2,4±0,2	2,5±0,3

Примітка. * – різниця вірогідна відносно групи тварин до лікування (критерій Вілкоксона).

З даних таблиці 4 видно, що впродовж лікування собак, хворих на ДКМП, кінцевосистолічний об'єм (КСО) лівого шлуночка вірогідно зростає, фракція викиду (ФВ) міокарда лівого шлуночка мала тенденцію до зниження, що свідчить про подальше прогресування хвороби.

Порівняно з клінічно здоровими собаками, у тварин, хворих на ДКМП початкових стадій, виявляли несуттєву олігоцитемію, лейкоцитоз і збільшення ШОЕ (табл. 5).

Таблиця 5 – Вплив монотерапії еналаприлом на загальноклінічні показники крові собак, хворих на початкову стадію дилатаційної кардіоміопатії

Показники	Клінічно здорові собаки (n=8)	До лікування		У процесі лікування					
				через 1 місяць		через 3 місяці		через 6 місяців	
		n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m
Гемоглобін, г/л	138,8±3,2	8	140,9±8,5	8	131,9±4,2	8	136,4±5,3	7	138,0±5,2
Еритроцити, Т/л	5,6±0,2	8	4,7±0,3	8	4,7±0,3	8	5,2±0,2	7	5,0±0,1
Лейкоцити, Г/л	8,4±0,5	8	11,1±1,2	8	11,2±0,6	8	10,9±0,7	6	10,3±2,0
ШОЕ, мм/год	4,6±1,1	8	14,0±6,4	8	12,9±3,5	8	8,4±1,6	7	7,0±1,1

На тлі проведеної шестимісячної терапії у хворих собак дослідної групи II відбувалась тенденція до зростання в периферичній крові кількості еритроцитів, нормалізації ШОЕ. Звичайно,

невелика кількість спостережень не дає змоги зробити однозначні висновки щодо змін морфологічних показників крові у процесі лікування хворих собак.

Аналізуючи зміни біохімічних показників сироватки крові хворих на ДКМП собак, встановили незначне зростання концентрації сечовини і креатиніну до початку і через 1 місяць застосування еналаприлу (табл. 6).

Таблиця 6 – Вплив монотерапії еналаприлом на біохімічні показники сироватки крові собак, хворих на початкову стадію дилатаційної кардіоміопатії

Показники	Клінічно здорові собаки (n=5)	До лікування (n=4)	У процесі лікування (n=4)		
			через 1 місяць	через 3 місяці	через 6 місяців
АлАТ, ммоль/год×л	0,7±0,1	0,8±0,2	0,9±0,1	0,6±0,1	0,7±0,1
АсАТ, ммоль/год×л	0,6±0,1	0,8±0,2	0,7±0,1	0,6±0,1	0,5±0,1
Сечовина, ммоль/л	5,9±1,3	7,6±0,6	6,8±0,6	7,8±1,0	4,8±1,0*
Креатинін, ммоль/л	0,11±0,01	0,18±0,01	0,19±0,03	0,11±0,02*	0,11±0,01*

Примітка. * – різниця вірогідна відносно групи тварин до лікування (критерій Вілкоксона).

За результатами лікування хворих на ДКМП собак встановлено вірогідне зменшення концентрації сечовини і креатиніну в сироватці крові. Активність амінотрансфераз залишалась на одному рівні протягом усього періоду спостереження.

Таким чином, монотерапія еналаприлом є ефективною у собак, хворих на ДКМП початкових стадій. Постійне призначення еналаприлу хворим тваринам вірогідно збільшує тривалість і якість їх життя. На початкових стадіях ДКМП собак упродовж шестимісячної терапії еналаприл проявляє певні нефропротекторні властивості. За тривалого використання еналаприлу в собак, хворих на початкову стадію ДКМП, не відбувається суттєвих змін електро- і ехокардіографічних показників.

Висновки. 1. Постійне лікування еналаприлом собак, хворих на дилатаційну кардіоміо-патію початкових стадій (хронічна серцево-судинна недостатність I–II функціональних класів), у добовій дозі 0,5 мг/кг сприяє збільшенню тривалості життя, стабілізації загальноклінічного стану, зменшенню частоти серцевих скорочень і дихальних рухів та часу наповнення капілярів кров'ю.

2. У процесі лікування хворих собак у сироватці крові зменшується вміст сечовини і креатиніну, що свідчить про нефропротекторні властивості еналаприлу. Активність аланін- та аспаратамінотрансфераз у сироватці крові хворих тварин не змінюється, що свідчить про відсутність гепатоксичності препарату еналаприл.

3. Перспективним напрямом подальших досліджень є вивчення ефективності лікування собак, хворих на дилатаційну кардіоміопатію, комбінацією еналаприлу з лозартаном.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Reynolds C. Biomarkers in the diagnosis of canine heart disease / C. Reynolds, M. Oyama // *Veterinary Focus*. – 2008. – Vol. 18, N. 3. – P. 2–6.
2. Стаффорд Д. Дилатаційна кардіоміопатія боксерів і доберманів-пінчерів / Дж. Стаффорд, Б. Целона // *Ветеринарна практика*. – 2009. – № 3. – С. 6–10.
3. Дилатаційна кардіоміопатія у собак / Т.В. Півненко, М.І. Карташов, О.П. Тимошенко, Д.В. Кібкало // *Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту*. – Біла Церква, 2005. – Вип. 33. – С. 200–210.
4. The effect of amlodipine and the combination of amlodipine and enalapril on the rennin-angiotensin-aldosterone system in the dog / [C. E. Atkins, W. P. Rausch, S. Y. Gardner et al.] // *J. Vet. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 30, N. 5. – P. 394–400.
5. Enalapril prevents perpetuation of atrial fibrillation by suppressing atrial fibrosis and over-expression of connexin in a canine model of atrial pacing-induced left ventricular dysfunction / [M. Sakabe, A. Fujiki, K. Nishida et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 43, N. 6. – P. 851–859.
6. Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2008. – 1424 с.

Эффективность монотерапии эналаприлом собак при начальной стадии дилатационной кардиомиопатии

А.А. Руденко

В статье показаны результаты лечения эналаприлом собак, больных дилатационной кардиомиопатией начальных стадий (хроническая сердечно-сосудистая недостаточность I–II функциональных классов), в суточной дозе 0,5 мг/кг, перорально, что способствовало увеличению продолжительности жизни, стабилизации общеклинического состояния, уменьшению частоты сердечных сокращений, дыхательных движений и скорости наполнения капилляров кровью, уменьшением в сыворотке крови концентрации мочевины и креатинина. При длительном использовании эналаприла собакам, больным дилатационной кардиомиопатией, не происходит существенных изменений электро- и эхокардиографических показателей.

Ключевые слова: собаки, дилатационная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, лечение, эналаприл.