

CARDIOLOGIA

Furosemide ed enalapril nella terapia del cane cardiopatico

Studio delle relazioni tra dati del segnalamento e posologia

Vengono esposti i risultati di un'indagine retrospettiva su cani cardiopatici di razze diverse, in cui sono state valutate le eventuali correlazioni tra dati del segnalamento e posologia dei farmaci impiegati.

Riassunto

➔ In medicina umana sono stati effettuati numerosi studi sulla variabilità individuale nella risposta ai farmaci. In particolare, sono state valutate le correlazioni tra razza e sesso verso alcuni farmaci antipertensivi. Gli autori hanno effettuato un'indagine di tipo retrospettivo su cani cardiopatici appartenenti a differenti razze e hanno valutato le eventuali correlazioni tra dati del segnalamento e posologia dei farmaci adottati (furosemide ed enalapril).

L'indagine condotta nello studio presentato in questa sede prende spunto da una ricerca bibliografica condotta su testi di medicina umana, che ha incuriosito particolarmente gli autori. Da tale ricerca emerge l'influenza della razza nella scelta della posologia degli ace-inibitori per la terapia dell'ipertensione essenziale dell'uomo. Nei soggetti di colore, nei soggetti bianchi di età superiore ai sessanta anni e nelle donne, la stessa risposta ipotensiva si ottiene solamente a dosaggi di ace-inibitori notevolmente superiori rispetto a quelli indicati per soggetti bianchi di età inferiore a sessanta anni e nei maschi. Si ritiene di poter spiegare questa diversità con il riscontro di livelli ematici di renina significativamente più elevati nei pazienti che rispondono alla comune posologia di questi farmaci [1, 5, 7, 8, 9, 12, 13].

Il largo impiego di ace-inibitori nella terapia cardiologica del cane, ha stimolato gli autori a indagare se sia verosimile avanzare l'ipotesi di una possibile relazione tra i dati del segnalamento e la posologia di questi farmaci. Poiché l'ace-inibitore è spesso impiegato nella terapia dell'insufficienza cardiaca in associazione con un diuretico, in questo studio sono stati presi in esame pazienti trattati con enalapril (ace-inibitore) e/o furosemide (diuretico), allo scopo di valutare, a posteriori, l'esistenza o meno di una relazione significativa tra posologia dei farmaci e dati del segnalamento. L'eventuale riscontro di differenze nell'efficacia del trattamento, dipendenti dai dati del segnalamento,

potrebbe essere di interesse clinico e stimolare ulteriori studi utili a ottimizzare la terapia dell'insufficienza cardiaca del cane.

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto su una popolazione costituita da 2.418 cani visitati presso l'ambulatorio di cardiologia dell'Istituto di Patologia Speciale e Clinica Medica Veterinaria della Facoltà di Medicina Veterinaria dell'Università degli Studi di Milano negli anni compresi tra gennaio 1991 e dicembre 2000. Dalla popolazione iniziale sono stati selezionati i pazienti affetti da patologie valvolari e miocardiche acquisite (646 casi), che si sono presentati ad almeno una visita di controllo (207 casi) e che alla prima visita erano stati sottoposti a un protocollo terapeutico che prevedeva furosemide in monoterapia, l'associazione furosemide enalapril, oppure nessuna terapia perché asintomatici. Il campione da sottoporre allo studio statistico è risultato quindi composto da 82 pazienti. Il segnalamento dei soggetti compresi nella ricerca è riportato nella tabella "Dati del segnalamento". Per poter svolgere uno studio statistico in funzione del peso, il campione è stato accorpato in 4 categorie. Gli intervalli di peso scelti e il numero di soggetti per categoria sono riportati nella tabella "Categorie di peso". La classe funzionale di insufficienza cardiaca è stata assegnata seguendo le indicazioni riportate dalla bibliografia (tabella "Numero e per cento" ▶▶)

Paola G. Brambilla*
Silvia Chinosi*
Marco Di Marcello*
Elisabetta Ferro*
Elisabetta Salimei**

Sezione di Clinica Medica Veterinaria, Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie, Università degli Studi di Milano
** Dipartimento di Scienze Animali, vegetali e dell'ambiente, Università degli Studi del Molise

Dati del segnalibro

■ Sesso:	maschi interi	54	(65,9%)
	femmine intere	15	(18,3%)
	maschi castrati	1	(1,2%)
	femmine castrate	12	(14,6%)
■ Età:	compresa tra 2 e 17 anni media 10,28 anni std. ±3,02 anni		
■ Peso:	compreso tra 2,3 e 38,5 Kg media 10,91 kg std. ±7,22 kg		

Numero e percentuale di pazienti nelle differenti classi di insufficienza cardiaca alla prima visita e al controllo secondo la classificazione ISACH [6].

	PRIMA VISITA		ULTIMA VISITA	
	N°	%	N°	%
1° CLASSE	11	13,43%	7	8,5%
2° CLASSE	50	60,97%	59	72%
3° CLASSE	21	25,6%	16	19,5%

tuale di pazienti nelle differenti classi di insufficienza cardiaca alla prima visita e al controllo secondo la classificazione ISACH [6]. Degli 82 soggetti del campione, 79 risultavano affetti da valvulopatia cronica degenerativa acquisita (96,3%), 1 da cuore polmonare cronico (1,2%) e 2 da miocardiopatia dilatativa (2,4%). Data la presenza di un elevato numero di razze, al fine di poter svolgere lo studio statistico che ci si era posti come obiettivo, si è scelto di suddividere il campione in base al tipo morfologico (braccoide, molosso-braccoide, molossoide e lupoidi), alla relazione tra i diametri del corpo (anacolomorfo, mesomorfo, dolicomorfo) e alla conformazione della testa (dolicocefalo, mesocefalo, brachicefalo) (tabelle "Classificazione morfologica delle razze del campione secondo il tipo morfologico" "Classificazione morfologica delle razze del campione secondo la relazione tra i diametri del corpo" "Classificazione morfologica delle

Categorie di peso

Categoria	Intervallo di peso	N° soggetti
1	≤ 5 Kg	15
2	5 - 9,9 kg	34
3	10 - 19,9 kg	21
4	≥ 20 kg	12

razze del campione secondo la conformazione della testa").

Protocolli terapeutici

Il campione è stato suddiviso sia considerando la dose totale giornaliera del farmaco, sia la modalità di somministrazione (mono o bisomministrazione giornaliera) (tabella "Protocolli terapeutici con dosaggi giornalieri e percentuali d'impiego").

Il protocollo maggiormente adottato è stato il numero 3 (31,92% delle prescrizioni). Lo schema terapeutico numero 6 è stato impiegato nel 30,99% dei casi, l'1 nel 18,78%. Gli altri protocolli sono stati impiegati con una frequenza inferiore. Tutti i soggetti arruolati assumevano una dieta iposodica.

Durata dello studio

Il follow up è stato di circa 2 anni per 38 soggetti (46,3%); in 44 casi (53,7%) è stato di durata inferiore per esclusione dallo studio dovuta all'introduzione nel protocollo iniziale di altri farmaci, oltre a furosemide ed enalapril. La durata media del periodo di osservazione è stata di 299,63 giorni (std ±219,57 giorni). Il follow up più breve ha avuto una durata di 90 giorni.

Elaborazione statistica

I dati sono stati elaborati mediante analisi della varianza per modelli misti sbilanciati.

Classificazione morfologica delle razze del campione secondo il tipo morfologico

BRACCOIDI	MOLOSSO-BRACCOIDI	MOLOSSOIDI	LUPOIDI	METICCI
Barbone (6)	Cavalier K. C. S. (1)	Boxer (1)	Chow-Chow (1)	
Basset Hound (1)		Schnauzer (1)	Pastore belga (1)	
Bassotto tedesco (5)			Pastore tedesco (1)	
Beagle (1)			Pinscher (2)	
Cocker Spaniel (1)			Scottish terrier (1)	
Dalmata (2)			Volpino (1)	
Epagneul breton (1)			Yorkshire terrier (9)	
Pointer (2)				
Setter inglese (1)				
Shih-tzu (2)				
22 soggetti (26,8%)	1 soggetto (1,2%)	2 soggetti (2,4%)	16 soggetti (19,6%)	41 soggetti (50%)

ti (procedura GLM, SAS/stat pc, Cary N. C. USA) per studiare dapprima gli effetti delle caratteristiche somatiche, quindi del peso, sul tempo intercorso tra la prima visita e i successivi controlli. Si è considerato l'effetto sul tempo delle singole osservazioni ripetute (effetto random) nell'ambito delle diverse caratteristiche somatiche (tipo morfologico, relazione tra i diametri e conformazione della testa) prima, e nell'ambito del peso poi, e la loro interazione con il protocollo terapeutico. Nel modello statistico adottato sono stati anche considerati gli effetti delle covariate età, sesso, peso e classe di insufficienza cardiaca, sulla durata del *follow up*. Il procedimento statistico è stato applicato sulla totalità dei casi considerati. In una seconda fase lo studio statistico è stato applicato separatamente dapprima sui soggetti che hanno mantenuto le caratteristiche richieste all'arruolamento per i 2 anni prefissati (38 cani), quindi a quelli che sono stati eliminati (44 cani), sempre studiando sia gli effetti delle caratteristiche somatiche sia del peso sulla durata del *follow up*. Infine, nel tentativo di purificare ulteriormente il campione, sono state eseguite tutte le valutazioni statistiche eliminando i meticci, che rappresentavano il 50% dei soggetti, dal momento che non è stato possibile farli rientrare in alcuna categoria morfologica.

Risultati e discussione

Dallo studio effettuato è risultato statisticamente significativo l'effetto del protocollo terapeutico sul tempo che intercorre tra i controlli nei soggetti con *follow up* inferiore a 2 anni, sia considerando le caratteristiche somatiche che le classi di peso (tabella "Influenza sul *follow up*: campione totale [82 cani]"). Considerando la frequenza

d'impiego dei diversi protocolli terapeutici nel gruppo di animali con un *follow up* inferiore ai 2 anni, cioè quelli in cui il protocollo ha influenzato la durata del *follow up*, si segnala che il numero 3 e 6 sono stati impiegati nel 29,55% dei cani. Il protocollo 1 è stato invece impiegato nel 27,26% della popolazione in esame. Gli altri protocolli terapeutici sono stati impiegati con una frequenza decisamente inferiore (n°4=6,82%; n°2=4,55%; n°5=2,27%). È da notare che nei protocolli 1, 3 e 6 la furosemide è sottodossata rispetto alle indicazioni standard. Infine lo studio statistico effettuato sui soli soggetti di razza pura non ha mostrato alcun risultato significativo (tabella "Influenza sul *follow up*: soggetti di razza pura"). Lo studio presentato in questa sede è stato di tipo retrospettivo quindi si può ipotizzare che l'elevata presenza di correlazioni non significative potrebbe essere giustificata dalle caratteristiche del campione esaminato.

Classificazione morfologica delle razze del campione secondo la relazione tra i diametri del corpo

ANACOLIMORFO	MESOMORFO	DOLICOMORFO	METICCI
Basset Hound (1) Bassotto tedesco (5) Scottish terrier (1) Shih-tzu (2) Yorkshire terrier (9)	Barbone (6) Beagle (1) Boxer (1) Cavalier K. C. S. (1) Chow-Chow (1) Cocker spaniel (1) Dalmata (2) Epagneul Breton (1) Pastore belga (1) Pastore tedesco (1) Pointer (2) Schnauzer (1) Setter inglese (1) Volpino (1)	Pinscher	
18 soggetti (22%)	21 soggetti (25,6%)	2 soggetti (2,4%)	41 soggetti (50%)

Classificazione morfologica delle razze del campione secondo la conformazione della testa

DOLICOCEFALO	MESOCEFALO	BRACHICEFALO	METICCIO
Barbone (6) Basset Hound (1) Bassotto tedesco (5) Cocker spaniel (1) Dalmata (2) Pastore belga (1) Pinscher (2) Pointer (2) Scottish terrier (1)	Beagle (1) Epagneul breton (1) Pastore tedesco (1) Schnauzer (1) Setter inglese (1) Volpino (1) Yorkshire terrier (9)	Boxer (1) Cavalier K. C. S. (1) Chow-Chow (1) Shih-Tzu (2)	
21 soggetti (25,6%)	15 soggetti (18,3%)	5 soggetti (6,1%)	41 soggetti (50%)

Protocolli terapeutici, con dosaggi giornalieri e percentuali d'impiego

N° protocollo	Enalapril (mg/kg/24h)	Furosemide (mg/kg/24h)	%
0			6,57%
1	0,18 0,5	0,45 4	18,78%
2	0,18 0,5	4 6	2,35%
3	0,5 1	0,45 4	31,92%
4	0,5 1	4-6	4,69%
5	1 2,84	0,45 4	2,82%
6	0	0,45 4	30,99%
7	0	4-6	1,41%
8	0	6 6,26	0,47%

Influenza sul follow up: campione totale (82 cani)

		POPOLAZIONE ESAMINATA		
		Totalità	Follow-up 2 anni	Follow-up < 2 anni
EFFETTI SUL FOLLOW-UP DI:	CARATTERISTICHE SOMATICHE	n. s.	n. s.	n. s.
	CLASSE DI PESO	n. s.	n. s.	n. s.
	PROTOCOLLO TERAPEUTICO	n. s.	n. s.	P<0,05
	INTERAZIONE TRA C. SOMATICHE E P. TERAPEUTICO	n. s.	n. s.	n.
	INTERAZIONE TRA C. DI PESO E P. TERAPEUTICO	n. s.	n. s.	n. s.

Influenza sul follow up: soggetti di razza pura

		POPOLAZIONE ESAMINATA		
		Totalità	Follow-up 2 anni	Follow-up < 2 anni
EFFETTI SUL FOLLOW-UP DI:	CARATTERISTICHE SOMATICHE	n. s.	n. s.	n. s.
	CLASSE DI PESO	n. s.	n. s.	n. s.
	PROTOCOLLO TERAPEUTICO	n. s.	n. s.	n. s.
	INTERAZIONE TRA C. SOMATICHE E P. TERAPEUTICO	n. s.	n. s.	n.
	INTERAZIONE TRA C. DI PESO E P. TERAPEUTICO	n. s.	n. s.	n. s.

Nelle due tabelle si riporta l'influenza sulla durata del follow up delle caratteristiche somatiche, peso e tipo di protocollo terapeutico. Si schematizza inoltre l'effetto della durata del follow up sull'interazione caratteristiche somatiche-protocollo terapeutico e su quella peso-caratteristiche somatiche.



La bibliografia completa è disponibile sul sito: www.pointvet.it

La maggior parte, infatti, degli studi citati nella sintesi bibliografica [1 5, 7 8, 9 12, 13] era di tipo prospettivo, quindi con un numero stabilito a priori e limitato di pro-

tolli e con un campione omogeneo per razza, età e sesso. Se lo studio in oggetto fosse stato realizzato in queste condizioni sarebbe stato possibile affermare con una maggiore sicurezza che la non significatività dei risultati fosse dovuta a una mancanza dell'influenza dei parametri in esame sulla variabile considerata piuttosto che a disomogeneità del campione.

È da notare, infatti, che il 50% dei soggetti esaminati è rappresentato da meticci, mentre il restante 50% apparteneva a numerose razze. Inoltre si deve considerare che anche il numero di combinazioni ottenute analizzando il campione è decisamente elevato. Considerando ad esempio i 9 protocolli presi in esame, moltiplicati per i 5 gruppi di razze identificati per mezzo delle caratteristiche somatiche (tipo morfologico tabella 4 A), si ottiene un totale di 45 combinazioni, alcune delle quali, tra l'altro, puramente teoriche, in quanto non rappresentative della situazione di alcun soggetto in esame. Naturalmente in campo umano il numero di razze da considerare è decisamente inferiore, quindi le difficoltà dovute a queste variabili sono notevolmente ridotte. Abbiamo notato che nel gruppo di soggetti in cui il protocollo terapeutico influenza la durata del follow up (follow up inferiore a 2 anni), la maggior parte dei cani, al momento dell'esclusione, assumeva un dosaggio di furosemide inferiore all'intervallo terapeutico standard.

Conclusioni

A seguito dei risultati da noi ottenuti, è possibile affermare che nel cane, relativamente a furosemide ed enalapril, non esiste una relazione tra posologia di questi farmaci e dati del segnalamento.

La significatività del risultato ottenuto nei soggetti con follow up inferiore a 2 anni conferma che è la corretta somministrazione di diuretico, più di quella di altri farmaci, determinante sulla durata del follow up e sulla qualità della vita del paziente cardiopatico [3].

La variabilità dei protocolli utilizzati, pur trattandosi di un numero limitato di patologie (valvulopatia cronica degenerativa acquisita, miocardiopatia dilatativa, cuore polmonare), induce infine a concludere che, pur seguendo delle linee guida di carattere generale, l'approccio terapeutico alle cardiopatie non sempre è facilmente standardizzabile in un protocollo rigido, ma, al contrario, necessita di essere adattato di volta in volta al soggetto sulla base dell'evoluzione della patologia. ■