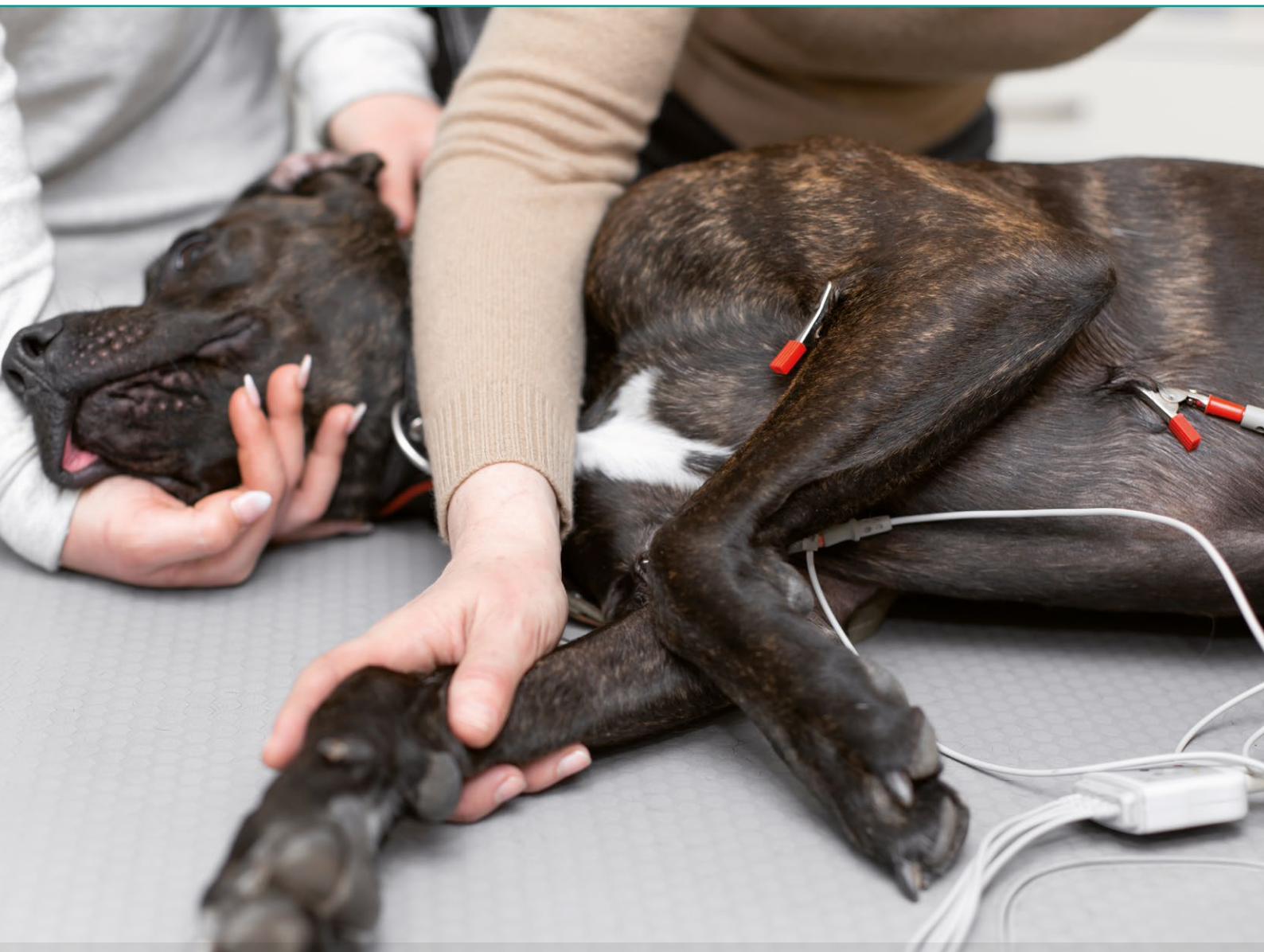




K a r d i o l o g i a

Kardiomiopatii kotów –
wytyczne ACVIM 2020

Kardioonkologia

Zespół sercowo-
wątrobowy w przewlekłej
niewydolności serca
u psów

ZAPRASZAMY NA NOWĄ PLATFORMĘ VET EXPERT ACADEMY

Dlaczego warto do nas dołączyć?



Baza wiedzy

Platforma Vet Expert Academy daje Ci możliwość poszerzania swojej wiedzy i wykorzystywania jej w praktyce weterynaryjnej.



Najnowsze badania

Przedstawiamy najnowsze doniesienia naukowe oraz innowacyjne rozwiązania stosowane w nowoczesnej medycynie weterynaryjnej.



Bogata oferta szkoleń

Oferujemy szeroki zakres tematyczny z obszaru dietetyki, diagnostyki oraz chorób i monitorowania zdrowia zwierząt towarzyszących.



Certyfikaty

Po ukończonych szkoleniach otrzymujesz certyfikaty, a do niektórych dodatkowo punkty edukacyjne Krajowej Izby Lekarsko-Weterynaryjnej.



Najlepsi prelegenci

Współpracujemy z najwybitniejszymi specjalistami, cenionymi zarówno w kraju, jak i za granicą. To gwarancja edukacji na światowym poziomie.



Materiały do pobrania

Dzięki platformie masz ułatwiony dostęp do obszernych materiałów, badań i publikacji, które możesz wykorzystać w codziennej pracy.

Zapisz się już dziś i korzystaj!

WWW.ACADEMY.VETEXPERT.EU

✉ academy@vetexpert.pl



Szanowni Czytelnicy!

W bieżącym numerze prezentujemy tematykę dotyczącą chorób serca, między innymi: nowy sposób klasyfikacji i leczenia kardiomiopatii kotów na podstawie konsensusu przygotowanego przez American College of Veterinary Medicine (ACVIM). Pragniemy również Państwa zainteresować sercową postacią diloofilariozy, występującą u psów i kotów. O tym, że choroby serca mają wpływ na funkcjonowanie pozostałych narządów (np. wątroby) możemy przeczytać w artykule dotyczącym „Zespołu sercowo-wątrobowego w przewlekłej niewydolności serca”. Bardzo ciekawy temat związany z kardiopunkcją został ujęty w pracy „Nadciśnienie tętnicze i białkomocz indukowane inhibitorami kinazy tyrozynowej”.

Polecamy również Państwa uwagę tematykę kardiomiopatii na tle żywieniowym, różnicowania kaszlu różnego tła, czy stosunkowo rzadko opisywane przypadki czerwienicy prawdziwej u kota.

Mamy nadzieję, że przypomniane w sekcji Vet-Apteka: testy diagnostyczne, suplementy i wybrane diety ułatwią Państwu proces diagnostyki i terapii psich i kocich pacjentów.



Anna Rutkowska
Redaktor naczelna

Zapraszam do lektury!

**W NUMERZE 6/2020****Okiem eksperta**

- 4 **Najważniejsze wytyczne dotyczące kardiomiopatii kotów ACVIM 2020.**
Parzeniecka-Jaworska Marta, Bindas Paulina, Pierzecka Ewelina, Dadun Marta
- 9 **Nadciśnienie tętnicze i białkomocz indukowane inhibitorami kinazy tyrozynowej.**
Kapturska Karolina
- 12 **Sercowa postać dirofilariozy – ciężka choroba psów i kotów.**
Adaszek Łukasz, Mazurek Łukasz
- 16 **Kardiomiopatia rozstrzeniowa na tle żywieniowym.**
Gach Justyn, Michałek Marcin, Frydrychowski Piotr, Noszczyk-Nowak Agnieszka
- 18 **Czerwieńca prawdziwa u kota – opis przypadku i przegląd literatury.**
Kapturska Karolina
- 23 **Kaszel u psa – różnicowanie przyczyn oddechowych i sercowych.**
Sinanis Theodoros
- 27 **Zespół sercowo-wątrobowy w przewlekłej niewydolności serca u psów.**
Paśławska Urszula, Paśławski Robert, Kochman Agata

Praktyka z półki

- 33 **CardioVet – Wspomagać czy nie wspomagać – suplementy u psów z ciężką chorobą serca.**
Garnarcz Magdalena, Parzeniecka-Jaworska M.

VetApteka**Diagnostyka**

- 34 **Testy w kierunku: CPV/CCV/Giardia Ag, CaniV-4, Heartworm Ag**
- 34 **Układ krzepnięcia: D-dimery**
- 34 **Markery sercowe: Canine NT-proBNP Feline NT-proBNP**

Diety

- 35 **Hepatic – sucha + puszkę pies**
- 36 **Renal Elimination – sucha pies**
- 36 **Recovery – puszkę pies**
- 37 **Hepatic puszkę dla kota**
- 37 **Renal dla kota puszkę**

Suplementacja

- 38 **CardioVet**
- 38 **HemoVet**
- 39 **Linia Hepa**
- 39 **RenalVet**

Vet Expert – nowości:

- 37 **Dermatitis kot dieta weterynaryjna**

Redakcja: ul. Brukowa 36/2,
05-092 Łomianki,
Redaktor naczelna: Anna Rutkowska,
a.rutkowska@vetexpert.pl
Redaktor merytoryczna: Agnieszka Kurosad
Korekta: Krystyna Sutowska
Skład graficzny: Michał Kaczor
Druk: KRM Druk Miller Spółka komandytowa
Wydawca: Vet Planet Sp. z o.o.
ul. Brukowa 36/2, 05-092 Łomianki
Nakład: 5000 sztuk
Wszelkie prawa zastrzeżone. Bez pisemnej zgody wydawcy żadna część publikacji nie może być powielana. Redakcja zastrzega sobie prawo do redagowania nadesłanych tekstów.
PN19893

Najważniejsze wytyczne dotyczące kardiomiopatii kotów – ACVIM 2020



dr n. wet. **Marta Parzeniecka-Jaworska**¹, **Paulina Bindas**², **Ewelina Pierzecka**², **Marta Dadun**²

¹ Katedra Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej, Instytut Medycyny Weterynaryjnej, SGGW w Warszawie

² Koło Naukowe Medyków Weterynaryjnych, Instytut Medycyny Weterynaryjnej, SGGW w Warszawie

ABSTRAKT:

W niniejszym opracowaniu zostały podsumowane najważniejsze informacje zawarte w konsensusie American College of Veterinary Medicine (ACVIM). Został on opublikowany w 2020 r. i dotyczy klasyfikacji, diagnostyki oraz leczenia kardiomiopatii u kotów. Kardiomiopatia jest definiowana jako niejednorodna grupa chorób charakteryzująca się zmianami w strukturze oraz funkcjonowaniu mięśnia sercowego, na rozwój których nie mają wpływu inne współistniejące choroby. Zaproponowana klasyfikacja kardiomiopatii kotów opiera się na fenotypie oraz aspektach klinicznych. Na jej podstawie wyróżnia się kardiomiopatię przerostową, restrykcyjną, rozstrzeniową, arytmogenną oraz o niespecyficznym fenotypie. Dodatkowo wyróżnione zostały także stadia choroby w zależności od objawów klinicznych: A, B1, B2, C, D. W artykule została także omówiona diagnostyka poczynając od wywiadu i objawów klinicznych poprzez badania dodatkowe takie jak: badanie echokardiograficzne, obrazowanie rentgenowskie, EKG, pomiar ciśnienia i oznaczenia stężenia NT-proBNP i troponiny I we krwi.

Summary This paper summarizes key information from the American College of Veterinary Medicine (ACVIM) consensus. It was published in 2020 regarding the classification, diagnosis, and treatment of cardiomyopathies in cats. Cardiomyopathy is defined as a heterogeneous group of diseases characterized by alterations in the structure and function of the heart muscle that are not influenced by other cardiovascular co-morbidities. The proposed classification of feline cardiomyopathies is based on phenotype and clinical aspects. It distinguishes hypertrophic, restrictive, dilated, arrhythmogenic and non-specific cardiomyopathy. Additionally, the stages of the disease have been distinguished according to clinical symptoms: A, B1, B2, C, D. The article discusses the diagnostic process, starting with the patient's medical history and clinical symptoms, through additional examinations such as echocardiography, X-ray imaging, ECG, blood pressure and NT-proBNP and troponin I blood levels.

Słowa kluczowe: ACVIM, kardiomiopatia, HCM, niewydolność serca

Key words: ACVIM, cardiomyopathy, HCM, heart failure

American College of Veterinary Medicine (ACVIM) opublikował w 2020 r. nowe wytyczne dotyczące klasyfikacji, diagnostyki oraz leczenia kardiomiopatii kotów. W niniejszym opracowaniu zebrane i podsumowane zostaną najważniejsze informacje zawarte w owym konsensusie.

Kardiomiopatia jest definiowana jako niejednorodna grupa chorób charakteryzująca się zmianami w strukturze oraz funkcjonowaniu mięśnia sercowego, na rozwój których nie mają wpływu inne współistniejące choroby dotyczące układu sercowo-naczyniowego. (1)

Klasyfikacja kardiomiopatii:

Najczęściej występującą kardiomiopatią kotów jest kardiomiopatia przerostowa (ang. *hypertrophic cardiomyopathy*- HCM). Szacuje się, że dotyczy ona około 15% populacji ogólnej. U kotów starszych występuje nawet u 29%, wykluczając nawet koty z nadciśnieniem tętniczym czy nadczynnością tarczycy (2). Wcześniej kardiomiopatie kocie były klasyfikowane na podstawie schematów znanych z medycyny ludzkiej. Jednakże autorzy zaleceń z konsensusu ACVIM zaproponowali, przyjęcie klasyfikacji kardiomiopatii kocich według Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. European Society of Cardiology- ESC). Opiera się

ona na fenotypie kociego serca oraz skupia na aspektach klinicznych aniżeli genetycznych (1). Klasyfikacja kardiomiopatii zaproponowana przez ESC przedstawiona została w tabeli 1.

Fenotypowo wyróżniamy kardiomiopatie o znanej przyczynie. Zalicza się tutaj

nadczynność tarczycy, nadciśnienie tętnicze oraz mutacje genetyczne w genie białka MyBPC3 u kotów rasy Maine Coon czy Ragdoll. Z drugiej strony występują kardiomiopatie o nieznanej przyczynie (występujące u większość kotów).

Jeśli przyczyna zmian dotyczących mię-

Tabela 1. Definicje fenotypów kardiomiopatii według ESC (ang. European Society of Cardiology- ESC) (1).

Fenotyp	Definicja
Kardiomiopatia przerostowa (ang. <i>hypertrophic cardiomyopathy</i> - HCM)	Ogólne lub segmentowe pogrubienie ściany lewej komory, bez jej poszerzenia.
Kardiomiopatia restrykcyjna (ang. <i>restrictive cardiomyopathy</i> - RCM)	
Forma endomiokardialna	Makroskopowo widoczne zwłóknienie wsierdza, zwykle łączące przegrodę międzykomorową z wolną ścianą lewej komory, może doprowadzić do nieznacznego zmniejszenia światła lewej komory, ścięczenia ścian lewej komory czy powstania tętniaka, powiększenie lewego przedsionka lub części lewego oraz prawego przedsionka.
Forma miokardialna	Prawidłowe wymiary lewej komory (uwzględniając grubość ścian) wraz z powiększeniem lewego przedsionka lub obu przedsionków.

Kardiomiopatia rozstrzeniowa (ang. <i>dilated cardiomyopathy</i> – DCM)	Dysfunkcja skurczowa lewej komory charakteryzująca się progresywnym zwiększeniem wymiarów komór, prawidłową lub ścięczałą ścianą lewej komory oraz powiększeniem przedsionków.
Kardiomiopatia arytmogenna (ang. <i>arrhythmic cardiomyopathy</i> – AC) również nazywana arytmogenną kardiomiopatią prawej komory (ang. <i>arrhythmic right ventricular cardiomyopathy</i> – ARVC)	Znaczna rozstrzeń prawego przedsionka i prawej komory, często wraz z dysfunkcją skurczową prawej komory oraz jej ścięczeniem. Po lewej stronie serca również mogą występować zmiany. Często występują arytmie oraz prawostronna zastoinowa niewydolność serca.
Niespecyficzny fenotyp kardiomiopatii (ang. <i>nonspecific phenotype</i>)	Fenotyp, którego opis nie zawiera się w żadnym z powyższych. Morfologia oraz zmiany strukturalne mięśnia sercowego powinny być dokładnie opisane.

śnia sercowego nie jest znana autorzy zalecają opis zmian jako „fenotypowa kardiomiopatia przerostowa” czy „fenotypowa kardiomiopatia rozstrzeniowa” (w zależności od morfologii i funkcji mięśnia sercowego).

Jeśli przyczyna schorzenia została poznana to wtedy powinno opisywać się zmiany w mięśniu sercowym jako kardiomiopatię przerostową (HCM) lub rozstrzeniową (DCM) (w zależności od morfologii i funkcji mięśnia sercowego). Niektórzy kardiologiczni pacjenci nie wpisują się w żadną z tych kategorii. Wtedy zamiast definiować przypadek jako „niesklasyfikowana kardiomiopatia” autorzy sugerują opisać przypadek jako kardiomiopatia o „niespecyficznym fenotypie”. To stwierdzenie zawsze powinno poprzedzać dokładny opis morfologicznych oraz funkcjonalnych cech, które sugerują ten fenotyp. (1)

Klasyfikacja stanów choroby jest kolejnym aspektem, który został sprecyzowany podczas konsensusu ACVIM w 2020 roku. Zaproponowano podział kotów na grupy w zależności od zaawansowania objawów klinicznych. Algorytm podobny jest do tego stosowanego w przypadku choroby zwyrodnieniowej zastawki dwudzielnej (MVD) (2). Jego celem jest zapewnienie lekarzom schematu ułatwiającego proces leczenia oraz ocenę rokowania.

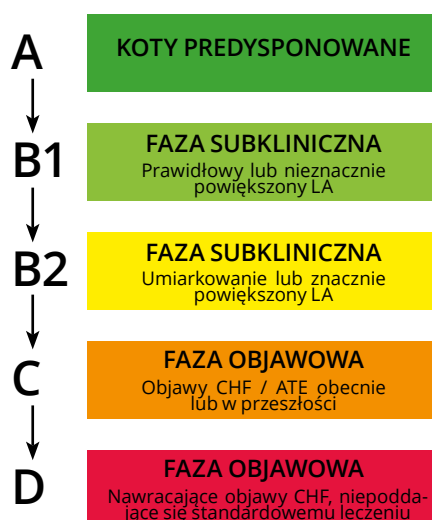
Stadium A opisuje koty, które są predysponowane do wystąpienia kardiomiopatii (Maine Coon, Ragdoll, Brytyjskie krótkowłose) ale nie mają żadnych objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego. Stadium B to koty z kardiomiopatią, aczkolwiek nie wykazujące objawów klinicznych. Stadium B dalej podzielone zostało na stadium B1 obejmujące koty, u których istnieje niskie ryzyko wystąpienie zastoinowej niewydolności serca (ang. *congestive heart failure* – CHF) albo choroby zatorowo-zakrzepowej (ang. *arterial thromboembolism* – ATE) oraz koty w stadium B2, u których ryzyko CHF oraz ATE jest wysokie. Ryzyko jest tym większe im większy jest lewy przedsionek. Czynniki, które zwiększają ryzyko rozwoju CHF lub ATE są: rytm cwałowy, arytmia, spadek funkcji skurczowej lewego

przedsionka, znaczny przerost lewej komory, spadek funkcji skurczowej lewej komory, obecność spontanicznego echokontastru lub obecność zakrzepu wewnątrz jam serca, regionalne ścięczenie ścian z hipokinezą tego obszaru oraz zaburzenia funkcji skurczowej. Stadium C obejmuje koty z objawami CHF i ATE. Pacjenci z nawracającymi objawami CHF pomimo wdrożonego leczenia klasyfikowani są do stadium D. (1)

U kota z HCM może wystąpić nagła śmierć z przyczyn kardiogennych (ang. *sudden cardiac death*, SCD), a czynnikami ryzyka jej wystąpienia są: omdlenia, komorowe zaburzenia rytmu, poszerzenie lewego przedsionka oraz regionalna hipokineza lewej komory. (2,3)

Schemat 2. Stadia kardiomiopatii kocich(1).

LA – left atrium – lewy przedsionek
CHF – congestive heart failure – zastoinowa niewydolność serca
ATE – arterial thromboembolism – choroba zatorowo-zakrzepowa



Koty u których doszło do rozwoju objawów zastoinowej niewydolności serca związanej ze stresem, fizjoterapią dożylną,

niezaczuleniem ogólnym czy terapią kortykosteroidami mają zwykle dłuższe okresy przeżycia niż koty u których objawy CHF wystąpiły bez tych czynników (1).

W rozpoznaniu kardiomiopatii badaniem z wyboru będzie badanie echokardiograficzne, jednak rozpoznanie różnych fenotypów schorzenia może stanowić wyzwanie. (1,4)

Leczenie zakrzepicy tętniczej oraz zastoinowej niewydolności serca nie różni się znacznie w różnych rodzajach kardiomiopatii. Jednak zdiagnozowanie konkretnego fenotypu kardiomiopatii jest pomocne w określeniu dalszego przebiegu choroby, rokowania a także ustalenia planu diagnostycznego, w tym wykonania dodatkowych badań jak, np. pomiar ciśnienia lub oznaczenia stężenia tyroksyny w surowicy. (1)

U kotów ras predysponowanych, takich jak Ragdoll i Maine Coon, przeznaczonych do rozrodu (level of evidence LOE-wysoki) zaleca się badania w kierunku mutacji MyBPC3-A31P a także MyBPC3 R820W. Ma to na celu ograniczenie występowania tych mutacji, a tym samym występowania kardiomiopatii przerostowej u tych ras. (1,4)

Badanie to u innych kotów niż powyższe rasy jest bezcelowe, ponieważ mutacje te są specyficzne dla tych konkretnych ras. (1,4)

Diagnostyka kardiomiopatii:

Wywiad u pacjentów z kardiomiopatią może nie budzić żadnych zastrzeżeń, zwłaszcza u tych z HCM. Najczęściej występującym objawem są problemy z oddychaniem, a także objawy niespecyficzne: chowanie się oraz brak apetytu. Problemy z oddychaniem zazwyczaj wynikają z zastoinowej niewydolności serca. Często możemy zaobserwować także niedowłady lub porażenia będące skutkiem zakrzepicy tętniczej (ATE). Do rzadko występujących objawów należą omdlenia, a niekiedy nagły zgon. (1)

Badanie kliniczne w tym badanie osłuchowe zawsze stanowi pierwsze podstawowe badanie przesiewowe u pacjentów z podejrzeniem choroby serca. W przypadku kotów z kardiomiopatią nie zawsze pozwala ono na rozróżnienie kotów zdrowych od chorych.

Szmerzy skurczowe słyszalne w okolicy mostkowej spotkamy u 30-45% zdrowych pacjentów i aż u 80% pacjentów z podkliniczną kardiomiopatią przerostową (HCM). Rytm cwałowy, jest bardzo rzadko słyszalny u zdrowych kotów, natomiast jego obecność stwierdza się u 2,6-19% kotów z podkliniczną postacią kardiomiopatii przerostowej. Czasami jednak ze względu na szybką akcję serca może być trudność w odróżnieniu rytmu cwałowego od innych arytmii. Występujące arytmie także mogą mieć związek z kardiomiopatią. (1)

Należy podkreślić, że u wielu kotów z kardiomiopatią przerostową (HCM) nie są możliwe do stwierdzenia nieprawidłowości

w badaniu osłuchowym. Jednakże w przypadku stwierdzenia szmerów u jakiegokolwiek kota (LOE-średnie) należy wykonać dalsze badania diagnostyczne. (1)

Głośny szmer skurczowy (stopień 3-4/6) jest charakterystyczny dla kotów z kardiomiopatią przerostową, natomiast bardzo głośne szmery, które powodują obecność tzw: „kocięgo mruku”, a więc wyczuwalnych palpacyjnie drżeń klatki piersiowej (stopień 5-6/6 szmeru) będzie prawdopodobnie związany z wrodzoną wadą serca, a nie kardiomiopatią. Istnieje też możliwość, że u kotów z bardziej zaawansowaną chorobą, nie będzie występował słyszalny szmer. (1)

Dla pacjentów z lewostronną niewydolnością serca charakterystycznymi objawami w badaniu klinicznym są zwiększona częstotliwość oddechów oraz utrudnione oddychanie. Porównując koty z podkliniczną HCM, z pacjentami z lewostronną niewydolnością serca, u tych drugich częściej występuje rytm cwałowy lub słyszalna arytmia, natomiast szmery będą występowały rzadziej. (1)

Obrzękowi płuc będą towarzyszyły trzeszczenia w płucach, zaś fizjologiczne szmery oddechowe oraz tony serca będą stłumione w przypadku obecności płynu w jamie płucnej. (1)

W obrazie rentgenowskim widoczna kardiomegalia oraz wyrzuczenie uszka lewego przedsionka w projekcji brzuszno-grzbietowej/grzbietowo-brzusznej mogą wskazywać na występowanie kardiomiopatii. Jednak badanie radiologiczne nie jest najlepszym narzędziem w wykrywaniu łagodnych zmian związanych z kardiomiopatią. Możliwe jest wystąpienie lewostronnej niewydolności serca, przy jednoczesnym braku widocznych zmian w obrazie radiologicznym. Niemożliwe jest także określenie fenotypu kardiomiopatii na podstawie kształtu serca. Dotychczasowy pogląd o klasycznym „wałentynkowym” kształcie serca w przebiegu kardiomiopatii przerostowej, okazał się nieprawdziwy. (1)

Radiografię uważa się za złoty standard w potwierdzaniu kardiogennej obrzęku płuc. Jeśli nie istnieje możliwość przeprowadzenia bezpiecznego badania radiologicznego, należy je odłożyć (LOE-niskie). U kotów obraz ten będzie bardzo zróżnicowany. (1)

W diagnostyce różnicowej kardiologicznych i niekardiologicznych przyczyn niewydolności oddechowej stosuje się ilościowe oznaczanie w osoczu lub płynie opłucnowym swoistego dla kotów NT-proBNP. Badanie to zapewnia szybkie wyniki o rozsądnej dokładności. Jednak powinno być brane pod uwagę w pierwszej kolejności tylko, gdy działamy pod presją czasu.

W przypadku podklinicznej kardiomiopatii przerostowej czas nie ma aż takiego znaczenia, dlatego oznaczanie NT-proBNP wykonamy wtedy, gdy nie jest dostępne badanie ultrasonograficzne. (1,5)

Badanie stężenia krążącej sercowej troponiny I (cTnI) jest zasadne tylko w przypadku, gdy jest szansa na szybkie uzyskanie wyników. Istnieje możliwość wykorzystania wysokoczułych testów mierzących poziom ludzkiej sercowej troponiny I, aby odróżnić pacjentów z podkliniczną kardiomiopatią przerostową od tych zdrowych. Zwiększony poziom troponiny ma przełożenie na podwyższone ryzyko zgonu spowodowanego przez choroby sercowo-naczyniowe. (1)

Badanie EKG ma niewielką czułość w wykrywaniu przerostu lewej komory lub powiększenia lewego przedsionka. W związku z tym nie jest ono polecane jako badanie przesiewowe w kardiomiopatii u kotów. EKG ma znaczenie w wykrywaniu arytmii, które mogą być powiązane z kardiomiopatiami i prowadzą do osłabienia oraz omdleń. Rytm serca może być także monitorowany w warunkach domowych, poprzez zastosowanie płytki z elektrodami. Wyniki takich pomiarów mogą być analizowane w aplikacji w telefonie. (1)

Nadciśnienie systemowe obserwuje się w 85% przypadków ogólnego lub segmentowego przerostu ścian lewej komory, najczęściej jest on łagodny lub umiarkowany. Pomiar ciśnienia należy wykonywać u wszystkich kotów z pogrubioną ścianą lewej komory.

Wśród pacjentów geriatrycznych bardzo powszechna jest nadczynność tarczycy, której towarzyszą nieprawidłowości osłuchowe (szmery, dodatkowe tony, arytmia), przebudowa serca (przerost lewej komory lub powiększenie światła obu komór), ale także lewostronna niewydolność serca oraz zakrzepica tętnicza. Ciężki przerost lewej komory może być wynikiem zaostrenia kardiomiopatii przerostowej w przebiegu nadczynności tarczycy. Standardem powinno być oznaczanie stężenia tyroksyny w surowicy krwi u kotów w wieku 6 lat lub starszych, u których występują jednocześnie: nieprawidłowe wyniki osłuchowe serca, czy przerost lewej komory w badaniu echokardiograficznym. (1)

Jako złoty standard w diagnostyce kardiomiopatii u kotów uznaje się badanie echokardiograficzne. Aby było ono jak najbardziej miarodajne i wiarygodne, powinno być wykonywane przez wyszkolonych specjalistów, bez zastosowania sedacji, bez nadmiernego poskramiania zwierzęcia oraz w spokojnych warunkach. Na wynik badania nie ma znaczenie, czy pacjent znajduje się w pozycji bocznej, czy stojącej. (1,4)

Pomiary grubości ścian lewej komory wykonuje się na podstawie dwuwymiarowych obrazów echokardiograficznych w trybie M-mode. Ze względu na regional-

Schemat 3. Wskazania do badania kardiologicznego (1)

Historia	• Omdlenia • Napady drgawkowe (przy braku innych nieprawidłowości neurologicznych) • Rozpoznanie kardiomiopatii u bliskich krewnych • Słabość • Nietolerancja wysiłku fizycznego/oddychanie przez otwarte usta przy wysiłku • Nietolerancja płynów podawanych pozajelitowo • Kot rodowodowy przeznaczony do hodowli • Maine Coon lub Ragdoll z mutacją MyBPC3 • Wszelkie endokrynopatie • Pozytywny wynik testu na obecność nicieni serca • Gorączka nieznanego pochodzenia
Badanie kliniczne	• Szmery • Odgłos galopu lub kliknięcie skurczowe • Stłumione odgłosy serca lub płuc • Arytmia • Tachypnea • Trzaski płucne • Wyciągnięcie żył szyjnych lub pulsowanie • Wodobrzusze • Hipo- lub hiperkinetyczne ciśnienie tętnicze udowe • Ostre niedowłady/paraliż • Brak tętna tętnicy udowej
Koty w wieku 9 lat lub starsze poddawane zabiegom, które mogłyby spowodować wystąpienie CHF	• Znieczulenie ogólne • Leczenie płynami • Glikokortykosteroidy o przedłużonym uwalnianiu

ną heterogenność przerostu lewej komory u wielu kotów z kardiomiopatią przerostowego, pomiary w trybie M-mode mogą pominąć segmentowe pogrubienia ściany. Dlatego też należy również stosować technikę 2D do pomiaru grubości ścian lewej komory. (1,4)

U kotów rasowych jako badanie przesiewowe należy wykonać podstawowe badanie echokardiograficzne obejmujące pomiar:

- wielkości lewego przedsionka,
- grubości ściany lewej komory,
- średnicy światła lewej komory,
- frakcji skracania lewego przedsionka,
- frakcji skracania lewej komory.

Dodatkowo podczas badania należy wykonać jakościową ocenę geometrii komory serca i ew. występowania SAM (skurczowy ruch przedniego płata zastawki mitralnej w kierunku przegrody). Należy pamiętać, że nie ustalono jednej wartości stanowiącej granicę pomiędzy prawidłową grubością ściany lewej komory, a ścianą przerostową. U większości kotów za prawidłowe wartości końcoworozkurczowej grubości ściany lewej komory uznaje się te poniżej 5 mm, a wartości powyżej 6 mm za świadczące o przerostie. Rekomenduje się jednak, aby wartości tych pomiarów, a także wyniki pomiędzy 5-6 mm rozważać w kontekście masy ciała kota. danvch uzvskanvch z wvwiadu. iako-

ściowej oceny morfologii i funkcji LA i LV, obecności DLVOTO oraz pomiarów prędkości w obrazowaniu dopplerowskim.

Szersze badanie echokardiograficzne należy wykonać u kotów, u których na podstawie wywiadu i badania klinicznego lekarz podejrzewa występowanie kardiomiopatii. Takie badanie warto wykonać także u pacjentów starszych, przed zabiegami w znieczuleniu ogólnym, a także przed wprowadzeniem płynoterapii czy leczenia kortykosteroidami o przedłużonym uwalnianiu. Pomiary, jakie należy uwzględnić w takim badaniu przedstawiono w tabeli 1. U pacjenta w złym stanie klinicznym z podejrzeniem niewydolności serca można wówczas wykonać skróconą formę badania. Należy wówczas ocenić wielkość lewego przedsionka, funkcję skurczową lewej komory, obecność wysięku w opłucnej i osierdziu oraz występowanie artefaktów linii B. Po ustabilizowaniu pacjenta należy wykonać pełne badanie echokardiograficzne, stosując protokół rekomendowany dla kotów z podejrzeniem kardiomiopatii (schemat 3.)

Diagnostyka podklinicznej kardiomiopatii:

Rozpoznanie podklinicznej kardiomiopatii u kotów może stanowić wyzwanie dla lekarza weterynarii. Diagnostykę

w kierunku choroby serca należy rozważyć na podstawie przeprowadzonego wywiadu i objawów klinicznych sugerujących kardiomiopatię (rytm galopujący serca, szmery sercowe, arytmia). Warto wykonać takie badanie u pacjentów, z podejrzeniem zastoinowej niewydolności serca przed znieczuleniem czy wdrożeniem płynoterapii dożylną. Najdokładniejszym badaniem służącym do diagnostyki kardiomiopatii u kotów jest badanie echokardiograficzne. Kluczowe dla wykrywalności choroby są umiejętności operatora. Przy odpowiednim przeszkoleniu nawet skrócone badanie wykonane przez lekarza pierwszego kontaktu może stanowić ważny element w poprawie dokładności rozpoznawania kardiomiopatii. Taką wstępną diagnozę należy następnie potwierdzić w pełnym badaniu echokardiograficznym, wykonanym przez specjalistę.

Gdy nie ma możliwości wykonania badania echokardiograficznego, można rozważyć ocenę stężenia NT-proBNP we krwi. Badanie to może być stosowane jako wstępne badanie przesiewowe u kotów z podejrzeniem kardiomiopatii, nie służy jednak do różnicowania stopnia zaawansowania choroby. Należy także pamiętać, że prawidłowe wyniki nie gwarantują, że kot jest wolny od kardiomiopatii, zwłaszcza przy łagodnej formie choroby. Wskazują jednak, że prawdopodobieństwo wystąpienia objawów klinicznych kardiomiopatii w krótkim czasie jest niska. Po uzyskaniu dodatniego wyniku stężenia NT-proBNP zawsze wskazane jest wykonanie badania echokardiograficznego.

U starszych kotów, u których stwierdzono szmery sercowe, galop lub arytmie zaleca się dodatkowo oznaczenie stężenia T4 w surowicy oraz wykonanie pomiaru ciśnienia krwi.

Diagnostyka u kotów z podejrzeniem zastoinowej niewydolności serca:

Objawy zastoinowej niewydolności serca u kotów to przyspieszony, ciężki oddech, hipotermia oraz osłuchowo rytm galopujący i trzeszczenia słyszalne nad płucami. Za złoty standard w diagnostyce obrzęku płuc tła kardiogennego uznawane jest badanie RTG klatki piersiowej. Przy obrzęku na zdjęciach obserwuje się nacieczenia w płucach oraz kardiomegalię. Jeśli ze względu na obecną duszność wykonanie badania niesie zbyt duże ryzyko dla życia pacjenta, należy rozważyć wykonanie badania USG klatki piersiowej lub oznaczenia stężenia NT-proBNP. W badaniu USG zastoinową niewydolność serca sugerować będzie: obecność wysięku oraz artefaktów linii B w połączeniu z powiększeniem lewego przedsionka serca. Oznaczenie stężenia NT-proBNP pozwala różnicować przyczynę niewydolności oddechowej – przy ujemnym wyniku bardziej prawdopodobna jest choroba układu oddechowego niż choroba serca. Po ustabilizowaniu stanu kota z podejrzeniem zastoinowej niewydolności serca należy wykonać badanie echokardiograficzne według wcześniej opisanych wytycznych. (tabela 1)

Schemat 4. Wskazania do badania kardiologicznego (1)

Badanie echokardiograficzne wykonywane u kotów z podejrzeniem kardiomiopatii		
standardowe pomiary	pomiary ilościowe	ocena jakościowa
	M-mode: • IVSd, • LVFWd • LVIDd, • LVIDs, • LV FS% • LA FS% 2D: • IVSd, • LVFWd • LVIDd, • LVIDs • LA/Ao • średnica LA w projekcji przymostkowej w osi długiej	występowanie: • przerostu mięśni brodawkowatych • zaniku światła lewej komory w skurczu • obecności SAM • dynamicznego RVOTO • nieprawidłowej geometrii komór serca • obecność samoistnego kontrastowania lub skrzepliny • odcinkowych nieprawidłowości w ruchomości ścian
dodatkowe	dodatkowo: doppler spektralny: • prędkości napływu przez zastawkę mitralną • czas rozkurczu izowolumetrycznego • prędkość przepływu w LVOT • prędkość przepływu w RVOT • prędkość przepływu przez PVF • prędkość przepływu w LAA obrazowanie metodą Dopplera tkankowego	

Leczenie:

Według najnowszych zaleceń ACVIM po stwierdzeniu kardiomiopatii w stadium B1, nie należy wprowadzać leczenia farmakologicznego. Ważne jest jednak, aby monitorować stan takiego pacjenta, zwłaszcza pod kątem powiększania się LA, wykonując coroczne, kontrolne badanie echokardiograficzne.

W stadium B2 dochodzi do umiarkowanego do znacznego powiększenia LA, w związku z czym rośnie ryzyko wystąpienia choroby zatorowo-zakrzepowej (ATE). Ryzyko to jest większe u pacjentów, u których dodatkowo w badaniu echokardiograficznym stwierdzono spadek funkcji skurczowej lewego przedsionka oraz samostne kontrastowanie (SEC). Uwzględniając te czynniki u pacjentów z kardiomiopatią w stadium B2 warto wprowadzić leczenie przeciwwzakrzepowe np. kłopidogrel w dawce 18,75 mg/kg, podawany doustnie co 24 h. U pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia ATE można dodatkowo zalecić podawanie dwóch leków przeciwwzakrzepowych (np. kłopidogrel i aspiryna czy kłopidogrel i inhibitor czynnika Xa). Poza terapią przeciwwzakrzepową w stadium B2 nie są rekomendowane inne leki. Według dostępnych badań podawanie ACE czy spironolaktonu u kotów z podkliniczną chorobą serca nie ma istotnego wpływu na czynność skurczową lewego przedsionka czy czas skuteczności leczenia. Ważne jest aby monitorować stan pacjenta wykonując kontrolne badania echokardiograficzne. Ustalając częstotliwość kontroli warto uwzględnić stres zwierzęcia związany z badaniem i możliwości jego zminimalizowania (np. przez podanie gabapentyny).

U pacjenta z objawami ostrej niewydolności serca (przyspieszony oddech, duszność, hipotermia, galop serca) należy jak najszybciej wprowadzić leczenie przeciwdziałające obrzękowi płuc. Według zaleceń ACVIM, przy podejrzeniu CHF, taką terapię można rozpocząć już na podstawie objawów klinicznych, nawet jeśli lekarz nie ma możliwości wykonania badań dodatkowych (RTG klatki piersiowej, echo serca). Idealnym rozwiązaniem byłoby wcześniejsze pobranie krwi i ocena funkcji nerek, o ile nie stanowi to zagrożenia dla zdrowia pacjenta – jednak przy ostrej niewydolności serca podanie leków moczopędnych jest rekomendowane, nawet przy współistniejącej azotemii. Lekiem stosowanym z wyboru jest furosemid stosowany doustnie w dawce 1-2 mg/kg. Jeśli przyczyną duszności jest wodopiersie należy wykonać torakocentezę. Dodatkowo u wszystkich kotów z dusznością należy rozpocząć tlenoterapię oraz rozważyć zastosowanie sedacji farmakologicznej (np. podanie butorfanolu). Podczas leczenia ważne jest także minimalizowanie stresu pacjenta związanego z hospitalizacją (delikatne, spokojne manipulacje, ciche pomieszczenie, zapewnienie kryjówki w klatce). Należy pamiętać, że przy podejrzeniu

obrzęku płuc czy wodopiersia na tle kardio-logicznym płynoterapia jest przeciwwskazana. Podczas hospitalizacji należy stale monitorować stan pacjenta, zwłaszcza temperaturę wewnętrzną, tętno, liczbę oddechów, ciśnienie krwi, masę ciała oraz ilość oddawanego moczu.

U pacjentów z podejrzeniem niewydolności serca z niskim rzutem (niedociśnienie, hipotermia, bradykardia), można dodatkowo rozważyć podanie pimobendanu jeśli nie występuje DLVOTO (dynamiczne zwężenie drogi odpływu lewej komory). Przy braku poprawy stanu klinicznego pacjenta po wprowadzeniu pimobendanu, można rozważyć także podanie dobutaminy w formie ciągłego wlewu dożylnego. Stosowanie transdermalne nitrogliceryny nie jest zalecane, gdyż brakuje jednoznacznych dowodów na jej skuteczność.

Ze względu na stres kotów związany z hospitalizacją, pacjentów należy wydać do domu jak tylko uda się ustabilizować ich stan. W zaleceniach dla właścicieli należy podkreślić konieczność liczenia oddechów kota w spoczynku lub podczas snu (oddechy nie powinny przekraczać 30/min.). Kontrola lekarska powinna odbyć się w ciągu 3-7 dni od zakończenia hospitalizacji i obejmować ocenę wydolności serca oraz nerek (oznaczenie stężenia mocznika, kreatyniny oraz elektrolitów we krwi).

Przy przewlekłej niewydolności serca również należy wprowadzić leki moczopędne jako przeciwdziałanie obrzękowi płuc. Zaleca się doustne podawanie furosemidu co 8-12 h w dawce 1-2 mg/kg. Dawkę skuteczną ustala się na podstawie objawów klinicznych. Po raz kolejny pomocne będzie przy tym liczenie oddechów kota w spoczynku czy podczas snu przez właścicieli. Po 3-7 dniach od wprowadzenia furosemidu należy ocenić funkcję nerek przez sprawdzenie stężenia mocznika, kreatyniny oraz elektrolitów we krwi. U pacjentów u których nie występuje istotne klinicznie zwężenie w drodze odpływu z lewej komory można wprowadzić pimobendan, w dawce 0,625-1,25 mg/kg p.o. co 12 h. Skuteczność leków z grupy ACE przy przewlekłej niewydolności serca nie jest potwierdzona, mimo to niektórzy lekarze je stosują. Należy pamiętać także, że u każdego kota z CHF i umiarkowanym do poważnego powiększeniem lewego przedsionka należy wprowadzić wspomniane wcześniej leczenie przeciwwzakrzepowe. Dodatkowo u kotów, u których występuje fenotyp DCM, w wywiadzie należy uwzględnić pytania dotyczące diety i w razie konieczności wprowadzić suplementację tauryny. Badania kontrolne u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca należy wykonywać co 2-4 miesiące.

W ostatnim stadium kardiomiopatii, opornym na leczenie, zamiast stosowania wysokich dawek furosemidu (>6 mg/kg) można rozważyć wprowadzenie torasemidu, zaczynając od dawki 0,1-0,2 mg/kg do-

ustnie co 24 h, ustalając dawkę docelową na podstawie objawów klinicznych. Dodatkowo można podawać także spironolakton (1-2 mg/kg p.o. co 24 h). U kotów z dysfunkcją skurczową lewego przedsionka wskazane jest stosowanie pimobendanu. Warto wprowadzić także suplementację tauryny w dawce 250 mg co 12 h oraz unikać dużej zawartości soli w diecie. Ważne jest, aby kontrolować masę ciała kota oraz notować ocenę jego kondycji w skali BCS przy kolejnych wizytach, gdyż na skutek choroby serca może rozwijać się kacheksja. Z tego względu należy także dbać o odpowiednią podaż kalorii (powinno to być nawet ważniejsze niż unikanie nadmiaru sodu). Przy wizytach kontrolnych warto także kontrolować stężenie potasu w surowicy i w razie odnotowania hipokaliemii wprowadzić suplementację.

Podsumowanie:

Diagnozowanie i leczenie chorób serca u kotów stanowi duże wyzwanie dla lekarzy weterynarii. Często objawy kliniczne choroby są u tego gatunku słabo widoczne, a badania profilaktyczne są wykonywane głównie przez właścicieli kotów rasowych. Dlatego tak bardzo pomocna jest znajomość wytycznych dotyczących diagnostyki jak i monitorowania leczenia kocich kardiomiopatii.

Piśmiennictwo:

1. Fuentes V. L., Abbott J., Chetboul V., Côté E., Fox P.R., Häggström J., Kittleson M.D., Schober K., Stern J.A.- ACVIM consensus statement guidelines for classification, diagnosis and management of cardiomyopathies in cats
2. Noszczyk-Nowak A., Bubak J., Michałek M., Frydrychowski P., Cepiel-Kośmiejka A., Janus I., "Podsumowanie nowych wytycznych ACVIM"
3. Payne J. R., Borgeat K., Connolly D.J. et al.: *Prognosis indications in cats with hypertrophic cardiomyopathy*. "J Vet Intern Med", 2013, 27, 1427-1436
4. Jens Häggström, Virginia Luis Fuentes, Gerhard Wess, *Screening for hypertrophic cardiomyopathy in cats*, Journal of Veterinary Cardiology Volume 17, Supplement 1, December 2015, Pages S134-S149
5. G.E. Singletary, J.E. Rush, P.R. Fox, R.L. Stepien, *Effect of NT-pro-BNP Assay on Accuracy and Confidence of General Practitioners in Diagnosing Heart Failure or Respiratory Disease in Cats with Respiratory Signs*, Journal of the Veterinary Internal Medicine Volume 26, Issue 3, May-June 2012, Pages 542-546

Nadciśnienie tętnicze i białkomocz indukowane inhibitorami kinazy tyrozynowej

lek. wet. **Karolina Kapturska**, Przychodnia Weterynaryjna „NEOVET” s.c. Hildebrand, Jelonek, Michałek-Salt Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Katedra Farmakologii i Toksykologii, Szkoła Doktorska, II rok karolina.kapturska@upwr.edu.pl



Wstęp

Kardioonkologia jest nową dziedziną nauk klinicznych zajmującą się monitorowaniem, diagnostyką i leczeniem chorób układu krążenia u pacjentów onkologicznych, nierzadko wynikających z działań niepożądanych leków cytostatycznych czy radioterapii. Wiele spośród leków przeciwnowotworowych cechuje kardiotoxyczność, m. in. antracykliny, związki alkilujące czy inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI). TKI stosuje się w onkologii człowieka m.in. w leczeniu raka nerek, piersi, płuc i nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST – gastrointestinal stromal tumor), a także w niektórych rodzajach białaczek (1-4). W medycynie weterynaryjnej szeroko rozpowszechnione są tokeranib i masytynib, posiadające rejestrację m.in. dla leczenia nieoperacyjnych lub nawracających guzów komórek tucznych (mastocytoma, MCT) w stadium II i III wg klasyfikacji Patnaik'a (5). W praktyce klinicznej podejmowano próby pozaułotkowego wykorzystania tych substancji również w przypadku innych rodzajów nowotworów (m. in. guza podstawy serca czy naczyń mięśniaków) (6, 7), a nawet atopowego zapalenia skóry u psów (8). Tokeranib (Palladia) posiada zdolność do inhibicji VEGFR2, PDGFR- β i receptora Kit (9). Co ciekawe, jest on analogiem sunitinibu stosowanego w onkologii człowieka, o udowodnionym działaniu hipertensyjnym i mającym związek z rozwojem zespołu nerczycowego oraz stwardnieniem kłębuszków nerkowych (9, 10). U psów istnieją doniesienia o azotemii, nefropatii białkogubnej czy nadciśnieniu wywołanych stosowaniem tego leku (11-13). Masytynib wykazuje zdolność do inhibicji receptora CD117 (c-kit), których mutacje lub nadekspresja stanowią podstawowy mechanizm onkogenezy w mastocytomie (14, 15). Ponadto, jest również blokerem platelet-derived growth factor receptors (PDGFRs) α i β , dzięki i zmutowanej formy fibroblastic growth factor receptor (FGFR3) oraz wewnątrzkomórkowej kinazy Lyn (16-18). Spośród działań niepożądanych leku u psów notowano przypadki proteinurii, zespołu nerczycowego i niewydolności nerek (5, 18, 19).

Kardiotoksyczność TKI u ludzi

Pacjenci onkologiczni przyjmujący TKI wykazują prawie 4-krotnie wyższe ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego, 2,5-krot-

nie wyższe ryzyko wystąpienia dysfunkcji skurczowej lewej komory (definiowanej jako spadek frakcji wyrzutowej, EF%) i 2-krotnie wyższe ryzyko epizodów niedokrwienych mięśnia sercowego w stosunku do pacjentów poddanych standardowej chemioterapii (20, 21). Ponadto terapię TKI powiązano ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy, działaniem proarytmogennym (migotanie przedsionków, wydłużenie QTc) czy rozwojem przedwłośniczkowego nadciśnienia płucnego (1, 4, 22, 23). U osób doświadczających kardiotoxyczności nie bez znaczenia było współwystępowanie czynników ryzyka do których należą: choroba wieńcowa, nadciśnienie, cukrzyca czy zakrzepica żył głębokich (1, 4, 23-25).

Wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego jest jednym z najczęściej pojawiających się efektów ubocznych i w zależności od rodzaju przyjmowanej substancji czynnej, występuje u od 4% (dla imatinibu) do 68% (dla lenvatinibu) pacjentów (4, 26). W przypadku anti-VEGF TKI odnotowano średni wzrost o 8,5 mmHg i 6,7 mmHg, odpowiednio dla tętniczego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego (27). Śmiertelność pacjentów poddanych terapii TKI na tle powikłań sercowo-naczyniowych jest niska i nie przekracza 0,3% (28, 29).

Patomechanizm obserwowanych efektów ubocznych TKI

Mechanizm leżący u podłoża powyższych zaburzeń jest niejasny. Poza inhibicją receptora c-KIT, w badaniach in vitro wykazano hamujący wpływ masytynibu również w stosunku do kilku innych cząsteczek docelowych (PDGFR α i β , kinaza Lyn i FGFR3) (16). Komórki kanalików nerkowych wykazują ekspresję c-kit, natomiast PDGFRs zostały zidentyfikowane w komórkach kłębuszków nerkowych naczelnych (30, 31). Niewykluczone, iż podobną ekspresję wykazują komórki kłębuszków nerkowych u psów – hamowanie receptora mogłoby teoretycznie doprowadzić do redukcji integralności podocytów i w efekcie proteinurii, co właściwie odpowiada zmianom zaobserwowanym za pomocą mikroskopu elektronowego (5, 32-34). Może więc dochodzić do bezpośredniej inhibicji c-kit w obrębie kanalików nerkowych jak również receptorów PDGF zlokalizowanych w kłębuszku (5, 33, 34).

Kolejna teoria wyjaśniająca wyżej opisany efekt to zdolność do indukcji nadciśnienia tętniczego poprzez interakcje z innymi cząsteczkami docelowymi, podobnie jak dzieje się to u ludzi (11, 32, 35, 36), jednakże w dwóch przypadkach opisujących proteinurię zależną od masytynibu nie stwierdzono współwystępowania nadciśnienia tętniczego u psów (5, 32, 33).

Zjawisko to można tłumaczyć wyższą selektywnością działania masytynibu – brak oddziaływania na VEGFR, którego szlak sygnałowy podejrzewano za główny mechanizm indukcji nadciśnienia przez TKI (16, 32).

Zaobserwowano, że u pacjentów z nadciśnieniem indukowanym TKI dochodzi do wzrostu stężenia endoteliny-1 w osoczu, jak również aktywacji osi renina-angiotensyna-aldosteron – RAA (4, 37, 26). Podwyższone stężenie endoteliny-1 wywołuje skurcz naczyń krwionośnych, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, remodeling naczyń w organach docelowych (TOD – target organ damage) i w efekcie wzrost ciśnienia tętniczego krwi (37). Układ RAA, funkcjonujący na podstawie mechanizmu sprzężenia zwrotnego jest głównym regulatorem napięcia naczyniowego poprzez angiotensynę oraz gospodarki wodno-elektrolitowej przez uwalnianie aldosteronu (38). Angiotensyna II odpowiedzialna jest za krótkoterminową, natychmiastową regulację ciśnienia, natomiast mechanizm sodowo-objętościowy zapewnia kontrolę długoterminową (39). Ponadto, w przypadku anti-VEGF TKI opisano 3 potencjalne mechanizmy prowadzące do rozwoju nadciśnienia: zaburzenie równowagi między wazodylatorami a wazokonstryktorami, wzrost oporu w naczyniach obwodowych oraz uszkodzenie naczyń krwionośnych zaopatrujących nerki, co w efekcie prowadzi do spadku GFR (glomerular filtration rate) i uruchomienia osi RAA (27).

Zespół nerczycowy indukowany TKI (TKI dependent nephrotic syndrome)

Rozpoznawany niezwykle rzadko u psów, zespół nerczycowy (NS) definiowany jest jako współwystępowanie hipalbuminemii, proteinurii, przesiąkania płynów z przestrzeni wewnątrznaczyniowej (w 75% przypadków – wodobrzusze) oraz hipercho-

lesterolemii (40). Choć znane są nieliczne przypadki NS wywołanego podawaniem masytynibu u psów, dopiero w 2021 r. opisano po raz pierwszy podobne zmiany u 8-letniego labradora przyjmującego tokeranib (5, 9). Klinicznie u psów występowały apatia, brak apetytu, objawy żołądkowo-jelitowe (biegunka, wymioty), poliuria, polidypsja oraz zwiększenie obrysu brzucha. Badania krwi wykazują istotny wzrost parametrów nerkowych (mocznik, kreatynina, fosfor), hipercholesterolemię oraz hipoproteinemię (5). Niekiedy wzrost stosunku białka do kreatyniny (UPC) w badaniu moczu może być imponujący, do wartości przekraczających nawet 180-krotnie wartości referencyjne (5). NS może ulec regresji po zaprzestaniu stosowania TKI oraz wprowadzeniu terapii objawowej, jednak w takich przypadkach ryzyko progresji choroby nowotworowej jest duże, włącznie z koniecznością eutanazji zwierzęcia z jej powodu (9).

Białkomocz indukowany TKI (TKI dependent proteinuria)

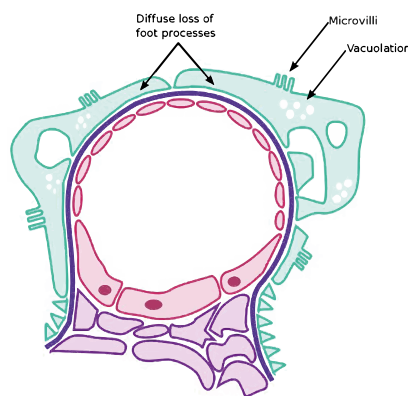
Białkomocz indukowany TKI, w tym przypadku masytynibem i tokeranibem został opisany zarówno u psów jak i kotów (13, 17, 32). W badaniu retrospektywnym z 2018 r. 24% psów poddanych terapii tokeranibem wykazywało białkomocz w kontrolnych badaniach moczu z UPC w zakresie od 0,6 do 4,9 i średnią 0,75. Niestety, nie opisano równocześnie zmian w ciśnieniu tętniczym u grupy badanej (13). Masytynib wiązał się z nieco niższym odsetkiem psów, u których występował białkomocz (również oceniany na podstawie wzrostu wartości UPC ponad zakres referencyjny) – 18% (32). Należy podkreślić, iż w przytoczonym badaniu jedynie u jednego psa odnotowano również spadek stężenia albumin we krwi krążącej, a żaden z nich nie wykazywał występowania obrzęków, wodobrzusza czy azotemii. Co ciekawe, u pacjentów którzy wykazywali zwiększony stosunek UPC przed wprowadzeniem leku nie doszło do zaostrzenia białkomoczu, choć może się tak oczywiście zdarzyć (32).

Zmiany histopatologiczne

Istnieją nieliczne doniesienia na temat rodzaju zmian histopatologicznych w nerkach psów poddanych terapii masytynibem. „Minimal change nephropathy” opisano u sznauera olbrzymiego oraz labradora retrievera (33, 34). W ocenie histopatologicznej stwierdzono obrzęk podocytów, pogrubienie i rozdzielanie błony podstawnej w torebce Bowman’a oraz łagodny obrzęk komórek nabłonka kanalikula bliższego. Badania za pomocą mikroskopu elektronowego uwypukliły charakterystyczne złuszczenie podocytów, obrzęk komórek i zniekształcenie mikrokomórek. Ponadto w przypadku Labradora występowały cechy charakterystyczne dla zapalenia śródmiąższowego nerek wraz z występowaniem mikrozakrzepów (5, 33, 34).

TKI u kotów

Choć masytynib nie posiada rejestracji dla kotów istnieją doniesienia o jego zastosowaniu u tego gatunku np. w leczeniu chłoniaków z dużych ziarnistych limfocytów, LCL (large granular lymphoma) (41). Ponadto, z uwagi na wysoką selektywność masytynibu w hamowaniu ścieżki sygnałowej PDGFR może on być użyteczny w przyszłości w leczeniu mięsaków poszczepiennych z uwagi na dysregulację tego szlaku w komórkach guza. Wyniki badań *in vitro* potwierdzają skuteczność masytynibu w hamowaniu wzrostu i fosforylacji PDGFR na liniach komórkowych mięsaków poszczepiennych (42).



W badaniach określających bezpieczeństwo stosowania masytynibu u kotów obserwowano, poza łagodnymi objawami żołądkowo-jelitowymi i neutropenią, występowanie klinicznie istotnej proteinurii u 10% grupy badanej, rozwijającej się w ciągu 4 tyg. od rozpoczęcia terapii (2/10 kotów). Odnotowano również istotny wzrost stężenia kreatyniny skorelowany ze spadkiem stężenia albumin w surowicy krwi, pomimo wyników mieszczących się w zakresie wartości referencyjnych (17).

Tokeranib wykazuje potencjał terapeutyczny u kotów w przypadku oral squamous cell carcinoma, mastocytomy, gruczolakoraka trzustki i podobnie jak masitinib – mięsaków poiniekcyjnych (43-46).

W badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tokeranibu, u kocię pacjentów występowały efekty uboczne w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych, hepatotoksyczności i mielosupresji (47). Holtermann i in. (2016) zaobserwowali rozwój białkomoczu (stadium I i II w skali IV-stopniowej) u 67% kotów przyjmujących tokeranib, ponadto u 17% kotów doszło do wzrostu stężenia mocznika w surowicy krwi (17%), a w pojedynczych przypadkach odnotowano wzrost stężenia kreatyniny, hypoalbuminemii i wzrostu wartości UPC w moczu (46). Żaden z autorów nie ocenił natomiast wpływu leku na ciśnienie tętnicze – ocena potencjalnego działania hipertensyjnego u tego gatunku zwierząt wymaga więc dalszych badań.

Podsumowanie i zalecenia odnośnie postępowania klinicznego

Kardioonkologia jest nową dziedziną nauk klinicznych, dopiero rozwijającą się – z tego względu nie istnieją obecnie wytyczne dla postępowania w zakresie monitoringu pacjentów weterynaryjnych poddanych terapii TKI, a w medycynie człowieka pojawiają się pierwsze publikacje na ten temat. Przed rozpoczęciem terapii zaleca się wykonanie pełnej diagnostyki laboratoryjnej i obrazowej (echokardiografia, elektrokardiografia, RTG klatki piersiowej) z uwagi na konieczność wykluczenia pacjentów w stadium III i IV niewydolności serca wg NYHA (28, 48). Podanie TKI jest niewskazane u pacjentów z istotnie ograniczoną wydolnością wysiłkową, którzy w spoczynku lub przy minimalnym wysiłku doznają osłabienia, palpacji czy duszności (49). U 50% pacjentów, którzy rozwinęli objawy niewydolności krążenia podczas przyjmowania leków z grupy TKI kontynuowano terapię wraz z odpowiednim leczeniem kardiologicznym (28, 48). Blokery kanału wapniowego oraz diuretyki oszczędzające potas wykazywały się najwyższą skutecznością w redukcji nadciśnienia indukowanego anti-VEGF TKI (27). Dysfunkcja lewej komory zazwyczaj rozwija się już w ciągu pierwszych tygodni terapii, dlatego zaleca się ścisły monitoring kardiologiczny pacjentów w początkowym okresie leczenia (4).

Pomimo braku jednoznacznych wytycznych co do monitoringu pacjentów weterynaryjnych poddanych terapii TKI zaleca się cotygodniowe badanie moczu wraz z pomiarem UPC w pierwszym miesiącu leczenia, wykonanie podstawowych badań krwi (w szczególności oceny stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi), ocenę ciśnienia tętniczego krwi oraz kontrolę masy ciała zwierzęcia (5, 9, 17, 18). Seryjne oznaczenia UPC mogą stanowić wczesny marker dysfunkcji układu wydalniczego u psów poddanych terapii masytynibem (50). Należy pamiętać, że zwierzęta dotknięte wczesnym stadium niewydolności nerek na skutek przyjmowania leków z grupy TKI nie muszą wykazywać wzrostu mocznika czy kreatyniny ponad wartości referencyjne – jednak istotny wzrost w stosunku do badania poprzedniego u danego osobnika powinien wzbudzić czujność lekarza prowadzącego (5, 17, 19, 34).

W przypadku UPC powyżej 0,5 zaleca się ponowną ocenę po upływie tygodnia, wprowadzenie leczenia w przypadku utrzymującego się białkomoczu wraz z obniżeniem dawki TKI lub zaprzestaniem ich podawania (9). Kujiłlaars i in. (2021) odnotowali wyraźną poprawę w wynikach badań laboratoryjnych moczu u psów osiągających UPC >2,0 po odstawieniu leków. W przypadku izolowanej proteinurii stosuje się inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) – enalapril w dawce 0,5 mg/kg m.c., a przy współwystępującym nadciśnieniu tętniczym – w połączeniu z amlodypiną (51).

Piśmiennictwo:

- Zamorano, J.L.; Lancellotti, P.; Muñoz, D.R.; Abo-ans, V.; Asteggiano, R.; Galderisi, M.; Habib, G.; Lenihan, D.J.; Lip, G.Y.H.; Lyon, A.R.; et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur. Heart J.* 2016, 37, 2768–2801.
- Curigiano, G.; Cardinale, D.; Dent, S.; Criscitello, C.; Aseyev, O.; Lenihan, D.; Cipolla, C.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J. Clin.* 2016, 66, 309–325.
- Chaar, M.; Kamta, J.; Ait-Oudhia, S. Mechanisms, monitoring, and management of tyrosine kinase inhibitors-associated cardiovascular toxicities. *OncoTargets Ther.* 2018, 11, 6227–6237.
- Bohdan M, Kowalczyk A, Mickiewicz A, Gruchala M, Lewicka E. Cancer Therapy-Related Cardiovascular Complications in Clinical Practice: Current Perspectives. *J Clin Med.* 2021;10(8):1647. Published 2021 Apr 13. doi:10.3390/jcm10081647
- Devine, L. & Polzin, D. J. (2016) Presumed masitinib-induced nephrotic syndrome and azotemia in a dog. *Canadian Veterinary Journal* 57, 752-756
- Lew FH, McQuown B, Borrego J, Cunningham S, Burgess KE. Retrospective evaluation of canine heart base tumours treated with toceranib phosphate (Palladia): 2011–2018. *Vet Comp Oncol.* 2019 Dec;17(4):465–471. doi: 10.1111/vco.12491. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31069932.
- Gardner HL, London CA, Portela RA, Nguyen S, Rosenberg MP, Klein MK, Clifford C, Thamm DH, Vail DM, Bergman P, Crawford-Jakubiak M, Henry C, Locke J, Garrett LD. Maintenance therapy with toceranib following doxorubicin-based chemotherapy for canine splenic hemangiosarcoma. *BMC Vet Res.* 2015 Jun 11;11:131. doi: 10.1186/s12917-015-0446-1. PMID: 26062540; PMCID: PMC4464614.
- Daigle J, Moussy A, Mansfield CD, Hermine O. Masitinib for the treatment of canine atopic dermatitis: A pilot study. *Vet Res Commun* 2010;34:51–63
- Remerowski SM, Herrera CL, Donnelly LL. Toceranib phosphate-associated nephrotic syndrome in a dog: a case report. *BMC Vet Res.* 2021 Apr 7;17(1):146. doi: 10.1186/s12917-021-02850-9. PMID: 33827545; PMCID: PMC8028059.
- Estrada CC, Maldonado A, Mallipattu SK. Therapeutic inhibition of VEGF signaling and associated Nephrotoxicities. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(2):187–200. doi: 10.1681/ASN.2018080853.
- Tjostheim, S. S., Stepien, R. L., Markovic, L. E., et al. (2016) Effects of Toceranib phosphate on systolic blood pressure and proteinuria in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 951–957
- London CA, Malpas PB, Wood-Follis SL, Boucher JF, Rusk AW, Rosenberg MP, Henry CJ, Mitchener KL, Klein MK, Hintermeister JG, Bergman PJ, Couto GC, Mauldin GN, Michels M. Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision. *Clin Cancer Res.* 2009;15(11):3856–3865. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1860.
- Piscosa SL, Hume KR, Balkman CE. A retrospective study of proteinuria in dogs receiving toceranib phosphate. *Can Vet J.* 2018 Jun;59(6):611–616. PMID: 29910474; PMCID: PMC5949950.
- Isotani M, Tamura K, Yagihara H, et al. Identification of a c-kit exon 8 internal tandem duplication in a feline mast cell tumor case and its favorable response to the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. *Vet Immunol Immunopathol* 2006;114:168–172. Epub September 5, 2006.
- Isotani M, Yamada O, Lachowicz JL, et al. Mutation in the fifth immunoglobulin-like domain of kit are common and potentially sensitive to imatinib mesylate in feline mast cell tumours. *Br J Haematol* 2009;148:144–153.
- Dubreuil P, Letard S, Ciufolini M, et al. Masitinib (AB1010) a potent and selective tyrosine kinase inhibitor targeting KIT. *PLoS ONE* 2009;4(9):e7258. Doi: 10.1371/journal.pone.0007258.
- Daly M, Sheppard S, Cohen N, Nabity M, Mousy A, Hermine O, Wilson H. Safety of masitinib mesylate in healthy cats. *J Vet Intern Med.* 2011 Mar-Apr;25(2):297–302. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.0687.x. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21314730.
- Hahn KA, Ogilvie G, Rusks T, et al. Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med* 2008;22:1301–1309.
- Gentilini F. Letter to the editor: "Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors" *J Vet Intern Med.* 2010;24:6. author reply 7.
- Totzeck M, Mincu RI, Mrotzek S, Schadendorf D, Rassaf T. Cardiovascular diseases in patients receiving small molecules with anti-vascular endothelial growth factor activity: a meta-analysis of approximately 29,000 cancer patients. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:482–94.
- Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, Thavendirathan P, Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2017;53:120–7.
- Herrmann, J.; Yang, E.H.; Iliescu, C.A.; Cilincioglu, M.; Charitakis, K.; Hakeem, A.; Toutouzias, K.; Lesar, M.A.; Grines, C.L.; Marmagkiolis, K. Vascular toxicities of cancer therapies: The old and the new—An evolving avenue. *Circulation* 2016, 133, 1272–1289.
- Ye JZ, Hansen FB, Mills RW, Lundby A. Oncotherapeutic Protein Kinase Inhibitors Associated With Pro-Arrhythmic Liability. *JACC Cardio-Oncol.* 2021 Mar 16;3(1):88–97. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.009. PMID: 34396309; PMCID: PMC8352262.
- Kerkela, R.; Grazette, L.; Yacobi, R.; Iliescu, C.; Patten, R.; Beahm, C.; Walters, B.; Shevtsov, S.; Pesant, S.; Clubb, F.J.; Rosenzweig, A.; Salomon, R.N.; Van Etten, R.A.; Alroy, J.; Durand, J.B.; Force, T. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat. Med.*, 2006, 12, 908–916.
- Novo G, Di Lisi D, Bronte E, Macaione F, Accurso V, Badalamenti G, Rinaldi G, Siragusa S, Novo S, Russo A. Cardiovascular Toxicity in Cancer Patients Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors: A Real-World Single-Center Experience. *Oncology.* 2020;98(7):445–451. doi: 10.1159/000505486. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32348984.
- Chung, R.; Tyebally, S.; Chen, D.; Kapil, V.; Walker, J.M.; Addison, D.; Ismail-Khan, R.; Guha, A.; Ghosh, A.K. Hypertensive Cardiotoxicity in Cancer Treatment—Systematic Analysis of Adjunct, Conventional Chemotherapy, and Novel Therapies—Epidemiology, Incidence, and Pathophysiology. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 3346. [
- Waliyany S, Sainani KL, Park LS, Zhang CA, Srinivas S, Witteles RM. Increase in Blood Pressure Associated With Tyrosine Kinase Inhibitors Targeting Vascular Endothelial Growth Factor. *JACC CardioOncol.* 2019 Sep 24;1(1):24–36. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.012. PMID: 34396159; PMCID: PMC8352203.
- Hartmann JT, Haap M, Kopp HG, Lipp HP. Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab.* 2009 Jun;10(5):470–81. doi: 10.2174/138920009788897975. PMID: 19689244.
- Rosti, G.; Martinelli, G.; Bacarani, M. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate'. *Nat. Med.*, 2007, 13, 15–16.
- Alpers, C. E., Seifert, R. A., Hudkins, K. L., et al. (1993) PDGF-receptor localizes to mesangial, parietal epithelial, and interstitial cells in human and primate kidneys. *Kidney International* 43, 286–294
- Miliaras, D., Karasavvidou, F., Papanikolaou, A., et al. (2004) KIT expression in fetal, normal adult, and neoplastic renal tissues. *Journal of Clinical Pathology* 57, 463–466
- Kuijlaars M, Helm J, McBrearty A. Development and progression of proteinuria in dogs treated with masitinib for neoplasia: 28 cases (2010–2019). *J Small Anim Pract.* 2021 Aug;62(8):646–654. doi: 10.1111/jsap.13305. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33634470.
- Sum, S. O., Hensel, P., Rios, L., et al. (2010) Drug-induced minimal change nephropathy in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 431–435.
- Brown MR, Cianciolo RE, Nabity MB, Brown CA, Clubb FJ, Lees GE; Masitinib-associated minimal change disease with acute tubular necrosis resulting in acute kidney injury in a dog. *J Vet Intern Med.* 2013 Nov-Dec; 27(6):1622–6.
- Chu, T. F., Rupnick, M. A., Kerkela, R., et al. (2007) Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 370, 2011–2019
- Azizi, M., Chedid, A. & Oudard, S. (2008) Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *New England Journal of Medicine* 358, 95–97
- Shreenivas S, Oparil S. The role of endothelin-1 in human hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2007;37(1-2):157–78. PMID: 17641406.
- T. Pizoń, M. Rajzer, T. Kameczura. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in etiology and pathogenesis of arterial hypertension and its systemic complications — what remains from Laragh and Alderman idea? *Arterial Hypertension* 2011, vol. 15, no 6, pages 371–382
- Laragh JH. Laragh lesson in renin system pathophysiology for treating hypertension and its fatal cardiovascular consequences. *Elsevier* 2002.
- Klosterman ES, Pressler BM. Nephrotic syndrome in dogs: Clinical features and evidence-based treatment considerations. *Top Companion Anim Med.* 2011;26:135–142.
- Sapierzyński R, Jankowska U, Jagielski D, Kliczkowska-Klarowicz K. Large granular lymphoma in six cats. *Pol J Vet Sci.* 2015;18(1):163–9. doi: 10.1515/pjvs-2015-0021. PMID: 25928924.
- Lawrence J, Saba C, Gogal R Jr, Lamberth O, Vandeplass ML, Hurley DJ, Dubreuil P, Hermine O, Dobbin K, Turek M. Masitinib demonstrates anti-proliferative and pro-apoptotic activity in primary and metastatic feline injection-site sarcoma cells. *Vet Comp Oncol.* 2012 Jun;10(2):143–54. doi: 10.1111/j.1476-5829.2011.00291.x. Epub 2011 Aug 25. PMID: 22236016.
- Wiles V, Hohenhaus A, Lamb K, Zaidi B, Camps-Palau M, Leibman N. Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia) in cats with oral squamous cell carcinoma. *J Feline Med Surg.* 2017 Feb;19(2):185–193. doi: 10.1177/1098612X15622237. Epub 2016 Jul 9. PMID: 26755491.
- Berger EP, Johannes CM, Post GS, Rothchild G, Shiu KB, Wetzel S, Fox LE. Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia) use in cats with mast cell neoplasia. *J Feline Med Surg.* 2018 Feb;20(2):95–102. doi: 10.1177/1098612X17695898. Epub 2017 Mar 1. PMID: 29172873.
- Todd JE, Nguyen SM. Long-term survival in a cat with pancreatic adenocarcinoma treated with surgical resection and toceranib phosphate. *JFMS Open Rep.* 2020 Jun 12;6(1):2055116920924911. doi: 10.1177/2055116920924911. PMID: 32587749; PMCID: PMC7294497.
- Holtermann, N., Kiupel, M., & Hirschberger, J. (2016). The tyrosine kinase inhibitor toceranib in feline injection site sarcoma: efficacy and side effects. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(2), 632–640. doi:10.1111/vco.12207
- Harper A, Blackwood L. Toxicity and response in cats with neoplasia treated with toceranib phosphate. *J Feline Med Surg.* 2017 Jun;19(6):619–623. doi: 10.1177/1098612X16643124. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27090289.
- Atallah, E.; Kantarjian, H.; Cortes, J. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate'. *Nat. Med.*, 2007, 13, 14–16
- The Criteria Committee of the New York Heart Association. (1994). *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels* (9th ed.). Boston: Little, Brown & Co. pp. 253–256
- Smrkovsky OA, Essick L, Rohrbach BW, Legendre AM. Masitinib mesylate for metastatic and non-resectable canine cutaneous mast cell tumours. *Vet Comp Oncol* 2015;13:314–321.
- Pellin MA, Wouda RM, Robinson K, Tsimbas K, Kurzman ID, Biller BJ, Vail DM. Safety evaluation of combination doxorubicin and toceranib phosphate (Palladia®) in tumour bearing dogs: a phase I dose-finding study. *Vet Comp Oncol.* 2017 Sep;15(3):919–931. doi: 10.1111/vco.12232. Epub 2016 May 5. PMID: 27146577.

Sercowa postać dirofilariozy – ciężka choroba psów i kotów

Prof. dr hab. **Łukasz Adaszek**, lek. wet. **Łukasz Mazurek**, Katedra Epizootologii i Klinika Chorób Zakaźnych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej UP w Lublinie



ABSTRAKT:

Inwazje na tle *Dirofilaria immitis* stanowią narastający problemem u psów i kotów. Pomimo tego, że chorobie można zapobiegać, w wielu przypadkach stanowi ona zagrożenie dla życia zwierząt, zwłaszcza gdy dojdzie do rozwoju komplikacji. Znajomość istoty omawianej jednostki chorobowej, sposobów jej szerzenia się, cyklu życiowego pasożytów, ograniczeń badań diagnostycznych oraz przebiegu klinicznego sercowo-płucnej dirofilariozy stanowią klucz do opracowania strategii jej zapobiegania i leczenia.

Słowa kluczowe: *Dirofilaria immitis*, dirofilarioza płucno-sercowa, psy, koty.

Summary Infection with the intravascular parasite *Dirofilaria immitis* is an increasingly recognized problem in domestic dogs and cats. Heartworm infection is preventable; however, once an animal is infected, heartworm disease and potentially life-threatening complications can develop. An understanding of the heartworm life cycle and transmission season, the limitations of testing methods, and the clinical signs of heartworm disease is necessary to provide clients with appropriate information regarding prevention and treatment of heartworm infection in their pets.

Keywords: *Dirofilaria immitis*, heartworm infection, dogs, cats.

Mianem dirofilariozy określa się grupę chorób transmisyjnych wywołanych przez pasożyty z rodzaju *Dirofilaria*, których głównymi przedstawicielami są gatunki *D. immitis* i *D. (Nochtiella) repens*. Oba patogeny różnią się biologią i zjadliwością. *D. immitis* jest czynnikiem etiologicznym psiej oraz kociej sercowo-płucnej dirofilariozy stanowiącej poważny problem dla zdrowia zwierząt (1, 2, 3). Przenoszący niciania komar (samice z rodziny *Culicidae*) może зараzić człowieka, jednakże *Dirofilaria immitis* w organizmie ludzkim nie jest w stanie rozwinąć się do postaci dorosłej i nie dociera do serca (4, 5, 6). *D. repens* u małych zwierząt wywołuje zmiany w tkance podskórnej i jest również czynnikiem etiologicznym skórnej dirofilariozy u ludzi (7, 8).

Dirofilarie rozwijają się w organizmie dwóch żywicieli: pierwszym jest komar, zaś drugim kręgowce - głównie psy, a także koty, fretki czy wydry. Istnieje ponad 60 gatunków komarów, które mogą przenosić opisywane nicianie. Cykl życiowy *Dirofilaria immitis* przedstawia się następująco:

1. Komar pobiera krew od zarażonego zwierzęcia zawierającą mikrofilarie – niewielkich rozmiarów, wydłużone i cienkie formy larwalne L1 niciania pływające swobodnie we krwi obwodowej. W przewodzie pokarmowym komara L1 ulegają transformacji do L2 (8 - 10 d.p.i.) a następnie po kolejnych 3 dniach do L3.
2. Czynnikiem determinującym rozwój inwazyjnych larw L3 jest temperatura otoczenia. W temperaturze 28-30°C rozwój inwazyjnych larw trwa 8-10 dni, w 24°C – 11-12 dni, w 22°C – 16-20 dni.

Gdy temperatura spadnie poniżej 14°C rozwój zostaje zahamowany.

3. Podczas pobierania krwi komary wprowadzają do organizmu gospodarza inwazyjną larwę L3, która penetruje skórę.
4. Larwy dojrzewają w tkance mięśniowej, lub w jamie brzusznej gospodarza przez okres 75 – 120 dni po zarażeniu, w tym czasie osiągając długość ok. 25 mm. Następnie dostają się do krwiobiegu, gdzie migrują do tętnicy płucnej i prawej komory serca, gdzie osiągają dojrzałość płciową. Dorosłe samice mają długość 25-30 cm, a samce są o około 1/3 krótsze.
5. Dorosłe pasożyty żyją około 7 lat. W tym czasie rozmnażają się uwalniając do krwiobiegu larwy L1. Mikrofilarie w krwiobiegu mogą utrzymywać się 2 lata.
6. Cykl ulega zamknięciu, gdy zarażoną mikrofilariami krew pobierze komar.

Zwiększająca się ilość przypadków dirofilariozy sercowo-płucnej u zwierząt i ludzi na przestrzeni ostatnich lat może przemawiać z jednej strony za lepszą znajomością choroby, a także lepszą jej diagnostyką, natomiast z drugiej strony za zmianami jakie zachodzą w klimacie, wpływającymi na powiększanie się zasięgu występowania wektorów choroby. Do rozwoju pasożyta w ciele komara wystarczy, aby temperatura otoczenia nie spadała poniżej 14°C.

Obecnie sercowo-płucną dirofilariozę notuje się na całym świecie. Inwazje *D. immitis* najczęściej diagnozowane są u psów w centralnej Azji oraz południowej Europie, Endemiczne ogniska choroby notowano nawet u psów na Syberii. W Polsce pierwszy

przypadek inwazji *D. immitis* u psa z Gdyni został opisany przez Świątalską i Demiaszkiewiczą w 2012 roku (9).

Obszar występowania dirofilariozy kotów, wywołanej przez *D. immitis* pokrywa się mniej więcej z zasięgiem występowania choroby u psów. W Europie inwazje na tle tych pasożytów notowano we Włoszech i na Wyspach Kanaryjskich (10, 11), natomiast w Azji – w Japonii (12) i Południowej Korei (13).

Patogeneza i objawy kliniczne

Objawy kliniczne towarzyszące dirofilariozie są ściśle powiązane z kondycją zwierzęcia oraz z ilością niciani obecnych w jego organizmie.

- mniej niż 25 niciani może nie powodować żadnych zauważalnych objawów klinicznych
- 60 i więcej niciani może powodować zaburzenia pracy serca, uszkodzenie wątroby i nerek
- ponad 100 niciani może spowodować blokadę naczyń i serca (14).

Przebieg zarażeń *D. immitis* u małych zwierząt

Dirofilarioza psów wywołana przez pasożyty *D. immitis* jest potencjalnie śmiertelną chorobą (3). W jej przebiegu dochodzi do rozwoju postępującej niewydolności prawokomorowej serca oraz uszkodzenia ścian tętnic płucnych. Obecności pasożytów w naczyniach płucnych towarzyszy pogrubienie śródbłonna (endarteritis) i zwężenie światła naczyń płucnych oraz zmniejszenie ich ela-

styczności. Śródbłonek naczyniowy staje się bardziej przepuszczalny, efektem czego jest przenikanie albumin oraz komórek krwi do przestrzeni okołonaczyniowej. Prowadzi to do wzmożonej proliferacji komórek mięśniówki, które mogą migrować do światła naczyń w obrębie którego, łącznie z komórkami śródbłonna oraz włóknami kolagenu, formują kosmki. Ilość i wielkość kosmków zależy od czasu trwania inwazji oraz jej nasilenia (8). Następstwem zaburzeń w przepływie krwi przez naczynia płucne jest prześiąkanie płynu do tkanki płucnej i rozwój obrzęku płuc.

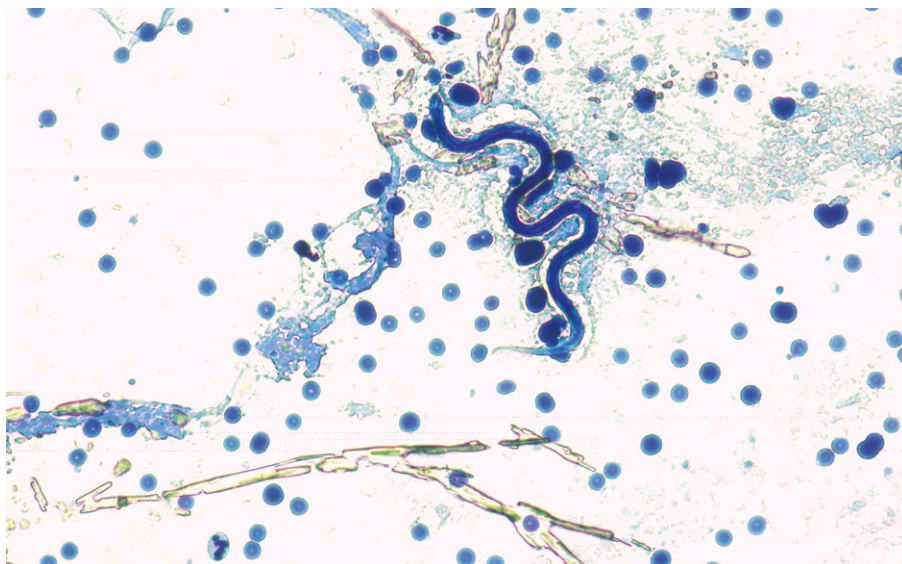
Jednocześnie obumarłe w sposób naturalny lub w następstwie podjętego leczenia pasożyty mogą być przyczyną powstawania zatorów w naczyniach krwionośnych, wokół których rozwija się silna reakcja zapalna.

D. immitis może także uszkadzać nerki. W przebiegu choroby wielokrotnie obserwowano rozwój kłębuszkowego zapalenia nerek (15, 16). U podłoża rozwoju glomerulonefritu leży odkładanie się w nerkach kompleksów immunologicznych złożonych z przeciwciał oraz antygenów larw, mikrofilarii lub dorosłych pasożytów. Wraz z utratą białka przez nerki może rozwijać się nerczyca, a w dalszej kolejności niewydolność nerek i azotemia (17). U małych psów poważnym powikłaniem dirofilariozy jest zespół żyły głównej. Rozwija się on w następstwie przemieszczenia skupisk pasożytów z tętnic płucnych do prawej komory serca i upośledzenia funkcji zastawki trójdzielnej, czemu towarzyszy wzrost ciśnienia w prawej komorze, prawym przedsionku oraz żyłach, a także upośledzenie powrotu krwi do serca (18). Opisywane zaburzenia mogą być przyczyną upadków zwierząt, do których dochodzi w następstwie rozwoju hemolizy, hemogloburii oraz zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) (19).

Z innych powikłań towarzyszących dirofilariozie wymienić należy eozynofilowe zapalenie płuc. Wywołane jest ono obecnością pasożytów (żywych lub martwych) w naczyniach płucnych i nacieczeniem tkanki płucnej granulocytami kwasochłonnymi, co jest reakcją organizmu na obecność antygenów mikrofilarii w płucach. Prowadzi to do upośledzenia funkcji pęcherzyków płucnych, zaburzenia wymiany gazowej i rozwoju hipoksji, hipoksemii oraz ciężkiej niewydolności oddechowej objawiającej się przyspieszonymi i splotnymi oddechami, kaszlem i dusznością.

W zasadzie w przebiegu dirofilariozy dochodzić może do zaburzenia funkcji każdego z narządów (mózgu, wątroby, oczu itp.), co skutkuje rozwojem bardzo niespecyficznych objawów klinicznych. Niezależnie od miejsca lokalizacji pasożytów w organizmie dirofilariozie niemal zawsze towarzyszą kaszel, nietolerancja wysiłkowa, postępująca niewydolność oddechowa, niekiedy powiększenie śledziony (8, 19).

Koty nie są naturalnym gospodarzem



nicienia. Do wywołania objawów chorobowych wystarczy obecność 2-5 pasożytów w sercu zwierzęcia. Czasami dirofilarie nie docierają do serca zatrzymując się w innych narządach: oku, mózgu czy tętnicy udowej powodując w zależności od miejsca bytowania ślepotę, zaburzenia ze strony CUN czy narządu ruchu (1, 3).

U kotów przebieg dirofilariozy jest na ogół asymptomatyczny. Objawy kliniczne, o ile występują, są najczęściej niespecyficzne jak: przewlekły kaszel, duszność, czy wymioty. Niektóre zarażone osobniki padają nagle (20, 21). Typowe objawy dirofilariozy są następstwem obecności pasożytów w naczyniach płucnych, której towarzyszy silny stan zapalny. Reakcja zapalna potęgowana jest obecnością i aktywacją w łożysku naczyniowym płuc kotów specyficznych makrofagów (22). Efektem tego jest zaburzenie czynności płuc i rozwój niewydolności oddechowej. Często objawy rozwijające się w przebiegu dirofilariozy są błędnie interpretowane jako astma czy alergiczne zapalenie oskrzeli (8).

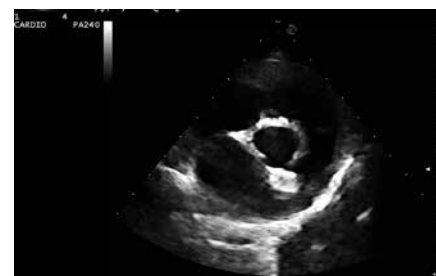
W nadostrym przebiegu dirofilariozy u zarażonych zwierząt obserwuje się rozwój objawów niewydolności oddechowej oraz zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego i układu nerwowego (23). Najczęściej stwierdza się: duszność, przyspieszone oddychanie, kaszel, wymioty, biegunkę, utratę apetytu. Nieco rzadziej rozwija się ataksja, objawy przedsionkowe oraz ślepota. U osobników, które przeżyją tą fazę choroby, przechodzi ona w stadium przewlekłe. Przewlekła dirofilarioza przebiega z reguły asymptomatycznie, aczkolwiek możliwe jest zaostrzenie choroby pod wpływem działania różnych czynników. U chorych osobników pojawiają się wówczas zaburzenia ze strony układu oddechowego i żołądkowo-jelitowe prowadzące do wyniszczenia organizmu. U kotów na ogół w przebiegu choroby nie dochodzi do rozwoju nabytych wad serca (22).

Rozpoznawanie

Rozpoznawanie dirofilariozy przebiega dwuetapowo. Pierwszy etap obejmuje

dokładne badanie kliniczne pacjenta, z uwzględnieniem badań dodatkowych, drugi z kolei przeprowadzenie badań laboratoryjnych potwierdzających inwazję nicienia u zwierząt.

Obraz krwi jest zwykle nieswoisty. Rozwijać może się niedokrwistość regeneratywna, bazofilia oraz monocytopenia. Eozynofilia występuje u mniej niż połowy zarażonych pacjentów. Efektem zatorowości płucnej może być leukocytoza z przesunięciem obrazu białokrwinkowego w lewo. W badaniach biochemicznych dominuje hiperglobulinemia (19). Techniki diagnostyki obrazowej – badanie RTG, EKG, echokardiografia pozwalają ocenić stan pacjenta i stopień zaawansowania procesu chorobowego. Badaniem radio-



logicznym klatki piersiowej u osobników będących w zaawansowanym stadium choroby stwierdza się poszerzenie tętnicy płucnej, nacieczenia tkanki płucnej oraz powiększenie serca prawego (23, 24). U kotów zmiany radiologiczne w płucach powiązane z dirofilariozą widoczne były dopiero po upływie 6 miesięcy po eksperymentalnym zarażeniu zwierząt.

Echokardiografia umożliwia wykazanie obecności pasożytów w głównej tętnicy płucnej, prawym przedsionku oraz prawej komorze. Widoczne są one jako dwie równoległe linie (25, 26) (ryc.1). Badanie dopplerowskie pozwala wykryć i ocenić stopień nadciśnienia, z kolei badaniem EKG psów w terminalnym stadium choroby wykazać można zmianę ułożenia osi elektrycznej serca oraz zaburzenia jego rytmu (23).

W ostatnim czasie prowadzone są badania nad wykryciem i określeniem potencjalnych markerów choroby, które mogłyby być wykorzystywane we wcześniej diagnostyce dirofilariozy. Wstępne wyniki uzyskane w tej kwestii wskazują, iż wskaźnikami uszkodzenia mięśnia sercowego mogą być troponina I i mioglobina, zaś choroby zakrzepowo-zatorowej D-dimer (27).

W warunkach laboratorium klinicznego najprostszą metodą rozpoznawania dirofilariozy jest mikroskopowe badanie rozmazów krwi lub badanie pod mikroskopem kropli krwi lub kropli krwi zhemolizowanej. Wykazanie obecności pasożytów jest potwierdzeniem choroby (ryc. 2).

Do rozpoznawania dirofilariozy można stosować różne rodzaje testów. Dostępne są testy ELISA wykrywające przeciwciała lub antygeny pasożyta, którymi są glikoproteiny pochodzące z układu rozrodczego samic. Testy wykrywające przeciwciała są rzadko stosowane w diagnostyce z uwagi na znaczną ilość wyników fałszywie dodatnich, ale ich zaletą jest możliwość stosowania u kotów. Wykrywanie antygenów jest znacznie bardziej dokładne, ich swoistość wynosi prawie 100%, a czułość przekracza 85%, nie są jednak zalecane do diagnozowania dirofilariozy u kotów (ryc.3). Testy komercyjne wykrywające antygeny dorosłych osobników cechuje większa czułość niż wykrywające mikrofilarie. Zasada działania testów oparta jest o: metody immunochromatograficzne (IMC), hemaglutynację (HA) oraz metodę ELISA. Wykrywają antygeny samic pasożyta w 100%, natomiast nie wykrywają antygenów uwalnianych przez samce. Jeśli w organizmie psa występuje inwazja jedynie robaków samców, testy te mogą dać wynik fałszywie ujemny.

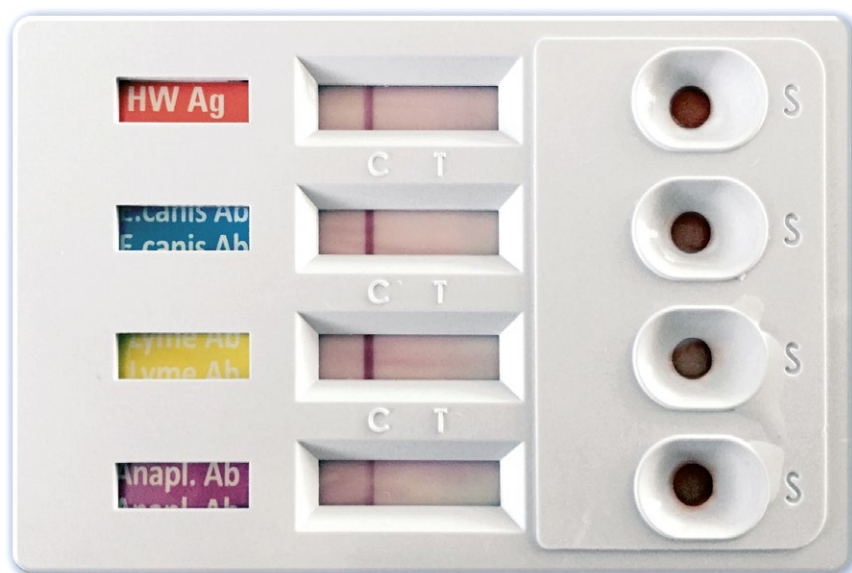
Stwierdzenie obecności mikrofilarii we krwi i dodatni wynik testu antygenowego wskazują na inwazję *D. immitis*. Obecność mikrofilarii we krwi przy ujemnym wyniku testu antygenowego wskazują na inwazję innymi gatunkami *Dirofilaria*

W badaniach eksperymentalnych, w których wszczepiono psom po 24 osobniki męskie i wykonano potem testy, otrzymywano wynik negatywny. Gdy obecne są 1–2 samice, testy dają pozytywny wynik w 90%, a gdy 3 lub więcej w 100%. Podobnie młode pasożyty poniżej 5 miesiąca życia nie są wykrywane. Granicą wykrywalności jest wiek pasożyta wynoszący 8 miesięcy. Materiałem do testów komercyjnych może być krew, surowica lub osocze (19).

Badaniem diagnostycznym o wysokiej swoistości i czułości jest łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR) (3). W ostatnim czasie opracowano wiele odmian PCR np. duplex real-time PCR pozwalający na wykrycie *D. immitis* i zróżnicowanie tego gatunku pasożytów z *D. repens* (28) czy multiplex PCR umożliwiające jednoczesne wykrywanie DNA obu gatunków (29) we krwi psów czy w organizmie komarów.

Sercowo-płucna dirofilarioza u kotów rozpoznawana jest rzadko. Związane jest to głównie z asymptomatycznym przebiegiem inwazji *D. immitis* u tego gatunku zwierząt. Zastosowanie technik wykrywających antygeny pasożytów, które u psów są najbardziej doskonałą metodą diagnostyczną dirofilariozy, u kotów nie zawsze pozwala na uzyskanie wiarygodnych wyników (30), gdyż u przedstawicieli wspomnianego gatunku bardzo często dochodzi do zarażenia niewielką ilością nicieni. Dlatego też wydaje się, iż największą wartość diagnostyczną w wykrywaniu sercowo-płucnej dirofilariozy wykazują badania serologiczne. Jednak i te techniki nie są pozbawione wad. Należy pamiętać, iż u zwierząt, które nie zdradzają objawów chorobowych miana przeciwciał mogą być bardzo niskie i nie wskazywać na inwazję (31). Z drugiej strony u osobników z kliniczną postacią choroby najwyższe poziomy przeciwciał pojawiają się dopiero 2

kontynuacja terapii mająca na celu zniszczenie mikrofilarii. Najwyższą skuteczność w zwalczaniu dorosłych pasożytów cechuje melarsominę (Immiticide). Niestety lek ten wykazuje silne działania drażniące i powstawanie odczynów w miejscu iniekcji, w związku z czym zaleca się go podawać głęboko domięśniowo na wysokości kręgow łędźwiowych L3-L5. Inne działania niepożądane związane ze stosowaniem tego chemioterapeutyku obejmują: zaburzenia behawioralne, neurologiczne, apatię, zaburzenia łaknienia, biegunkę i wymioty. Po jego przedawkowaniu rozwinąć może się obrzęk płuc. Leku, ze względu na toksyczność, nie należy stosować u kotów. U psów w klasie I melarsominę podaje się dwukrotnie w odstępie 24 godzin w dawce 2,5 mg/kg m.c. i.m. za każdym razem zmieniając stronę podania. Osobnikom zaszeregowanym do klasy II i III lek podaje się początkowo jednorazowo w dawce 2,5 mg/kg m.c. po



miesiące po zarażeniu, co powoduje, iż testy serologiczne nie nadają się do wykrywania wczesnej fazy choroby (32, 33). Pomimo tych niedogodności badanie serologiczne uznawane jest za najbardziej wiarygodne, zwłaszcza gdy przeprowadzane jest łącznie z innymi technikami diagnostycznymi.

Leczenie i zapobieganie

Leki stosowane w terapii dirofilariozy cechuje znaczna toksyczność, dlatego jej schemat dobierany jest indywidualnie do pacjenta i uzależniony od stopnia zaawansowania choroby. Celem leczenia jest zabicie dorosłych pasożytów i mikrofilarii oraz minimalizowanie komplikacji (zatorowość płucna). Pasożyty zwalczane są dwuetapowo. Początkowo za pomocą melarsominy lub tiacetarsamidu zabijane są postacie dorosłe nicieni, po czym konieczna jest

czym po upływie miesiąca aplikowany jest dwukrotnie w odstępie 24 godzin jak w schemacie dla klasy I.

Innym preparatem stosowanym w leczeniu dirofilariozy, także wykazującym znaczną toksyczność, jest tiacetarsamid (Caparsolate). Po jego aplikacji wystąpić mogą wymioty, gorączka, osłabienie, żółtaczka, biegunka. Lek podawany jest w formie czterech iniekcji dożylnych (2,2 mg/kg m.c.) w ciągu 48 godzin (podanie poza naczynie może skutkować martwicą tkanek). Odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami nie powinny być dłuższe niż 16 i nie krótsze niż 6 godzin. Aby terapia była skuteczna należy ściśle przestrzegać przedstawionego powyżej schematu.

Po upływie 3-4 tygodni od rozpoczęcia leczenia mającego na celu zwalczanie dorosłych form dirofilarii, chorym osobnikom należy podać leki niszczące mikrofilarie.

Wysoką skuteczność w tym względzie prezentuje ivermektyna w dawce 0,05 mg/kg m.c., p.o. oraz milbemycyna w dawce 0,5–1 mg/kg m.c., p.o.

Terapia wspomagająca obejmuje podawanie: glikokortykosterydów (prednizon 1 mg/kg 1 x dz. przez 4 do 5 dni), co pozwala kontrolować stan zapalny w płucach oraz zapobiega zatorom; leków diuretycznych w celu redukcji obrzęków i wysięków w jamie opłucnowej i digoksyny przy migotaniu przedsionków oraz tlenoterapię

Leczenie chirurgiczne wskazane u psów z zespołem żyły głównej. Pasożyty usuwane są za pomocą elastycznych kleszczyków wprowadzanych przez żyłę szyjną pod kontrolą fluoroskopu. Śmiertelność śródoperacyjna bardzo niska, a skuteczność leczenia jest pozytywnie skorelowana z liczbą usuniętych pasożytów. Mechaniczne usuwanie mikrofilarii ogranicza znacznie ryzyko rozwoju zatorowości płucnej. Niestety u kotów zabieg chirurgiczny obarczony jest znacznym ryzykiem (mała średnica naczyń, podczas usuwania pasożytów niebezpieczeństwo uszkodzenia tkanek) Przypadkowe rozerwanie pasożytów podczas ich usuwania może prowadzić do wstrząsu anafilaktycznego i śmierci.

Koty z objawami dirofilariozy powinny otrzymywać jedynie kortykosterydy w celu łagodzenia objawów. Z reguły skuteczność wykazuje prednizon – dawka stopniowo redukowana. Początkowo podawany 1–2 mg/kg co 12 do 24 h, następnie 0,5 mg/kg co 2 dni przez 2 tygodnie. Jeżeli objawy nawracają leczenie należy powtórzyć

Profilaktyka odgrywa istotną rolę w zapobieganiu szerzenia się dirofilarioz. Zapobieganie rozwojowi choroby polega na unikaniu wprowadzania zwierząt na tereny endemicznego występowania pasożytów (oraz na stosowaniu repelentów przeciw komarom). Profilaktyczne podawanie leków należy rozpocząć miesiąc przed okresem aktywności komarów i zakończyć 1 miesiąc po okresie aktywności. Na terenach endemicznych, wskazane jest prowadzenie całorocznej, comiesięcznej profilaktyki. Najbardziej popularnymi preparatami stosowanymi w profilaktyce dirofilariozy psów są: selamektyna w dawce 6–12 mg/kg m.c. na skórę, ivermektyna podawana raz w miesiącu u psów w dawce 0,006–0,012 mg/kg m.c., p.o. i w dawce 0,024 mg/kg m.c., p.o. dla oraz milbemycyna 0,5–1,0 mg/kg m.c., p.o., raz w miesiącu (19). Dla kotów (zaczynając od 8 tygodnia życia) dawki leków stosowanych w odstępach 30 dniowych wynoszą: 24 µg/kg ivermektyna, 2 mg/kg oksymilbemecyny, 1 mg/kg moksydektyna, 6–12 mg/kg selamektyna.

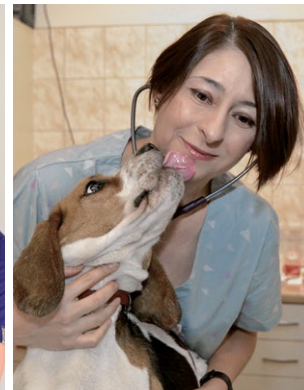
Wskazaniem jest także okresowe przeprowadzanie testów w kierunku dirofilariozy u psów i kotów, co pozwala na wczesne wykrycie zarażenia i zwiększa skuteczność leczenia. Obecnie brak szczepionek przeciwko chorobie.

Pomimo tego, że sercowo-płucna dirofilarioza wydaje się być chorobą egzotyczną, to jednak jak pokazują dane epidemiologiczne ocieplanie się klimatu sprawia, że jej przypadki notowane są coraz częściej na terenach dotychczas wolnych od tej choroby. Z tego też względu należy przypuszczać, że również w Polsce w niedługim czasie częstotliwość występowania dirofilariozy u małych zwierząt ulegnie znacznemu zwiększeniu, a znajomość istoty choroby, metod jej rozpoznawania i leczenia stanowi klucz do jej zwalczania.

Piśmiennictwo:

- Greene C.E.: Infectious diseases of the dog and cat. Saunders Elsevier Inc. 2006.
- Hoch H., Strickland K.: Canine and feline dirofilariasis: life cycle, pathophysiology, and diagnosis. *Compend. Contin. Educ. Vet.* 2008, 30, 133–140.
- McCall J.W., Genchi C., Kramer L.H., Guerrero J., Venco L.: Heartworm disease in animals and humans. *Adv. Parasitol.* 2008, 66, 193–285.
- Kadłubowski R.: Zarys parazytologii lekarskiej. PZWL. Warszawa 1983.
- Bannister B.A., Bergg N.T., Gillespie S.H.: Choroby zakaźne. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner. Wrocław 1998.
- Sedlak K., Tomsickova M.: Niebezpieczne infekcje odzwierzęce. Bellona. Warszawa 2007.
- Pampiglione S., Canestró Trotti G., Rivas F.: Human dirofilariasis due to *Dirofilaria (Nothtiella) repens*: a review of world literature. *Parassitologia* 1995, 37, 149–193.
- Simón F., López-Belmonte J., Marcos-Atxutegi C., Morchón R., Martín-Pacho J.R.: What is happening outside North America regarding human dirofilariasis? *Vet. Parasitol.* 2005, 133, 181–189.
- Świątańska A., Demiaszkiewicz A.: Pierwszy w Polsce rodzimy przypadek inwazji nicieni *Dirofilaria immitis* u psa. *Życie Wet.* 2012, 87, 685–686.
- Kramer L., Genchi C.: Feline heartworm infection: serological survey of asymptomatic cats living in northern Italy. *Vet. Parasitol.* 2002, 104, 43–50.
- Morchón R.: Specific IgG antibody response against antigens of *Dirofilaria immitis* and its *Wolbachia* endosymbiont bacterium in cats with natural and experimental infections. *Vet. Parasitol.* 2004, 125, 313–321.
- Fujinami F., Tanaka H., Ohshima S.: Prevalence of protozoans helminths among cats purchased for experimental use in the Kanto Area. *Jikken Dobutsu.* 1983, 32, 133–137.
- Liu J.: Serological and molecular survey of *Dirofilaria immitis* infection in stray cats in Gyeonggi province, South Korea. *Vet. Parasitol.* 2005, 130, 125–129.
- Ziętek J., Adaszek Ł., Winiarczyk S., Kutrzuba J.: Choroby tropikalne psów i kotów. *Weter. Prakt.* 2008, 5, 8–12.
- Klei T.R., Crowell W.A., Thompson P.E.: Ultrastructural glomerular changes associated with filariasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1974, 23, 608–618.
- Ludders J.W., Grauer G.F., Dubielzig R.R., Ribble G.A., Wilson J.W.: Renal microcirculatory and correlated histologic changes associated with dirofilariasis in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1988, 49, 826–830.
- Paes-de-Almeida E.C., Ferreira A.M.R., Labarthe N.V., Caldas M.L.R., McCall J.W.: Kidney ultrastructural lesions in dogs experimentally infected with *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856). *Vet. Parasitol.* 2003, 113, 157–168.
- Furlanello T., Caldin M., Vezzoni A., Venco L., Kitagawa H.: Patogenesi. W: Genchi C., Venco L., Vezzoni A. La filariosi cardiopolmonare del cane e del gatto. Editorial Scivac, Cremona, Italy. 1998, s. 31–46.
- Niziołek R., Rutkowska K.: *Dirofilarioza u psów i kotów.* *Życie Wet.* 2009, 84, 798–805.
- Atkins C.E., Litster A.L.: Heartworm disease. W: August J.R. *Consultations in feline internal medicine.* Elsevier-Saunders, Philadelphia, PA. 2006, s. 323–330.
- Litster A.L., Atwell R.B.: Feline heartworm disease: a clinical review. *J. Feline Med. Surg.* 2008, 10, 137–144.
- Dillon A.R., Warner A.E., Molina R.M.: Pulmonary parenchymal changes in dogs and cats after experimental transplantation of dead *Dirofilaria immitis*. W: Soll M.D. *Proceedings of the Heartworm Symposium '92.* American Heartworm Society, Batavia, IL. 1995, s. 97–101.
- Venco L.: Approccio diagnostico alla filariosi cardiopolmonare felina. W: *Atti del 30th Congresso di Medicina Felina.* Editorial Scivac, Cremona, Italy. 1996, s. 89–97.
- Vezzoni A., Venco L.: Aspetti radiografici. W: Genchi C., Venco L., Vezzoni A. *La filariosi cardiopolmonare del cane e del gatto.* Editorial Scivac, Cremona, Italy. 1998, s. 198.
- Badertscher R.R., Losonsky J.M., Paul A.J., Knelser S.K.: Two dimensional echocardiography for diagnosis of dirofilariasis in nine dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1988, 7, 843–846.
- Moise N.S.: Echocardiography. W: Fox P.R. *Canine and feline cardiology.* Churchill Livingstone Inc., New York, NY. 1988, s. 113–156.
- Carretón E., Corbera J.A., Juste M.C., Morchón R., Simón F., Montoya-Alonso J.A.: *Dirofilaria immitis* infection in dogs: cardiopulmonary biomarker levels. *Vet. Parasitol.* 2011, 176, 313–316.
- Latrofa M.S., Dantas-Torres F., Annoscia G., Genchi M., Traversa D., Otranto D.: A duplex real-time polymerase chain reaction assay for the detection of and differentiation between *Dirofilaria immitis* and *Dirofilaria repens* in dogs and mosquitoes. *Vet. Parasitol.* 2012a, 185, 181–185.
- Latrofa M.S., Weigl S., Dantas-Torres F., Annoscia G., Traversa D., Brianti E., Otranto D.: A multiplex PCR for the simultaneous detection of species of filarioids infesting dogs. *Acta Trop.* 2012b, 122, 150–154.
- Di Sacco B.: Valutazioni comparative e problema nell'uso di diversi kit diagnostici per la filariosi. *Veterinaria* 1993, 7, 69–74.
- Nelson C.T. i in. 2007. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of heartworm (*Dirofilaria immitis*) in cats. American Heartworm Society, Wilmington, DE: <http://www.heartwormsociety.org/>
- Prieto G., Cecilian F., Venco L., Morchón R., Simón F.: Feline dirofilariosis: antibody response to antigenic fractions containing specific 20 to 30 kDa polypeptides from the adult *Dirofilaria immitis* somatic antigen. *Vet. Parasitol.* 2002, 103, 341–353.
- Prieto G., Simón F., Genchi C., McCall J.W., Venco L.: Utility of adult antigens of *Dirofilaria immitis* for the early detection of dirofilariosis and for the evaluation of chemoprophylactic treatment in experimentally infected cats. *Vet. Parasitol.* 1999, 86, 5–13.

Kardiomiopatia rozstrzeniowa na tle żywieniowym



lek. wet. **Justyn Gach**,

dr n. wet. **Marcin Michałek**,

lek. wet. **Piotr Frydrychowski**,

prof. dr hab. **Agnieszka Noszczyk-Nowak**, Katedra Chorób Wewnętrznych z Kliniką Koni, Psów i Kotów, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

Streszczenie:

Kardiomiopatia rozstrzeniowa (dilated cardiomyopathy – DCM) jest chorobą mięśnia sercowego, charakteryzującą się upośledzeniem funkcji skurczowej. Może być spowodowana wieloma czynnikami etiologicznymi, w tym mutacjami genetycznymi, infekcjami, toksynami i zaburzeniami odżywiania. Ostatnie lata pokazały wzrost występowania DCM wśród psów, szczególnie u tych, które były żywione nietradycyjnymi dietami. Niniejszy artykuł skupia się na najnowszych doniesieniach z zakresu kardiomiopatii zależnej od diety.

Słowa kluczowe: kardiomiopatia rozstrzeniowa, DCM, diety nietradycyjne, pies.

Abstract Dilated cardiomyopathy (DCM) is a disease of the heart muscle characterised by decreased systolic function. It can result from numerous etiologies including genetic mutations, infections, toxins and nutritional imbalances. Recent years have shown an increase in the prevalence of DCM among dogs, particularly in those that have been fed non-traditional diets. This article focuses on recent reports of diet-dependent cardiomyopathy.

Keywords: dilated cardiomyopathy, DCM, non-traditional diets, dog.

Kardiomiopatia rozstrzeniowa (dilated cardiomyopathy – DCM) jest jedną z najczęstszych chorób serca u psów i dotyczy przede wszystkim ras dużych i olbrzymich. Rasami predysponowanymi do DCM są doberman, nowofundlandy, dogi niemieckie, cocker spaniele i wilczarze irlandzkie. Choroba ta charakteryzuje się poszerzeniem światła lewej komory oraz zaburzeniami w kurczliwości mięśnia sercowego, prowadząc zazwyczaj do niewydolności serca lub nagłej śmierci [1].

W lipcu 2018 roku FDA (Food and Drug Administration – Agencja Żywności i Leków) rozpoczęła dochodzenie w sprawie doniesień o kardiomiopatii rozstrzeniowej u psów spożywających niektóre karmy dla zwierząt domowych [2]. Karmy te były określane jako bezzbożowe, zawierające wysoki odsetek grochu, soczewicy i innych nasion roślin strączkowych a także ziemniaki w różnych formach. Doniesienia obejmowały rasy psów, które nie były wcześniej podejrzewane o genetyczną predyspozycję do kardiomiopatii rozstrzeniowej, takie jak Golden Retriever, Labrador Retriever, Pit Bull, czy owczarek niemiecki.

Charakterystyka kardiomiopatii rozstrzeniowej na tle genetycznym i żywieniowym

Tak jak wspomniano wyżej istnieje szereg ras psów genetycznie predysponowanych do rozwoju kardiomiopatii rozstrzeniowej. Średni wiek wykrycia DCM u takich psów to zazwyczaj 5-7 rok życia, choć u niektórych psów choroba występuje już w wieku 2 lat [1]. Nie zaobserwowano dotychczas takich tendencji w przypadku kardiomiopatii na tle żywieniowym.

DCM na tle genetycznym jest chorobą postępującą, zazwyczaj z krótkim czasem przeżycia. Wiele badań wykazało, że psy z DCM związanym z dietą mają znaczącą poprawę w parametrach echokardiograficznych i dłuższy czas przeżycia po zmianie diety i zastosowaniu farmakoterapii. Innymi słowy, tam, gdzie dieta jest problemem, dieta może być również rozwiązaniem [3].

Kardiomiopatia rozstrzeniowa związana z niedoborem tauryny

Kardiomiopatia rozstrzeniowa była kiedyś jedną z najczęstszych chorób serca u kotów. W 1987 roku powstała przełomowa praca, która wykazała, że DCM u kotów jest związany z niedoborem tauryny i może być odwrócony poprzez jej suplementację [4]. Od tamtej pory karmy dla kotów zawierają odpowiednią ilość tauryny i DCM na tle niedoboru tauryny u tego gatunku jest obecnie rzadkością. Nieliczne przypadki dotyczą diet, które są przygotowywane w domu lub diet komercyjnych przygotowywanymi przy niedostatecznej wiedzy żywieniowej lub kontroli jakości.

Inaczej sprawa ta wygląda u psów. W 1995 roku kardiolog weterynaryjny badający rolę niedoboru tauryny u psów z DCM zasugerował, że niektóre rasy (np. Golden Retriever i amerykańskie Cocker Spaniele) mogą być predysponowane do niedoboru tego aminokwasu [5]. Późniejsze badania

pokazały, że suplementacja tauryny może częściowo lub całkowicie odwrócić przebieg choroby. Niektóre rodzaje diety tj. niskobiałkowe czy wysokowłókniste, zawierające jagnięcinę i ryż związane były z niedoborem tauryny u niektórych psów. Badania sugerowały, że inne składniki (np. pulpa buraczana) mogą również zwiększać ryzyko niedoboru tauryny, chociaż dokładna rola tych składników była nadal niejasna.

Obecnie za najbardziej podatną rasę na rozwój DCM związanego z niedoborem tauryny uważane są Golden Retrievery. W 2018 roku wykonano badanie na 24 psach tej rasy z potwierdzonym echokardiograficznie fenotypem kardiomiopatii rozstrzeniowej i niskim stężeniem tauryny w osoczu lub krwi pełnej [6]. Po zmianie diety i suplementacji tauryny u 23 zwierząt zaobserwowano znaczną poprawę parametrów echokardiograficznych. Ponadto u wszystkich 9 psów, które rozwinęły niewydolność serca, objawy ustąpiły u części bez konieczności dalszego leczenia, a u części możliwa była znaczna redukcja dawek diuretyków. Warto zaznaczyć, że wszystkie te psy były żywione dietą BEG (BEG, ang. boutique, exotic-ingredient and grain-free) – karmy określone jako ekskluzywne, oparte o egzotyczne składniki, bez zawartości zbóż.

Niedobór tauryny wydaje się być najbardziej powszechny u Golden Retrieverów w porównaniu z innymi rasami psów. Jednakże potwierdzone są przypadki psów ras genetycznie predysponowanych do DCM (doberman, bokser), u których stwierdzono niskie stężenie tauryny. Z tego względu zalecane jest oznaczanie stężenia tauryny u każdego psa ze zdiagnozowanym DCM. Nadal nie jest jasne, czy stężenie tauryny w osoczu czy krwi pełnej lepiej odzwierciedla stężenie w mięśniu sercowym u psów, dlatego zaleca się pomiar stężenia tauryny zarówno w osoczu jak i w pełnej krwi. W Polsce dostępne jest badanie stężenia w osoczu, ograniczone jest niestety badanie w krwi pełnej (a to badanie wg zaleceń powinno być priorytetyzowane). Ponadto niedobór tauryny powinien być brany pod uwagę u psów stosujących dietę BEG, niskobiałkową, wysokowłóknistą, wegetariańską, wegańską lub przygotowywaną w domu [7].

Jedne z najnowszych badań z 2020 roku oceniające diety tradycyjne i nietradycyjne pokazały, że większość psów spożywających dietę nietradycyjną miała prawidłowe stężenia tauryny oraz prawidłową funkcję serca w obrazie echokardiograficznym. Co więcej, nie wszystkie psy z obniżoną funkcją skurczową miały niskie stężenie tauryny. Pokazuje to jak opisywana problematyka jest złożona i jak wiele czynników wpływa na potencjalne rozwinięcie DCM [8].

Karmy bezzbożowe – może w nich tkwi problem?

Ostatnie lata to także doniesienia o potencjalnym związku karm bezzbożowych (szczególnie z dodatkiem roślin strączkowych) z roz-

winięciem kardiomiopatii rozstrzeniowej [7]. Pomimo braku ostatecznej korelacji dla karm bezzbożowych lub ich składników z rozwinięciem DCM, niektórzy kardiologowie weterynaryjni i naukowcy zalecają opiekunom przedstawienie psów na karmy oparte na zbożach, bez egzotycznych źródeł białka (NC State Veterinary Hospital, 2019). Z drugiej strony brak wystarczających dowodów naukowych dotyczących tego, czy dieta jest przyczyną choroby serca [7]. Z tego względu opracowane zostały wytyczne dla lekarzy weterynarii, które zalecają następujący tok diagnostyczny w przypadku zdiagnozowanego fenotypu DCM w badaniu echokardiograficznym:

1. Badanie stężenia troponiny I.
2. Badanie stężenia hormonów tarczycy.
3. Badanie stężenia tauryny w osoczu.
4. Badanie pod kątem chorób zakaźnych (test Snap 4Dx, panel odkleszczowy).
5. Badanie holterowskie.
6. Rozważenie zmiany diety +/- suplementacja tauryny/karnityny [9].

Jedno z badań opisało różnicę w wynikach badań echokardiograficznych pomiędzy psami z DCM karmionymi dietą bezzbożową a dietą opartą na zbożach. Parametry echokardiograficzne w przypadku psów z dietą bezzbożową wskazywały na bardziej zaawansowaną chorobę (brano pod uwagę znormalizowane końcoworozkurczowy oraz końcowoskurczowy wymiar lewej komory oraz indeks sferyczności lewej komory). Zmiana diety i kolejne badanie echokardiograficzne po 3 miesiącach pokazało znaczącą poprawę. Warto zaznaczyć, że część psów w badaniu pozostała na diecie bezzbożowej, ale pochodzącej od dużego producenta, który posiadał wykwalifikowanych dietetyków weterynaryjnych w swoim zespole. Pokazuje to, że nie możemy jednoznacznie stwierdzić, że każda dieta bezzbożowa będzie powodować rozwinięcie się kardiomiopatii rozstrzeniowej. Dieta ta może być potencjalną przyczyną lub jednym z wielu czynników wywołujących DCM u psów. Dodatkowo wszystkie zwierzęta, poza jednym psem, były suplementowane tauryną (nawet te, które miały prawidłowe stężenia tauryny) [10].

Co dalej?

Kardiomiopatia rozstrzeniowa na tle żywieniowym to zdecydowanie temat wciąż niewyczerpany, zawierający wiele niewiadomych. Sami autorzy badań stwierdzają, iż pomimo istnienia związku pomiędzy DCM a żywieniem psów dietą BEG, wegetariańską, wegańską lub przygotowywaną w domu, korelacja przyczynowo-skutkowa nie została udowodniona, a inne czynniki mogą być równie lub bardziej istotne. W sierpniu 2021 roku zostały opublikowane obszernie badania, zawierające analizę składników poszczególnych diet. Został wysnuty szereg hipotez, w tym kardiotoksyczność związków biochemicznych czy zbyt niska zawartość niektórych składników odżywczych w diecie. Badania te

wykazały również, że groch był wyróżniającym się składnikiem diet związanych z DCM. Jednakże brak jednoznacznych dowodów na wpływ tego składnika pokarmowego na potencjalne rozwinięcie DCM [3].

Podsumowanie

Pomimo intensyfikacji badań naukowych na temat kardiomiopatii rozstrzeniowej na tle żywieniowym w ostatnich latach, pojawia się coraz więcej niewiadomych – co jest zarazem naturalnym skutkiem rozwoju nauki. Pojawia się wiele przypuszczeń na temat korelacji poszczególnych składników dietetycznych a występowaniem kardiomiopatii i jej stopniem zaawansowania. Aktualnie wśród opiekunów zwierząt panują trendy żywieniowe, opierające się na dietach nietradycyjnych: wegańskich, wegetariańskich, bezzbożowych, przygotowywanych w domu, czy z mięsami egzotycznymi. Zwierzętom żywionym tego typu dietami warto zlecać pełne badania echokardiograficzne. Wskazane jest także badanie poziomu tauryny w osoczu u takich zwierząt (oraz, jeśli w przyszłości będzie to możliwe, oznaczanie jej we krwi pełnej).

Literatura:

1. Wess, G., Domenech, O., Dukes-McEwan, J., Häggström, J., & Gordon, S. (2017). European Society of Veterinary Cardiology screening guidelines for dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Journal of veterinary cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 19(5), 405–415. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2017.08.006>
2. FDA Investigation into Potential Link between Certain Diets and Canine Dilated Cardiomyopathy (do-stepne na: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/outbreaks-and-advisories/fda-investigation-potential-link-between-certain-diets-and-canine-dilated-cardiomyopathy>), Updated June 27, 2019
3. Smith, C. E., Parnell, L. D., Lai, C. Q., Rush, J. E., & Freeman, L. M. (2021). Investigation of diets associated with dilated cardiomyopathy in dogs using foodomics analysis. *Scientific reports*, 11(1), 15881. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94464-2>
4. Pion, P. D., Kittleson, M. D., Rogers, Q. R., & Morris, J. G. (1987). Myocardial failure in cats associated with low plasma taurine: a reversible cardiomyopathy. *Science (New York, N.Y.)*, 237(4816), 764–768. <https://doi.org/10.1126/science.3616607>
5. Kramer, G. A., Kittleson, M. D., Fox, P. R., Lewis, J., & Pion, P. D. (1995). Plasma taurine concentrations in normal dogs and in dogs with heart disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 9(4), 253–258. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1995.tb01076.x>
6. Kaplan, J. L., Stern, J. A., Fascetti, A. J., Larsen, J. A., Skolnik, H., Peddle, G. D., Kienle, R. D., Waxman, A., Cocchiara, M., Gunther-Harrington, C. T., Klose, T., LaFauci, K., Lefbom, B., Machen Lamy, M., Malakoff, R., Nishimura, S., Oldach, M., Rosenthal, S., Stauthammer, C., O'Sullivan, L., ... Ontiveros, E. (2018). Taurine deficiency and dilated cardiomyopathy in golden retrievers fed commercial diets. *PLoS one*, 13(12), e0209112. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209112>
7. Freeman, L. M., Stern, J. A., Fries, R., Adin, D. B., & Rush, J. E. (2018). Diet-associated dilated cardiomyopathy in dogs: what do we know? *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 253(11), 1390–1394. <https://doi.org/10.2460/javma.253.11.1390>
8. Ontiveros, E. S., Whelchel, B. D., Yu, J., Kaplan, J. L., Sharpe, A. N., Fousse, S. L., Crofton, A. E., Fascetti, A. J., & Stern, J. A. (2020). Development of plasma and whole blood taurine reference ranges and identification of dietary features associated with taurine deficiency and dilated cardiomyopathy in golden retrievers: A prospective, observational study. *PLoS one*, 15(5), e0233206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233206>
9. McCauley, S. R., Clark, S. D., Quest, B. W., Streeter, R. M., & Oxford, E. M. (2020). Review of canine dilated cardiomyopathy in the wake of diet-associated concerns. *Journal of animal science*, 98(6), skaa155. <https://doi.org/10.1093/jas/skaa155>

Czerwienica prawdziwa u kota

– opis przypadku i przegląd literatury

Lek. wet. **Karolina Kapturska**, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, Katedra Farmakologii i Toksykologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej, II rok Szkoły Doktorskiej, Przychodnia Weterynaryjna „NEOVET” s.c. Hildebrand, Jelonek, Michałek, ul. Świt 65, 52-225 Wrocław, karolina.kapturska@upwr.edu.pl



Streszczenie

Czerwienica prawdziwa jest notowana u kotów od 1966 roku jako rzadkie zaburzenie hematologiczne o niewyjaśnionej przyczynie. Do objawów klinicznych należą: wzrost parametrów czerwonych krwinek (RBC, HCT, HGB-RBC) z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami neurologicznymi. Opisany przypadek jest pierwszym odnotowanym na świecie od 2018 r. oraz pierwszym opisanym w Polsce. Pacjentem był 3-letni, kastrowany samiec kota domowego rasy europejskiej krótkowłosej, w momencie przyjęcia w ciężkim stanie padaczkowym. Po stabilizacji pacjenta w badaniu klinicznym stwierdzono przekrwienie dziąseł, języka, wewnętrznej powierzchni małżowin usznych, zaburzenia świadomości oraz tachykardię. W badaniach krwi odnotowano istotny wzrost liczby krwinek czerwonych, hematokrytu i koncentracji hemoglobiny w erytrocytach ze stężeniami białka całkowitego i albumin pozostającymi w zakresie norm referencyjnych. Choroby mogące być przyczyną wtórnej czerwienicy, takie jak wrodzone wady serca i dużych naczyń z przeciekiem prawo-lewym i nowotwory nerek zostały wykluczone w przeprowadzonych badaniach dodatkowych (badania krwi, z pomiarem stężenia erytropoetyny w surowicy krwi, USG jamy brzusznej, RTG klatki piersiowej oraz badanie echokardiograficzne z kontrastem). Leczenie z zastosowaniem flebotomii i chemioterapii doprowadziło do spadku HCT i wyeliminowało zaburzenia neurologiczne. Czerwienica powinna stanowić element diagnostyki różnicowej w przypadku objawów neurologicznych, szczególnie u kotów z ceglastoczerwonym zabarwieniem błon śluzowych oraz obwodowych części ciała, pomimo ekstremalnie niskiej prevalencji tej choroby w populacji kotów.

Polycythemia vera (PV) has been reported in cats from 1966 as rare hematological disease with unknown origin. Clinical features include increased mass in red blood cells and elevated hematocrit with mild to severe neurological symptoms. The presented case is the first reported since 2018 worldwide and the first one described in Poland. The patient was 3 years old male castrated European shorthair cat in severe epileptic state at the time of admission. Hyperemic gums, tongue, ears, tachycardia, and consciousness disturbance were noted during clinical examination after stabilization. Complete blood count reveal significant increase in red blood cells, hematocrit (HCT) and hemoglobine concentration in with total protein and albumin within normal values. Several possible underlying primary conditions such as congenital cardiac right to left shunting and renal malignancy were excluded by blood tests (including erythropoetin concentration), radiographic imaging of the chest, ultrasound imaging of the abdomen and echocardiography (extended by bubble contrast). After diagnosis, treatment with phlebotomy and chemotherapy led to HCT reduction and elimination of neurological signs. PV should be taken into consideration in differential diagnosis in case of neurological disorders, especially with the presence of brick-red ears, paws or gums, despite extreme rarity in feline population.

Wstęp

Czerwienica prawdziwa (polycythemia vera, PV) to rzadkie zaburzenie mieloproliferacyjne prowadzące do nadprodukcji erytrocytów notowane u kotów od 1966 r. (1-3). U człowieka kluczową rolę w patogenezie odgrywa mutacja kinazy tyrozynowej JAK2 skutkująca trwałą hiperaktywacją hematopoety (4,5). U kotów dokładny mechanizm patofizjologiczny pozostaje nieznany, choć w literaturze choroba ta funkcjonuje jako niezależna od erytropoetyny ekspansja klonalna pojedynczej komórki macierzystej linii hematopoetycznej (6). Alternatywna teoria zakłada swoistą nadwrażliwość na erytropoetynę jako bardziej prawdopodobny mechanizm patofizjologiczny niż faktyczną obecność zmutowanej populacji komórek w obrębie szpiku (7).

Podstawą do rozpoznania PV jest utrzymujący się wzrost liczby krwinek czerwonych, hematokrytu (HCT) oraz stężenia hemoglobiny w krwince czerwonej ponad wartości prawidłowe u nieodwodnionego

zwierzęcia, po wykluczeniu chorób mogących wtórnie prowadzić do stanu nadkrwistości. Niektórzy autorzy zwracają też uwagę na fakt, że bardziej odpowiednim terminem byłaby erytrocytoza idiopatyczna niż polycythemia, gdyż nie dochodzi do wzrostu liczby pozostałych komórek krwi (linii białokrwinkowej czy płytek krwi) (8).

Nadkrwistości dzielą się na względne i bezwzględne. Względny wzrost liczby krwinek czerwonych, a co za tym idzie hematokrytu, wynikać może z ciężkiego odwodnienia lub skurczu śledziony na skutek np. ostrego krwotoku. Nadkrwistości bezwzględne dzielą się na pierwotne, czyli czerwienicę prawdziwą, oraz wtórne, uznawane za zależne od zwiększonej produkcji erytropoetyny (EPO) w odpowiedzi na niedotlenienie organizmu. W diagnostyce różnicowej należy zatem uwzględnić wrodzone wady przeciekowe serca i dużych naczyń, przewlekłe, zaawansowane choroby płuc i nerek. Do najczęściej występujących chorób nerek związanych z nadmierną produk-

cją czerwonych krwinek należą nowotwory, wielotorbielowatość nerek, amyloidozę czy odmiedniczkowe zapalenie nerek (9). Oczywiście, u kotów żyjących na dużych wysokościach nad poziomem morza możliwe jest naturalne występowanie zwiększonych wartości HCT jako odpowiedzi przystosowawczej do zmniejszonej dostępności tlenu w powietrzu atmosferycznym (9-12).

Niezbędne w różnicowaniu przyczyny wzrostu liczby krwinek czerwonych u każdego kociego pacjenta są dodatkowe badania krwi (szeroki panel biochemiczny, ocena stężenia erytropoetyny we krwi krążącej), badanie radiograficzne klatki piersiowej, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, gazometria krwi tętniczej oraz badanie echokardiograficzne. Pomiar stężenia erytropoetyny ma jednak ograniczoną wartość diagnostyczną z uwagi na częste wyniki prawidłowe nawet u pacjentów z czerwienicą wtórną do niedotlenienia (12). W przypadku PV rozrost klonalny szeregu czerwonych krwinek jest niezależny od stężenia erytropoetyny,

która najczęściej u tych pacjentów pozostaje w zakresie norm fizjologicznych (13). Zaskakujący przypadek czerwienicy u kota opisał w 2018 r. zespół koreańskich lekarzy – zwiększone stężenie EPO wynikało z obecności naczyniakomięsaka krwionośnego śledziony, a erytrocytoza ustąpiła po zabiegu splenektomii (14). Co ciekawe, biopsja szpiku kostnego nie pozwala na różnicowanie czerwienicy pierwotnej i wtórnej. Wynik badania cytopatologicznego szpiku kostnego często potwierdza jedynie występowanie przerostu linii czerwono krwinkowej charakterystycznego dla chorób mieloproliferacyjnych (1,7).

Charakterystyczny obraz kliniczny to kilkuletni kot wykazujący napady drgawek i ceglastoczerwone zabarwienie błon śluzowych, bez współwystępującej gorączki (8). Symptomy neurologiczne pojawiają się u 50-87% kotów z PV (6,8,13). Mechanizm odpowiedzialny za ich powstawanie to najprawdopodobniej hipoksja i hipoglikemia w obszarach niedokrwiennych na terenie ośrodkowego układu nerwowego (15). Rzadziej dochodzi do poliurii, polidypsji, występowania objawów z przewodu pokarmowego (wymiotów, biegunki) i krwawienia z jam nosowych, a także mniej specyficznych objawów jak np. uveitis (16,17). Większość diagnoz stawiana jest na późnych etapach choroby, kiedy prezentowane przez kota symptomy stają się poważne (1,8,18-21). Zauważane zaburzenia krążenia mogą prowadzić nawet do sklerotyzacji tkanki mózgu np. na obszarze hipokampu (22).

Możliwości terapeutyczne ograniczone są do okresowych flebotomii (upustów krwi), ewentualnego zastosowania pijawek lekarskich (hirudoterapii) oraz chemioterapii opartej na hydroksymoczniku (1,20). Zarówno hirudoterapia jak i zastosowanie okresowych flebotomii może być uciążliwe dla kocih pacjentów. Chemioterapia natomiast nie będzie wskazana w przypadkach ograniczeń ze strony właściciela zwierzęcia (kobiety w ciąży, z małymi dziećmi lub osoby z immunosupresją w otoczeniu zwierzęcia) (23). Ostatnie doniesienia świadczą o potencjalnej możliwości wykorzystania cebuli w proszku jako dodatku do żywności w celu redukcji liczby krwinek czerwonych. Substancje zawarte w cebuli indukują u kotów powstawanie ciałek Heinz'a, a to sprzyja hemolizie erytrocytów oraz ich usuwaniu z krążenia przy udziale makrofagów zatok śledzionowych. Postępowanie to może okazać się nawet skuteczniejsze w długoterminowej redukcji HCT niż powtarzalne flebotomie (18).

Rokowanie w przypadku czerwienicy prawdziwej zwykle jest dobre, z czasem przeżycia wynoszącym średnio 6 lat (6, 24). W medycynie człowieka u 3-19% pacjentów czerwienica prawdziwa może ulec progresji w kierunku ostrej białaczki szpikowej, a 5-14% chorych doświadcza zwłóknienia szpiku kostnego (25). Z uwagi na rzadkość choroby wciąż brak takich danych w odniesieniu do medycyny weterynaryjnej.

Opis przypadku

Pacjentem był 3-letni, kastrowany kot rasy europejskiej krótkowłosej, o masie ciała 4,5 kg. W wywiadzie opiekunka zwierzęcia zgłosiła zaburzenia neurologiczne występujące od 48 godzin (osłabienie tylnych kończyn, chwiejny chód, otępienie i wynikający z nich niepokój zwierzęcia), które następnie rozwinęły się do uogólnionego napadu drgawkowego. Apetyt i pragnienie były zachowane, nie wystąpiły również zaburzenia w oddawaniu kału i moczu.

Podczas badania klinicznego kot wykazywał ceglastoczerwone zabarwienie błon śluzowych jamy ustnej, skóry wewnętrznej powierzchni małżowiny usznej oraz języka. Dostępne węzły chłonne były niepowiększone, a tętno skorelowane z pracą serca, choć nieznacznie przyspieszone. Podczas osłuchiwania płuc i serca nie stwierdzono patologii. Jama brzuszna była miękka, niebolesna z silnie wypełnionym pęcherzem moczowym. Opuszki kończyn miednicznych były ciepłe, a tętno dobrze wyczuwalne na obu tętnicach udowych. Ocena zabarwienia opuszek kończyn była niemożliwa z uwagi na silną, ciemną pigmentację. Zachowanie krążenia krwi potwierdzono po przycięciu łóżyska pazura. Wyniki badań krwi wykazały istotne podwyższenie parametrów czerwono krwinkowych (RBC, HCT, HGB) oraz anizocytozę (wzrost RDW), limfopenię, eozynopenię oraz wzrost stężenia glukozy w surowicy krwi (ryc.1). Białko całkowite, albuminy i jonogram nie wykazały odchyśleń. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono prawidłową wielkość lewego przedsionka (LA/Ao – 1,44), wymiar końcoworozkurczowy jamy lewej komory w normie (LVIDd – 1,63 cm), nieznacznie zwiększoną grubość ściany wolnej lewej komory (LVPWd – 6,7 mm) oraz

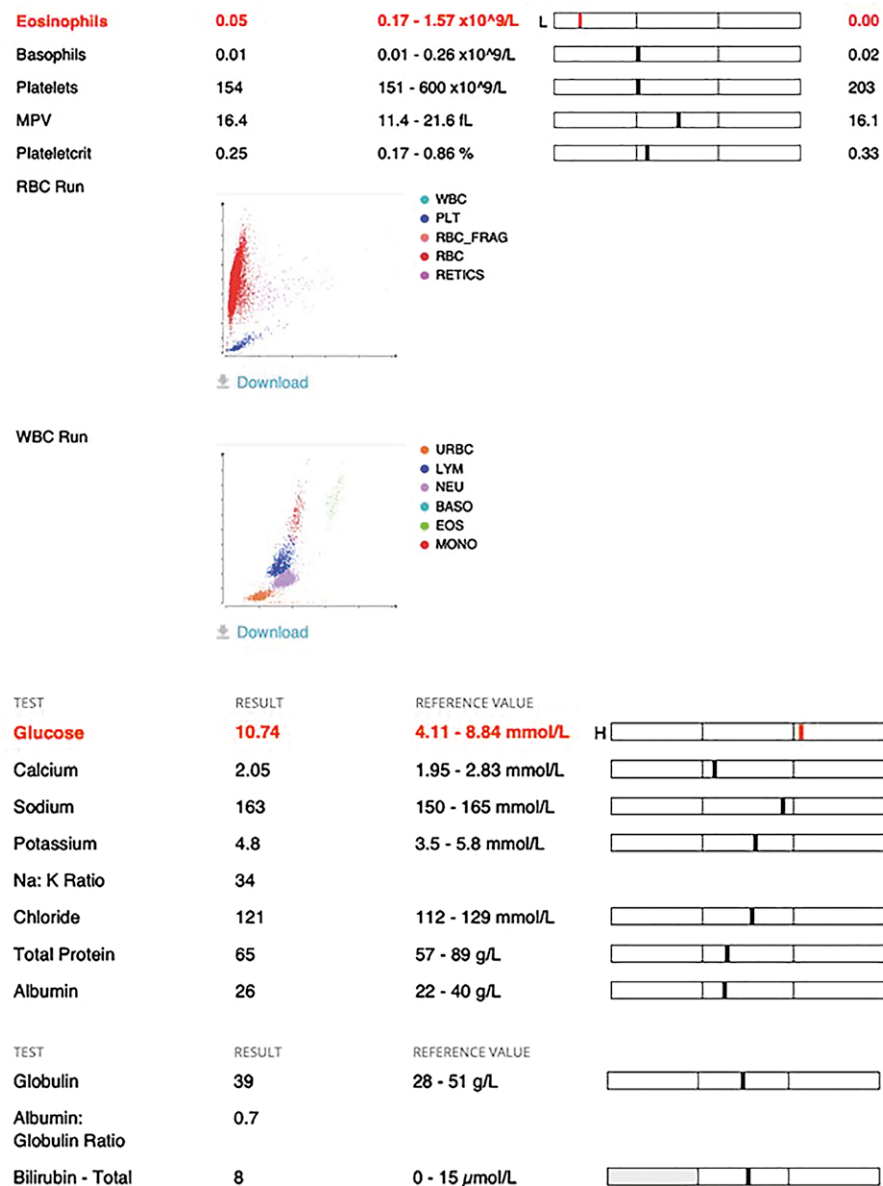
przegrody międzykomorowej (IVSd – 6,2 mm) z zachowaną kurczliwością (FS – 43%). Przepływy przez aortę i tętnicę płucną były prawidłowe, odpowiednio LVOT – 1,2 m/s, RVOT – 0,7 m/s. Nie stwierdzono obecności wolnego płynu w worku osierdziowym, klatce piersiowej i jamie brzusznej, nie uwidoczniło wad wrodzonych mogących skutkować nieprawidłowym, prawo-lewym przepływem krwi w obrębie serca i dużych naczyń. Dla potwierdzenia wyników standardowego badania echokardiograficznego wykonano ponowne badanie echokardiograficzne z kontrastem („bubble study”), również z wynikiem negatywnym.

Około 3 miesiące przed wystąpieniem napadu drgawkowego pacjent miał epizody wymiotów. W badaniu morfologicznym (w innym ZLZ) stwierdzono już wtedy wzrost parametrów czerwono krwinkowych i zalecono obserwację zwierzęcia oraz wykonanie badania radiologicznego klatki piersiowej. W badaniu uwidoczniło wyraźnie zaznaczony rysunek naczyń na terenie płuc, mogący sugerować hiperwolemię lub wrodzone wady serca. Sylwetka serca, obraz płuc i drzewa oskrzelowego, tchawica, śródpiersie i jama opłucnej nie wykazywały zmian. Nie podjęto wtedy dalszej diagnostyki zwierzęcia.

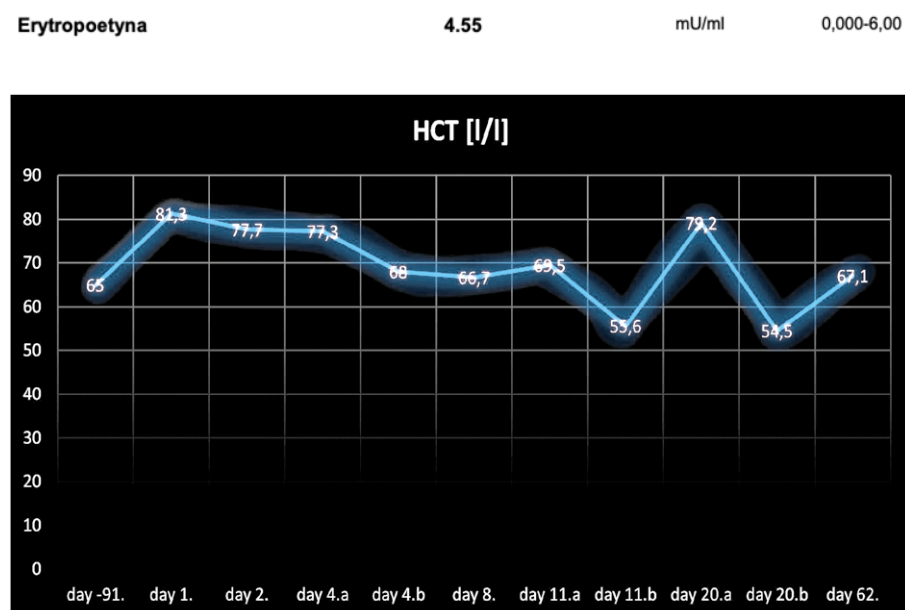
Wprowadzono terapię objawową opartą na płynoterapii krystaloidami (125 ml Solutio Ringeri dwa razy dziennie, w powolnym wlewie dożylnym) i leczeniu przeciwkrzepliwym (klopidogrel w dawce 18,75 mg raz dziennie), a w przypadku ponownego wystąpienia napadów padaczkowych zalecono wlew dożylny relanium w dawce 0,5 mg/kg m.c.). Po pełnej dobie bez nawrotu objawów neurologicznych pacjent został poddany dalszej diagnostyce. Pomiar ciśnienia tętniczego krwi metodą Dopplera na kończynie piersiowej prawej wykazał normotensję

TEST	RESULT	REFERENCE VALUE		
RBC	15.10	6.54 - 12.20 x10¹²/L		15.92
Haematocrit	* 0.777	0.303 - 0.523 L/L		* 0.813
Haemoglobin	230	98 - 162 g/L		238
MCV	51.5	35.9 - 53.1 fL		51.1
MCH	15.2	11.8 - 17.3 pg		14.9
MCHC	296	281 - 358 g/L		293
RDW	31.7	15.0 - 27.0 %		33.1
% Reticulocyte	0.4	%		0.2
Reticulocytes	58.9	3.0 - 50.0 K/μL		27.1
Reticulocyte Haemoglobin	16.6	13.2 - 20.8 pg		17.0
WBC	10.11	2.87 - 17.02 x10 ⁹ /L		3.76
% Neutrophils	87.4	%		90.2
% Lymphocytes	10.1	%		5.3
% Monocytes	1.9	%		4.0
% Eosinophils	0.5	%		0.0
% Basophils	0.1	%		0.5
Neutrophils	8.84	2.30 - 10.29 x10 ⁹ /L		3.39
Lymphocytes	1.02	0.92 - 6.88 x10 ⁹ /L		0.20
Monocytes	0.19	0.05 - 0.67 x10 ⁹ /L		0.15

Ryc.1 Wyniki badań krwi w momencie diagnozy.



Ryc. 2 Wynik badania stężenia erytropoetyny w surowicy krwi.



Ryc. 3 Zmiany wartości HCT w ciągu 22 tygodniowej obserwacji pacjenta.

(ciśnienie skurczowe wynosiło 110 mmHg). Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej wykazało powiększenie śledziony do 14 mm grubości w trzonie, bez zmian w echostrukturze. Nerki były nieznacznie powiększone, lewa (44 x 25 mm), prawa (43 x 23 mm) z umiarkowanym zatarciem struktury, wzmożoną echogenicznością miąższu i objawem rąbka. Zmiany w obrębie jelit cienkich typowe dla zapalenia przewlekłego z przerostem i/lub naciekiem błony mięśniowej i przekrwieniem/zwyrodnieniem błony śluzowej sugerowały współwystępowanie nieswoistego zapalenia jelit (IBD). Pozostałe narządy nie wykazywały zmian patologicznych. W rozmazie krwi zaobserwowano zwiększone zagęszczenie erytrocytów, obecność komórek wielobarwniowych (pojedyncze w preparacie), nieznaczną monocytosę, zdegenerowane i pobudzone monocyty – około 50% monocytów stanowiły komórki z silnie zwakulizowaną cytoplazmą, nieliczne cienie leukocytów oraz makrotrombocyty stanowiące około 30% płytek krwi. Stężenie erytropoetyny w surowicy krwi wynosiło 4,55 mU/ml, pozostając w zakresie norm referencyjnych (0 – 6,0 mU/ml) (ryc. 2).

W celu obniżenia wartości HCT wykonano zabieg flebotomii. Upuszczono 82 ml krwi pełnej jednocześnie podając dożylnie 120 ml Solutio Ringeri Lactate. Uzyskano spadek HCT z 81,3% do 77,7%. Kolejna flebotomia po dwóch dobach doprowadziła do spadku HCT do wartości 68%, a u kota doszło do wystąpienia objawów świądu (wylizywanie skóry) oraz gorączki (temp. – 40,3°C). Po tygodniu przeprowadzono ten zabieg po raz trzeci i uzyskano spadek HCT z 69,5% na 55,6%. Pacjent przez miniony tydzień czuł się dobrze, poruszał się sprawnie, miał zachowany apetyt i pragnienie i nie wykazywał niepokojących objawów. Świąd skóry ustąpił po jednorazowej, domięśniowej iniekcji deksametazonu. Następnie zalecono wprowadzenie hydroksymocznika (Hydroxyurea medac) w dawce 125 mg co 2-gi dzień, z utrzymaniem płynoterapii oraz leczenia przeciwpłytkowego. Po 6 tygodniach od wprowadzenia chemioterapii pacjent osiągnął HCT na poziomie 67,1%, a objawy neurologiczne nie nawracały (ryc. 3). Kot doświadczył również łagodnych objawów z przewodu pokarmowego (zmiana konsystencji kału), które można zaklasyfikować jako efekt uboczny chemioterapii lub objaw współwystępującego IBD. Doszło również do łagodnej neutropenii i trombocytopenii, odpowiednio: NEU 2,21 G/l (zakres norm: 3,00-11,0 G/l), PLT 158 G/l (zakres norm: 180,0-550) (ryc. 4).

Dyskusja

Opisane w dostępnej literaturze nieliczne przypadki czerwienicy prawdziwej dotyczą najczęściej młodych kotów (w wieku od 2 do 10 lat, ze średnią wieku wynoszącą około 5 lat) ze znaczącą przewagą krótkowłosych kotów europejskich

Morfologia (oznaczenie maszynowe)				
WBC	3,62	Gł	6,00-11,0	
NEU	2,21	Gł	3,00-11,0	
NEU %	61,0	%	60,0-78,0	
LYM	1,01	Gł	1,00-4,00	
LYM %	27,9	%	15,0-38,0	
MONO	0,140	Gł	0,040-0,500	
MONO %	3,90	%	0,010-4,00	
EOS	0,260	Gł	0,040-0,600	
EOS %	7,20	%	0,010-6,00	
BASO	0,001	Gł	0,001-0,100	
BASO %	0,020	%	0,001-1,00	
RBC	14,5	Tł	5,00-10,0	
HGB	265,0	gł	90,0-150,0	
HCT	0,671	l	0,300-0,440	
MCV	46,2	fl	40,0-55,0	
MCH	18,2	pg	13,0-16,0	
MCHC	395,0	gł	310,0-360,0	
PLT	158,0	Gł	180,0-550,0	
Uwagi Małopłytkowość w oznaczeniu maszynowym u kotów jest w zdecydowanej większości przypadków spowodowana fałszywym zanizaniem liczby płytek krwi przez obecność ich zlepow i/lub makrotrombocytów. W razie klinicznego podejrzenia trombocytopenii wskazana jest manualna weryfikacja liczby płytek krwi (badanie rozmarz skrócony lub rozmar szregółowy). Rutynowej weryfikacji manualnej podlegają wyniki liczby płytek krwi < 50 G/L.				
Albuminy	35,4	gł	26,0-46,0	
Białko całkowite	84,0	gł	57,0-94,0	

Ryc. 4. Wyniki badań krwi po 6 tyg. od rozpoczęcia chemioterapii hydroksymocznikiem.

(87% kotów) (1, 8, 18-21). Do najczęściej prezentowanych objawów, pomijając zaburzenia żołądkowo-jelitowe, należą objawy neurologiczne, m. in.: ruchy manewrowe, zamiana codziennych nawyków, zaburzenia świadomości, zaburzenia chodu, niedowład wiotki kończyn miednicznych, zanik „odruchu grożenia” (z zachowaniem prawidłowych odruchów rdzeniowych i właściwej propriocepcji) a nawet uogólnione lub miejscowe napady drgawkowe (18-21). Właściciele mogą odnotować u swoich podopiecznych utrudnienie we wskakiwaniu na wysokie meble, drapak oraz inne objawy takie jak: utrudnione oddychanie, polifagia lub apetyt spaczony, polidypsja i utrata masy ciała (1, 8). Symptomy te rozwijają się często nagle i szybko dochodzi do znacznego pogorszenia stanu ogólnego pacjenta, co skłania opiekunów do szukania natychmiastowej pomocy.

Średni HCT kotów z PV wynosi 77,5% (w zakresie od 64-88%) (1,8,18-21). W prezentowanym przypadku w dniu pierwszej konsultacji HCT wynosił 81,3%, jednak wg relacji właścicielki już trzy miesiące wcześniej odnotowano wzrost HCT do wartości 65%. Nie podjęto wtedy dalszych działań diagnostycznych, a sam pacjent nie wykazywał niepokojących objawów prócz przemijających epizodów wymiotów. Z uwagi na niespecyficzność tego objawu, szczególnie u kocih pacjentów, nie powiązano ich z niepokojącymi wynikami morfologii krwi lub być może błędnie zinterpretowano wzrost HCT jako skutek odwodnienia. We wszystkich opisywanych jak dotąd przypadkach obserwuje się jednoczesny wzrost HCT, RBC oraz HGB, czasami współwystępujący z leukocytozą, leukopenią lub limfopenią, trombocytopenią lub trombocytozą (8,18,19). W panelach biochemicznych nie

obserwuje się zwykle odchylenie od wartości referencyjnych poza wzrostem stężenia kinazy kreatynowej (CK). Wzrost CK wynikać może z obniżonej perfuzji spowodowanej zwiększoną gęstością i lepkością krwi (8,18). W badaniach gazometrycznych krwi tętnicznej w przypadku czerwienicy prawdziwej nie występuje hipoksemia (8). Stężenie erytropoetyny w surowicy krwi zawiera się zwykle w zakresie wartości referencyjnych lub może być nawet obniżone (8).

Wyniki badań obrazowych nie wykazują istotnych patologii, poza badaniem echokardiograficznym, w którym łagodna hipertrofia mięśnia sercowego występuje nawet u 31% pacjentów (1, 8). Może ona być znaleziskiem przypadkowym jak również świadczą o przeroście koncentrycznym na skutek zwiększonego wysiłku mięśnia sercowego w warunkach zwiększonej lepkości krwi. Nic nie wskazuje na to, by czerwienicy prawdziwej towarzyszyło nadciśnienie systemowe – również w prezentowanym przypadku pomiar ciśnienia tętniczego krwi wskazywał na normotensję (8).

Najczęściej niezbędne jest natychmiastowe postępowanie objawowe, np. opanowanie ataków padaczkowych z wykorzystaniem lewetiracemu lub fenobarbitalu czy zastosowanie tlenoterapii przed podjęciem dalszych kroków diagnostycznych (8, 21). Głównym celem terapeutycznym u kotów z czerwienicą jest redukcja HCT i lepkości krwi, co w efekcie doprowadza do ustąpienia objawów neurologicznych (21). Najskuteczniejszą metodą jest natychmiastowa ewakuacja nadmiaru krwi pełnej, choć zwykle jest to postępowanie doraźne i dość szybko hematokryt osiąga wartości wyjściowe (8,18). Istnieje kilka metod oszacowania dokładnej ilości krwi, która powinna być usunięta z krążenia, np. sto-

sując wzór: objętość krwi (ml) = masa ciała *współczynnik K*1000* (obecny HCT-docelowy HCT)/(obecny HCT).

Współczynnik K wynosi 0,09 dla psów i 0,07 dla kotów (26, 27). W warunkach klinicznych łatwiej jednak stosować zasadę upustu 10-20 ml krwi na każdy 1 kg m.c (26). Ewakuacja powyżej 20 ml krwi/kg m.c./dobę jest niezalecana. Powtarzalne flebotomie wiążą się z ryzykiem wystąpienia zakrzepicy, nadpłytkowości, hipoalbuminemii i niedoboru żelaza, jak również zwłóknienia żyły jarzmowej (8,28). Co więcej, procedura ta wiąże się z koniecznością wielokrotnych znieczuleń w krótkich odstępach czasu, co również nie pozostaje obojętne dla organizmu. Zabieg ten doprowadza łatwo i szybko do wycofania objawów klinicznych, natomiast zwykle nie pozwala na powrót wartości HCT do norm referencyjnych (18). W jednym z badań średnia liczba flebotomii u pacjentów z PCV wynosiła 7, z interwałami czasowymi wynoszącymi ok. 6,5 tyg. Jeden z kotów został poddany tej procedurze aż 37 razy w ciągu 18 miesięcy (8).

Niestety, w pojedynczych przypadkach zdarza się, że krew jest na tyle gęsta, iż upust krwi w klasycznym rozumieniu staje się niemożliwy. Wtedy z pomocą przychodzi hirudoterapia, czyli zastosowanie pijawek lekarskich (*Hirudo medicinalis*), które po odpowiednim przygotowaniu skóry (wygolenie, oczyszczenie) umieszcza się na grzbiecie kota w okolicy nerek (20). Nie należy używać przy tym żadnych środków dezynfekujących, gdyż to mogłoby zniechęcić pijawki do przysysania się (29, 30). Przykładowo dla kota o wadze 4 kg można zastosować 4 pijawki lekarskie. Przed przyłożeniem pasożytów warto nakłuć nieco skórę i ją rozgrzać, by stworzyć im sprzyjające warunki, lecz nie jest to konieczne (20). Inne metody wykorzystywane w medycynie do zwiększenia szansy na przysysanie się pijawek to użycie kropli mleka lub słodkiej wody bezpośrednio na skórę w miejscu aplikacji (29). Miejscowe krwawienie po usunięciu pijawek może trwać przez kolejne 24 godziny. Cała procedura nie jest bolesna, gdyż zawarte w ślinie pijawek naturalne anestetyki znieczulają miejscowo skórę (31). Jeden osobnik jest zdolny do wypicia 10 ml krwi, a kolejne 10 ml wycieka swobodnie w miejscu wkłucia na skutek wprowadzenia przez pijawkę do rany substancji przeciwkrzepiających i wazodylatorów. Do efektów ubocznych hirudoterapii zalicza się: infekcje (szczególnie *Aeromonas hydrophila*), reakcje alergiczne, choroby wirusowe (*Trypanosoma cruzi*), utrzymujące się (ponad 24 godziny po zabiegu) nadmierne krwawienie i formowanie się blizn w miejscach ugryzień oraz możliwe uszkodzenia jamy nosowej czy jamy ustnej związane z niekontrolowaną migracją pijawek (20). W medycynie człowieka nie bez znaczenia jest też potencjalna transmisja wirusa HIV czy wirusa zapalenia wątroby typu B. W praktyce procedura ta może wiązać się z brakiem akceptacji ze strony właściciela

zwierzęcia, szczególnie w związku z utrzymującym się krwawieniem z ran.

Jeśli upust krwi nie ogranicza występowania objawów na minimum 6 tygodni, niezbędne jest wprowadzenie leczenia farmakologicznego (1, 32, 33). Hydroksymocznik (w dawce od 10 do 45 mg/kg m.c., doustnie, co 48 godzin) jest lekiem z wyboru w przypadkach czerwienicy u psów, kotów i ludzi (8). Jego mechanizm działania polega na hamowaniu syntezy kwasu deoksyrybonukleinowego i w efekcie blokowaniu aktywności enzymu reduktazy rybonukleotydowej, odpowiedzialnej za przekształcenie rybonukleotydów do deoksyrybonukleotydów (34). Chemioterapia pozwala na wydłużenie czasu pomiędzy kolejnymi upustami krwi lub zupełnie eliminuje konieczność ich stosowania, jak również niweluje objawy neurologiczne (8). W opisywanym przypadku dość wcześnie podjęto decyzję o wprowadzeniu leczenia farmakologicznego z uwagi na temperament zwierzęcia w warunkach ambulatoryjnych (stres, agresja, brak tolerancji podstawowych procedur medycznych) i jednoczesny brak problemów z doustną podażą leków w domu.

Większość (60%) kotów przyjmujących hydroksymocznik doświadcza działań niepożądanych tego leku, w tym objawów żołądkowo-jelitowych, utraty okrywy włosowej, methemoglobinemii – objawiającej się wzrostem liczby oddechów, dusznością i siniłą czy łagodnej mielosupresji (7,8). Duszność na skutek methemoglobinemii można ograniczyć podając niższe dawki leku w krótszych odstępach czasowych. W opisywanym przypadku po 6 tyg. od wprowadzenia hydroksymocznika doszło do wystąpienia łagodnej leukopenii z trombocytopenią, bez znaczenia klinicznego. Lek powinien być podawany w rękawiczkach, nie należy otwierać kapsulek ani ich dzielić w warunkach domowych, o czym lekarz prowadzący powinien poinformować właścicieli zwierzęcia (35).

Pomimo, iż zaleca się utrzymanie HCT <50% w praktyce często już łagodne obniżenie jego poziomu pozwala na eliminację objawów klinicznych zwierzęcia (przede wszystkim napadów drgawkowych, ośpienia i zaburzeń motoryki) i utrzymanie jakości życia na zadowalającym poziomie (6, 8). Zastosowanie preparatów przeciwkrzepliwych nie jest bezwzględnie konieczne – w przytoczonym badaniu z 2018 r. tylko jeden z 18 pacjentów otrzymywał doustnie kwas acetylosalicylowy w dawce 0,5 mg/kg m.c., co 24 godziny. W badaniu FAT CAT opublikowanym w 2015 r. udowodniono wyższą skuteczność kłopidogrelu w porównaniu z aspiryną u kotów w prewencji kardiogennej zatorowości tętniczej (CATE – cardiogenic arterial thromboembolism) (36). Z tego względu u kocię pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wykrzepiania wewnątrznaczyniowego już od kilku lat stosuje się kłopidogrel jako lek pierwszego rzutu.

Podsumowując, czerwienica prawdziwa u kotów, pomimo niezwykle rzadkiego występowania, powinna stanowić element diagnostyki różnicowej u pacjentów z ceglasto-czerwonym zabarwieniem błon śluzowych wykazujących objawy neurologiczne. Jest to choroba o wciąż nie do końca wyjaśnionej etiologii, którą można jednak skutecznie leczyć. Niezwykle istotne jest tu szeroko zakrojone postępowanie diagnostyczne, by wykluczyć wszystkie inne możliwe przyczyny nadkrwistości i skutecznie je leczyć, najlepiej przyczynowo. Rokowanie długoterminowe jest dobre pod warunkiem podjęcia odpowiednich kroków terapeutycznych i skrupulatnego monitoringu w kierunku ewentualnych powikłań. Metody leczenia powinny być indywidualnie dostosowane do każdego pacjenta, szczególnie, że sukces terapeutyczny w tym przypadku to niekoniecznie idealne wyniki badań krwi, a zachowany dobrostan i odpowiednia jakość życia kota.

Piśmiennictwo:

1. Evans, L.M. and Caylor, K.B. (1995) Polycythemia Vera in a Cat and Management with Hydroxyurea. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 31, 424-438. <https://doi.org/10.5326/15473317-31-5-434>.
2. Harvey JW. *Atlas of Veterinary Hematology: Blood and Bone Marrow of Domestic Animals*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2001.
3. Groulade, P. and Guillon, J.C. (1966) Erythremic Syndrome in Cats. *Bulletin de L'Academie Veterinaire de France*, 39, 127-131.
4. James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera. *Nature*. 2005;434(7037):1144-1148.
5. Zhao R, Xing S, Li Z, et al. Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. *J Biol Chem*. 2005;280(24):22788-22792.
6. Giger U. Polycythemia and erythrocytosis. In: Ettinger SJ and Feldman EC (eds). *Textbook of veterinary internal medicine*. 7th ed. St Louis: Elsevier, 2010, pp 279-283.
7. Foster, E.S. and Lothrop Jr., C.D. (1988) Polycythemia Vera in a Cat with Cardiac Hypertrophy. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 192, 1736-1738.
8. Darcy H, Simpson K, Gajanayake I, et al. Feline primary erythrocytosis: a multicentre case series of 18 cats. *J Feline Med Surg*. 2018;20(12):1192-1198.
9. Nitsche EK. Erythrocytosis in dogs and cats: Diagnosis and management. *Comp Cont Educ Pract Vet*. 2004;14:25-34.
10. Meuten DJ. *Tumors in Domestic Animals*. 5th ed. Wiley/Blackwell: Ames, IA; 2017.
11. Greene S. Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology. *Am J Vet Res*. 2020;81(5):391-391.
12. Klainbart S, Segev G, Loeb E, Melamed D, Aroch I. Resolution of renal adenocarcinoma-induced secondary inappropriate polycythemia after nephrectomy in two cats. *J Feline Med Surg*. 2008 Jul;10(3):264-8. doi: 10.1016/j.jfms.2007.11.006. Epub 2008 Feb 8. PMID: 18262454.
13. HASLER A., & GIGER U.(1996) Serum erythropoietin values in polycythemic cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 32,294301
14. Seo KW, Hong H, An SA, Lee JK, Rebhun R. Secondary inappropriate polycythemia with splenic hemangiosarcoma in a young adult cat. *Can Vet J*. 2018 Dec;59(12):1320-1324. PMID: 30532290; PMCID: PMC6237254.
15. Sarkar S and Rosenkrantz T. Neonatal polycythemia and hyperviscosity. *Semin Fetal Neonat M* 2008; 13: 248-255.
16. Hasler, A. & Giger, U. (1999) Polycythemia. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 5th edn.

Eds S.J. Ettinger and E.C. Feldman. W.B. Saunders, Philadelphia.pp203-206

17. Vail, D. (1999) Hematopoietic tumors. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*: 5th edn. Eds S.J. Ettinger and E. C. Feldman. W. B. Saunders, Philadelphia. pp 507-523
18. Vasilatis DM, McGill JE, Gilor C. A novel bone marrow-sparing treatment for primary erythrocytosis in a cat: Onion powder. *J Vet Intern Med*. 2021 Jul;35(4):1977-1980. doi: 10.1111/jvim.16194. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34110655; PMCID: PMC8295705.
19. Beale, C. (2017) Case Report on Feline Polycythemia Vera. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 7, 1-7. <https://doi.org/10.4236/ojvm.2017.71001>
20. Nett CS, Arnold P, Glaus TM. Leeching as initial treatment in a cat with polycythemia vera. *J Small Anim Pract*. 2001;42(11):554-556.
21. Fennell, Charlotte (2018). Polycythemia vera in cats: a patient care report. *The Veterinary Nurse*, 9(8), 437-441. Doi: 10.12968/vetn.2018.9.8.437.
22. Kempf J, von Magnis J. Verdacht auf Hippocampusklerose bei einer Europäisch-Kurzhaar-Katze mit der Diagnose Polycythemia vera [Suspected hippocampal sclerosis in an european shorthair cat diagnosed with polycythemia vera]. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*. 2019 Dec;47(6):447-452. German. doi: 10.1055/a-1020-3761. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31814093.
23. Smith AN, Klahn S, Phillips B, et al. ACVIM small animal consensus statement on safe use of cytotoxic chemotherapeutics in veterinary practice. *J Vet Intern Med*. 2018;32(3):904-913.
24. Ettinger, S.J. and Feldman, E.C. (2005) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th Edition, Elsevier Inc., St. Louis.
25. Scott L, Tong W, Levine R, et al. JAK2 exon 12 mutation in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *New Engl J Med* 2007; 356: 459-468.
26. McDonnell J. Polycythemia. *Vet Tech*. 2012;33(10). <https://tinyurl.com/y8zlvbg2> (accessed 19 September 2018)
27. Cook, S.M. and Lothrop Jr., C.D. (1994) Serum Erythropoietin Concentrations Measured by Radioimmunoassay in Normal, Polycythemic, and Anemic Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8, 18-25. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1994.tb03191.x>
28. Barbuti, L, Passamonti F, Accorsi P, et al. Evidence- and consensus- based recommendations for phlebotomy in polycythemia vera. *Leukemia*. 2018;32(9):2077-2081.
29. O'Haram, M.(1988)Leeching:amodernuseforan ancient remedy. *American Journal of Nursing*08, 1656-1658
30. Aoms, S. L.(1989)The emergency management of a medicinal leech bite. *Annals of Emergency Medicine* 18,316-319
31. FIELDS W., S.(1991)The history of leeching and hirudin. *Haemostasis*21,3-10
32. Peterson M., E. & RANDOLPH J., F. (1982) Diagnosis of canine primary polycythemia and management with hydroxyurea. *Journal of the American Medical Association* 180,415-418
33. Peterson, M. E. (1983) Diagnosis and treatment of polycythemia. In: *Current Veterinary Therapy VIII*. Ed R. W. Kirk. W. B. Saunders, Philadelphia. pp 406-408
34. Madaan K., Kaushik D., Verma T. Hydroxyurea: a key player in cancer chemotherapy. *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2012; 12: 19-29.
35. Frimberger A, Moore A. Safety First: Handling Chemotherapy Drugs. *Wauchope NSW: Australian Veterinary Association*; n.d. <https://tinyurl.com/ydhppqp8> (accessed 19 September, 2018)
36. Hogan DF, Fox PR, Jacob K, Keene B, Laste NJ, Rosenthal S, Sederquist K, Weng HY. Secondary prevention of cardiogenic arterial thromboembolism in the cat: The double-blind, randomized, positive-controlled feline arterial thromboembolism; clopidogrel vs. aspirin trial (FAT CAT). *J Vet Cardiol*. 2015 Dec;17 Suppl 1:S306-17. doi: 10.1016/j.jvc.2015.10.004. PMID: 26776588.

Kaszel u psa – różnicowanie przyczyn oddechowych i sercowych

Theodoros Sinanis DVM, MSc, ardiologiczne usługi weterynaryjne, Kalamata, Grecja



WSTĘP

Kaszel jest mechanizmem ochronnym, który powstaje w wyniku pobudzenia receptorów kaszlu, które znajdują się przede wszystkim w krtani oraz większych drogach oddechowych, takich jak tchawica, ostroga oraz oskrzela, natomiast podrażnienie małych oskrzeli, oskrzelików i pęcherzyków nie wywołuje kaszlu (1) (rycina 1). Ucisk lub zapadanie się dróg oddechowych, ich zapalenie lub obecność wydzieliny w układzie oddechowym to trzy główne czynniki pobudzające kaszel (2-3). Charakter kaszlu można określić oceniając dane zgromadzone podczas wywiadu, a także na podstawie wyników badania klinicznego i diagnostycznego. Dokładne różnicowanie jednak nie zawsze jest możliwe. Wcześniej, uważano, że obecność szmerów sercowych u starszych psów z powiększeniem mięśnia sercowego wskazuje na kardiologiczną przyczynę kaszlu, który przypisywano uciskowi lewego oskrzela głównego lub zastoinowej niewydolności serca. Kardiogeny obrzęk płuc nie powinien jednak być uznawany za przyczynę kaszlu, jeśli nie dochodzi do nagromadzenia płynu w stopniu wystarczającym do jego przedostawania się do górnych dróg oddechowych. Biorąc pod uwagę, że chorobę układu oddechowego częściej obserwuje się u psów w podeszłym wieku, to istnieje większe prawdopodobieństwo, że powiększenie mięśnia sercowego wywoła kaszel u pacjentów z wcześniej występującą chorobą dróg oddechowych, niż u młodych osobników ze zdrowym układem oddechowym. Chociaż kaszel i choroba serca często występują w tym samym czasie, to niekoniecznie muszą być ze sobą powiązane, a kaszel może rozwijać się wtórnie do innej choroby.

PATOFIZJOLOGIA

Nagromadzenie wydzieliny lub płynu w drogach oddechowych, obecność obcego materiału, zapadanie się lub ucisk dróg oddechowych, jak również wdychanie substancji drażniących bądź pojawienie się mediatorów zapalenia przeważnie pobudzają odruch kaszlu (4, 6). Kaszel bezproduktywny lub suchy można scharakteryzować jako skrzeczenie lub krzyk dzikich gęsi. Czasami obecna jest jedynie nieznaczna ilość wydzieliny. Do typowych sytuacji, w których rozwija się kaszel suchy należy zapadanie się tchawicy, podrażnienie drzewa tchawiczno-oskrzelowe-

go samo lub w połączeniu z uciskiem oskrzela głównego np. na skutek powiększenia lewego przedsionka (LA), choroby alergicznej płuc itd. Pierwotny obrzęk płuc lub robaczycy serca również mogą wywoływać bezproduktywny kaszel (3).

O produktywnym kaszlu mówi się wówczas, gdy wydalone są różne wydzieliny, takie jak śluz, płyn obrzękowy, wysięk lub krew. Psy i koty w większości przypadków nie odrzucają tych wydzielin w widoczny sposób, więc opiekun psa może nie zauważyć produktywnego charakteru kaszlu. W takich przypadkach, po kaszlu produktywnym przeważnie następuje przełykanie. Rzadziej dochodzi do odksztuszania i wówczas widoczna jest krwawa wydzielina. Przewlekłe zapalenie oskrzeli, odoskrzelowe zapalenie płuc, rozstrzenie oskrzeli, obrzęk płuc i krwioplucie są najczęstszymi czynnikami wywołującymi produktywny kaszel (6).

Rzadko występujące krwioplucie oznacza odksztuszanie różowej lub krwistej piany, która jest najczęściej skorelowana z rozległym obrzękiem płuc rozwijającym się wtórnie do lewostronnej zastoinowej niewydolności serca (ang. congestive heart failure, CHF), robaczycy serca, choroby zatorowo-zakrzepowej płuc oraz nowotworów płuc. Do rzadszych przyczyn krwiopłucia należy koagulopatia, skręt płuca, ciała obce lub choroby grzybicze.

POCHODZENIE KASZLU

Istnieją trzy główne czynniki, które powodują pobudzenie receptorów kaszlu:

- ucisk lub zapadanie się dróg oddechowych
- zapalenie dróg oddechowych
- wydzielina w drogach oddechowych.

Zapadanie się dróg oddechowych, takie jak zapadanie tchawicy, które ma miejsce u psów małych ras bardzo często prowadzi do pojawienia się dźwięku przypominającego krzyk dzikich gęsi, który jest kojarzony z zapadaniem się piersiowego odcinka tchawicy i/lub oskrzeli głównych. Charakterystyczne „kliknięcie” lub „chrząknięcie” pojawia się u psów z zapadaniem się tchawicy pod wpływem ograniczenia przepływu powietrza podczas wydechu, natomiast zapadanie się odcinka szyjnego tchawicy przeważnie prowadzi do trudności podczas wdechu. Ucisk dróg oddechowych (np. lewego głównego oskrzela) u psów z powiększeniem lewego

przedsionka w związku z chorobą lewej części serca jest uznawany za główną przyczynę kaszlu u tych pacjentów, a zwłaszcza u psów mniejszych ras, u których oskrzela główne łatwiej ulegają uciskowi (2). Najnowsze dane pokazują jednak, że istnieje małe prawdopodobieństwo, żeby nawet znacznie powiększony lewy przedsionek był przyczyną kaszlu w przypadku braku podrażnienia lub zapadniętych dróg oddechowych (7). Z kolei pierwotne guzy płuc muszą być odpowiednio duże, aby doszło do ucisku dróg oddechowych wywołującego kaszel, chociaż u takich pacjentów jest on najczęściej związany z rozwojem zakażeń bakteryjnych.

Do zapalenia dróg oddechowych przeważnie dochodzi w przypadku przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz zapalenia tchawicy i oskrzeli, które może mieć charakter bakteryjny, pasożytniczy lub wirusowy. W większości przypadków zapadanie się tchawicy i oskrzeli jest również związane z zakażeniami bakteryjnymi. Do dnia dzisiejszego, podatność psów na zakażenie SARS-CoV-2 jest ograniczona. Brak jest u nich genów warunkujących odpowiedź immunologiczną o charakterze zapalnym, która jest typowa dla ludzi zakażonych COVID-19 (8).

Kaszel czy nie kaszel?

- Historia choroby, obserwacja, badanie fizykalne (badanie palpacyjne tchawicy itd.)
- Wykluczenie odwróconego kichania, wymiotów

Dowody potwierdzające zajęcie mięszu płuc lub inną współwystępującą chorobę?

Dowody wskazujące na zastoinową niewydolność serca? (duszność, nietolerancja wysiłkowa, omdlenie, wzrost spoczynkowej liczby oddechów)

Ocena badań radiologicznych klatki piersiowej

Wybór innych badań diagnostycznych (echokardiografii, bronchoskopii, CT)

W związku z tym, że chociaż psy mogą zarażać się COVID-19 od ludzi, to transmisja z człowieka na psa wydaje się bardzo rzadka.

U pacjentów z bakteryjnym lub odoskrzelowym zapaleniem płuc dochodzi do pojawiania się wydzielin w drogach oddechowych, które przemieszczają się do większych dróg oddechowych, gdzie aktywują receptory kaszlu i wywołują kaszel. Niewielka ilość wydzielin lub płynu (np. przy obrzęku płuc) w dalszych pęcherzykach płucnych może nie wywoływać kaszlu, jednak gdy już dojdzie do jego pojawienia się, to ma on charakter łagodny ze względu na niewielką liczbę receptorów kaszlu w dalszych odcinkach dróg oddechowych (1).

RÓŻNICOWANIE KASZLU POCHODZENIA ODDECHOWEGO I SERCOWEGO

Biorąc pod uwagę, że kaszel u psa w podeszłym wieku pozostaje wyzwaniem zarówno pod względem diagnostycznym jak i terapeutycznym, to jego charakter można określić na podstawie danych z wywiadu, wyników obrazowania klinicznego i diagnostycznego, ale dokładne różnicowanie nie zawsze jest możliwe (tabela 1).

Rasa i wielkość psa mogą być użytecznym czynnikiem różnicującym (9-10). U małych psów (rasy yorkshire terier, pudel, pomeranian, maltańczyki i chihuahua) istnieje większe prawdopodobieństwo rozwoju kaszlu w przypadku choroby serca w porównaniu do psów większych ras, ale są one również predysponowane do zapadania się tchawicy, rozmiękania oskrzeli oraz przewlekłego zapalenia oskrzeli. Chociaż do zapadania się tchawicy dochodzi prawie wyłącznie u psów ras małych, to zapadanie się oskrzeli i rozmiękanie oskrzeli mogą wystąpić u dowolnej rasy psa i są diagnozowane u psów ras średnich i dużych (11 – 12). Dlatego, nawet u dużych psów z chorobą serca występuje kaszel o mieszanym pochodzeniu. U psów rasy West Highland white terrier przeważnie dochodzi do rozwoju idiopatycznego zwłóknienia płuc i u tych pacjentów głównie występuje kaszel wywołany przez przyczyny oddechowe (13). W takich przypadkach, wobec braku szmerów w sercu, jedyną słyszalną zmianą w czasie osłuchiwania są przeważnie rzęzenia grubobąńkowe podczas wdechu. U młodych psów z kaszlem lub intensywnymi wymiotami bądź regurgitacją w wywiadzie, które w ostatnim czasie przebywały w hotelu dla psów przeważnie występuje kaszel o pochodzeniu oddechowym związany odpowiednio z zakażeniem Bordetella lub zachłystowym zapaleniem płuc. Wrodzone lub nabytne

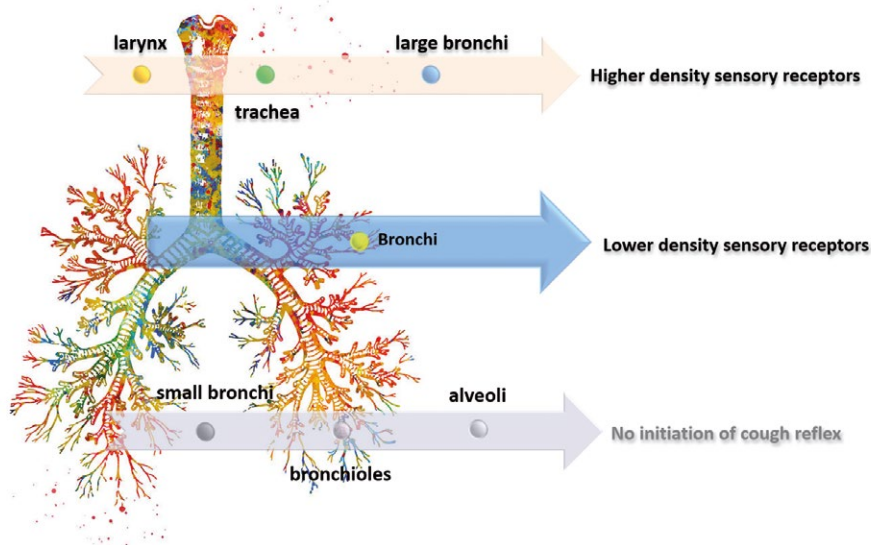
bezproduktywny, a jego ton jest niższy. U psa z kaszlem lub dusznością, obecność różowej lub krwistej i pienistej płwociny w jamie ustnej lub nosowej w większości przypadków wskazuje na rozwój obrzęku płuc, którego przyczyną jest lewostronna zastoinowa niewydolność serca. Z drugiej strony, przewlekły, głośny, chrapliwy kaszel pojawiający się w wyniku podekscytowania, po którym następuje bezproduktywne dławienie się częściej pojawia się u pacjentów z chorobą w obrębie dużych dróg oddechowych (np. zapadaniem się tchawicy, zapaleniem tchawicy i oskrzeli) (10, 14). W przypadku braku niedrożności dróg oddechowych, u psów z zapadniętą tchawicą lub inną chorobą dróg oddechowych przeważnie stwierdza się prawidłową, spoczynkową liczbę oddechów oraz wydolność wysiłkową pomiędzy epizodami kaszlu. Nie mniej jednak u psów z kaszlem i zastoinową niewydolnością serca najczęściej obserwuje się podwyższoną liczbę oddechów zarówno podczas spoczynku jak również w trakcie snu (15), utratę masy ciała, osłabienie oraz omdlenie (16). Wydaje się, że otyłość, udar cieplny oraz podwyższona wilgotność w otoczeniu zwiększają tendencję do kaszlu w przypadkach zapadania się dróg oddechowych (10).

Produktywny kaszel, który pojawia się we wczesnych godzinach porannych lub po odpoczynku jest skutkiem gromadzenia się wydzielin w drogach oddechowych u pacjentów z przewlekłym zapaleniem układu oddechowego podczas spania. Kaszel po napięciu się wody ma charakter nieswoisty i może rozwijać się w wyniku choroby serca, zapadania się tchawicy, przewlekłego zapalenia tchawicy, zapalenia tchawicy i oskrzeli, problemów z krtanią lub innych przyczyn zaburzenia połykania (3, 10).

Dane zbierane podczas badania klinicznego

Badanie fizykalne może dostarczyć dodatkowych informacji i wskazówek niezbędnych do określenia pochodzenia kaszlu.

Osluchiwanie serca u pacjenta z kaszlem często wykazuje szmer o nasileniu łagodnym lub ostrym. W poprzednich latach, uważano, że obecność szmeru sercowego u psów w podeszłym wieku i z powiększeniem mięśnia sercowego, ale bez zastoinowej niewydolności serca oznacza kaszel pochodzenia sercowego, który można przypisać uciskowi lewego oskrzela głównego przez powiększony lewy przedsionek (17 – 18). Rola powiększenia mięśnia sercowego, a konkretnie lewego przedsionka w zapadaniu się lub ucisku dróg oddechowych pozostaje jednak niejasna. Ostatnie badania nie wykazały związku pomiędzy umiarkowanym lub nasilonym powiększeniem lewego przedsionka a zapadaniem się lewego oskrzela, dlatego też zapalenie dróg oddechowych było prawdopodobnie główną przyczyną kaszlu u psów zarówno z powiększeniem lewego przedsionka jak i zapadaniem się dróg



Ryc. 1. Anatomiczne rozłożenie receptorów kaszlu w układzie oddechowym. Bliższe odcinki dróg oddechowych (od krtani do tchawicy) są niezwykle wrażliwe na stymulację mechaniczną, natomiast dalsze odcinki dróg oddechowych są w większym stopniu podatne na bodźce chemiczne niż mechaniczne. Pobudzanie mniejszych oskrzeli, oskrzelików oraz pęcherzyków płucnych nie wywołuje kaszlu (Widdicombe 2001 modified).

Historia choroby i gromadzenie danych o pacjencie

Uwzględnienie wieku, rasy i historii choroby często pomagają klinicyście w różnicowaniu różnych przyczyn kaszlu oraz w stawianiu bardziej dokładnego rozpoznania.

nieprawidłowości w obrębie przełyku i krtani najczęściej wywołują kaszel po jedzeniu (14).

U psów z przewlekłą chorobą serca przeważnie występuje łagodny, o niewielkim nasileniu, przejściowy kaszel. Chociaż nie jest to objaw patognomiczny, to najczęściej jest to kaszel nocny lub pojawiający się w pozycji leżącej, który przez większość czasu ma charakter

oddechowych (19). (rycina 2) Co ciekawe, opiekunowie młodych psów, u których występowały wrodzone nieprawidłowości kardiologiczne wraz z istotnym powiększeniem mięśnia sercowego, nie wymieniali kaszlu jako głównego problemu (20). Warto również wspomnieć, że umiarkowane lub istotne zapadanie się dróg oddechowych u psów małych ras z kaszlem (głównie otyłych) może prowadzić do zmniejszenia objętości płuc lub klatki piersiowej. W tym ostatnim przypadku, w badaniu radiologicznym pojawia się fałszywe wrażenie powiększenia sylwetki serca powodujące zapadanie się oskrzeli (11). Obalając w pewnym stopniu koncepcję kaszlu pochodzenia kardiogennego, nie należy spodziewać się, że obrzęk płuc będzie przyczyną kaszlu, jeśli nie doszło do nagromadzenia płynu w stopniu, który powoduje jego przedostawanie się do górnych dróg oddechowych (oskrzelików i oskrzeli głównych) i wywołuje łagodny, wilgotny kaszel (7). To raczej nieprawidłowy obraz dróg oddechowych w badaniu radiologicznym w połączeniu z powiększeniem lewego przedsionka ma związek z kaszlem u tych pacjentów (3, 21). Wcześniejsze i najnowsze dane pochodzące z medycyny człowieka sugerują, że do częstych objawów zastoinowej niewydolności serca należy zmęczenie, duszność, obrzęk obwodowy oraz nietolerancja wysiłkowa, natomiast kaszel jest uznawany za mniej istotny objaw (23-23). W końcu, ocena częstości akcji serca i jego rytmu, mogą czasami pomóc klinicyście w uzyskaniu dodatkowego dowodu. Jeśli u pacjenta kardiologicznego występuje arytmia zatokowa lub bradykardia wówczas bardzo mało prawdopodobne jest pojawienie się kaszlu związanego z chorobą zastawki mitralnej z lub bez powiększenia mięśnia sercowego (2, 14).

Osluchiwanie klatki piersiowej lub płuc jest istotnym elementem, który klinicyści powinni brać pod uwagę podczas badania psa z kaszlem. Obecność świstów podczas osłuchiwania jest bardziej typowe dla nieprawidłowości w obrębie układu oddechowego niż w sercu. Trzeszczenia zarówno podczas wdechu jak i wydechu przeważnie są wykrywane u psów z rozmiękaniem oskrzeli oraz zapadaniem się drobnych dróg oddechowych. Mogą one również sugerować nagromadzenie śluzu w drogach oddechowych związane ze współwystępującym zapaleniem oskrzeli.

Badanie palpacyjne tchawicy może wywoływać kaszel u zwierząt z zapadaniem się tchawicy, ale ten test czasami prowadzi również do pojawienia się kaszlu w przypadku występowania innych przyczyn podrażnienia tchawicy (6).

Gorączka w połączeniu z kaszlem i przyspieszonym oddechem nasuwają bardzo silne podejrzenie ostrego, bakteryjnego, odoskrzelowego zapalenia płuc, przy czym odpowiednie wyniki badania radiologicznego mogą być wystarczające do postawienia wstępnej diagnozy (2).

Ocena laryngoskopowa jest kolejnym wartościowym badaniem, które może zostać uwzględnione podczas oceny diagnostycznej psów z kaszlem. Zgodnie z wynikami najnowszego badania, u około 20% psów konsultowanych ze względu na kaszel stwierdzono dysfunkcję krtni lub podniebienia miękkiego (24).

INNE BADANIA DIAGNOSTYCZNE

Badanie radiologiczne klatki piersiowej



Ryc. 2. 9-letni pies rasy maltańczyk z chorobą zastawki mitralnej w stadium B2, u którego występował nasilony kaszel suchy wtórnie do przewlekłego zapalenia oskrzeli. Widoczny jest wzmożony rysunek oskrzelowy oraz powiększenie lewego przedsionka.

Badanie radiologiczne klatki piersiowej i obszaru szyjnego jest badaniem diagnostycznym pierwszej linii o najwyższej dostępności, które pozwala na identyfikację przyczyn kaszlu, zwłaszcza u pacjentów kardiologicznych. Pojawienie się kaszlu u pacjenta z istniejącą wcześniej chorobą serca wskazuje na konieczność wykonania dalszych badań obrazowych. Zdjęcia radiologiczne należy oceniać pod kątem obecności powiększenia mięśnia sercowego, zastoinowej niewydolności serca, obecności dowodów sugerujących chorobę dużych dróg oddechowych, guzów w płucach i dowolnych nieprawidłowości w przestrzeni opłucnowej lub w naczyniach krwionośnych (6).

Jako metoda diagnostyczna, badanie radiologiczne wydaje się szybszym i łatwiejszym sposobem pozwalającym na wykrywanie zmian i nasilenia zapadania się dróg oddechowych. Czasami jednak metoda ta nie jest na tyle czuła, żeby umożliwić wykrycie zapalenia dróg oddechowych, gdyż pozwala na identyfikację zmian w obrazie oskrzeli oraz nieprawidłowości śródmiąższowych i pęcherzykowych jedynie u 40% psów z kaszlem i chorobą zastawki mitralnej oraz rozmiękaniem oskrzeli. Fakt ten podkreśla wartość dynamicznych badań obrazowych (np. bronchoskopii, fluoroskopii) w wykrywaniu zapalenia dróg oddechowych lub ich zapadania się (19). Należy zachować ostrożność, gdyż obecność kardiomegalii w bada-

niu radiologicznym (zwłaszcza powiększenia lewego przedsionka) u psa z kaszlem może prowadzić do błędnego rozpoznania kardiogennego obrzęku płuc (rycina 3), zwłaszcza gdy ocena miąższu płuc jest utrudniona przez fazę wydechową oddechu (7, 19).

W przypadku podejrzenia zapadania się tchawicy u pacjentów kardiologicznych zaleca się dokonanie oceny bocznego zdjęcia klatki piersiowej oraz obszaru szyjnego zarówno w fazach wdechowych jak i wydechowych, natomiast zapadanie się odcinka szyjnego tchawicy powinno być widoczne podczas wdechu, a odcinka piersiowego podczas wydechu.

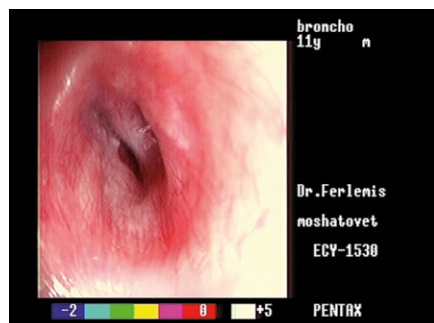
Bronchoskopia



Ryc. 3. Kardiomegalia i powiększenie lewego przedsionka (ang. left atrium, LA) u psa z chorobą zastawki mitralnej. Powiększenie LA może prowadzić do nieprawidłowego rozpoznania okołonękowego, kardiogennego obrzęku płuc w badaniu radiologicznym wykonanym podczas wydechu.

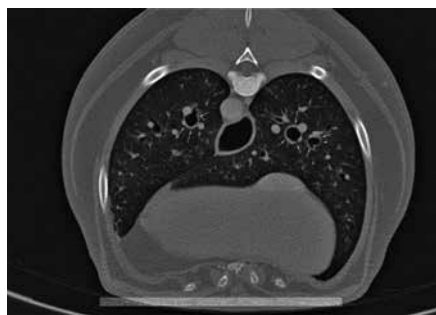
Bronchoskopia jest źródłem użytecznych informacji u psów z zapadaniem się dróg oddechowych lub przewlekłym zapaleniem oskrzeli. Jest to preferowana technika służąca do oceny i wizualizacji dróg oddechowych, gdyż wyniki badań radiologicznych często prowadzą do zaniżenia częstości występowania i nasilenia zapadania się tchawicy, jak również zawodzą podczas wykrywania zapadania się ostrogi lub oskrzeli (rycina 4). U ludzi, jest ona uznawana za metodę z wyboru w diagnozowaniu rozmiękania oskrzeli, gdyż umożliwia wizualizację tchawicy oraz oskrzeli głównych, płatowych i podpłatowych. Ponadto, laryngoskopia i pobieranie popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych są to metody zalecane u psów z kaszlem, które wykonuje się w celu wykrycia współistniejących zakażeń lub chorób, które mogą wpływać na leczenie. U psów z powiększeniem lewego przedsionka i zapadaniem się dróg oddechowych, zarówno zapalenie neutrofilowe jak i limfocytarne są dość często wykrywane. Nie jest jasne czy zapalenie poprzedza czy rozwija się po zapadnięciu się dróg oddechowych.

Badanie echokardiograficzne i ultrasonograficzne klatki piersiowej



Ryc. 4. Obraz endoskopowy psa z zastojem krwi w obrębie błony śluzowej oraz nasilonym zapadnięciem się oskrzela. Badanie cytologiczne popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych wykazało gruczolaka oskrzeli i płuc, którego nie można zdiagnozować wyłącznie na podstawie wyników badania radiologicznego (dzięki uprzejmości Dr. Ferlemis).

Badanie echokardiograficzne jest najbardziej dokładnym narzędziem do diagnozowania i określania stopnia zaawansowania większości chorób serca. Nie mniej jednak, podobnie jak w przypadku każdego badania diagnostycznego, interpretacji wyników badania echokardiograficznego należy do-



Ryc. 5. Skany CT klatki piersiowej wykonane w płaszczyźnie poprzecznej u 10-letniego psa rasy labrador retriever z przewlekłym zapaleniem oskrzeli. Widoczne jest nasilone pogrubienie ściany oskrzeli.

konywać w kontekście wszystkich innych dowodów pozwalających na rozpoznanie choroby. W każdym przypadku, uzyskanie prawidłowego obrazu serca całkowicie eliminuje podejrzenie występowania dowolnej choroby serca, która mogłaby być przyczyną kaszlu (3).

Tomografia komputerowa (ang. computed tomography, CT)

Jest to powszechnie stosowane badanie u osób z chorobą dróg oddechowych. Analogicznie w ostatniej dekadzie stało się ono coraz bardziej popularne jako metoda pozwalająca na wykrywanie choroby oskrzeli u psów. Szczegółowy obraz dróg oddechowych uzyskiwany za pomocą CT jest znacznie wyraźniejszy w porównaniu z rutynowym badaniem radiologicznym. (rycina 5) Wadą CT jest natomiast konieczność poddania pacjenta znieczuleniu ogólnemu, ale można je połączyć z bronchoskopią i pobraniem próbek do badania cytologicznego z dróg oddechowych u psów, u których podejrzewa się o chorobę dolnych dróg oddechowych (25).

WNIOSKI

Biorąc pod uwagę, że choroba dróg oddechowych jest częściej obserwowana u psów w podeszłym wieku, istnieje większe prawdopodobieństwo, że powiększenie mięśnia sercowego wywoła kaszel u pacjentów z występującą już wcześniej chorobą dróg oddechowych w porównaniu z młodymi osobnikami ze zdrowym układem oddechowym. Analogicznie, opiekunowie młodych psów z wrodzonymi nieprawidłowościami w obrębie serca, którym towarzyszy znaczna kardiomegalia nie wymieniają kaszlu, jako głównego problemu. Receptory kaszlu występują głównie w krtani i większych drogach oddechowych, takich jak tchawica, ostroga i oskrzela, natomiast w dalszych odcinkach dróg oddechowych (pęcherzykach płucnych) jest ich mniej lub stwierdza się ich całkowity brak. W rezultacie, wydaje się, że jeśli nie dochodzi do nagromadzenia płynu w ilości powodującej przedostawanie się go do górnych dróg oddechowych, to nie wywołuje on kaszlu. U psów z kardiogenym obrzękiem płuc zawsze stwierdza się duszność lub przyśpieszenie oddechu, co potwierdza fakt, iż istnieje bardzo niskie prawdopodobieństwo, żeby jedynie kaszel (bez duszności lub przyśpieszenia oddechu) był objawem zastoinowej niewydolności serca u psów. Z kolei kaszel pochodzenia sercowego można zdefiniować, jako kaszel, który pojawił się w przypadku choroby serca, ale niekoniecznie z powodu zastoinowej niewydolności serca. Chociaż kaszel i choroba serca często występują w tym samym czasie, to nie zawsze muszą być ze sobą połączone, a kaszel może rozwijać się wtórnie do innego zaburzenia.

Niewydolność serca definiowana jest jako niezdolność serca do niezbędnego zaopatrzenia tkanek w krew, czyli stan niedostatecznego przepływu krwi przez tkanki. W początkowym okresie choroby serca objawy kliniczne są maskowane przez mechanizmy wyrównawcze tzw. mechanizmy kompensacyjne (ryc. 1).

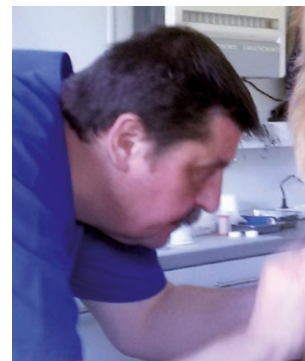
Jednym z podstawowych mechanizmów kompensacyjnych jest centralizacja krążenia, która ma chronić narządy życiowo ważne takie jak wątroba i nerki. Następuje zwężenie naczyń obwodowych, co znacznie pogarsza ukrwienie skóry, mięśni szkieletowych, układu pokarmowego, rozrodczego, ale umożliwia zapewnienie dobrego przepływu przez serce, nerki wątrobę i mózg. Centralizacja krążenia jest osiągana przez wyrzut do krwi katecholamin (aktywacja adrenergiczna). Przy dłuższej trwającej niewydolności serca tkanki obwodowe cierpią z powodu niedokrwienia. Brak dowozu tlenu (hipoksja) i substancji odżywczych oraz gromadzenie się szkodliwych produktów przemiany materii (co z kolei skutkuje spadkiem pH) wymusza poprawę przepływu w tkankach obwodowych – co naturalnie pogarsza ukrwienie narządów życiowo ważnych. Ponadto przewlekła stymulacja adrenergiczna i aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) skutkuje przerostem ścian naczyń, zatrzymaniem płynów w ustroju (co sprzyja tworzeniu obrzęków) i przewlekłym wzrostem ciśnienia. Bardzo dobrze zbadano i udokumentowano jak bardzo niekorzystnie wpływa takie przeregulowanie na stan nerek. Ten specyficzny stan patologiczny nazywany jest zespołem sercowo – nerkowym (syndrom kardio-nefrologiczny). Został on opisany zarówno u ludzi jak i zwierząt domowych (Paślowski, Szczepankiewicz). W ostatnich latach uwaga lekarzy została skierowana na równoległą patologię zespół sercowo-wątrobowy, czyli pogarszającą się czynność wątroby spowodowaną niewydolnością serca. Największa liczba obserwacji dotyczy psów chorujących na przewlekłą niewydolność serca (ang. chronic heart failure – CHF) spowodowaną zwyrodnieniem zastawek przedsionkowo-komorowych (ang. DVD degenerative valve disease). Psy te wykazują często objawy wskazujące na pogarszanie się stanu wątroby np. „brzydka” sierść, powiększenie brzucha, zmniejszony apetyt (wczesne uczucie sytości) lub zmienny apetyt. Zazwyczaj te symptomy mają niewielkie nasilenie, więc są przez właściciela lekceważone lub ich przyczyna jest mylnie wiązana z chorobami układu pokarmowego. Najczęściej psy są podejrzewane, że coś nieświeżego podjadły w czasie spaceru. Nawet nieprawidłowości w wynikach „wątrobych” badań krwi (wzrost aktywności aminotransferaz asparaginianowej – AspAT i alaninowej AlAT oraz wzrost stężenia fosfatazy alkalicznej – AP) u psów ze zdiagnozowaną chorobą serca rzadko są interpretowane jako zjawisko wtórne do niewydolności serca.

Zespół sercowo-wątrobowy w przewlekłej niewydolności serca u psów

prof. dr. hab. **Paśławska Urszula**¹,
dr n med. lek wet **Paśławski Robert**¹,
dr **Kochman Agata**²

¹ Instytut Weterynarii Wydział Nauk Biologicznych i Weterynaryjnych Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

² Department of Pathology, Monklads Hospital, Aridrie, UK



Wiedzę na temat podstaw patofizjologicznych zaburzeń czynności wątroby czerpiemy głównie z medycyny człowieka. Zmiany w wątrobie spowodowane przewlekłą niewydolnością serca zostały nazwane hepatopatią zastoinową (ang. congestive hepatopathy), ponieważ są spowodowane

stój żółci, co skutkuje gromadzeniem się barwników żółciowych w wątrobie (ryc. 3, 4, 5).

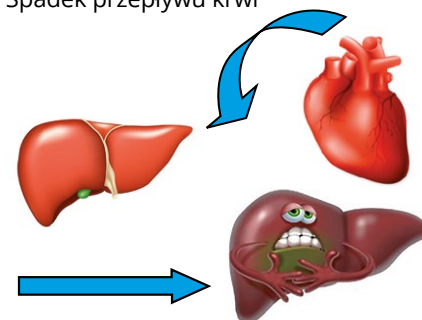
Podwyższone ciśnienie żyłne powoduje poszerzenie okienek w zatokach żylnych, wyciek płynu bogatego w białko do przestrzeni Disse – co powoduje martwicę hepatocytów (Giallourakis) (ryc. 6).

ły się obwodowo (Boland i Willius). Obszar martwicy centrilobularnej rozprzestrzenił się wraz z narastaniem niewydolności serca. Spadek ciśnienia żylnego skutkował zmniejszaniem się zmian. Podobne zmiany obserwuje się również u psów (Sepesy) (ryc. 7).

Utrzymaniu ciśnienia tętniczego (co zapewni możliwie najlepszy przepływ przez wątrobę i inne organy życiowo ważne) służy aktywacja adrenergiczna i aktywacja osi renina-angiotensyna aldosteron. Krótkoczasowo te mechanizmy kompensacyjne wywierają działanie korzystne, ale przy dłuższym działaniu potęgują zaburzenia nasilając włóknienie wątroby i powodując przerost ścian naczyń tętniczych (ryc. 8).

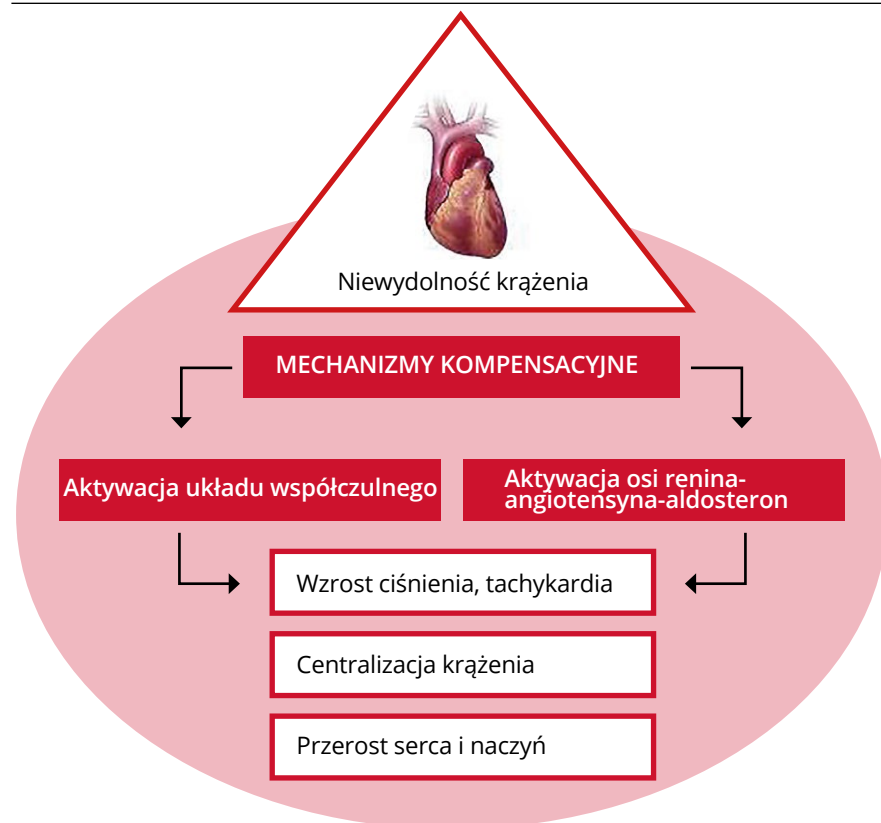
W okresie, gdy funkcja serca jest lepsza wątroba się intensywnie regeneruje. O nieprawdopodobnych zdolnościach regeneracyjnych tego narządu mogą świadczyć wyniki badań ludzi z krańcową niewydolnością serca skierowanych na transplantację serca. Już trzy miesiące po transplantacji wskaźniki wątrobowe powracały do normy (Dichtl). Regeneracja niestety nie zachowuje pierwotnej architektury wątroby. Taki chaotyczny wzrost powoduje powstawanie ognisk przypominających makroskopowo rozrost nowotworowy i czyni powierzchnię wątroby i brzeg wątroby nierównymi (ryc. 9).

Wzrost ciśnienia żylnego
Spadek przepływu krwi



Przekrwienie bierne wątroby
powoduje hepatopatię zastoinową

Ryc. 2. Patofizjologia hepatopatii zastoinowej w przewlekłej niewydolności serca



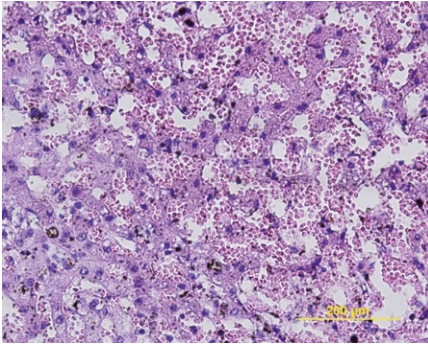
przez spadek przepływu krwi w wątrobie – a dokładnie przez zwiększone ciśnienie żyłne i zmniejszone ciśnienie tętnicze.

Spadek pracy serca powoduje spowolniony odpływ krwi z dużych naczyń żylnych. Podwyższone centralne ciśnienie żyłne jest przekazywane do żył wątrobowych i skutkuje biernym przekrwieniem wątroby, co zaburza zarówno dostarczanie tlenu i składników odżywczych dla hepatocytów, jak i odprowadzanie szkodliwych produktów przemiany materii (ryc. 2)

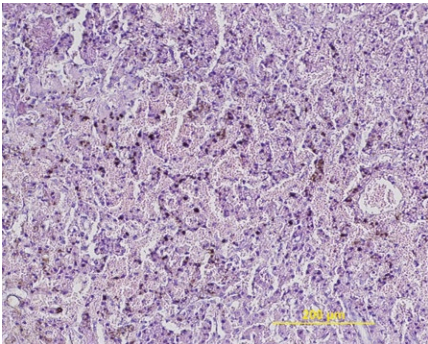
Zastoinowy obrzęk wątroby powoduje za-

Zazwyczaj zaburzenia przepływu krwi przez wątrobę nie powodują objawów klinicznych, ale gdy niewydolność serca się nasila – to może powodować zastoinowy obrzęk wątroby, rozciąganie torebki wątrobowej skutkujące dyskomfortem w brzuchu (ludzie opisują go jako uczucie rozpierania).

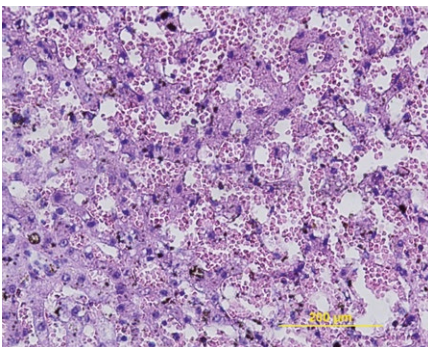
Boland i Willius po raz pierwszy wykazali, że prawie 50% pacjentów z ciężką niewydolnością serca ma hepatopatię zastoinową. Najczęściej spotykanymi zmianami były: zanik i/lub martwica hepatocytów. Obie te patologie były obecne przede wszystkim wokół żyły centralnej. Zmiany stopniowo zmniejsza-



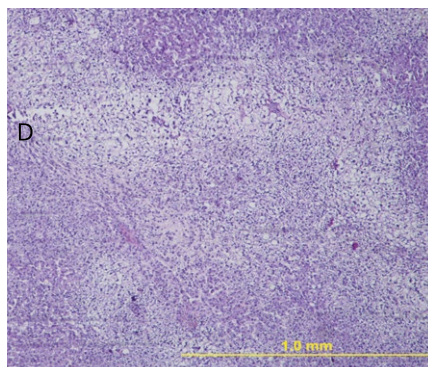
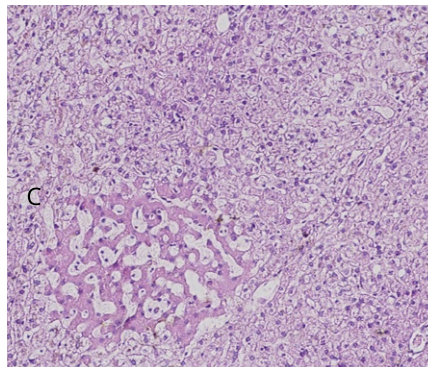
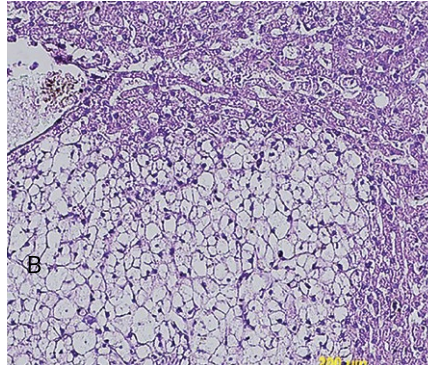
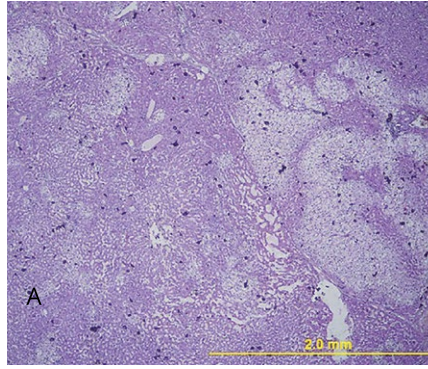
Ryc. 3 Przekrwienie wątroby u psa uśpionego z powodu przewlekłej niewydolności serca na tle zwyrodnienia zastawki dwudzielnej. Barwienie H-E.



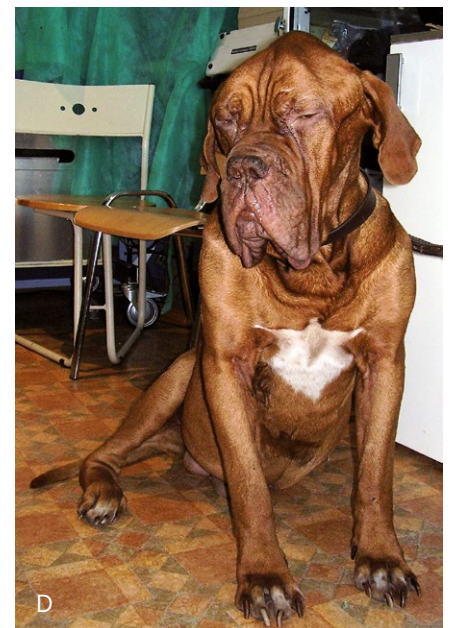
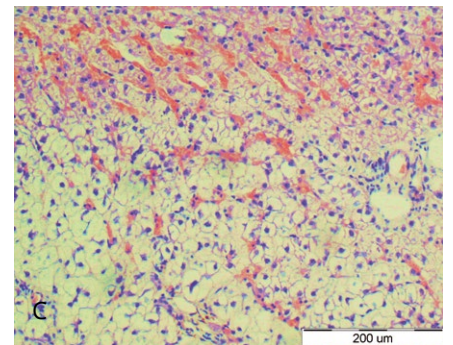
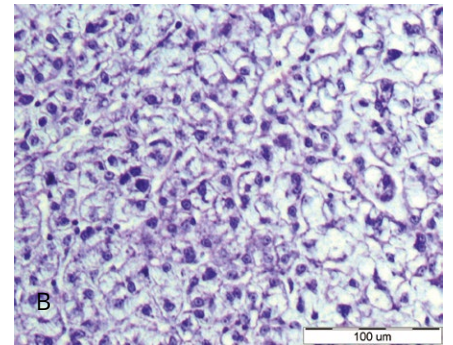
Ryc. 4 Przekrwienie wątroby u innego psa uśpionego z powodu przewlekłej niewydolności serca na tle zwyrodnienia zastawki dwudzielnej. Podobnie jak na rycinie 3 widoczne są ciemnobrązowe złogi barwników żółciowych (cholestaza). Barwienie H-E.



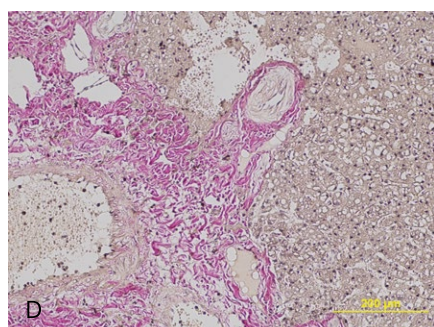
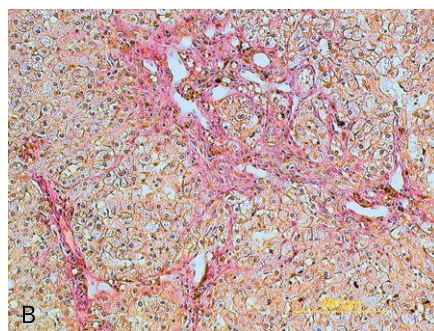
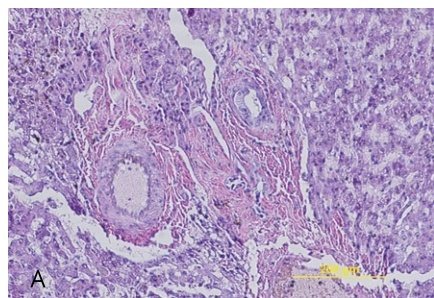
Ryc. 5 Zastój krwi i żółci u psa z chorobą zwyrodnieniową zastawki dwu- i trójdzielnej. Zatoki żyłne są poszerzone i wypełnione dużą liczbą różowo zabarwionych erytrocytów. Żelazo (hemosyderyna) i barwniki tworzą ciemno barwiące się skupiska. Barwienie H-E.



Ryc. 6 Zwyrodnienie i martwica wątroby u czterech psów z zaawansowaną endokardiozą mitralną: A) zwyrodnienie tłuszczowe obejmujące duże obszary miększu wątroby. Zmiany ogniskowe, B) zwyrodnienie tłuszczowe wielkokropelkowe. C) Zwyrodnienie tworzące tzw. zawał Zahna, D) rozproszone zmiany zwyrodnieniowe wątroby. Barwienie H-E.

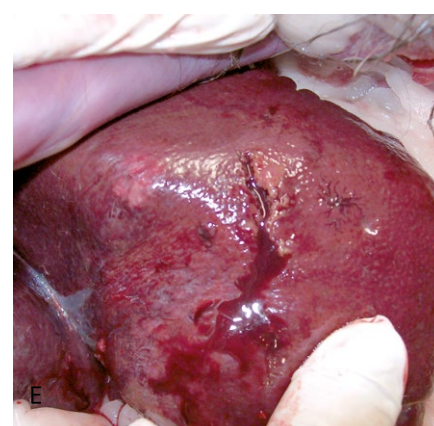
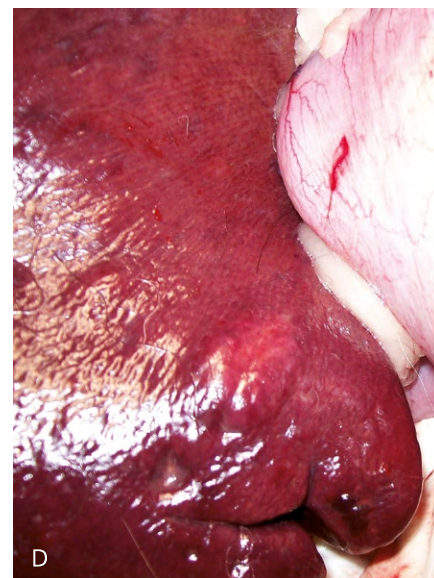
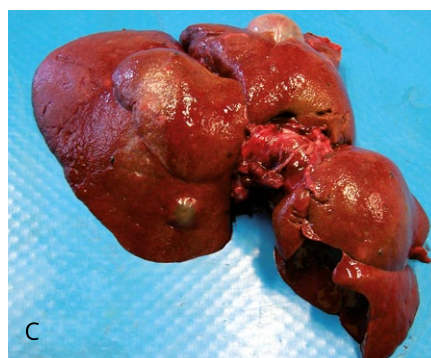
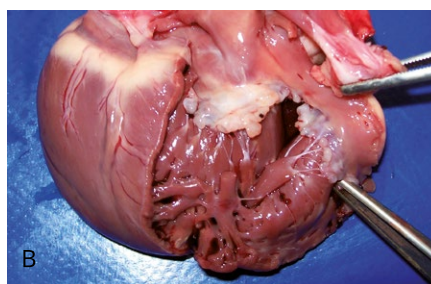
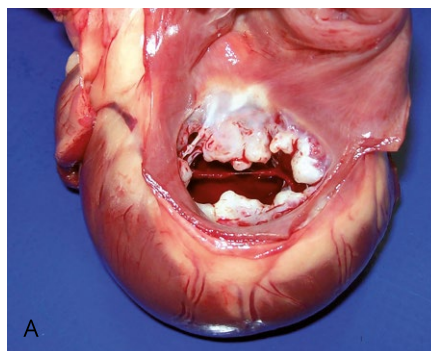


Ryc. 7 Zwyrodnienie i zastój krwi w wątrobie A i B) psa z przewlekłą niewydolnością serca na tle endokardiozy mitralnej, C i D) oraz kardiomiopatii rozstrzeniowej. Barwienie H-E.



Ryc. 8 A i C) zwyrodnienie mięszu wątroby, nasilone włóknienie w przestrzeni żylnowo-wrotnej u psa uśpionego z powodu krańcowej niewydolności serca spowodowanej zwyrodnieniem zastawki mitralnej. Przerost ścian tętnicy (strzałka). Barwienie H-E. B i D) Nasilone włóknienie w przestrzeni żylnowo-wrotnej. Barwienie van Gieson. Tkanka łączna barwi się na kolor różowoczerwony, tkanka wątrobowa na żółto-brązowy. Na obrazie D) widoczne są: włóknienie, zwyrodnienie tłuszczowe, cholestaza, zastój krwi i przerost ścian naczyń.

Jednocześnie sąsiadujące obszary, gdzie są nasilone zmiany wsteczne tj. zwyrodnienie tłuszczowe i zastój żółci nadają wątrobie lekko żółty odcień. Takie żółtawe mandle obwódki otaczają ciemnoczerwone



Ryc. 9 Zespół sercowo-wątrobowy u psa uśpionego z powodu zwyrodnienia obu zastawek przedsionkowo-komorowych (dłużej i bardziej dotknięta chorobą była zastawka dwudzielna). A) zwyrodnieniowo zmieniona zastawka mitralna widok od strony lewego przedsionka B) zwyrodnieniowo zmieniona zastawka mitralna, cięższe zmiany widoczne są na płatku przednim. Oprócz deformacji brzegu płatka widoczne jest całkowite zmętnienie płatka C) i D) wątroba z makroskopowo widocznymi zmianami. Narząd jest powiększony brzegi straciły ostrość (obrzęk zastoinowy), ogniska degeneracji i regeneracji spowodowały nierówność powierzchni i krawędzi. C i E) Niektóre wyniesienia mają zmienioną barwę: są koloru kości słoniowej lub bardzo ciemnoczerwono-brązowe (niemal czarne).

punkciki (obszary przekrwienia w centrum zrazika) – taka charakterystycznie dwubarwna wątroba nazywana jest muszkatołową (hepar moschatum). Jednocześnie lub wielokrotnie po sobie następujące procesy włóknienia (ze „ściągnięciem się” tkanki włóknistej) i regeneracji powodują, że wielkość wątroby może generalnie pozostawać nie zmieniona.

Diagnostyka kliniczna uszkodzenia wątroby:

Dla potwierdzenia uszkodzenia hepatocytów w warunkach klinicznych najczęściej wykorzystuje się badania krwi: wzrost aktywności aminotransferaz (AspAT i AlAT), wzrost stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i bilirubiny całkowitej. Jednak zmiany te wydają się nie mieć związku z powiększeniem wątroby (Kubo). Być może z powodu złożoności czynników wpływających na wielkość

tego narządu. Badania krwi ludzi z cięższą niewydolnością serca wykazały nieprawidłowości charakterystyczne dla cholestazy takie jak: wzrost stężenia fosfatazy alkalicznej (AP), gamma-glutamilo-transpeptydazy (GGT) oraz hipoalbuminemię (Lau). Hipoalbuminemia jest częstym powikłaniem niewydolności serca u ludzi. Badania Alena i współpracowników wykazały obniżone stężenie albuminu u około 25% chorych (Allen). Początkowo wiązano ją z nieodpowiednim żywieniem lub przewodnieniem, a potem z utratą albuminu przez nerki. Badania ostatnich dziesięcioleci wskazują na dodatkowy współudział stanu zapalnego. Reakcję zapalną mogą zapoczątkować zmiany degeneracyjne hepatocytów, a potem proces zapalny samoistnie może zmieniać regulację metabolizmu białek wątrobowych (Horwich). Badania wykonane u 70 psów (18 psów zdrowych i 58 psów z przewlekłą niewydolnością serca) wskazują, że zmiany w ob-

razie krwi są podobne do tych opisywanych u ludzi. Obserwowano nadmierną aktywność AspAT i AlAT oraz obniżenie stężenia białka całkowitego. Nasilenie zmian koreluje podobnie jak u ludzi ze stopniem zaawansowania choroby – jednak zmiany w krwi u psów wydają się być mniejsze (wykres 1).

Zmiany aktywności enzymów metabolicznych i białek transportowych oraz zmniejszenie syntezy białek osocza, nie tylko zmienia podstawowy metabolizm organizmu, ale ma też wpływ na farmakokinetykę podawanych leków.

Podstawowym wskaźnikiem opisującym czynność wątroby jest klirens wątrobowy. Jest on definiowany jako objętość krwi, z której lek jest całkowicie usuwany przez wątrobę w jednostce czasu. Jest on zależny (jest funkcją) wątrobowego przepływu krwi (Verbeeck). Dlatego spadek przepływu krwi zaburza normalną transformację i eliminację leków.

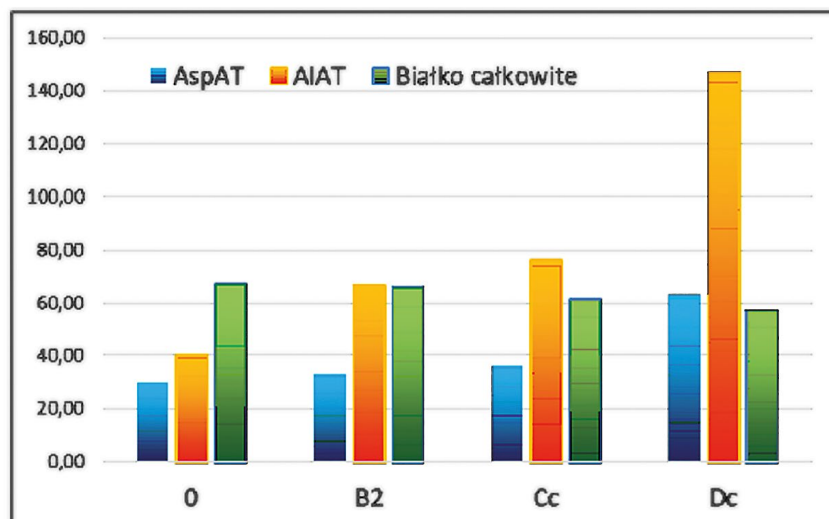
Badania potwierdziły, że zaburzenia te korelują z nasileniem choroby serca (Hepner). Co ciekawe istnieją jasne wytyczne dotyczące stosowania określonych leków w zaburzeniach czynności nerek, natomiast nie opracowano modyfikacji dawek leków, częstości podawa-

nia lub stosowania w przypadku zaburzeń czynności wątroby (Samsky). Jest to tym trudniejsze, że należałoby przewidzieć wszystkie potencjalne interakcje leków i właściwie zmodyfikować dawki jednocześnie podawanych leków. Na to należy nałożyć korektę uwzględniającą stan czynnościowy wątroby. Jest to więc spore wyzwanie kliniczne. Większość lekarzy kardiologów stara się temu wyzwaniu podołać zwracając szczególną uwagę podczas badania klinicznego na wątrobę, wykonując w razie potrzeby badania dodatkowe i opierając się na własnym doświadczeniu. Najogólniej rzecz ujmując przyjmuje się, że leki tym bardziej będą się kumulowały im bardziej jest upośledzona funkcja wątroby. Dlatego proporcjonalnie obniża się ich dawkę dobową. Jest to szczególnie ważne w przypadku leków o wąskim przedziale terapeutycznym lub leków, które nasilają zaburzenia związane z dysfunkcją wątroby np. leki przeciwkrzepliwe.

Dodatkowym czynnikiem komplikującym leczenie psów z niewydolnością serca jest fakt, że niektóre leki kardiologiczne wykazują negatywny wpływ na wątrobę (uszkadzają hepatocyty lub zaburzają ich funkcjonowanie) (tab. 2).

Jak wspomniano niewydolność wątroby powoduje m.in. zaburzenia wytwarzania czynników krzepnięcia. Duża rezerwa czynnościowa wątroby powoduje, że nabierają one znaczenia klinicznego dopiero u psów z bardzo zaawansowaną niewydolnością serca. Najczęściej stwierdzamy zachwiania równowagi krzepnięcia, które z jednej strony powodują skłonność do tworzenia skrzepin wewnątrz jam serca (najczęściej w lewym przedsionku), a z drugiej skłonność do wybroczyn (ryc. 10 i 11).

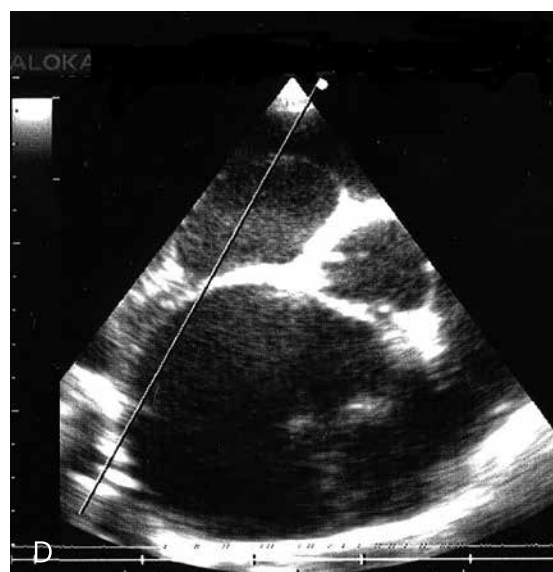
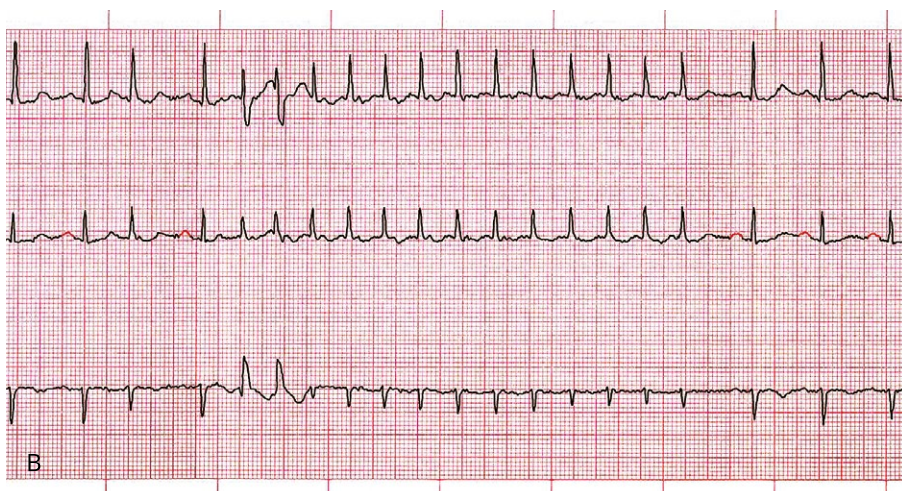
Niezwykle ciekawym zagadnieniem intensywnie badanym w ostatnich latach są zaburzenia metabolizmu żelaza w przewlekłej niewydolności serca, w których wątroba jak się okazało odgrywa kluczową rolę. Dochodzi do nadmiernego magazynowania żelaza w wątrobie, co jest widoczne w obrazach histopatologicznych jako złogi hemosyderyny. Te depozyty żelaza stają się powoli biologicznie niedostępne i w efekcie rozwija się anemia, znacznie pogarszająca rokowanie u pacjentów z chorobą serca (ryc. 12). Kluczowa rola wątroby w metabolizmie i jej wpływ na pogłębianie niewydolności serca u psów i rozwój wtórnych zaburzeń powoduje, że należy zwrócić szczególną uwagę na jej ochronę. Często nie jest możliwe farmakologiczne wyrównanie niewydolności krążenia i nie jest możliwe uniknięcie stosowania leków hepatotoksycznych. Dlatego w ostatnich latach pojawiła się koncepcja ochrony wątroby i wyrównywania zaburzeń metabolicznych za pomocą diety. Dotychczas jedynym kryterium, które musiały spełniać diety kardiologiczne była ograniczona zawartość sodu. Jak wskazuje praktyka kliniczna – jest to za mało i konieczne są dalsze prace nad takim składem diety, który uwzględniłby pozostałe składniki pokarmowe.



Wyk. 1. Aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i alaninowej (AlAT) oraz stężenie białka całkowitego w surowicy krwi psów zdrowych i psów z niewydolnością serca na tle endokardiozy mitralnej w różnym stopniu zaawansowania. Klasyfikacja niewydolności serca wg. ACVIM: B2- faza bezobjawowa, Cc-średnio ciężka, stabilna („odpowiadająca” na leczenie) niewydolność serca, Dc- ciężka, stabilna niewydolność serca.

Tab. 1 Przydatność badań dodatkowych w rozpoznaniu hepatopatii zastoinowej (Lemmer, Center)

Rodzaj badania		Znaczenie
standardowe pomiary	pomiary ilościowe	ocena jakościowa
Badania krwi	AspaAT, AlAT, bilirubina całkowita, białko całkowite, albuminy, INR	Małe
	AP (fosfataza alkaliczna), GGT (gamma-glutamylotranspeptydaza)	Wysokie wartości sugerują nadciśnienie wrotne
USG, CT, MRI	Poszerzenie żyły czczej i żył wątrobowych	sugerują nadciśnienie żylne
Elastografia	Zmniejszenie elastyczności	Zastój krwi lub/i nasilone włóknienie
Biopsja wątroby	Przekrwienie i zmiany wtórne wywołane zastojem	Wartość uzależniona od trafności wyboru miejsca biopsji



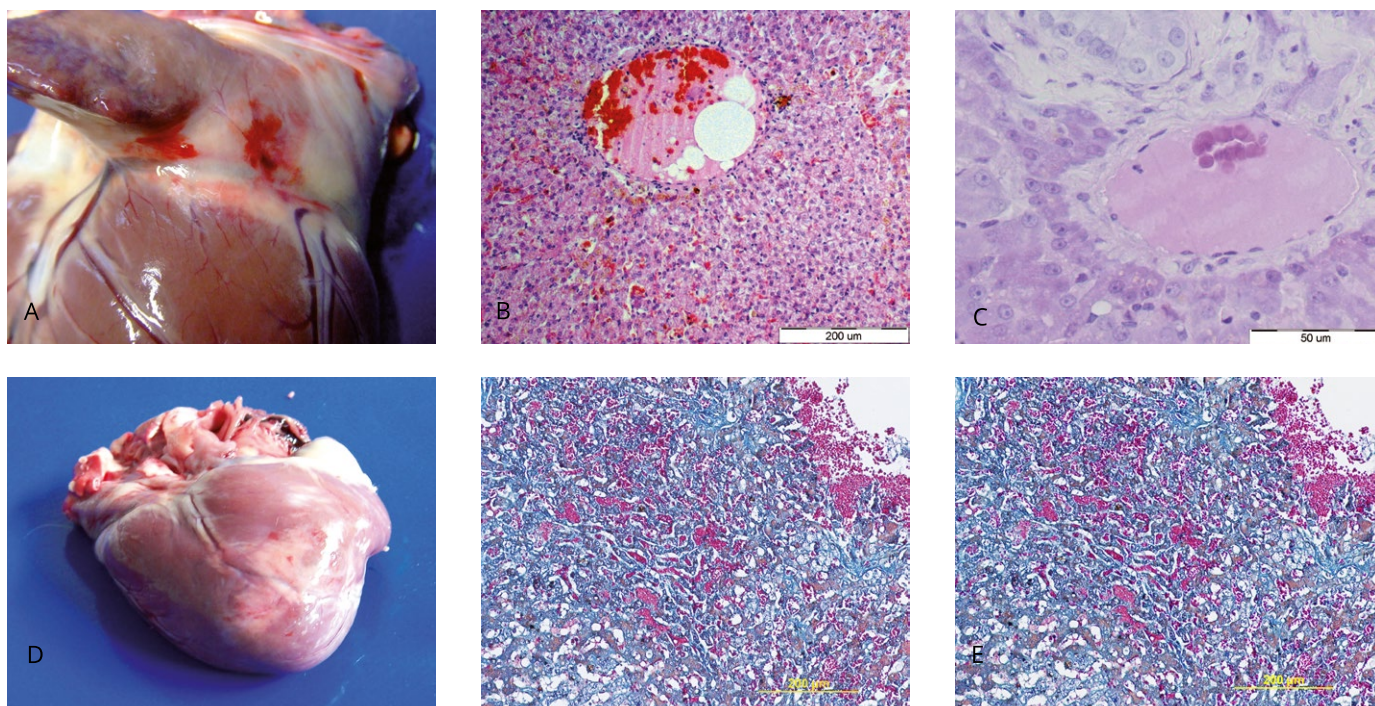
Ryc. 10 A) Pies z przewlekłą niewydolnością serca, w zaawansowanym stadium choroby. Oprócz A) złożonej arytmii (migotanie przedsionków, para dodatkowych pobudzeń komorowych), B i C) zwyrodnienia zastawki mitralnej, przerostu ekscentrycznego lewej komory i rozstrzeni lewego przedsionka, widoczne są skrzepiny w świetle lewego przedsionka. Zapis EKG: odprowadzenia kończynowe I, II, III, 25 mm/s, 1mV=10 mm. Badanie echokardiograficzne: B – projekcja przymostkowa prawa czterojamowa, C- projekcja przymostkowa prawa naczyniowa.

Piśmiennictwo:

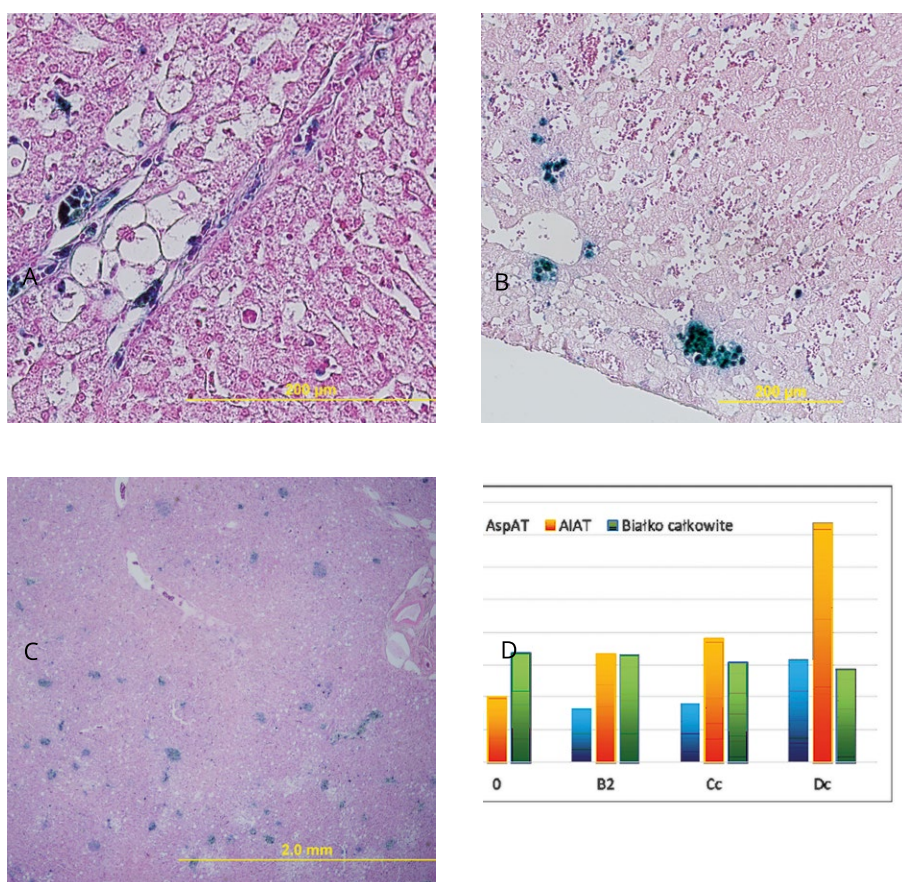
1. Allen LA, Felker GM, Pocock S, et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail* 2009;11:170-7.
2. Boland EW, Willius FA. Changes in the liver produced by chronic passive congestion: with special reference to the problem of cardiac cirrhosis. *Arch Intern Med* 1938;62:723-39.
3. Center SA, Stater MR, Manwarren T, Prymak K: Diagnostic efficacy of serum alkaline phosphatase and gamma-glutamyltransferase in dogs with histologically confirmed hepatobiliary disease: 270 cases (1980-1990). *J Am Vet Med. Assoc.* 1992, 15(8), 1258-1264.
4. Dichtl W, Vogel W, Dunst KM, et al. Cardiac hepatopathy before and after heart transplantation. *Transpl Int* 2005;18:697-702.
5. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heartfailure. *Clin Liver Dis* 2002;6:947-67.

Tab. 2 Leki stosowane w leczeniu niewydolności serca o szkodliwym wpływie na wątrobę (Samsky)

Lek	Obraz patologiczny
Werapamil	Zapalenie wątroby
Statyny	Ostre uszkodzenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby
Prokainamid, diltiazem, chinidyna	Ziarniniakowe zapalenie wątroby
Clopidogrel	cholestaza
Aspiryna	Ostre uszkodzenie wątroby
Amiodaron	Przewlekłe zapalenie wątroby, cholestaza
ACE-I	Cholestaza. Lisinopril – ostre uszkodzenie wątroby, kaptopril – mieszane zapalenie wątroby



Ryc. 11 A) Obraz sekcyjny serca pacjenta z krańcową niewydolnością serca. Widoczne są wybroczyny pod uszkiem lewego przedsionka. U psa doszło do nasilnia zaburzeń krzepliwości po podaniu kłopidogrelu B i C) Badanie histopatologiczne wątroby. Widoczne są przekrwienie, degeneracja i martwica oraz wewnątrz naczyńia skrzep czerwony i biały. Barwienie H-E. D) drobne punkcikowate i smugowate wylewy krwawe pod nasierdziem komory lewej E i F) przekrwienie i wybroczyny (strzałka) w wątrobie. Barwienie Mallory.



Ryc. 12 Złogi hemocyderyny w wątrobie. Zdjęcie D) jest powiększonym fragmentem zdjęcia C. Barwienie H-E.

- Hepner GW, Vesell ES, Tatum KR. Reduced drug elimination in congestive heart failure. Studies using aminopyrine as a model drug. Am J Med 1978;65:371-6.
- Horwich TB, Kalanter-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. Am Heart J 2008;155:883-9.
- Kubo SH, Walter BA, John DH, Clark M, Cody RJ. Liver function abnormalities in chronic heart failure. Influence of systemic hemodynamics. Arch Intern Med 1987;147:1227-30.
- Lau GT, Tan HC, Kritharides L. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation. Am J Cardiol 2002;90:1405-9.
- Lemmer A, VanWagner L, Ganger D: Congestive hepatopathy: Differentiating Congestion from fibrosis. Clinical Liver Disease 2017, 10(6), 139-143.
- Paślowski R, Paślowska U, Szczepankiewicz B: Kardionefrologia – nowy punkt widzenia w medycynie weterynaryjnej. Weterynaria w Praktyce 2020, 17(3), 66-74.
- Samsky MD, Patel ChB, DeWald TA, Smith AD, Felker GM, Rogers JG, Hernandez AF: Cardiohepatic Interactions in Heart Failure. An Overview and Clinical Implications. Journal of the American College of Cardiology. 2013, 61(24), 2397-405.
- Sepesy LM, Center SA, Randolph JF, Warner KL, Erb HN: Vacuolar hepatopathy in dogs: 336 cases (1993-2005).
- Szczepankiewicz B, Paślowska U: Szorstka przyjaźń, czyli syndrom kardionefrologiczny. Weterynaria w Praktyce, 2018, vol. - dodatek kardiologiczny, 13-18.
- Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64:1147-61.

Wspomagać czy nie wspomagać – suplementy u psów z ciężką chorobą serca

dr n. wet. Magdalena Garncarz, dr n. wet. Marta Parzeniecka-Jaworska

Katedra Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, Warszawa



WPROWADZENIE

Leczenie wspomagające chorób serca jest stosowane od wielu lat w różnych postaciach. W szeregu dostępnych na rynku preparatów stosowane są m.in. L-karnityna, która jest substancją potrzebną do prawidłowego metabolizmu kwasów tłuszczowych i wytwarzania energii; tauryna, która odgrywa kluczową rolę w prawidłowym funkcjonowaniu mięśnia sercowego; koenzym Q10 (ubichinon), który odgrywa istotną rolę w metabolizmie energetycznym mięśnia sercowego oraz witamina E, która podobnie jak koenzym Q10 czy tauryna ma silne działanie antyoksydacyjne. Trudno porównać efekt działania samych tych substancji u psów z różnym stopniem zaawansowania niewydolności serca, nie korzystając ze standardowego leczenia, tj. leków moczopędnych, inodilatorów, inhibitorów enzymów konwertujących angiotensynę, leków antyarytmicznych. Dlatego podjęto próbę oceny samopoczucia psów z chorobami serca o różnym stopniu zaawansowania.

MATERIAŁY I METODY

Badanie przeprowadzono na 36 psach różnych ras, w wieku od 36 do 222 miesięcy, 10 samic, 26 samców. U większości psów rozpoznano przewlekłą zwyrodnieniową chorobę zastawki dwudzielnej (CMVD, chronic mitral valve disease) (25 psów), u pozostałych zaś kardiomiopatię rozstrzeniową (DCM, dilated cardiomyopathy) (11 psów). U wszystkich psów wykonano przekłatkowe badania echokardiograficzne. Dodatkowo do oceny obecności lewostronnej zastoinowej niewydolności serca wykorzystywano badanie radiologiczne klatki piersiowej. Stopień niewydolności serca określano na podstawie przyjętych norm zgodnie ze schematem klasyfikacji ustalonej przez International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC). Zgodnie z tym schematem psy z CMVD lub DCM zostały zakwalifikowane do grupy 1. (asymptomatyczne, $n = 9$), 2. (łagodna-umiarkowana niewydolność serca, $n = 16$) lub 3. (ciężka niewydolność serca, $n = 11$). W dniu wizyty psy w grupach ISACHC 2. i 3. otrzymywały jako uzupełnienie leczenia wyjściowego preparat wspomagający przeznaczony dla psów z niewydolnością serca. W skład tego preparatu wchodzi: winian L-karnityny 500 mg, tauryna 200 mg, koenzym Q10 10 mg oraz witamina E 60 IU/tabletkę (CardioVet, Vet Expert). Preparat podawano zgodnie z zaleceniami producenta. Po miesiącu podczas wizyty kontrolnej właściciele proszono o opisanie swoich spostrzeżeń na temat samopoczucia psa, zwłaszcza wydolności fizycznej na spacerach, objawów ze strony układu oddechowego (przyspieszony oddech) oraz obecności kaszlu.

WYNIKI

Wśród dziewięciu psów zakwalifikowanych do grupy ISACHC 1. właściciele trzech pacjentów zauważyli poprawę wydolności fizycznej, opisując psy jako „żywsze” po zastosowaniu preparatu wspomagającego w porównaniu z okresem przed wprowadzeniem leku (33,3% psów z grupy ISACHC 1., 8,3% badanych psów). Według właścicieli u 12 spośród 16 psów z grupy ISACHC 2. nastąpiła poprawa tolerancji wysiłkowej – właściciele opisywali psy jako „żywsze” (75% psów z grupy ISACHC 2., 33,3% badanych psów). Było to osiem psów z CMVD i cztery psy z DCM. W przypadku 11 psów z zaawansowaną niewydolnością serca, w grupie ISACHC 3., u dziewięciu osobników zauważono poprawę tolerancji wysiłkowej (81,8% psów z grupy ISACHC 3., 25% badanych psów). Były to dwa z trzech psów z DCM oraz siedem psów z ośmiu z CMVD. U dwóch psów (jeden z CMVD, jeden z DCM) zmniejszyła się częstotliwość kaszlu (18,2% psów z grupy ISACHC 3., 5,6% badanych psów).

PODSUMOWANIE

Badanie wykazało korzystny wpływ badanego preparatu na chore zwierzęta z zaawansowaną niewydolnością serca. U większości psów prowadził on do poprawy ich wydolności wysiłkowej, chociaż ocena wydolności wysiłkowej była oparta o subiektywne wrażenia właścicieli. Właściciele nie zanotowali działań ubocznych preparatu. Tabletki były dobrze tolerowane, bez skutków ubocznych. Sporadyczny problem stanowiła wielkość tabletki. U małych ras psów istnieje konieczność rozkruszenia tabletki i podania w postaci zmieszanej z karmą lub wodą. Obecne badanie wykazuje dobrą tolerancję i efekt działania złożonego preparatu CardioVet, szczególnie u psów z zaawansowaną niewydolnością serca.

Referencje:

Garncarz M., Parzeniecka-Jaworska M. (2015) Wspomagać czy nie wspomagać – suplementy u psów z ciężką chorobą serca. Magazyn Weterynaryjny, 9, 637-643



CHOROBA/narząd	SZYBKA DIAGNOSTYKA			TERAPIA						
	Vet Expert Vcheck			ZALECANY SUPLEMENT				ZALECANA DIETA		
	Canine NT-proBNP	Feline NT-proBNP	D-dimer	CardioVet	RenalVet	HemoVet	Linia Hepatiale	HEPATIC	RENAL	RECOVERY
Serce				X						
Serce + wątroba				X			X	X		
Serce + nerki				X	X				X	
Serce + wątroba +nerki				X	X		X		X	
Serce + niedobór Fe				X		X				
Kacheksja serco-pochodna				X						X



CPV/CCV/Giardia Ag

Wykrywa antygeny parwowirusa, koronawirusa oraz *Giardia*

Czułość: CPV 99,9%, CCV 93,1%, Giardia 99,9%

Specyficzność: CPV 99,9%, CCV 97,5%, Giardia 99,9%

Opakowanie: 2/5 sztuk



CaniV-4

Wykrywa antygeny *Dirofilaria immitis* i przeciwciała przeciwko *Ehrlichia canis*, *Anaplasma spp.*, *Borrelia burgdorferii*

Czułość: Heartworm 99,9%, E.canis 98,2%, Lyme 93,0%, Anaplasma 96,1%

Specyficzność: Heartworm 99,9%, E.canis 99,9%, Lyme 98,0%, Anaplasma 99,3%

Opakowanie: 5 sztuk



Heartworm Ag

Wykrywa antygeny *Dirofilaria immitis*

Czułość: 99,9%

Specyficzność: 99,9%

Opakowanie: 2/5/10 sztuk



Legenda:



krew pełna



osocze



surowica



mocz



kał



oczy



nos



Vet Expert Vcheck Canine NT-proBNP

Zastosowanie

Vcheck Canine NT-proBNP jest zestawem diagnostycznym *in vitro* służącym do ilościowego pomiaru stężenia NT-proBNP w surowicy psów. NT-proBNP jest cennym biomarkerem pozwalającym na różnicowanie duszności pochodzenia sercowego i oddechowego oraz może być wykorzystywany do różnicowania przyczyn sercowych i oddechowych duszności, a także wykrywania psów z bezobjawową kardiomiopatią rozstrzeniową. Vcheck Canine NT-proBNP został zaprojektowany do użytku w lecznictwie weterynaryjnym.



Vet Expert Vcheck Feline NT-proBNP

Zastosowanie

Vcheck Feline NT-proBNP jest zestawem diagnostycznym *in vitro* służącym do ilościowego pomiaru stężenia NT-proBNP w surowicy. NT-proBNP jest cennym biomarkerem pozwalającym na różnicowanie duszności pochodzenia sercowego i oddechowego oraz może być wykorzystywany w badaniu przesiewowym pod kątem utajonej choroby serca u bezobjawowych kotów. Vcheck Feline NT-proBNP został zaprojektowany do użytku w lecznictwie weterynaryjnym.



Vet Expert Vcheck D-dimer

Zastosowanie

Vet Expert Vcheck D-dimer jest zestawem diagnostycznym służącym do ilościowego oznaczania stężenia D-dimerów w osoczu psów. Jest przydatnym narzędziem w diagnozowaniu choroby zakrzepowo-zatorowej u psów. Może być wykorzystywany do szybkiego diagnozowania powikłań zakrzepowych i wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) towarzyszących chorobom układowym. Vet Expert Vcheck D-dimer jest przeznaczony do użytku wyłącznie przez lekarzy weterynarii.

HEPATIC

KARCZOCH I FOSFOLIPIDY



Dostępne opakowania:

2 kg, 12 kg

Kompletna i zbilansowana karma dietetyczna dla psów, która wspomaga czynności wątroby w przypadkach jej przewlekłej niewydolności oraz pozwala na ograniczenie odkładania się miedzi w wątrobie. Dieta zawiera umiarkowany poziom łatwostrawnego białka oraz niski poziom miedzi. Receptura została wzbogacona w dodatek karczocha o działaniu hepatoprotekcyjnym, żółciotwórczym i żółciopędnym oraz w fosfolipidy soi, które wspomagają regenerację komórek wątroby.

Wskazania

- Wspomaganie czynności wątroby w przypadku jej chronicznej niewydolności
- Ograniczenie odkładania się miedzi w wątrobie

Przeciwwskazania

- Karma nie jest zalecana dla suk w ciąży i laktacji oraz szczeniąt

Składniki analityczne	Karma gotowa	Sucha masa	na 1000 kcal EM
Białko surowe	18,00%	20,00%	49,90%
Oleje i tłuszcze surowe	10,00%	11,00%	27,70%
Włókno surowe	2,50%	3,00%	6,90%
Popiół surowy	6,00%	7,00%	16,60%
Wilgotność	8,00%		
Kwasy tłuszczowe Omega-6	2,70%	3,00%	7,50%
Kwasy tłuszczowe Omega-3	0,70%	1,00%	1,90%
Wapń	1,10%	3,10%	3,00%
Fosfor	0,80%	0,80%	2,00%
Sód	0,30%	0,30%	1,00%
Miedź ogółem	6,8 mg/kg	7 mg/kg	19 mg
Energia metaboliczna kcal/100 g	360,5		
kJ/100 g	1506,89		

Skład:

kukurydza, biały ryż, suszony drób (16%), tłuszcz drobiowy, sos z mięsa drobiowego, siemienian, minerały, celuloza, chlorek sodu, suszony karczoch, lecytyna sojowa

HEPATIC

DL-METIONINA I OBNIŻONA ZAWARTOŚĆ MIEDZI



Dostępne opakowania:

400 g

Kompletna i zbilansowana karma dietetyczna dla psów dorosłych, której podawanie jest zalecane w celu wspomaganie funkcji wątroby w przypadku jej przewlekłej niewydolności oraz w celu ograniczania poziomu miedzi w wątrobie.

Przeciwwskazania

- Nie stosować w ostrych stanach zapalnych trzustki
- Nie stosować u zwierząt z niewydolnością nerek oraz encefalopatią wątrobową

Wskazania

- Wspomaganie czynności wątroby w przypadku jej chronicznej niewydolności
- Ograniczanie poziomu miedzi w wątrobie

Składniki analityczne	Karma gotowa	Sucha masa	na 100 kcal EM
Białko surowe	6,70%	32,00%	6,9 g
Tłuszcz surowy	6,30%	30,00%	6,5 g
Włókno surowe	2,00%	9,50%	2,1 g
Popiół surowy	0,30%	1,40%	0,3 g
Wilgotność	79,00%		
Wapń	0,21%	1,00%	216 mg
Fosfor	0,15%	0,70%	154 mg
Sód	0,14%	0,70%	144 mg
Kwasy tłuszczowe Omega-6	1,20%	5,70%	1,23 g
Kwasy tłuszczowe Omega-3	0,60%	2,90%	0,61 g
Miedź ogółem	1,6 mg/kg	7,6 mg/kg	1,6 mg/kg
Energia metaboliczna kcal/100 g	97		
kJ/100 g	405		

Skład:

kurczak 41%; ryż 6%; minerały 1,2%; olej z łososia 0,5%; olej lniany 0,5%; FOS 0,1%; MOS 0,1%; Yucca Shidigera 0,1%

RENAL ELIMINATION

WSPARCIE NEREK
I OGRANICZENIE
RYZKA NIETOLERANCJI
POKARMOWEJ



Dostępne opakowania:

2 kg i 8 kg

Renal Elimination jest kompletną i zbilansowaną karmą dietetyczną dla psów dorosłych zalecaną w celu wspomagania funkcji nerek w przypadku ich przewlekłej niewydolności, w szczególności dla tych, u których dodatkowo występuje nietolerancja składników lub substancji odżywczych innych niż zawartych w recepturze diety. Receptura diety jest monoproteinowa i bezglutenowa, co oznacza, że wyłącznym źródłem białka pochodzenia zwierzęcego jest królik, a wyłącznym źródłem węglowodanów jest brązowy i biały ryż. Renal Elimination cechuje kontrolowany poziom białka i fosforu, a wprowadzenie żurawiny do receptury diety ma na celu dodatkową ochronę dolnych dróg moczowych. Dodane do formuły siemę lniane jest bogatym źródłem kwasów Omega-3, a pulpa buraczana

czarna to źródło włókna rozpuszczalnego i nierozpuszczalnego, które wspiera funkcjonowanie przewodu pokarmowego i mikroflorę jelit.

Wskazania

- Wspomaganie funkcji nerek w przypadku ich przewlekłej niewydolności, w szczególności u psów z nietolerancją składników i substancji odżywczych

Przeciwwskazania

- Choroby trzustki
- Karma nie jest zalecana dla suk w ciąży i laktacji oraz szczeniąt

Składniki analityczne	Karma gotowa	Sucha masa	na 100 kcal EM
Białko surowe	15,80%	17,00%	3,9 g
Tłuszcz surowy	19,50%	21,00%	4,8 g
Włókno surowe	3,50%	4,00%	0,9 g
Popiół surowy	4,00%	4,00%	1,0 g
Wapń	0,70%	0,80%	174 mg
Fosfor	0,40%	0,40%	99 mg
Sód	0,20%	0,20%	50 mg
Potas	0,40%	0,40%	99 mg
Kwasy tłuszczowe Omega-3	1,20%	4,20%	298 mg
Kwasy tłuszczowe Omega-6	3,90%	1,30%	968 mg
Energia metaboliczna			
kcal/100 g	403		
kJ/100 g	1685		

Skład:

ryż brązowy, ryż biały, tłuszcz z kaczki, królik suszony (10,5%), groch, siemę lniane (5%), pulpa buraczana (5%), minerały, żurawina suszona (0,01%)

RECOVERY

WYSOKA WARTOŚĆ
ENERGII I ZAWARTOŚĆ
BIAŁKA



Dostępne opakowania:

400 g

Kompletna i zbilansowana karma dietetyczna dla psów dorosłych i rosnących, której podawanie jest zalecane w celu wspomagania rekonwalescencji i powrotu do prawidłowego żywienia.

Wskazania

- Wspomaganie rekonwalescencji
- Wspomaganie powrotu do normalnego żywienia

Przeciwwskazania

- Nie stosować w ostrych stanach zapalnych trzustki
- Nie stosować u zwierząt z chorobami trzustki
- Nie stosować u zwierząt z niewydolnością nerek oraz encefalopatią wątrobową

Składniki analityczne	Karma gotowa	Sucha masa	na 100 kcal EM
Białko surowe	10,00%	37,00%	7,4 g
Tłuszcz surowy	8,50%	31,50%	6,3 g
Włókno surowe	0,40%	1,48%	0,3 g
Popiół surowy	2,20%	8,10%	1,6 g
Wilgotność	73,00%		
Wapń	0,24%	0,90%	0,18 g
Fosfor	0,18%	0,70%	0,13 g
Omega-6 FA	1,50%	5,60%	1,1 g
Omega-3 FA	0,20%	0,70%	0,15 g
Energia metaboliczna			
kcal/100 g	135		
kJ/100 g	564		

Skład:

kurczak 61%, ryż 6%, minerały 1%, olej z łososia 0,2%, FOS 0,1%, MOS 0,1%

HEPATIC

WYSOKIEJ JAKOŚCI
BIAŁKO I NIEZBĘDNE
KWASY TŁUSZCZOWE



Dostępne opakowania:

100 g

Kompletna i zbilansowana karma dietetyczna dla kotów dorosłych, której podawanie jest zalecane w celu wspomagania czynności wątroby w przypadku jej chronicznej niewydolności. Ze względu na kontrolowany poziom miedzi, karma może być stosowana w celu ograniczania poziomu miedzi w wątrobie. Receptura karmy jest monobiałkowa, co oznacza, że wyłącznym źródłem białka pochodzenia zwierzęcego jest łatwostrawny kurczak. Receptura nie zawiera glutenu, a wyłącznym źródłem węglowodanów jest łatwostrawny ryż.

Wskazania

- Wspomaganie czynności wątroby w przypadku jej przewlekłej niewydolności
- Ograniczanie poziomu miedzi w wątrobie

Przeciwwskazania

- Zapalenie trzustki
- Przewlekła niewydolność nerek
- Karma nie jest zalecana dla kotek w ciąży i laktacji oraz kociąt

Składniki analityczne	Karma gotowa	Sucha masa	na 100 kcal EM
Białko surowe	8,00%	38,10%	8,34 g
Tłuszcz surowy	5,60%	27,14%	5,94 g
Popiół surowy	2,60%	12,38%	2,71 g
Włókno surowe	0,40%	1,90%	0,42 g
Węglowodany	4,30%	20,48%	4,48 g
Wilgotność	79,00%		
Wapń	0,30%	1,43%	0,31 g
Fosfor	0,26%	1,24%	0,27 g
Sód	0,18%	0,86%	0,19 g
Kwasy tłuszczowe Omega-3	0,50%	2,38%	0,52 g
Kwasy tłuszczowe Omega-6	0,80%	3,81%	0,83 g
Miedź (całkowita zawartość)	2 mg/kg		
Energia metaboliczna			
kcal/100 g	95,97		
KJ/100 g	401,15		

Skład:

kurczak 46%, ryż 3%, drożdże browarnicze 1%, minerały 1%, olej z łososia 0,5%, olej lniany 0,5%

RENAL

WYSOKIEJ JAKOŚCI
BIAŁKO I OGRANICZONA
ZAWARTOŚĆ FOSFORU



Dostępne opakowania:

100 g

Kompletna i zbilansowana karma dietetyczna dla kotów dorosłych, której podawanie jest zalecane w celu wspomagania funkcji nerek w przypadku ich chronicznej niewydolności. Receptura zawiera wysokiej jakości białko pochodzenia zwierzęcego (kurczak i wołowina), łatwostrawny ryż oraz dodatek kwasów Omega-3 (olej z łososia), co w połączeniu z ograniczoną zawartością fosforu i sodu ma na celu spowolnienie progresji choroby.

Wskazania

- Przewlekła niewydolność nerek

Przeciwwskazania

- Zaburzenia, w których niewskazana jest dieta ograniczająca fosfor
- Zaburzenia wymagające diety o zredukowanej zawartości tłuszczu
- Karma nie jest zalecana dla kotek w ciąży i laktacji oraz kociąt

Składniki analityczne	Karma gotowa	Sucha masa	na 100 kcal EM
Białko surowe	8,00%	33,33%	7,1 g
Tłuszcz surowy	7,50%	31,25%	6,6 g
Popiół surowy	2,00%	8,33%	1,8 g
Włókno surowe	0,50%	2,08%	0,4 g
Węglowodany	6,00%	25,00%	5,3 g
Wilgotność	76,00%		
Wapń (Ca)	0,20%	0,83%	0,18 g
Fosfor (P)	0,16%	1,67%	0,14 g
Sód (Na)	0,16%	0,67%	0,14 g
Potas (K)	0,29%	1,21%	0,26 g
Kwasy tłuszczowe Omega-3	0,20%	0,83%	0,18 g
Kwasy tłuszczowe Omega-6	0,80%	3,33%	0,71 g
Energia metaboliczna			
kcal/100 g	112,75		
KJ/100 g	471,3		

Skład:

kurczak 26%, wołowina 23%, ryż 6%, minerały 1%, olej z łososia 0,5%

WSPARCIE SERCA

CardioVet



Wspomaga mięsień sercowy

Preparat wspomagający, o wysokiej zawartości składników wspomagających pracę mięśnia sercowego (tauryny, L-karnityny), przeznaczony dla psów z niewydolnością mięśnia sercowego. Może być podawany jako dodatek do leków kardiologicznych lub przy łagodnych zaburzeniach jako suplement naturalnie wspomagający pracę serca. Szczególnie polecany dla zwierząt ze stwierdzonym deficytem tauryny

Skład:

L-karnityna 540 mg, tauryna 200 mg, witamina E 120 mg, koenzym Q10 10 mg.

Opakowanie:

Tabletki: 90 sztuk

Podawanie:

<15 kg m.c. 1 tabletka 2 x dziennie
>15 kg m.c. 2 tabletki 2 x dziennie

WSPARCIE KRWIOTWORZENIA W PRZYPADKU NIEDOBORU ŻELAZA

HemoVet



Wysoko przyswajalne żelazo hemowe

Preparat wspomagający dla psów z objawami niedokrwistości. Zawiera substancje niezbędne w procesie krwiotworzenia. Może być podawany wspomagająco przy inwazji Babesia canis, w niedokrwistości regeneratywnej, w anemii autoimmunohemolitycznej, po zabiegu splenektomii. Wspomaga szpik kostny, dostarcza wysoko przyswajalne żelazo hemowe, wspomaga produkcję krwinek czerwonych, skraca czas powrotu do zdrowia.

Skład:

Żelazo hemowe 30 mg, miedź 20 mg, witamina B6 0,60 mg, witamina B12 0,01 mg, kwas foliowy 0,03 mg, witamina C 30 mg.

Opakowanie:

Tabletki: 60 sztuk

Podawanie:

1 tabletka/10 kg m.c. dziennie

KOMPLEKSOWA OCHRONA I WSPARCIE FUNKCJI WĄTROBY

JAKI WARIANT BĘDZIE NAJLEPSZY DLA TWOJEGO PACJENTA?



Produkt	Ornitol	Hepatiale Forte Small Breed	Hepatiale Forte	Hepatiale Forte Large Breed	Hepatiale Forte Liquid	Hepatiale Forte Advanced
Siła działania	★★	★★★★☆	★★★★☆	★★★★☆	★★★★★	★★★★★
Forma						
Dawkowanie	1 tabl./15 kg m.c.	1 kaps./5 kg m.c.	1 tabl./15 kg m.c.	1 tabl./25 kg m.c.	5 ml/10 kg m.c.	1 tabl./10 kg m.c.
Skład	Ornityna, ekstrakt z karczocha zwyczajnego	Fosfolipidy, ornityna	Fosfolipidy, ornityna	Fosfolipidy, ornityna	Ostropest plamisty (źródło sylibiny), karczoch, betaina, L-karnityna, chlorek choliny	S-adenozylometionina, ostropest plamisty (źródło sylibiny), ornityna, fosfolipidy, magnez, cynk
Dla kogo	Psy i koty z podejrzeniem zaburzeń przemian związków białkowych w wątrobie	Psy ras małych oraz koty z podejrzeniem chorób wątroby	Psy ras średnich z podejrzeniem chorób wątroby	Psy ras dużych z podejrzeniem chorób wątroby	Psy z podejrzeniem chorób wątroby oraz upośledzeniem wydzielania żółci (szczególnie gdy stwierdzono wzrost aktywności enzymów AST, ALP i GGTP)	Psy i koty z podejrzeniem chorób wątroby oraz upośledzeniem wydzielania żółci (szczególnie gdy stwierdzono wzrost aktywności enzymów AST, ALP i GGTP). Szczególnie polecane przy zapaleniach wątroby, zatruciach wątroby oraz zastojach żółci

WSPARCIE NEREK



RenalVet



Wsparcie w przewlekłej niewydolności nerek:

Preparat wspomagający dla psów i kotów z objawami przewlekłej niewydolności nerek. Chelator fosforu, podawany w trakcie posiłku, skutecznie obniża wchłanianie fosforu z przewodu pokarmowego, obniża stężenie fosforu w surowicy, obniża poziom parathormonu oraz zmniejsza wydalanie fosforu z moczem. Dodatkowo uzupełnia potencjalne niedobory witaminy D. Wysoce smakowity, stanowi idealne rozwiązanie dla zwierząt bez apetytu – najczęstszych pacjentów z niewydolnością nerek i mocznicą.

Skład:

Węglan wapnia 200 mg, chitosan 100 mg, witamina D 0,08 mg.

Opakowanie:

Kapsułki Twist off: 60 sztuk

Podawanie:

psy i koty <10 kg m.c.:

1 kapsułka dziennie

psy >10 kg m.c.:

1 kapsułka Twist off/10 kg masy ciała dziennie



DERMATOSIS CAT

- Dermatozy i wypadanie sierści
- Redukcja nietolerancji składników i substancji odżywczych

NOWOŚĆ

Kaczka - bogata w naturalne przeciwutleniacze, żelazo, witaminy A, B1, B12 i kwasy Omega 3

Główne źródła białka i węglowodanów - **kaczka i ryż**

Cykoria - naturalne źródło inuliny

Wysoka jakość surowca - suszona i świeżo przygotowana kaczka

Dodatek cynku, wspierającego procesy gojenia, regeneracji komórek i pobudzającego produkcję przeciwciał

W pełni kompletna i zbilansowana dieta spełniająca wymogi **FEDIAF i PARNUTS**



DOSTĘPNE OPAKOWANIA

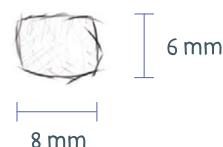


250 g

2 kg

6 kg

WIELKOŚĆ KROKIETA:



WWW.VETEXPERT.EU

