

Układ renina-angiotensyna-aldosteron w okresie okołoporodowym i neonatalnym

MAŁGORZATA OŹGO, WIESŁAW F. SKRZYPCZAK

Katedra Fizjologii Zwierząt Wydziału Zootechnicznego AR, ul. Doktora Judyma 6, 71-466 Szczecin

Ożgo M., Skrzypczak W. F.

Renin-angiotensin-aldosterone in the perinatal and neonatal period

Summary

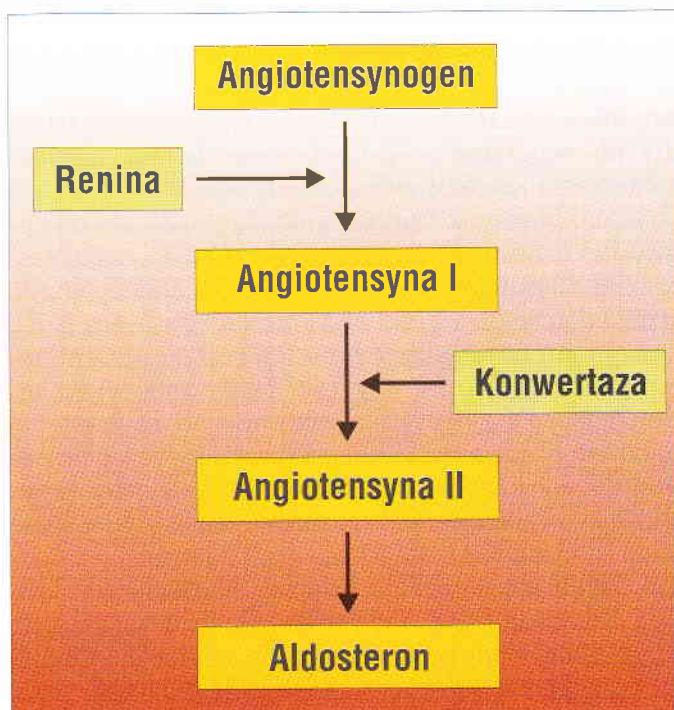
This article presents the renin-angiotensin-aldosterone system in animals and humans in the perinatal and neonatal period. The renin-angiotensin-aldosterone system plays an integral role in the physiology of normal pregnancy. During pregnancy plasma angiotensin II, plasma renin activity and aldosterone levels increase their activity in the renin-angiotensin-aldosterone system in the newborn of various species.

Keywords: renin-angiotensin-aldosteron system, perinatal period, neonatal period.

Homeostaza wodno-elektrolitowa organizmu jest regulowana przez wiele mechanizmów, z których hormonalny układ renina-angiotensyna-aldosteron należy do najważniejszych (ryc. 1).

Renina jest enzymem proteolitycznym, syntetyzowanym głównie w aparacie przykłębkowym nerek, przez komórki wydzielnicze tętniczki doprowadzającej krew do kłębka nerkowego (41). Syntetyzowana jest też przez komórki innych tkanek i narządów jak np. mózgu, śródbłónka naczyń krwionośnych, czy mięśnia sercowego (26, 29, 62). Prekursorem reniny jest prorenina, polipeptyd powstały z preproreniny. Znajdująca się we krwi renina działa na swoisty dla niej substrat, angiotensynogen, który jest glikoproteina o m. cz. 55 000-60 000, powstającą w hepatocytach. Stwierdzono, że angiotensynogen może powstawać także w innych narządach m.in. w nerkach, płucach, nadnerczach, przysadce, sercu i gonadach (32, 41, 43). Renina odszczepia od angiotensynogenu N-końcowy decapeptyd, zwany angiotensyną I [A I] (65). Na angiotensynę I działa enzym konwertujący, który jest karboksypeptydazą dwupeptydylową, identyczną z kininazą II rozkładającą bradykininę. Jego obecność stwierdzono głównie w komórkach śródbłónka naczyń płucnych, a w mniejszych ilościach w śródbłónku pozostałej części łożyska naczyniowego oraz w rąbku szczoteczki kanalików proksymalnych nefronów (16). Enzym konwertujący katalizuje hydrolityczny rozpad angiotensyny I do dipeptydu histydyloleucynowego i oktapeptydu angiotensyny II [A II] (42, 43, 64).

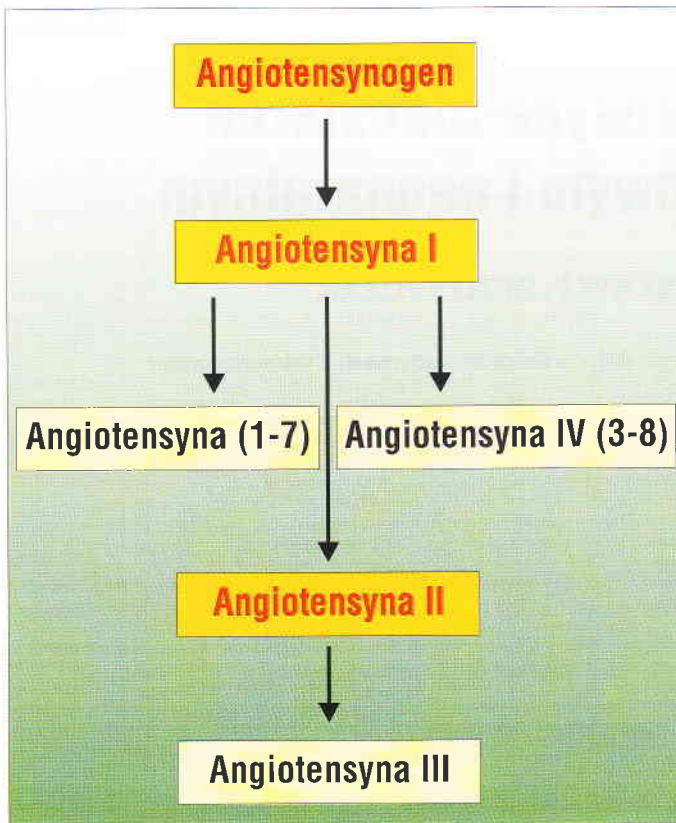
Angiotensyna II wykazuje wielokierunkowe działanie. Jest czynnikiem bardzo silnie kurczącym mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych. Receptory angiotensyny II (AT_1 i AT_2) są obecne m.in. w naczyniach



Ryc. 1. Układ renina-angiotensyna-aldosteron

niach kłębków nerkowych. Hormon ten pobudza także biosyntezę i wydzielanie aldosteronu z warstwy kłębkowatej kory nadnerczy. Ponadto angiotensyna II zwiększa pragnienie, pobudza wydzielanie wazopresyny, endoteliny, ACTH, kortyzolu oraz katecholamin. Jest także czynnikiem wzrostowym stymulującym wzrost i rozwój nerek oraz miocytów i kardiomiocytów (1, 24, 32, 41, 43).

Pod wpływem nieswoistych aminopeptydaz z angiotensyny II powstaje w osoczu heptapeptyd des-Asp-



Ryc. 2. Metabolizm angiotensyn

-angiotensyna II – określaną jako angiotensyna III [A III] lub angiotensyna [2-8] (1). Posiada ona zdolność pobudzania sekrecji aldosteronu. Braszko i wsp. (7) wykazali obecność biologicznie aktywnej, heksapeptydowej cząsteczki angiotensyny II (3-8), nazwanej później angiotensyną IV [A IV] (63). Powstaje ona przez odłączenie argininy od aminowego końca A III, a enzymem uczestniczącym w tej reakcji jest aminopeptydaza M (26, 34, 61) (ryc. 2). Receptory dla angiotensyny IV zidentyfikowano m.in. w zewnętrznej warstwie rdzenia nerki (27). Wykazano, że A IV powoduje wyraźne i przedłużone zwiększenie przepływu krwi przez nerki u szczurów, w przeciwieństwie do A II, która w analogicznej dawce podana we wlewie dożylnym wywołuje znaczny spadek przepływu (55). Swanson i wsp. (55) wykazali, że angiotensyna IV u szczurów nie powoduje zmian ciśnienia tętniczego, co zdaniem autorów wskazuje, że działanie A IV może być selektywne i ograniczone do niektórych łożysk naczyniowych i obszarów krążenia lub może powodować kompensacyjne zmiany rzutu minutowego serca. Angiotensyna IV ulega szybkiej degradacji w nerkach (55).

Aldosteron jest hormonem steroidowym, powstającym w warstwie kłębkowatej kory nadnerczy. Stymuluje on proces resorpcji zwrotnej sodu, głównie w dystalnym odcinku nefronów. W wyniku tego procesu zachodzi wydzielanie jonów K^+ i H^+ do światła cewek (17, 58). Aldosteron działa na dwa typy receptorów: mineralokortykoidowe (o wysokim powinowactwie) i glikokortykoidowe (o niskim powinowactwie) wpły-

wając na ekspresję genów kodujących Na, K – ATPazę (36). Aldosteron aktywuje syntezę podjednostek α i β tego enzymu, przy czym ilość syntetyzowanych podjednostek jest proporcjonalna do ilości hormonu związanego z receptorami. Skutkiem działania aldosteronu jest także wzrost resorpcji wody w nefronach co może powodować wzrost objętości przestrzeni wodnej pozakomórkowej, zarówno śródnaczyniowej jak i pozanaczyniowej. Wydzielanie aldosteronu regulowane jest głównie przez angiotensynę II (1, 41, 43). W kontrolę wydzielania tego hormonu zaangażowane są baro-, chemo- i wolumenreceptory, umiejscowione w samych nerkach (aparatus przykłębuszkowy) lub poza nimi (różne obszary naczyniowe, zarówno po stronie tętniczej jak i żylniej). Na wydzielanie aldosteronu wpływają także zmiany wielkości przestrzeni wodnych i związane z nimi zmiany koncentracji głównych elektrolitów we krwi. Niedobór sodu może pobudzać przejście kortykosteronu w 18-hydroksykortykosteron. Potas natomiast zwiększa wytwarzanie aldosteronu nasilając przejście cholesterolu w pregnenolon. Wydzielanie aldosteronu pobudzają także ACTH, kalcytonina, hormony tarczycy, serotonina, bradykinina, żeńskie hormony płciowe. Uwalnianie hormonu zachodzi również przy stymulacji zakończeń β -adrenergicznych układu nerwowego. Hamujące działanie wywierają kortyzol, wazopresyna, testosteron, oksytocyna, prostaglandyny i przedsionkowy peptyd natriuretyczny (1, 6, 17, 39, 41, 43).

Aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron w ciąży

Ciąża mobilizuje organizm matki w celu stworzenia jak najlepszych warunków do rozwoju płodu. Z fizjologicznego punktu widzenia najtrudniejszym jej okresem jest okres okołoporodowy. Intensywnie rozwijający się płód i konieczność przygotowania gruczołu mlekowego do przyszłej laktacji zasadniczo zmieniają aktywność układów regulujących i natężenie procesów metabolicznych.

Najwięcej badań aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron prowadzono dotychczas u ciężarnych kobiet i zwierząt laboratoryjnych (8, 18, 19, 22, 33, 36, 44, 60). Wśród zwierząt gospodarskich najwięcej prac wykonano na owcach (35, 39, 40, 45, 52). Wykazano, że w końcowym okresie ciąży aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron jest wysoka. Odmienne są także stężenia substancji presyjnych np. angiotensyny II we krwi oraz zmniejszona jest reaktywność tkanek na te substancje.

Aktywność reninowa osocza u ciężarnych samic wzrasta zwłaszcza w drugiej połowie ciąży (31). We krwi ciężarnych może pojawić się renina pozanerkowa n.p. pochodzenia łożyskowego, macicznego i owodniowego (11, 12). Występuje ona jednak w małych ilościach i nie ma większego wpływu na stopniowo zwiększające się stężenie reniny w osoczu krwi, które pod koniec ciąży u kobiet zwiększa się nawet 2-krot-

nie. Układ reninowo-angiotensynowy znajduje się pod stałą kontrolą układu adrenergicznego. Pobudzenie postsynaptycznych receptorów β -adrenergicznych w okolicy aparatu przykłębkowego nerek wywołuje wzrost uwalniania reniny. Wzrost aktywności reninowej osocza pod wpływem noradrenaliny u ciężarnych samic jest taki sam jak u zwierząt nieciążarnych (31).

W czasie ciąży następuje znaczne pobudzenie wątrobowej syntezy angiotensynogenu. Według Pipkina i wsp. (44) zasadniczym czynnikiem pobudzającym jego wydzielanie jest duże stężenie estrogenów. Pod koniec ciąży koncentracja angiotensynogenu może zwiększyć się 3-krotnie w porównaniu do stężenia obserwowanego u samic nieciążarnych (59).

W związku ze zwiększeniem stężenia angiotensynogenu i reniny, w czasie ciąży stwierdza się istotny wzrost stężenia angiotensyny II. Zmienia się jednak reaktywność tkanek na ten hormon. Chesley i wsp. (11) wykazali, że dożylny wlew angiotensyny II u ciężarnych kobiet powoduje niewielki wzrost ciśnienia krwi oraz nieistotne zmniejszenie wydalania sodu, chlorków i wody z moczem. Wpływ angiotensyny II na naczynia i nerki ciężarnej był niewielki w porównaniu z reakcją u kobiet nieciążarnych. U ciężarnych kobiet reaktywność receptorów dla angiotensyny w nadnerczach zmniejsza się tak znacznie, że graniczy z niewrażliwością (59). Również Jaworski i wsp. (31) stwierdzili, że po podaniu ciężarnym szczurzycom angiotensyny II dochodzi do zmniejszenia efektu hipertensyjnego w porównaniu do grupy szczurzy nieciążarnych. W zmianie odpowiedzi tkanek na angiotensynę II należy uwzględnić wpływ innych przeciwnie działających substancji np. prostaglandyn (PGE_2 , PGE_1), których synteza w ciąży prawidłowej również się zwiększa (32). Sama angiotensyna II wywołuje wzrost wydzielania prostaglandyn w nerkach, sercu, płucach i naczyniach krwionośnych. Mechanizm hamowania przez prostaglandyny odpowiedzi presyjnej na angiotensynę II nie jest do końca poznany. Jaworski i wsp. (31) sugerują, że polega on na bezpośrednim działaniu prostaglandyn na mięśnie gładkie naczyń przedwłośniczkowych.

Konsekwencją zwiększonej aktywności reninowej osocza i stężenia angiotensyny w czasie ciąży jest zwiększenie koncentracji aldosteronu we krwi (4, 13, 22, 23). Autorzy wskazują jednak, że zależność pomiędzy aktywnością reninową osocza, poziomem angiotensyny II, a poziomem aldosteronu jest podczas ciąży dość luźna (53, 59).

Aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron w okresie płodowym i neonatalnym

Wykazano, że układ renina-angiotensyna-aldosteron wykazuje aktywność już we wczesnym okresie życia płodowego, a kanaliki nerkowe są wrażliwe na aldosteron. Według Thurau i Schnermanna (56) mechanizm wewnątrznerkowej kontroli uwalniania reniny u płodu jest podobny jak u osobników dorosłych, a głów-

ny bodźcem stymulującym jej wydzielanie jest ilość Na docierająca do plamki gęstej. Nie mniej duży wpływ wywierają również zmiany objętości krwi. Wykazano np., że upust krwi powodował istotny wzrost stężenia reniny i angiotensyny we krwi płodów owiec (56). Stwierdzono również, że podanie furosemidu (diuretyk) powoduje uwalnianie reniny u płodów owiec, a odpowiedź jest nawet wyższa niż u owiec dorosłych (37, 38, 57). Nie zaobserwowano jednak wzrostu poziomu aldosteronu we krwi tych płodów (u jagniąt noworodków taki wzrost obserwowano). Siegel i Fisher (51) wykazali, że u płodów owiec poniżej 106 dnia życia układ renina – angiotensyna nie odpowiada na podanie furosemidu. Wyniki wielu badań wskazują, że uwalnianie reniny u płodu zwiększa się wraz z zaawansowaniem ciąży. Smith i wsp. (54) obserwowali u płodów owiec w 96, 112, 124 i 142 dniu ciąży dobrze rozwinięty aparat przykłębkowy. Badania mikroskopowe wykazały istnienie naczyniowego komponentu aparatu przykłębkowego już w 96 dniu życia płodowego. Lingwood i wsp. (35) wykazali, że infuzja aldosteronu płodom owiec spowodowała istotne zmniejszenie stężenia Na w moczu bez istotnych zmian diurezy. Natomiast Hurley i wsp. (30) zaobserwowali po podaniu fizjologicznego roztworu NaCl zwiększenie wydalania Na.

W drugiej połowie życia płodowego, w odpowiedzi na uwalnianie reniny zwiększa się poziom angiotensyny II we krwi płodów. Wykazano jednak, że u płodów angiotensyna II nie jest głównym stymulatorem sekrecji aldosteronu. Hebert i wsp. (28) wykazali, że u płodu i nowo narodzonych jagniąt konwersja angiotensyny I do angiotensyny II w płucach jest zmniejszona w porównaniu do owiec dorosłych. Carriere i Friborg (10) twierdzą, że układ renina – angiotensyna u płodu jest odpowiedzialny również za wewnątrznerkowy rozdział przepływu krwi, bowiem zewnętrzna część kory jest bardziej wrażliwa na angiotensynę niż kora wewnętrzna.

Bayard i wsp. (5) wykazali we krwi płodów ludzkich w trzecim trymestrze życia płodowego 2-12-krotnie wyższe stężenie aldosteronu niż u matek, co wskazuje na dużą aktywność sekrecyjną nadnerczy płodu. Koncentracja aldosteronu we krwi płodu zależy także od transferu łożyskowego z organizmu matki (52). Aldosteron płodu może przechodzić przez łożysko do krążenia matki (5, 52). Infuzja aldosteronu w dawce 100 mg/kg m.c. do płodów owiec spowodowała zwiększenie stężenia aldosteronu w osoczu ich krwi z 5 mg% do ponad 100 mg%. Jednocześnie zaobserwowano zwiększenie stężenia aldosteronu we krwi matki z 10 do 26 mg% (już po 15 minutach od podania aldosteronu). Uważa się, że jest to spowodowane przejściem aldosteronu płodu przez łożysko. Zaobserwowano również zwiększone przechodzenie aldosteronu do płynu owodniowego i wzrost jego stężenia z 13 do 24 mg%. Brown i wsp. (8) wykazali dużą aktywność reninową płynu owodniowego u kobiet przed porodem, która

była wyższa niż osocza krwi. Pomimo wykazanej aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron zdaniem wielu autorów nie odgrywa on decydującej roli w regulacji bilansu wodno-elektrolitowego u płodów. Zasadniczą rolę przypisuje się matczynom układom regulacyjnym (52).

Wyniki badań przeprowadzonych u cieląt (2, 46-49) prosiąt (17), u jagniąt (48, 50, 51), szczeniąt (25) oraz u dzieci (14), wykazały, że u noworodków układ renina-angiotensyna-aldosteron jest aktywny, a kanaliki nerkowe są wrażliwe na aldosteron.

Wykazano, że stężenie aldosteronu w osoczu krwi dzieci noworodków istotnie wzrasta w ciągu pierwszych 24 godzin życia i w kolejnych trzech dniach ulega nieznacznym zmianom (20, 21). Stwierdzono, że u cieląt noworodków koncentracja aldosteronu jest wysoka i w pierwszych dniach życia wykazuje dynamiczne zmiany (46, 47, 49). Zaobserwowano u prosiąt noworodków wzrost stężenia aldosteronu w osoczu krwi i istotne zmniejszenie ładunku sodu wydalanego z moczem, po 6 godzinach od podania egzogenego aldosteronu (17). Wykazano, że aktywność reninowa osocza u nowo narodzonych psów jest w pierwszych 2 tygodniach życia pozamacicznego istotnie wyższa niż u osobników dorosłych (25). Podobne wyniki uzyskano u cieląt (46) i jagniąt (48).

We wczesnym okresie pourodzeniowym układ renina-angiotensyna-aldosteron u zwierząt wykazuje wrażliwość na niedobór sodu we krwi, a także zmniejszanie objętości płynu pozakomórkowego. Potwierdzają to wyniki badań u szczeniąt (25), cieląt (47) oraz u dzieci (56). Lumbers (38) wykazał, że furosemid zwiększając diurezę stymuluje układ RAA. Wykazano także u odwodnionych, jednodobowych cieląt zwiększenie stężenia aldosteronu w osoczu krwi (9). Nie wykazano natomiast u noworodków ludzkich zmian stężenia aldosteronu pod wpływem gwałtownych zmian objętości krwi krążącej (14). Wykazano, że u nowo narodzonych jagniąt konwersja angiotensyny I do angiotensyny II w płucach jest zmniejszona w porównaniu do owiec dorosłych (28). Dlatego też sugerują, że obserwowane zwiększone wydzielanie angiotensyny II u tych noworodków pod wpływem utraty krwi jest wynikiem zwiększonego uwalniania reniny, a nie zwiększonej konwersji angiotensyny I do angiotensyny II.

Zmiany stężenia aldosteronu we krwi nie są skorelowane ze zmianami aktywności reninowej osocza (20, 21). Wyniki te potwierdzają hipotezę, że na aktywność reninową osocza i stężenie aldosteronu w pierwszych dniach życia wpływają odmienne czynniki (15).

Na aktywność układu RAA, zwłaszcza na stężenie aldosteronu we krwi noworodków może wpływać bilans wodno-elektrolitowy matek. Wykazano, że dzieci matek będących na diecie niskosodowej miały wyższą koncentrację aldosteronu w porównaniu z noworodkami z grupy kontrolnej (3, 6). Pipkin i wsp. (45) sugerują przyczynę zwiększonego stężenia aldostero-

nu we krwi jagniąt noworodków jego transportem z krążenia matki bezpośrednio przed porodem. Autorzy przypuszczają także, że koncentracja angiotensyny i aldosteronu we krwi noworodków może być związana ze stopniem dojrzałości nerek. Potwierdzać to mogą wyniki badań, które wykazały, że u 10 dniowych szczurów aktywność układu RAA jest niska oraz, że we wczesnym okresie postnatalnym kanaliki nerkowe nie są wrażliwe na aldosteron. Zdolność nerek tych zwierząt do zwiększonego wchłaniania sodu pod wpływem aldosteronu pojawia się między 20 a 25 dniem życia. Wykazano, że niewrażliwość nerek szczurów na aldosteron nie jest związana z brakiem receptorów mineralokortykoidowych (koncentracja receptorów dla aldosteronu jest u nowo narodzonych szczurów nawet wyższa niż u osobników dorosłych) czy z niezdolnością tych receptorów do wiązania hormonu. Autorzy postulują, że przyczyn niewrażliwości należy upatrywać w upośledzonej regulacji ekspresji genów kodujących Na, K – ATPazę.

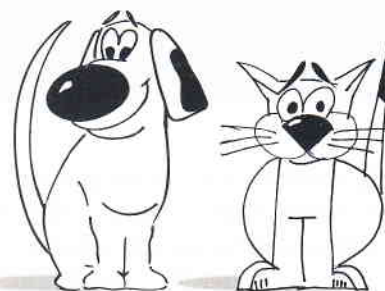
Piśmiennictwo

1. Adamska-Dymniewska H.: *Prob. Terapii Monit.* 8, 91, 1997.
2. Amadieu M., Giry J., Barlet J. P.: *J. Dev. Physiol.* 11, 15, 1989.
3. Baranow-Baranowski S., Jankowiak D., Klata W., Orowicz W., Skrzypczak F. W.: *Rocz. Nauk Rol.*, B 104, 19, 1988.
4. Bardwell R. D., Roussel J. D., Shaffer L. M., Gomila L. F., Adkinson R. W.: *J. Dairy. Sci.* 61, 220, 1978.
5. Bayrad F., Ances J. G., Tapper A. J., Waldon V. V., Kowarski A., Migeon C. J.: *J. clin. Invest.* 49, 1389, 1970.
6. Beitins I. Z., Bayrad F.: *J. clin. Invest.* 51, 386, 1972.
7. Braszko J. J., Kupryszewski G., Witeczuk B., Wiśniewski K.: *Neurosci.* 27, 777, 1988.
8. Brown J. J., Dawies D. L., Doak P. B., Lever A. F., Robertson J. I. S.: *Lancet* 11, 900, 1963.
9. Cabello G.: *Br. vet. J.* 136, 160, 1980.
10. Carriere S., Friberg J.: *Am. J. Physiol.* 217, 1708, 1968.
11. Chesley L. C., Talledo E., Bohler C. S., Zuspan F. P.: *Am. J. Obst. Gynec.* 91, 837, 1965.
12. Chesley L. C.: *Am. J. Obst.* 112, 440, 1972.
13. Dalle M., Giry J., Gay M., Delost P.: *J. Endocr.* 76, 303, 1978.
14. Dillon M. J., Rajani K. B., Shah V., Ryness J. M., Milner R. D.: *Arch. Dis. Child.* 53, 461, 1978.
15. Dillon M. J., Ryness J. M.: *Br. med. J.* 4, 316, 1975.
16. Erdos E. G.: *Circ. Res.* 36, 247, 1975.
17. Ferguson D. R., James P. S., Paterson J. Y. F., Saunders J. C., Smith M. W.: *J. Physiol.* 292, 495, 1979.
18. Forhead A. J., Pipkin F. B., Sutherland M. F., Fowden A. L.: *Exp. Physiol.* 82, 761, 1997.
19. Geelhoed G. W., Vander A. J.: *J. clin. Endocr.* 28, 412, 1968.
20. Gemelli M., Mami C., De Luca F., Stelitano L., Bonaccorsi P., Martino F.: *Acta Paediatr. Scand.* 80, 1128, 1991.
21. Gemelli M., Mami C., Manganaro R., Stelitano L., Bonaccorsi P., Martino F.: *Eur. J. Obst.* 43, 181, 1992.
22. Giry J., Delost P.: *Acta endocr.* 84, 133, 1977.
23. Giry J., Khaloudin M., Tournaire C., Barlet J. P., Martin-Rosset W., Delost P.: *J. Physiol. (Paris)* 75, 28, 1979.
24. Gomez R. A., Tuffro-McReddie A., Norwood V. F., Harris M., Pentz E. S.: *Exp. Nephrol.* 2, 130, 1994.
25. Granger P., Rojo-Ortega J. M., Casado-Perez S., Boucher R., Genest J.: *Canad. J. Physiol.* 49, 134, 1971.
26. Harding J. W., Jensen L. L., Quirk W. S., Dewey A. L., Wright J. W.: *Peptides* 10, 261, 1989.
27. Harding J. W., Wright J. W., Swanson G. N., Hanesworth J. M., Krebs L. T.: *Kidney Int.* 46, 1510, 1994.

28. Hebert F., Fouron J. C., Boileau J. C., Biron P.: *Am. J. Physiol.* 223, 20, 1972.
29. Hilgers K. F., Kuczera M., Wilhelm M. J., Więcek A., Ritz, Ganten D., Mann J. F. E.: *J. Hypertens.* 7, 789, 1987.
30. Hurley J. K., Kirkpatrick S. E., Pitlick P. T., Friedman W. F., Mendoza S. A.: *Circulation Res.* 40, 557, 1977.
31. Jaworski K., Fiedorowicz R. J., Rogowski F.: *Ginekol. Pol.* 62, 361, 1991.
32. Kokot F.: *Kardiol. Pol.* 5, 13, 1992.
33. Lammintausta R., Errkola R.: *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 56, 221, 1975.
34. Leven A. S., Romero M. F., Khoska M. C., Douglas J. G.: *Kidney Int.* 41, 932, 1993.
35. Lingwood B., Hardy K. J., Coghlan J. P., Wintour N. E.: *J. Endocr.* 76, 553, 1978.
36. Logvinenko N. S., Khlebodarova T. M., Solenov E. I., Ivanova L. N., Broude N. E., Monastyrskaya G. S.: *Citologija* 33, 19, 1991.
37. Lumbers E. R., Bernasconi C., Burrell J. H.: *Canad. J. Physiol.* 74, 973, 1996.
38. Lumbers E. R.: *Clin. Exp. Pharmacol.* 22, 499, 1995.
39. Moncaup M., Giry J., Barlet J. P., Lefaivre J., Delost P.: *Reprod. Nutr. Develop.* 20, 277, 1980.
40. Nijland M. J., Ross M. G., Kullama L. K., Bradley K., Erwin M. G.: *Am. J. Physiol.* 268, 358, 1995.
41. Oparil S., Haber E.: *New Engl. J. Med.* 291, 389, 1974.
42. Oelkers W., Belkein L., Baumann J., Meland M.: *Clin. Exp. Hypertens.* 4, 1505, 1982.
43. Peach M. J.: *Physiol. Rev.* 57, 313, 1977.
44. Pipkin F., Crawen D. J., Symonds E. M.: *Contribut. Nephrol.* 25, 52, 1981.
45. Pipkin F., Kirkpatrick S. M., Lumbers E. R., Mott J. C.: *J. Physiol.* 241, 575, 1974.
46. Safwate A., Davicco M. J., Barlet J. P., Delost P.: *J. Physiol. (Paris)* 76, 906, 1986.
47. Safwate A., Davicco M. J., Barlet J. P., Delost P.: *Reprod. Nutr. Develop.* 22, 689, 1982.
48. Safwate A.: *Reprod. Nutr. Develop.* 24, 351, 1984.
49. Safwate A.: *J. Physiol.* 362, 261, 1985.
50. Siegel S. R., Fisher D. A., Oh W.: *Pediatrics* 53, 410, 1974.
51. Siegel S. R., Fisher D. A.: *Pediatr. Res.* 14, 99, 1980.
52. Siegel S. R., Oakes G., Palmer S.: *Pediatr. Res.* 15, 163, 1981.
53. Słrzygullec-Ciszek Y.: *Medipress Gin.* 3, 6, 1997.
54. Smith F. G., Lupu A. N., Barajas L., Bauer R., Bashore R. A.: *Pediatr. Res.* 8, 611, 1974.
55. Swanson G. N., Hanesworth J. M., Sardina M. F., Coleman J. K. M., Wright J. W., Hall K. L., Miller-Wing A. V., Stobb J. W., Cook Y. I., Harding E. C., Harding J. W.: *Regulat. Peptides* 40, 409, 1995.
56. Thurau K., Schnermann J.: *Klin. Wschr.* 43, 1965.
57. Trimper C. G., Lumbers E. R.: *Europ. J. Physiol.* 336, 1, 1972.
58. Vecsei P., Harknethal E., Ganten D.: *Klin. Wschr.* 56, 5, 1985.
59. Weir R. J., Brown J. J., Fraser R., Kraszewski A., Lever A. F., Mcimmes G. M., Morton J. J., Robertson J. I. S.: *Lancet* 4, 291, 1976.
60. Weir R. J., Brown J. J., Fraser R., Lever A. F., Logan R. W., McIlwaine G. M., Morton J. J., Robertson J., Ian S.: *J. Clin. Endocrinol.* 40, 108, 1975.
61. Welches W. R., Bronishan K. B., Ferrario C. M.: *Life Sci.* 52, 146, 1993.
62. Więcek A.: *Pol. Arch. Med. Wew.* 69, 68, 1983.
63. Wright J. W., Roberts K. A., Harding J. W.: *Peptides* 9, 979, 1988.
64. Yamaji T., Ishibashi M., Seihsara H., Takahan F., Naoka M., Fuji J.: *J. Clin. Endocr. Metab.* 63, 815, 1986.
65. Zusman R. M.: *Am. J. Kidney Dis.* 10, 23, 1987.

Adres autora: dr inż. Małgorzata Ożgo, ul. Chopina 59/5, 71-466 Szczecin

Apteka Dobrej Ceny



aniprazol

jeden lek dla psów i kotów

- szerokie spektrum działania przeciw pasożytom wewnętrznym
- wysoka skuteczność
- bardzo dobra tolerancja
- nie wywołuje podrażnień
- łatwo podzielne tabletki
- praktyczne torebeczki ułatwiające dalszą odsprzedaż leku

prostMedica

74-106 Stare Czarnowo 77; tel.(091) 31 24 290, 31 24 236; tel./fax (091) 31 24 117

*Ceny dla lekarzy weterynarii.

aniprazol: tabletki dla psów i kotów. Skład: 1 tabl. zaw. 50 mg prazikwantelu, 500 mg fenbendazolu. Wskazania: do zwalczania mieszanych inwazji pasożytów u psów i kotów; glisty: *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*; tęgorójce: *Uncinaria stenocephala*, *Ancylostoma caninum*; włosogłówki: *Trichuris vulpis*; tasiecmie: *Echinococcus multilocularis*, *Echinococcus granulosus*, *Dipylidium caninum*, *Taenia spp.*, *Multiceps multiceps*, *Mesocestoides spp.* Przeciwwskazania: zwierzęta ciężarne. Działania niepożądane: przy zalecanym dawkowaniu nie stwierdzono. Wydaje się z przepisu lekarza weterynarii.

Opakowania: pojemniki o zawartości 30 i 60 tabletek.