

Zastosowanie antagonisty receptora angiotensyny II – telmisartanu w leczeniu przewlekłej niewydolności nerek u kotów i psów

Agnieszka Sikorska-Kopyłowicz

z Katedry Chorób Wewnętrznych z Kliniką Koni, Psów i Kotów Wydziału Medycyny Weterynaryjnej we Wrocławiu

Stosunkowo nową grupą leków stosowanych w terapii niewydolności nerek u psów i kotów są leki blokujące receptor AT1 dla angiotensyny II, zwane sartanami. Receptory dla angiotensyny II występują na powierzchni: śródbłonna naczyń krwionośnych, mięśni gładkich, komórek kory nadnerczy, serca oraz mózgu. W następstwie pobudzenia receptora AT1 dochodzi do zwiększenia zwrotnego wchłaniania sodu, wzrostu aktywności układu współczulnego, wzmożenia wydzielania aldosteronu oraz nasilenia działania noreadrenaliny. Rezultatem hemodynamicznym tych procesów jest skurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych, wzrost oporu obwodowego oraz wzrost ciśnienia krwi. Antagoniści receptora AT1 wykazują działanie nefroprotektoryjne zbliżone do inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE). Poprawiają funkcję śródbłonna naczyń nerek i przepływ osocza oraz zmniejszają opór naczyń nerkowych. Ponadto zmniejszają albuminurię oraz hamują progresję niewydolności nerek. Zwalniają też obniżenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej (1).

Angiotensyna II jest hormonem peptydowym, który powoduje zwężenie naczyń, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi. Telmisartan hamuje działanie angiotensyny II, dzięki czemu naczynia krwionośne się rozkurczają, a ciśnienie tętnicze krwi ulega obniżeniu. Angiotensyna II, podobnie jak inne biologicznie czynne peptydy, działa poprzez odpowiednie receptory i, jak już wspomniano, zasadnicze znaczenie w rozwoju nadciśnienia tętniczego ma aktywacja receptora AT1, co powoduje następstwa w naczyniach (skurcz błony mięśniowej), w nerkach (zatrzymanie sodu i wody w organizmie) oraz oddziałuje na inne układy neurohormonalne przez uwalnianie aldosteronu, wazopresyny, adrenaliny i endoteliny. Podwyższone stężenie angiotensyny II zaburza metabolizm glukozy. Działanie angiotensyny II polega na aktywacji oksydazy NAD(P)H, czemu towarzyszy wzrost produkcji wolnych rodników. Nasilenie stresu oksydacyjnego skutkuje zwiększonym nasileniem procesów prozapalnych

w ścianie naczyń, co powoduje dysfunkcję śródbłonna (2).

Telmisartan wyróżnia się szczególnie korzystnym profilem farmakokinetycznym. Jego hipotensyjny efekt jest wynikiem długotrwałej i selektywnej blokady receptorów AT1 dla angiotensyny II. Jest najbardziej lipofilnym antagonistą receptora angiotensyny II, co ułatwia mu dyfuzję przez błony komórkowe i dotarcie do trudno dostępnych kompartmentów tkankowych. Po podaniu doustnym lek ten szybko się wchłania z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie we krwi w czasie 0,5–1,5 godziny, niezależnie od tego, czy jest przyjmowany na czczo, czy po posiłku. W ponad 99% wiąże się z białkami osocza – głównie z albuminą. (3). Odznacza się również największą objętością dystrybucji spośród wszystkich antagonistów receptora angiotensyny II, dzięki temu może w większym stopniu niż inne sartany penetrować do tkanek obwodowych, gwarantując blokadę układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), zarówno miejscową, jak i ogólnoustrojową. Ponieważ receptor AT1 ma wpływ patologiczny w postaci indukowania przrostu komórek i włóknienia, jego blokada na poziomie tkankowym może się przyczynić do zmniejszenia uszkodzenia narządów docelowych.

Telmisartan jest metabolizowany i inaktywowany w wątrobie w procesie sprzężania z kwasem glukuronowym. Szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmienionej z kałem (>98%), a pozostała część z moczem.

Unikatową cechą telmisartanu jest podobieństwo strukturalne jego cząsteczki do cząsteczek agonistów receptorów jądrowych aktywowanych proliferatorami peroksydomów g (peroxidase proliferator-activated receptor g – PPAR-g), co nadaje mu właściwości tiazolidinedionów. (4)

Jeden z mechanizmów ochronnego działania telmisartanu na ważne dla życia narządy to jego wpływ na poprawę funkcji śródbłonna naczyniowego, która jest jednym z pierwszych objawów uszkodzenia

Telmisartan, angiotensin II receptor antagonist, in chronic renal insufficiency treatment in cats and dogs

Sikorska-Kopyłowicz A., Department of Internal Diseases with Clinic for Horses, Dogs and Cats, Faculty of Veterinary Medicine, Wrocław University of Environmental and Life Sciences

This article aims at the presentation of a new approach in treating chronic renal insufficiency in dogs and cats. Telmisartan is an angiotensin II receptor antagonist, showing beneficial, particularly pharmacokinetic properties, metabolic effects, the efficacy of antihypertensive monotherapy and combined therapy and also good tolerance. It benefits the endothelial functions by improving renal function during insufficiency. Our research has confirmed that telmisartan should be used in the treatment of renal failure in dogs and cats.

Keywords: telmisartan, renal failure, treatment, dogs, cats.

naczyń i częściowo wynika ze stresu oksydacyjnego. Stymuluje syntezę i uwalnianie tlenu azotu ze śródbłonna, co poprawia funkcję śródbłonna naczyń nerkowych. Powoduje też wzrost przepływów nerkowych. Podwyższone ciśnienie i dysfunkcja śródbłonna w kłębuszkach nerkowych prowadzą do uszkodzenia ściany naczyniowej, czego klinicznym wykładnikiem w początkowych stadiach przewlekłej choroby nerek jest mikroalbuminuria. W ostatnich latach uzyskano wiele dowodów klinicznych na to, że zablokowanie układu RAA zatrzymuje progresję niewydolności nerek poprzez zmniejszenie ciśnienia filtracyjnego, parametrów zapalnych i stresu oksydacyjnego. Telmisartan poza działaniem hipotensyjnym wykazuje również właściwości wazoprotekcyjne i antydiabetogenne. Zwalnia postęp nefropatii cukrzycowej i oddala w czasie konieczność stosowania leczenia nerkozastępczego. Aktywacja PPARy przez telmisartan zmniejsza również ekspresję receptorów RAGE, a poza tym hamuje uwalnianie mediatorów zapalenia (5).

Na polskim rynku jest tylko jeden lek zarejestrowany dla kotów zawierający telmisartan – Semintra, firmy Boehringer Ingelheim.

Szczególne właściwości telmisartanu sprawdziliśmy w naszej klinice. W badaniu wzięło udział 20 kotów ze stwierdzoną przewlekłą niewydolnością nerek, wśród nich 12 kastrowanych kocurów i 8 kotek, w wieku od 6 do 15 lat. 18 z nich wykazywało apatię, niechęć do jedzenia i wychudzenie. W badaniu klinicznym u 18 kotów stwierdzono odwodnienie, zmatowienie sierści, nieprzyjemny zapach z jamy ustnej. U 10 kotów stwierdzono zmiany

patologiczne w jamie ustnej (zapalenie dziąseł i kamień nazębny). U 18 kotów stwierdzono nadciśnienie tętnicze. Dwa koty nie wykazywały żadnych objawów klinicznych. Celem ich wizyty w klinice było badanie kontrolne krwi. U wszystkich kotów stwierdzono podwyższenie mocznika i kreatyniny oraz białkomocz. U 10 kotów do leczenia dołączono telmisartan (Semitra). Zaobserwowano, że wszystkie koty chętnie ją jadły. Koty przybierały szybciej na wadze, a właściciele zauważyli lepsze samopoczucie. Po 7 dniach od początku terapii wykonano badanie kontrolne krwi i moczu. U 9 kotów dostających telmisartan zauważono znaczne obniżenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi oraz białka w moczu,

natomiast jeden z nich wykazał tylko obniżenie stężenia białka w moczu. Na tej podstawie uważamy, że telmisartan rzeczywiście wspomaga leczenie niewydolności nerek u kotów, jest dobrze tolerowany i powinien być włączany do terapii. Niepublikowane badania wykazują, że preparat Semitra jest również dobrze tolerowany i skuteczny u psów.

Podsumowując, należy stwierdzić, że blokery receptora AT1 dla angiotensyny II są grupą leków hipotensyjnych o dobrej tolerancji oraz skuteczności. Telmisartan, z uwagi na bardzo wysoką skuteczność, dobrą tolerancję oraz długi czas działania hipotensyjnego jest wskazany do leczenia przewlekłej niewydolności nerek u psów i kotów.

Piśmiennictwo

1. Ebner T., Schänzle G., Weber W., Sent U., Elliott J.: In vitro glucuronidation of the angiotensin II receptor antagonist telmisartan in the cat: a comparison with other species. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2013, **36**, 154–160.
2. Emmerich I.U.: New drugs for small animals in 2013. *Tierarztl. Prax. Ausg. K. Kleintiere Heimtiere.* 2014, **42**, 240–248.
3. Baek I.H., Lee B.Y., Lee E.S., Kwon K.I.: Pharmacokinetics of angiotensin II receptor blockers in the dog following a single oral administration. *Drug Research* 2013, **63**, 357–361.
4. Schierok H., Pairet M., Huel N., Wienen W.: Effects of telmisartan on renal excretory function in conscious dogs. *J. Int. Med. Res.* 2001, **29**, 131–139.
5. Nakai T., Satoh K., Kosugi T., Hoshi K., Ichihara K.: Participation of angiotensin II and bradykinin in contractile function in dog stunned myocardium. *Eur. J. Pharmacol.* 1999, **382**, 187–196.

Dr Agnieszka Sikorska-Kopyłowicz,
e-mail: agnieszka.sikorska-kopylowicz@up.wroc.pl