

UNIVERZA V LJUBLJANI
VETERINARSKA FAKULTETA

**NAPOVEDNI DEJAVNIKI PREŽIVETJA PSOV Z
MIKSOMATOZNO DEGENERATIVNO BOLEZNIJO
MITRALNE ZAKLOPKE**

**PREDICTORS OF SURVIVAL IN CANINE PATIENTS
WITH MYXOMATOUS DEGENERATIVE MITRAL
VALVE DISEASE**

Anja Pečjak

Ljubljana, 2021

UNIVERZA V LJUBLJANI
VETERINARSKA FAKULTETA

UDK: 636.7.09:616.126.42-003.8:616.12-073.7(043.2)

**NAPOVEDNI DEJAVNIKI PREŽIVETJA PSOV Z
MIKSOMATOZNO DEGENERATIVNO BOLEZNIJO
MITRALNE ZAKLOPKE**

**PREDICTORS OF SURVIVAL IN CANINE PATIENTS WITH
MYXOMATOUS DEGENERATIVE MITRAL VALVE
DISEASE**

Anja Pečjak

Delo je pripravljeno v skladu s Pravilnikom o podeljevanju Prešernovih nagrad študentom pod mentorstvom izr. prof. dr. Aleksandre Domanjko Petrič, dr. vet. med., spec. med. psov in mačk ter somentorstvom mag. Maje Brložnik, dr. vet. med. na Kliniki za male živali Veterinarske fakultete Univerze v Ljubljani.

Ljubljana, 2021

IZVLEČEK

Ključne besede: bolezni psov – patofiziologija; bolezni srčnih zaklopk – kri; ehokardiografija – veterinarska; analiza preživetja; retrospektivna študija; psi

Namen retrospektivne analize psov z miksomatozno degeneracijo mitralne zaklopke (MDMZ) in kongestivnim srčnim popuščanjem je bil ugotoviti, kateri rutinski krvni in izbrani ehokardiografski parametri ter parametri, kot so pasma, starost, telesna masa in trajanje terapije, so povezani s preživetjem. Poleg tega so nas zanimala razlike v zgoraj navedenih parametrih med psi v stabilnem in nestabilnem srčnem popuščanju ter psi, ki so bili kadarkoli v času obravnave hospitalizirani, in tistimi, ki so bili zdravljeni izključno ambulantno. V študijo smo vključili rezultate zadnje krvne analize in začetnega ter končnega ehokardiografskega pregleda. Analizo smo izvršili z uporabo Coxovih proporcionalnih modelov tveganja. Vključenih je bilo 165 psov z MDMZ, pri čemer se je število pacientov v posamezni skupini srčnega popuščanja na podlagi datuma pregleda razlikovalo. V stabilni skupini je bilo od 90 do 102, v nestabilni pa od 58 do 68 pacientov. Sto sedem (64,8 %) psov je poginilo, 58 (35,2 %) preživelih psov smo krnili. Mediani čas preživetja psov, ki so poginili, je obsegal 11,5 mesecev (11 dni–4,3 leta). Nestabilni pacienti so imeli značilno povišano število nevtrofilcev in znižane vrednosti kalija v primerjavi s stabilnimi psi. Hospitalizirani pacienti so imeli višje vrednosti belih krvnih celic, nevtrofilcev, monocitov, uree in kreatinina v primerjavi z ambulantno zdravljenimi pacienti. S preživetjem so bili negativno povezani starost, nestabilno srčno popuščanje, trajanje terapije, število belih krvnih celic, koncentracija uree in razmerje med premerom levega atrija ter aorto. Teža in pasma nista bili povezani s preživetjem, z izjemo čivav, katerih tveganje smrti je bilo značilno manjše. Vnetni krvni parametri, urea in razmerje med premerom levega atrija ter aorto so negativni prognostični pokazatelji preživetja in indikatorji nestabilnega srčnega popuščanja. Ehokardiografski parametri se v fazi srčnega popuščanja niso spreminjali več značilno, predvidevamo torej, da se levi ventrikel večinoma preoblikuje pred in z nastopom srčnega popuščanja.

ABSTRACT

Key words: dog diseases - physiopathology; heart valve disease - blood; echocardiography - veterinary; survival analysis; retrospective study; dogs

We examined the association of breed, age, weight, duration of therapy, and selected blood and echocardiographic parameters with survival of dogs with congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease (MMVD). We also sought to identify differences in selected echocardiographic and routine blood parameters between dogs with stable and unstable heart failure and between hospitalized and nonhospitalized patients. We performed a retrospective study including blood analysis and initial and final echocardiographic results. Covariates were analyzed using Cox proportional hazard models. One hundred sixty-five dogs with MMVD were evaluated in this study; there were 90-102 patients in the stable group and 58-68 in the unstable group; 107 dogs (64.8%) died and 58 (35.2%) were censored. The median survival time of dogs that died was 11.5 months (11 days to 4.3 years). Unstable congestive heart failure patients had significantly higher neutrophils and lower potassium concentrations than stable congestive heart failure patients. Hospitalized patients had higher white blood cell, neutrophil, monocyte, urea, and creatinine concentrations than outpatients. Negatively associated with survival were older age, unstable congestive heart failure, duration of therapy, white blood cell count, urea concentration, and left atrium to aorta ratio. Chihuahuas had a lower risk of death; other breeds or weight were not associated with survival. Selected blood parameters distinguish dogs with stable and unstable congestive heart failure and predict survival. Once in congestive heart failure, no significant change in echocardiographic parameters was noted; therefore, we may suspect, most remodeling of the left ventricle usually occurs before and at the onset of congestive heart failure.

KAZALO VSEBINE

1	Uvod	1
1.1	Epidemiologija in etiologija	1
1.2	Patologija in patogeneza	3
1.3	Klinična simptomatika	5
1.4	Določanje stopnje MDMZ po lestvici ACVIM	7
1.5	Diagnostika in terapija	8
1.6	Prognoza in preživetveni dejavniki psov z MDMZ	9
2	Namen dela in hipoteze	13
2.1	Namen dela	13
2.2	Hipoteze	13
3	Materiali in metode	14
3.1	Materiali	14
3.2	Metode	14
3.2.1	Podatki o živalih	14
3.2.2	Podatki o preživetju	16
3.2.3	Statistična analiza podatkov	16
4	Rezultati	18
4.1	Primerjava krvnih in ehokardiografskih parametrov med hospitaliziranimi in ambulantno zdravljenimi pacienti	19
4.2	Primerjava krvnih in ehokardiografskih parametrov med pacienti s stabilnim srčnim popuščanjem in nestabilnim srčnim popuščanjem	21
4.3	Coxovi proporcionalni modeli tveganja	25
4.3.1	Coxov proporcionalni model tveganja od začetka zdravljenja kongestivnega srčnega popuščanja do smrti ali krnjenja	25
4.3.2	Coxov proporcionalni model tveganja za spremenljivke ob prvem ehokardiografskem pregledu	27
4.3.3	Coxov proporcionalni model tveganja za zadnji ehokardiografski pregled	29
4.3.4	Coxov proporcionalni model tveganja za izbrane parametre krvne slike in biokemijskih parametrov	31
4.3.5	Coxov proporcionalni model tveganja časovno odvisnih ehokardiografskih spremenljivk	33
5	Razprava	35
6	Sklepi	41

A. Pečjak: Napovedni dejavniki preživetja psov z miksomatozno degenerativno boleznijo mitralne zaklopke
Ljubljana: UL, Veterinarska fakulteta, 2021. Raziskovalna naloga

7	Povzetek	42
8	Summary	43
9	Zahvale	44
10	Literatura	46

KAZALO TABEL

Tabela 1: Krvni parametri hospitaliziranih in nehospitaliziranih psov.	20
Tabela 2: Krvni parametri pri pacientih v stabilnem in nestabilnem srčnem popuščanju.	22
Tabela 3: Ehokardiografski parametri ob prvem ehokardiografskem pregledu pri pacientih s stabilnim in nestabilnim srčnim popuščanjem.	23
Tabela 4: Ehokardiografski parametri zadnjega ehokardiografskega pregleda pri pacientih v stabilnem in nestabilnem srčnem popuščanju.	24
Tabela 5: Coxov proporcionalni model tveganja za spol, starost, pasme in telesno maso od začetka zdravljenja kongestivnega srčnega popuščanja.	26
Tabela 6: Coxov proporcionalni model tveganja za podane spremenljivke ob prvem ehokardiografskem pregledu.	28
Tabela 7: Coxov proporcionalni model tveganja za podane spremenljivke ob zadnjem ehokardiografskem pregledu.	30
Tabela 8: Coxov proporcionalni model tveganja za izbrane krvne parametre.	32
Tabela 9: Coxov proporcionalni model tveganja za ehokardiografske spremenljivke med prvim in zadnjim ehokardiografskim pregledom srca.	34

SEZNAM OKRAJŠAV IN SIMBOLOV

ACVIM – Ameriški kolidž veterinarske interne medicine; American College of Veterinary Internal Medicine

BMI – razmerje indeksa telesne mase; body mass index

CI – interval zaupanja; confidence interval

CKCS – kavalir kralja Karla; Cavalier King Charles spaniel

CHF – kongestivno srčno popuščanje; congestive heart failure

HR – razmerje tveganja; hazard ratio

LA/Ao – razmerje premera levega atrija in aorte; left atrium to aorta ratio

LVIDd – notranji premer levega ventrikla v diastoli; left ventricular internal diameter in diastole

LVIDdI – normaliziran notranji premer levega ventrikla v diastoli; indexed left ventricular internal diameter in diastole

LVIDs – notranji premer levega ventrikla v sistoli; left ventricular internal diameter in diastole

LVIDsI – normaliziran notranji premer levega ventrikla v sistoli; indexed left ventricular internal diameter in diastole

MDMZ – miksomatozna degeneracija mitralne zaklopke; myxomatous mitral valve disease

MONO – številčna koncentracija monocitov; monocyte count

MONO % – relativni delež monocitov; relative monocyte count

MVA – pozni diastolični mitralni val (val A); peak velocity of late diastolic transmitral flow

MVE – zgodnji diastolični mitralni val (val E); peak velocity of early diastolic transmitral flow

MVE/A – razmerje med zgodnjim diastoličnim in poznim diastoličnim mitralnim valom; transmitral E to A ratio

NEVT – številčna koncentracija nevtrofilcev; neutrophil count

NEVT % – relativni delež nevtrofilcev; relative neutrophil count

NT-proBNP – N-terminalni fragment natriuretičnega peptida tipa B; N-terminal pro-B-type natriuretic peptid

PIIINP – koncentracija serumskega aminoterminalnega dela prokolagena tipa III; N-terminal procollagen type III

TRmaxPG – maksimalni tlačni gradient trikuspidalne regurgitacije; maximal tricuspid regurgitation derived pressure gradient

WBC – številčna koncentracija belih krvnih celic; white blood cell count

1 UVOD

1.1 EPIDEMIOLOGIJA IN ETIOLOGIJA

Miksomatozna degeneracija srčnih zaklopk je kronična progresivna bolezen (1), ki se običajno pojavlja pri različnih vrstah živali ter tudi pri ljudeh (2). Pogosto jo srečujemo pri psih manjših pasem kot npr. pri kodrih, jorkširskih terierjih, čivavah, kavalirjih kralja Karla, miniaturnih in srednjih šnavcerjih, koker španjelih, pekinezerjih, ši-tsujih, jazbečarjih in drugih majhnih pasmah ter mešancih in manj pri nekaterih večjih pasmah. Prevalenca je povezana s pasmo, starostjo in velikostjo telesa (3, 4), pri čemer imajo kavalirji kralja Karla višjo prevalenco bolezni v primerjavi z drugimi pasmami (5).

Ugotovili so, da pogosteje oboliijo samci (6), po nekaterih podatkih celo 2,9-krat pogosteje (7), po navedbah ameriških smernic za diagnozo in zdravljenje miksomatozne degeneracije mitralne zaklopke (MDMZ) pa 1,5-krat pogosteje (8). Pri post mortem raziskavah so ugotovili prisotnost zgodnje oblike MDMZ (stopnje 1) pri 9 % eno leto starih psov. Pri psih, mlajših od 5 let, so MDMZ stopnje 1 in 2 ugotovili pri 35 % psov post mortem. Sedemindvetdeset odstotkov psov starih 9 let ali več je imelo MDMZ stopnje 3 ali 4, pri čemer so bile lezije klinično pomembne pri 40 % psov (9). Miksomatozna degeneracija lahko prizadene vse zaklopke, vendar je največkrat prizadeta mitralna zaklopka (62 %), v 32,5 % sta prizadeti mitralna in trikuspidalna zaklopka, samo na trikuspidalni pa se pojavi v 1,3 %. Pljučna in aortna zaklopka sta prizadeti redkeje (10).

Vzrok za nastanek MDMZ je še neznan, vendar predvidevamo, da je za nastanek bolezni potrebnih več začetnih faktorjev, ki povečajo možnost razvoja bolezni (10). Pogosto so prizadete hondrodisplastične pasme psov, kot so koker španjeli, jazbečarji in beagli (11). Nekatere humane študije hipotetizirajo, da gre za obliko sistemske bolezni vezivnega tkiva (12, 13). Več študij opisuje poškodbe endotelijskih celic mitralne zaklopke (14, 10, 15, 16, 17). Ena izmed starejših teorij pravi, da naj bi bile spremembe odgovor tkiva na poškodbe zaradi ponavljajoče se sile na zaklopke (10), ki povzroči oz. prispeva k poškodbi endotelija (18, 16). Poškodba endotelijskih celic zaklopke lahko vpliva na sintezo in sproščanje vazoaktivnih mediatorjev, ki komunicirajo s subendotelinim tkivom matriksa, kar vodi v porušenje ravnovesja lokalnih koncentracij rast spodbujajočih in zavirajočih snovi (19). Teorijo podpirajo povezave med stopnjo bolezni in ekspresijo endotelinskih receptorjev ter nitrooksidne sintaze (10). Eden izmed mediatorjev, ki jih

sproščajo endotelne celice, je endotelin, ki med drugim stimulira proliferacijo fibroblastov in s tem vpliva na povečano produkcijo kolagena. Povečana gostota receptorjev za endotelin je bila ugotovljena v distalnem delu miksomatozno spremenjenih mitralnih zaklopk pri starejših psih (19), s čimer naj bi bila povezana tudi stopnja napredovanja bolezni (20).

Predvideva se, da je MDMZ genetsko pogojena, saj se pri določenih pasmah pojavlja prej in bolj izrazito (2, 11). Nekatere predisponirane pasme, kot je na primer kavalir kralja Karla, lahko kažejo znake MDMZ že pri dveh ali treh letih, z diagnozo postavljeno v povprečju pri 6,5 letih, kar je veliko hitreje od povprečja drugih pasem, pri katerih se bolezen diagnosticira v povprečju pri 8 letih (21, 22). Glede na dosedanje ugotovitve je dedovanje poligensko (10, 23), pri čemer bodo potomci samca in samice, pri katerih se je MDMZ pojavila zgodaj, v povprečju prav tako imeli zgodnji razvoj bolezni (10). V primeru, da se je bolezen pri starših izrazila kasneje v življenju, se bo kasneje izrazila tudi pri potomcih ali pa celo nikoli (10). Poročajo, da imajo samci nižji prag pojava bolezni, kar pomeni, da samci znotraj družine, kjer imajo potomci bolj ali manj enak genotip, razvijejo bolezen hitreje (10). Olsen in sodelavci so raziskovali povezanost med pojavnostjo prolapsa mitralne zaklopke in dednostjo pri jazbečarjih (24). Ugotovili so, da se je povprečna stopnja mitralnega prolapsa staršev ujemala s stopnjo prolapsa mitralne zaklopke pri potomcih. Poligenskega dedovanja niso mogli potrditi, teoretizirajo, da bi dedovanje lahko bilo tudi avtosomalno dominantno z ekspresijo odvisno od faktorjev, kot sta starost in spol (24). Dedna oblika MDMZ je bila ugotovljena pri ljudeh, ki zbolevali za Marfanovim sindromom, pri katerem pacienti za MDMZ zbolijo že v zgodnji mladosti, povzroča pa jo mutacija gena, ki kodira ekstracelularni strukturni protein fibrilin (2). Madsen in sodelavci so določili dva lokusa pri psih pasme kavalir kralja Karla na regijah CFA13 in CFA14, za kateri sumijo, da sta povezani z razvojem MDMZ, saj geni na omenjenih regijah sodelujejo pri razporeditvi vezivnega tkiva, formaciji kolagena in pri odlaganju proteoglikanov in hialuranov (25).

1.2 PATOLOGIJA IN PATOGENEZA

Nespremenjene atrioventrikularne zaklopke so tanke, prozorne strukture s ploskimi robovi brez nodulov ali zadebelitev na robovih (14, 26).

Histopatološke spremembe pri miksomatozni degeneraciji obsegajo proliferacijo endotelija in fibroelastičnega tkiva v plasti atrialis, progresivno širjenje spongioze, ki se zadebeli, vsebuje več glikozaminoglikanov in proteoglikanov, hkrati pa vodi v oslabitev in prekinitev kolagenskih vlaken fibrozne plasti (14, 27, 28, 29).

Miksomatozna degeneracija povzroči na tankih prosojnih zaklopkah nastanek sprva omejenih motnih sprememb, ki s časom zadebelijo in napredujejo v difuzno zadebelitev zaklopke in nastanek nodulov. Pri napredovani obliki bolezni so robovi zaklopke močno zadebeljeni in lahko prolabirajo v levi atrij. Degeneracija prizadene tudi tendinozne horde, kar vpliva na delovanje zaklopke in lahko vodi v rupturo hord. Kronična volumska preobremenitev lahko vodi v razširitev mitralnega obroča in v mitralno regurgitacijo (14). Whitneyeva lestvica deli MDMZ v štiri faze. Pri lezijah tipa 1 so listi zaklopke blago spremenjeni z nekaj majhnimi noduli na področjih, kjer se listi zaklopke stikajo, in s področji motnosti v proksimalnem delu zaklopke. Pri lezijah tipa 2 so na listih zaklopke večji noduli, ki se že združujejo na mestih stika zaklopke. Prisotna so mesta difuzne motnosti. Za tip 3 so značilni veliki noduli, ki so se združili v iregularne plake, ki lahko obsegajo tudi proksimalne dele tendinoznih hord. Pri tipu 4 opazimo hude degenerativne spremembe, značilno je prolabiranje zaklopk, prav tako so zadebeljene tendinozne horde. Stopnje bolezni se lahko med seboj prepletajo in tako lahko pri pacientih hkrati opazimo različne tipe lezij (14).

Zapiranje zaklopk je pasivno, sproži ga tlak v ventriklih v zgodnji sistoli, ki preseže tlak v levem atriju. Pri zdravih psih tendinozne horde preprečujejo prolaps zaklopke v levi atrij. Pri zdravih zaklopkah se utripni volumen iztisne iz ventrikla skozi aorto v telo, pri degeneraciji zaklopk pa se del utripnega volumna vrne v levi atrij, kar se imenuje mitralna regurgitacija. Ta je lahko blaga z minimalnimi posledicami ali pa različno napreduje (20). Mitralna regurgitacija poviša tlak v levem atriju, kar sčasoma vodi v dilatacijo atrija, poleg tega pa se povečuje volumen zaradi regurgitacijskega volumna. Visok tlak in volumen krvi ob koncu diastole vodita v ekscentrično hipertrofijo ventrikla in njegovo dilatacijo. Visok polnilni tlak se odraža tudi v povišanem tlaku pljučnih ven, ki lahko vodi v nastanek pljučnega edema. Kronična preobremenitev srca vodi v

preobremenitveno kardiomiopatijo, pri kateri je sistolična funkcija miokarda zmanjšana, prav tako pa pritisk na stene srca povzroči izgubo kolagena in raztezanje miocitov. V levem atriju lahko regurgitacijski tok povzroči lezije, ki napredujejo v raztrganino in povzročijo hemoperikard ter akutno tamponado srca ali nenadno smrt (5, 20, 30).

Kongestivno popuščanje srca je sindrom kliničnih znakov, ki so posledica povišanega venskega tlaka, ki nastane zaradi srčne disfunkcije. Levostransko kongestivno popuščanje je definirano s prisotnostjo kardiogenega pljučnega edema. Gre za progresivno stanje, katerega napredovanje se lahko z zdravlili upočasnijo, vendar se ga popolnoma ozdraviti ne da (20). Klinično stanje in prognozo se lahko izboljša s kirurško intervencijo, ki vključuje popravilo ali nadomestitev mitralne zaklopke. Valvuloplastika omogoča dolgoročno izboljšanje bolezenskega stanja, zmanjšanje kliničnih znakov, zmanjšanje medikamentoznega zdravljenja in podaljšano preživetje pri psih z napredovano obliko mitralne regurgitacije (31). Velikokrat se MDMZ konča z evtanazijo živali zaradi napredovanja srčnega popuščanja in pljučnega edema ali zaradi poslabšanja kvalitete življenja. Psi poginejo zaradi pljučnega edema, rupture atrija, nenadno ali pa zaradi povezanih (kardioresnalni sindrom) in nepovezanih bolezni (5). V študiji Lopeza-Alvareza in sod. je izmed 244 v študijo vključenih psov zaradi kardiološke smrti umrlo 66 psov, 78 pa zaradi nekardioloških vzrokov. Od 66 psov, ki so umrli zaradi MDMZ, jih je bilo 33 evtanaziranih zaradi poslabšanja kliničnih znakov kongestivnega srčnega popuščanja, 33 pa jih je umrlo nenadno (32).

Pri humanih pacientih je potek MDMZ podoben poteku MDMZ pri psih. Pri obeh vrstah je bolezen v korelaciji s starostjo (17) in tudi pri ljudeh se pojavlja bolezen pogosteje pri starejših pacientih (2). Prolaps zaklopke je pogost pri ljudeh, prizadene 2–3% splošne populacije (33), frekvenca pretrganja tendinoznih hord je visoka (2). Tako pri psih kot tudi pri ljudeh so za bolezen značilni povišana celičnost, disorganizacija strukture zaklopke in spremembe v endotelni ter intersticijskih celicah mitralne zaklopke (17). Pri ljudeh je pogosteje in huje prizadet posteriorni list (17), še posebej sredinski del omenjenega lista zaklopke (2).

1.3 KLINIČNA SIMPTOMATIKA

Bolezen je lahko dolgo asimptomatska. Običajno jo odkrijemo, ko veterinar ob kliničnem pregledu živali z avskultacijo naključno odkrije srčni šum (20). Klinični znaki se pojavijo z razvojem levostranskega srčnega popuščanja in so povezani z večanjem končnega diastoličnega volumna, povečanim tlakom na stene srca, raztezanjem kardiomiocitov, tanjšanjem srčnih sten, dilatacijo srčnega apeksa in zmanjšano sistolično funkcijo levega dela srca. Značilni klinični znaki srčnega popuščanja so tahipneja, dispneja, kašljanje in sinkope (5). Kašelj, povzročen z bronhialno kompresijo, je trd in suh. Kadar je posledica pljučnega edema, sta poleg kašlja prisotna tudi hitra utrujenost pri fizični aktivnosti in tahipneja, sam kašelj pa je lahko produktiven. Občasno opazijo lastniki rožnate penaste izpljunke, ki so posledica edema (20). Sinkope se pojavijo zaradi pomanjkanja kisika kot posledice pljučnega edema, manj pa zaradi aritmij (34). Klinični znaki se lahko razvijejo postopoma ali pa nastopijo nenadno zaradi akutnega poslabšanja bolezni, do katerega privedejo pretrganje tendinoznih hord, pojav aritmije – običajno atrijske fibrilacije, intoleranca na stresne situacije ali napor (5).

Najočitnejši klinični znak MDMZ je sistolični šum na področju levega apeksa srca (5, 20). Intenzivnost šuma korelira z napredovanjem bolezni (35). Odvisna je od več dejavnikov, med drugim tudi od stopnje mitralne regurgitacije (20, 36, 32). Lopez Alvarez in sodelavci so ugotovili, da je šum višji od stopnje III/VI povezan z večjo verjetnostjo kardiološke smrti v primerjavi s šumom stopnje III/VI ali manj (32). V eni študiji so ugotovili, da se je šum slišal bolje po lažjih fizičnih manevrih, ki so jih izvedli pred avskultacijo (spust psa z mize in ponovni dvig nanjo ter tek psa 10–20 m). Predvidevajo, da se stopnja mitralne regurgitacije spreminja glede na spremembe v cirkulatorni dinamiki (36).

Levi apikalni sistolični šum pri starejšem psu manjše pasme je skoraj vedno posledica MDMZ. Kadar je levi ventrikel zelo povečan, je včasih slišen tretji srčni ton (S3), ki povzroča galopni ritem (20). Za zmerno do močno MDMZ je značilno povečanje glasnosti prvega srčnega tona (S1) in znižanje drugega tona (S2) s prisotnostjo S3 (35). Včasih je slišen visoko frekvenčni sistolični klik, ki ga povezujejo s prolapsom mitralne zaklopke. Od srčnega tona S3 se razlikuje po glasnosti, pri čemer je klik glasnejši, prav tako pa je običajno prisoten ob nižji stopnji mitralne regurgitacije (20).

Pri majhnih pasmah je napredovanje bolezni običajno počasno, nasprotno je bilo pri velikih pasmah ugotovljeno, da je napredovanje bolezni hitrejše (8). Po nekaterih ocenah je prognoza pri psih velikih pasem slabša. Pri velikih pasmah se pojavlja sindrom hude mitralne regurgitacije, hkrati je pri velikih pasmah očitnejša miokardna disfunkcija (20). Slednja je prisotna tudi pri majhnih pasmah s kronično mitralno insuficienco, vendar jo je težko realno ocenjevati zaradi diastolične volumske preobremenitve ventrikla (37).

1.4 DOLOČANJE STOPNJE MDMZ PO LESTVICI ACVIM

Od leta 2009 je v veljavi klasifikacija bolezni MDMZ po lestvici ACVIM (American College of Veterinary Internal medicine), po stopnjah A, B, C in D (8, 38); klasifikacijo so leta 2019 še nekoliko dopolnili (39).

V stopnji A so pacienti, ki imajo visoko možnost razvoja bolezni, vendar zaenkrat še ne kažejo srčne patologije (npr. vsak kavalir kralja Karla, ki nima srčnega šuma) (39).

V stopnjo B spadajo psi, pri katerih je šum prisoten, vendar klinični znaki bolezni niso prisotni. Stopnja B se deli na podskupini B1 in B2. V prvo spadajo asimptomatski psi, ki nimajo rentgensko in ehokardiografsko vidnih sprememb kot posledice napredovanja MDMZ, kot sta npr. povečan levi atrij in levi ventrikel v diastoli. Skupina B2 so pacienti brez znakov srčnega popuščanja, vendar je preoblikovanje srca že prisotno, kot so npr. povečanje levega ventrikla, zaobljen apeks, koncentrična hipertrofija in dilatacija atrija oz atrijev. Pacientom v stopnji B2 se svetuje terapija za podaljšanje asimptomatske faze bolezni (39).

Stopnja C obsega paciente s kliničnimi znaki srčnega popuščanja, ki so posledica napredovanja MDMZ. Vključuje paciente, ki so v akutnem srčnem popuščanju in potrebujejo hospitalno nego, ter tiste, ki potrebujejo kronično terapijo na domu (39).

V stopnjo D so uvrščeni pacienti, ki so v refraktarnem srčnem popuščanju, pri katerih standardna terapija ni dovolj učinkovita in potrebujejo dodatna zdravila ali ukrepe, kot so ponavljajoče se punkcije telesnih votlin. Tudi ta stopnja vključuje paciente, ki potrebujejo akutno nego in tiste na terapiji doma (8, 39).

1.5 DIAGNOSTIKA IN TERAPIJA

Pri diagnostiki MDMZ so pomembni anamneza, prepoznavanje kliničnih znakov, določanje tipičnega šuma in uporaba diagnostičnih sredstev, kot so ehokardiografija, rentgensko slikanje, elektrokardiografija in krvna analiza.

Spremembe v ritmu srca so običajno pogostejše pri napredovalih oblikah bolezni. Najpogostejše ugotovitve na elektrokardiogramu so znaki povečanih srčnih votlin, prezgodnji atrijski kompleksi, atrijska fibrilacija, sinusna tahikardija, redkeje pa ventrikularne aritmije (5). Z ehokardiografijo ugotovimo morfologijo in funkcijo srca, jakost regurgitacije ter prolaps zaklopk, pretrganje tendinoznih hord in prisotnost pljučne hipertenzije (5, 39). Pri akutnem poteku bolezni običajno ne ugotovimo povečanih srčnih votlin. Pri kroničnem poteku pa ugotovimo posledice volumske preobremenjenosti predvsem levega ventrikla s povečanim končnim diastoličnim volumnom, v kasnejši fazi tudi s končnim sistoličnim volumnom. Sistolično funkcijo je pri mitralni regurgitaciji težko realno ocenjevati (37). Sistolično skrajšanje je povečano (za več kot 50 %) in se "normalizira" pri napredovanju bolezni (5). Razmerje premera levega atrija in aorte (LA/Ao) (5, 40) in notranji premer levega ventrikla v diastoli (LVIDd) (5) sta neodvisna pokazatelja srčnega popuščanja. Poleg omenjenih ehokardiografskih parametrov napoveduje povečano tveganje za srčno popuščanje tudi rentgenski parameter seštevek torakalnih vretenc (40).

Miksomatozno degeneracijo mitralne zaklopke se zdravi konzervativno – z zdravili, možen pa je tudi kirurški poseg, pri čemer se mitralno regurgitacijo zmanjša z anuloplastiko in zamenjavo tendinoznih hord (31). Največji problem kirurškega zdravljenja sta njegova cena in dostopnost (5).

Farmakološka terapija pacientov se po priporočilih ACVIM prične v stopnji B2 (39), kjer se priporoča predvsem zdravljenje s pimobendanom (41). Predpiše se tudi dieta, uporabljajo se inhibitorji angiotenzinske konvertaze. Pri kongestivnem srčnem popuščanju (ACVIM C) pa se poleg že omenjene terapije predpiše še furosemid (39). V raziskavi, ki je primerjala zdravljenje s furosemidom in pimobendanom z ali brez dodanega inhibitorja angiotenzinske konvertaze, niso ugotovili razlik v preživetju skupin psov (42). Pri refraktarnem srčnem popuščanju (ACVIM D) se dodajo spironolakton in torsemid, po potrebi pa še hidroklortiazid, amlodipin, digoksin, sildenafil, bronhodilatatorji, antitusiki in zaviralci beta adrenergičnih receptorjev (39).

1.6 PROGNOZA IN PREŽIVETVENI DEJAVNIKI PSOV Z MDMZ

Hezzel in sodelavci so v študiji leta 2012 ugotavljali, ali se ehokardiografski parametri hitreje spreminjajo pri psih, ki poginejo zaradi srčne smrti, v primerjavi s psi, ki poginejo zaradi drugih vzrokov. Ugotovili so, da se na telesno maso normaliziran LVIDd (LVIDdI) in maksimalna hitrost trikuspidalne regurgitacije sčasoma povišata pri obeh skupinah psov, na telesno maso normaliziran notranji premer levega ventrikla v sistoli (LVIDsI), razmerje med LVIDd in debelino proste stene levega ventrikla v diastoli, hitrost zgodnjega diastoličnega mitralnega vala (MVE), razmerje med zgodnjim diastoličnim in poznim diastoličnim mitralnim valom (MVE/A) in razmerje LA/Ao pa se povišajo le pri psih, ki so umrli zaradi bolezni srca. Hitrost poznega diastoličnega mitralnega vala (MVA) in sistolično skrajšanje se nista spremenila pri nobeni izmed opazovanih skupin. Ugotovili so, da ultrazvočno spremljanje pacientov na 6–12 mesecev zagotavlja zaznavanje ehokardiografskih sprememb in lahko pripomore k zgodnejšemu odkrivanju psov, ki so nagnjeni k srčni smrti (43). Tudi Lord in sodelavci so opazovali časovno spremembo parametrov LVIDd, LVIDs, seštevek torakalnih vretenc in dimenzijo levega atrija ter potrdili, da se parametri povečujejo z napredovanjem bolezni, pri čemer je večanje počasno, 6–12 mesecev pred nastopom kongestivnega srčnega popuščanja pa se pospeši (44). Večanje LVIDs pred pojavom srčnega popuščanja nakazuje, da je popuščanje miokarda prisotno še pred pojavom kongestivnega srčnega popuščanja (44). Moonarmart in sodelavci so v raziskavi potrdili prognostično vrednost LVIDdI za vse vzroke smrti pri pacientih z MDMZ (45).

Visoka vrednost MVE (nad 1,4 m/s), stopnja prolapsa in plapolajoča zaklopka so povezani s slabšo možnostjo preživetja pri psih z MDMZ (46), pri čemer je novejša raziskava Toalda in sodelavcev prognostično mejno vrednost MVE postavila nad 1,3 m/s (47). Povečana velikost levega atrija in levega ventrikla v diastoli prav tako predstavlja slabšo prognozo za pacienta: LA/Ao > 1,6 (46) ali > 1,7 (6) in LVIDd/Ao nad 2,9 (46). Toaldo in sodelavci poročajo, da je maksimalni volumen levega atrija normaliziran na telesno maso pacienta prognostično pomembnejši in učinkovitejši od parametra LA/Ao (47). Prognostično vrednost zvišanja MVE in povečanja levega atrija potrjuje tudi raziskava Borgarellija iz leta 2012, v kateri predstavljata povišano tveganje tudi kašelj in slišen srčni šum (48). Poleg že omenjenih parametrov lahko na sistolično disfunkcijo nakazuje tudi povišan končni sistolični volumski indeks (49). V nedavni študiji so Hezzel in sodelavci (50) raziskovali povezavo med koncentracijo serumskega aminoterminalnega dela prokolagena tipa III

(PIIINP) in preoblikovanjem miokarda pri pacientih z MDMZ. Predvidevali so, da bo serumska koncentracija PIIINP prognostični indikator fibroze miokarda. Ugotovili so, da se tako serumska koncentracija PIIINP kot tudi LVIDdI povečata z večanjem stopnje fibroze miokarda, vendar pa nista diagnostično uporabna, saj povezave med parametri niso bile značilne (50). V eni izmed študij so ugotovili, da so razmerje med MVE in izovolumskim relaksacijskim časom, razred diastolične funkcije levega ventrikla, izovolumski relaksacijski čas in frekvenca dihanja lahko učinkoviti napovedni dejavniki levostranskega kongestivnega srčnega popuščanja (51).

Sharma in sodelavci so primerjali razmerje indeksa telesne mase (BMI, angl. body mass index) z vsemi vzroki smrti pri psih s kroničnim srčnim popuščanjem in ugotovili, da je bilo tveganje za hospitalizacijo in smrtnost najvišje pri psih z nizkim BMI in najmanjše pri psih s prekomerno telesno maso (52), kar potrjujejo tudi druge raziskave (53). Podobne rezultate so potrdili tudi Shah in sodelavci, ki so preiskovali prisotnost paradoksa povišane telesne mase v globalni populaciji ljudi z akutno dekompenziranim srčnim popuščanjem, kjer se je izkazalo, da imajo pacienti z nizkim BMI večje tveganje smrti, vendar pa poudarjajo, da se paradoks pojavlja predvsem pri pacientih, ki so imeli pred pojavom srčnega popuščanja normalno telesno maso (54). Anker in sodelavci poročajo, da se je izguba telesne mase izkazala za pogost pojav pri humanih pacientih s kroničnim srčnim popuščanjem. Izguba telesne mase, še posebej če je obsegala 6 % ali več, je bila neodvisno povezana s slabšim preživetjem pacientov (55). Zdravljenje z zaviralcem angiotenzinske konvertaze (enalaprilom) v kombinaciji s standardno terapijo je znižalo tveganje za izgubo telesne mase za kar 19 % (55). Raziskava Sharma in sodelavcev je tudi pokazala, da je prekomerna telesna masa povezana s slabšim kardiovaskularnim izidom, kar nakazuje, da zaščitni pomen adipozne plasti izgubi učinek pri izrazito pretežkih psih. Prav tako so nakazali, da je povišana celokupna smrtnost pri psih z nizkim BMI povezana s povečano stopnjo kardiovaskularnih smrti pri tej skupini (52). Slupe in sodelavci so v raziskavo vključili tudi pse, ki so prejeli hrano, dopolnjeno z omega 3 maščobnimi kislinami, kar je podaljšalo preživetje psov (53).

Pri psih z MDMZ so ugotovili, da se parametra urea in kreatinin ter anemija povečujejo z napredovanjem srčnega popuščanja (56), kar se sklada z raziskavami pri ljudeh, ki povezujejo azotemijo s slabšo prognozo preživetja (57). Anemija, ki je bila določena kot $Hb < 12,5 \text{ g/dL}$, je bila značilen pokazatelj smrtnosti v tej študiji (56). Jacob in sodelavci poročajo o slabšem

preživetju humanih pacientov z akutnim srčnim popuščanjem, ki imajo tako renalno disfunkcijo kot tudi hiperkalemijo (58).

Chetboul in sodelavci so leta 2009 objavili članek, v katerem so ugotavljali prognostično vrednost N-terminalnega fragmenta natriuretičnega peptida tipa B (NT-proBNP) pri psih z asimptomatsko MDMZ. Ugotovili so, da koncentracija plazemskega NT-proBNP variira glede na klinični status psa. V raziskavi so primerjali pse z asimptomatsko MDMZ s psi, ki MDMZ niso imeli. NT-proBNP je naraščal z napredovanjem bolezni in je bil višji pri psih s preoblikovanim ventrikulom. Primerjali so tudi vrednosti NT-proBNP med psi z blago mitralno regurgitacijo in normalno velikim srcem ter psi z zmerno do močno mitralno regurgitacijo in normalno velikim srcem. NT-proBNP je bil povišan pri psih z zmerno do močno mitralno regurgitacijo (59). Diagnostična in prognostična vrednost NT-proBNP je potrdilo več avtorjev, pri čemer višje vrednosti parametra nakazujejo na slabšo prognozo (40, 45, 60, 61). Moonarmart in sodelavci so ugotovili, da so bili psi v raziskavi bistveno bolj nagnjeni k smrti v letu, ko je NT-proBNP presegel mejo 740 pmol/l (45); Nemec Svete in sodelavci pa so ugotovili, da povišanje NT-proBNP pri psih v srčnem popuščanju za eno enoto poveča možnost smrti za 27,5 % (60). Poleg NT-proBNP so Nemec Svete in sodelavci preiskovali povezanost krvnih parametrov (koncentracijo koencima Q₁₀ v plazmi, koncentracijo natrija, kalija, klorida, celokupnega holesterola in trigliceridov v serumu, glutation-peroksidazne aktivnosti v polni krvi in številčne koncentracije belih krvnih celic (WBC), nevtrofilcev (NEVT), limfocitov in monocitov (MONO) ter njihovega relativnega deleža) psov v kongestivnem srčnem popuščanju z njihovim preživetjem, vendar noben od preiskovanih parametrov ni pokazal povezanosti s preživetjem (60). Kot so Serres in sodelavci poudarili v svojem članku, je potrebno NT-proBNP in druge vrednosti ovrednotiti v skladu s kliničnim pregledom, klasifikacijo kongestivnega srčnega popuščanja in drugimi diagnostičnimi metodami, kot je na primer ehokardiografija (61).

Leta 2015 so Borgarelli in sodelavci izvedli študijo, v kateri so primerjali čas preživetja psov, diagnosticiranih z MDMZ in pljučno hipertenzijo, s preživetjem psov, ki pljučne hipertenzije niso imeli. V multivariatni analizi sta bila razmerje LA/Ao nad 1,7 in maksimalni tlačni gradient trikuspidalne regurgitacije (TRmaxPG) nad 55 mmHg negativna prognostična pokazatelja (62). V študiji leta 2011 so Barbieri in sodelavci ugotovili, da je pljučna hipertenzija pogosta pri psih z mitralno regurgitacijo in plapolajočo zaklopko. Prav tako so ugotovili, da je sistolični tlak pljučne arterije višji od 50 mmHg, neodvisno povezan s slabšo prognozo (63), pri čemer se za pljučno

hipertenzijo v veterinarski medicini šteje sistolični tlak pljučne arterije nad 30 mmHg (64). V eni izmed študij poročajo, da predstavlja sistolični tlačni gradient med desnim ventrikulom in desnim atrijem nad 48 mmHg mejo, nad katero izboljšanje pljučne hipertenzije pri večini psov z MDMZ s standardno terapijo ni več mogoče (65). Barbieri in sodelavci so ugotovili, da je operacija mitralne zaklopke koristna neodvisno od vrednosti sistoličnega tlaka pljučne arterije in zmanjša stopnjo celokupne in srčne smrtnosti pri vseh kategorijah pacientov (ne glede na to, ali imajo pljučno hipertenzijo že prisotno ali ne), kljub temu pa ne odpravi negativnih učinkov pljučne hipertenzije, ko je ta že prisotna. Pljučno hipertenzijo se pogosteje ugotovi pri psih s srčnim popuščanjem. Srednji čas preživetja psov brez pljučne hipertenzije je obsegal 758 dni, za pse, ki so imeli pljučno hipertenzijo, pa 465 dni (63). Menciotti in sodelavci so ugotavljali natančnost merjenja pljučnega tlaka z Dopplerjevo ehokardiografsko analizo in zaključili, da je tehnika nezanesljiva, zato priporočajo, da se merjenje pljučne hipertenzije ne zanaša zgolj na hitrost trikuspidalne regurgitacije (66).

Parametri, negativno povezani s preživetjem, so še starost, srčni utrip (6), visoka koncentracija srčnega troponina I, aritmije, dispneja, sinkope, razred srčnega popuščanja in terapija s furosemidom (6). Borgarelli in sodelavci v raziskavi leta 2008 niso našli povezave med spolom psov in stopnjo srčnega šuma ter preživetjem (6).

MDMZ je zaradi pogostosti eno izmed bolj raziskanih področij veterinarske kardiologije. Opisane študije, ki so obravnavale dejavnike, povezane s preživetjem, so zajemale pogosto pse vseh stopenj bolezni (od asimptomatskih do tistih s srčnim popuščanjem) (6, 46, 48, 49, 53, 59, 60, 70). Vendar te študije v modele preživetja niso vključile rutinskih krvnih preiskav, v njih tudi niso primerjali parametrov hospitaliziranih psov in tistih, ki so bili zdravljeni ambulantno. Prav tako v omenjenih študijah niso primerjali laboratorijskih in ehokardiografskih parametrov med pacienti s stabilnim in pacienti z nestabilnim stanjem srčnega popuščanja. V literaturi nismo našli podatkov o spremembah ehokardiografskih parametrov v časovnem obdobju srčnega popuščanja; dosedanje študije so vključevale le ehokardiografske spremembe med različnimi stopnjami MDMZ. Zaradi pomanjkanja navedenih literaturnih podatkov nas je podrobneje zanimala skupina psov, ki so že v srčnem popuščanju. Opazovali smo vpliv rutinskih krvnih in ehokardiografskih parametrov ter parametrov, kot so spol, starost, telesna masa in dolžina terapije na preživetje. Prav tako smo opazovali, ali parametri hospitaliziranih psov odstopajo od parametrov psov, ki so bili zdravljeni ambulantno, in kakšne so razlike pri psih v stabilnem in nestabilnem srčnem popuščanju.

2 NAMEN DELA IN HIPOTEZE

2.1 NAMEN DELA

V pričujoči raziskovalni nalogi smo želeli pri psih z MDMZ in srčnim popuščanjem ugotoviti, ali so vrednosti rutinskih laboratorijskih in ehokardiografskih parametrov povezane s preživetjem in ali se razlikujejo med pacienti v stabilnem in nestabilnem popuščanju srca, s čimer smo želeli ugotoviti, kateri parametri kažejo na poslabšanje bolezni. Primerjali smo tudi laboratorijske in ehokardiografske parametre hospitaliziranih in ambulantno zdravljenih pacientov.

2.2 HIPOTEZE

1. Izbrani hematološki in biokemijski ter ehokardiografski parametri bodo višji pri psih v nestabilnem srčnem popuščanju v primerjavi s stabilnim srčnim popuščanjem.
2. Pri hospitaliziranih pacientih pričakujemo višje vrednosti vnetnih in ledvičnih parametrov in hipokalemijo v primerjavi z ambulantno zdravljenimi psi.
3. Ehokardiografski parametri se bodo med prvim in zadnjim pregledom poslabšali.
4. Pasma, spol, telesna masa, starost, dolžina terapije in vrednosti izbranih ehokardiografskih, hematoloških in biokemijskih parametrov ter napreduječnost srčnega popuščanja (stabilno oz. nestabilno stanje) so povezani s preživetjem.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 MATERIALI

Pričujoča raziskovalna naloga je retrospektivna: preučili smo kartotečni arhiv psov, ki so bili pregledani v kardiološki ambulanti in diagnosticirani z MDMZ in kongestivnim srčnim popuščanjem srca med letoma 2015 in 2020 na Kliniki za male živali Veterinarske fakultete Univerze v Ljubljani.

3.2 METODE

3.2.1 PODATKI O ŽIVALIH

Zbrali smo podatke o pasmi, telesni masi, rojstnem datumu, spolu, smrti in stopnji MDMZ po lestvici ACVIM (39), v katero so pacienti spadali v času pregleda. Po tej lestvici spadajo psi v srčnem popuščanju v stopnjo ACVIM C – stabilno popuščanje ter stopnjo ACVIM D – nestabilno srčno popuščanje ter ACVIM D, kjer so psi z refraktarnim srčnim popuščanjem. Med nestabilne smo torej uvrstili pse z ACVIM C in ACVIM D stopnjo srčnega popuščanja, pri katerih so bili izraženi znaki dekompenzacije, kot so povišana srčna frekvenca (nad 140 utripov/min), tahipneja ali dispneja oz. kašelj in rentgensko viden zastoj tekočine v pljučih. Psi v stabilnem srčnem popuščanju so imeli normalno srčno frekvenco in normalno frekvenco dihanja, kašelj je bil sporadičen, rentgensko pa ni bilo vidnega zastoja tekočine v pljučih. Vsi psi so imeli slišen mitralni šum minimalno stopnje III/VI ali več in ehokardiografske znake zmerne do napredovale MDMZ (39). Paciente z refraktarnim srčnim popuščanjem (ACVIM D) smo uvrstili med nestabilne paciente. Refraktarno srčno popuščanje je diagnosticirano, ko se klinični znaki dekompenzacije ne izboljšajo popolnoma, pacientom se terapija pogosto spreminja in prilagaja oz. so večkrat hospitalizirani.

Telesno maso pacientov smo kategorizirali v tri skupine: < 5 kg, 5–15 kg, > 15 kg, pri čemer je < 5 kg referenčna skupina v Coxovih modelih tveganja.

Zabeležili smo podatke o izbranih ehokardiografskih, biokemičnih in hematoloških parametrih, pri čemer smo analizirali zadnje podatke krvne analize pacientov pred njihovo smrtjo ali zaključkom študije in izbrane parametre začetnega in zadnjega (smrt pacienta ali zaključek študije)

ehokardiografskega pregleda. Zabeležili smo še podatke o hospitalizaciji pacientov (ali so bili hospitalizirani ali ne), podatke o začetku zdravljenja psov in dolžini terapije (od začetka terapije do izvedbe ehokardiografskega pregleda ali krvne analize) ter o času in vzroku smrti pokojnih pacientov. Ehokardiografski parametri, ki smo jih vključili v analizo, so bili naslednji: LVIDd, LVIDs – oba normalizirana na telesno maso^{1/3} (67) (LVIDdI, LVIDsI) in merjena v enodimenzionalnem načinu iz desnega parasternalnega preseka, LA/Ao – merjeno v desnem parasternalnem preseku v dvodimenzionalnem načinu, TRmaxPG – merjen v levem apikalnem pogledu štirih votlin, MVE, MVA in MVE/A – merjeni v levem apikalnem pogledu štirih votlin. Vsi vključeni ehokardiografski podatki so bili zabeleženi, ko so bili psi v srčnem popuščanju. Izmed hematoloških in biokemičnih parametrov pa smo vključili podatke o WBC, NEVT, MONO in o njihovem relativnem deležu (NEVT %, MONO %) in o koncentraciji kalija (K), klora (Cl), uree ter kreatinina v serumu.

Ehokardiografske preglede sta izvedli izkušeni veterinarke s pomočjo ultrazvočnega aparata znamke Vivid E9 in sektorskih sond frekvence 1,7–3,5 MHz ali 5–10 MHz (GE Healthcare, Horten, Norveška). Vsi pacienti so bili pregledani z dvodimenzionalnim, M-mode, barvnim in spektralnim ter tkivnim Dopplerjem po ustaljenih smernicah (68). Vsaka meritev se rutinsko ponovi trikrat, nato pa se iz vseh treh meritev avtomatsko preračuna povprečje. Nestabilni pacienti so bili pred ehokardiografskim pregledom stabilizirani. Diagnoza stabilnega ali nestabilnega srčnega popuščanja je bila postavljena na podlagi kliničnega pregleda, ehokardiografskega pregleda in rentgenskega slikanja prsne votline.

Vzorci krvi se rutinsko shrani v serumske (biokemične analize) in v etilendiamintetraacetične epruvete (hematološke analize). Analizirani so na dan odvzema. Vzorci v serumskih epruvetah so centrifugirani z močjo 1300 x g 10 minut pri sobni temperaturi. Biokemijske analize se izvajajo takoj po separaciji seruma z biokemijskim analizatorjem RX-Daytona (Randox, Crumlin, Velika Britanija) za vse biokemijske parametre z izjemo Na, Cl in K. Koncentracije elektrolitov so izmerjene z elektrolitskim analizatorjem ILYte (Instrumentation Laboratory, Lexington, MA, ZDA). Hematološke analize se izvajajo znotraj ene ure po odvzemu krvi z avtomatiziranim lasersko baziranim hematološkim analizatorjem ADVIA 120 (Siemens, München, Nemčija).

3.2.2 PODATKI O PREŽIVETJU

Podatke o preživetju smo pridobili iz baze podatkov Klinike za male živali in preko telefonskih pogovorov z lastniki živali. Zapisali smo datum smrti ali evtanazije pacienta, iz pogovora z lastniki pa smo izvedeli, ali je bila smrt posledica kardiološkega ali drugega obolenja. Čas preživetja smo izračunali na podlagi datuma pregleda in datuma smrti. Žive pse smo krnili. Datum zaključka analize je bil 13. 4. 2020.

3.2.3 STATISTIČNA ANALIZA PODATKOV

Statistično analizo je izvedla statističarka z računalniškim programom R (69). Normalno porazdelitev podatkov smo preverili s Kolmogorov-Smirnovim testom normalnosti. Normalno porazdeljene spremenljivke so predstavljene kot srednje vrednosti s standardno deviacijo, nenormalno porazdeljene spremenljivke pa so izražene z mediano in s prvim ter tretjim kvartilom. Od parametrov neodvisni t-test smo uporabili za preverjanje povprečnih razlik med stabilnimi in nestabilnimi pacienti s kongestivnim srčnim popuščanjem za normalno razporejene spremenljivke. Neparametrični test Mann-Whitney U za neodvisne vzorce smo uporabili za preverjanje razporeditvenih razlik med stabilnimi in nestabilnimi pacienti za nenormalno razporejene spremenljivke. Za primerjavo ehokardiografskih parametrov med prvim in drugim ultrazvočnim pregledom smo uporabili parni t-test za normalno porazdeljene parametre in Wilcoxonov test za nenormalno porazdeljene parametre.

Mediani čas od začetka diuretične terapije do zaključka raziskave je znašal 412 dni, od začetka diuretične terapije do prvega ehokardiografskega pregleda 3 dni, od prvega ehokardiografskega pregleda do konca raziskave pa 354 dni. Mediani čas od zadnjega ehokardiografskega pregleda do konca raziskave je obsegal 203 dni, med ehokardiografskima pregledoma pa 266 dni. Mediani čas od krvnih analiz do konca raziskave je obsegal 151 dni.

Analizo razmerja med spremenljivkami in preživetvenim časom psov smo izvedli s Coxovimi proporcionalnimi modeli tveganja. Značilnost parametrov smo določili pri vrednosti $p < 0,05$.

Zaradi različnih datumov preiskav smo izvedli pet Coxovih proporcionalnih modelov tveganja:

1. Coxov proporcionalni model tveganja od začetka zdravljenja kongestivnega srčnega popuščanja do smrti ali krnjenja.

2. Coxov proporcionalni model tveganja od prvega ehokardiografskega pregleda do smrti ali krnjenja.
3. Coxov proporcionalni model tveganja od zadnjega ehokardiografskega pregleda do smrti ali krnjenja.
4. Coxov proporcionalni model tveganja od krvne analize do smrti ali krnjenja.
5. Coxov proporcionalni model tveganja ehokardiografskih spremenljivk, ki se spreminjajo s časom do smrti ali krnjenja.

V prvo Coxovo analizo smo vključili spol, pasmo, telesno maso in starost živali. V drugo, tretjo in peto analizo smo vključili stopnjo srčnega popuščanja (stabilno srčno popuščanje oz. ACVIM C in nestabilno srčno popuščanje oz. ACVIM C in D), LVIDdI, LVIDsI, TRmaxPG, LA/Ao, MVA, MVE, MVE/A, starost in trajanje terapije. V četrto analizo smo vključili stopnjo srčnega popuščanja, WBC, NEVT, NEVT %, MONO, MONO %, K, Cl, ureo, kreatinin, starost in trajanje terapije.

4 REZULTATI

V statistično analizo raziskave smo vključili 165 psov, 97 (58,8 %) samcev in 68 (41,2 %) samic. Sto sedem psov (64,8 %) je umrlo in 58 (35,2 %) je bilo krnjenih. Psi so bili evtanazirani – 52 psov ali pa so umrli naravne smrti – 27 psov. Za 29 psov nimamo podatka o načinu smrti. Psi so bili stari od 6 do 20 let. Glede na čas pregleda je število v skupini nestabilnih pacientov (ACVIM C in D) variiralo od 58 do 68, število stabilnih pacientov (ACVIM C) pa od 90 do 102. Devetinpetdeset psov je bilo hospitaliziranih, 86 zdravljenih ambulantno.

Poleg psov mešancev (31 psov; 18,2 %) so bile najpogostejše pasme kavalirji kralja Karla (29 psov; 17,5 %), maltežani (19 psov; 10,9 %), kodri (11 psov; 6,7 %) in čivave (10 psov; 6,1 %). V kategoriji manj kot 5 kg je bilo 34 psov (20 %), od 5 do 15 kg 111 psov (66 %) in v kategoriji več kot 15 kg je bilo 23 psov (14 %). Povprečna telesna masa psov ob začetku terapije kongestivnega srčnega popuščanja srca je znašala $8,0 \pm 6,6$ kg.

Vsi psi so prejeli zdravila za srčno popuščanje: diuretike (furosemid, 2–4 mg/kg/12h in do 6 mg/kg pri hospitalizaciji, ponovljeno glede na individualne potrebe; torsemid 0,2–0,4 mg/kg/24h pri psih z refraktarnim srčnim popuščanjem v kombinaciji z 1–4 mg/kg furosemida), inhibitorje angiotenzinske konvertaze (ramipril, benazepril; 0,25 mg/kg/24h) in pimobendan (0,25–0,3 mg/kg/12h). Psi z napredovano obliko bolezni (vsi v nestabilnem srčnem popuščanju, vendar po stabilizaciji) so prejeli še spironolakton (2 mg/kg/24h) in amlodipin (0,25 mg/kg/12–24h). Povprečna starost ob začetku terapije srčnega popuščanja je bila $10,97 \pm 2,34$ let, pri čemer ni bilo razlik med stabilnimi ($11,1 \pm 2,3$ leto) in nestabilnimi ($11,3 \pm 2,2$ leta) pacienti ($p = 0,692$). Mediana preživetja poginulih psov je znašala 11,5 mesecev (razpon od 11 dni do 4,3 leta).

Primerjali smo razlike med parametri prvega in zadnjega ehokardiografskega pregleda, pri čemer za nobenega izmed opazovanih parametrov nismo ugotovili značilnih razlik (LVIDdI ($p = 0,808$), LVIDsI ($p = 0,548$), TRmaxPG ($p = 0,094$), LA/Ao ($p = 0,465$), MVE ($p = 0,115$), MVA ($p = 0,083$), MVE/A ($p = 0,238$)). Ob prvem ehokardiografskem pregledu je imelo trikuspidalno regurgitacijo 149 psov (90 %). Dvajset psov (12 %) je imelo TRmaxPG ≤ 30 mmHg, 77 psov (47 %) je imelo TRmaxPG 31–50 mmHg, 38 psov (23 %) je imelo TRmaxPG 51–74 mmHg in 14 psov (8 %) je imelo TRmaxPG ≥ 75 mmHg. Ob zadnjem ehokardiografskem pregledu ni bilo signifikantnih razlik v TRmaxPG v primerjavi s prvim ehokardiografskim pregledom ($p = 0,094$).

4.1 PRIMERJAVA KRVNIH IN EHOKARDIOGRAFSKIH PARAMETROV MED HOSPITALIZIRANIMI IN AMBULANTNO ZDRAVLJENIMI PACIENTI

Hospitalizirani psi so imeli v primerjavi s psi, ki niso bili hospitalizirani, značilno višje vrednosti WBC ($p < 0,001$), NEVT ($p < 0,001$), NEVT % ($p = 0,003$), MONO ($p < 0,001$), uree ($p < 0,001$) in kreatinina ($p = 0,003$). Starost psov ($p = 0,405$) in dolžina terapije ($p = 0,527$) se med skupinama psov nista značilno razlikovali (Tabela 1).

Tabela 1: Krvni parametri hospitaliziranih in ambulantno zdravljenih psov.

Table 1: Blood parameters in hospitalized and non-hospitalized dogs.

Spremenljivka	Vsi (n = 145)	Hospitalizirani (n = 59)	Ambulantno zdravljeni (n = 86)	p
Starost (leta) ^a	11,7 ± 2,2	11,9 ± 2,2	11,6 ± 2,2	0,405
WBC (x10 ⁹ /L) ^b	9,8 (7,7–12,6)	10,8 (8,7–15,4)	9,2 (7,4–10,8)	< 0,001
NEVT (x10 ⁹ /L) ^b	6,7 (4,9–9,2)	7,8 (5,5–12,6)	5,8 (4,8–7,4)	< 0,001
NEVT % (%) ^a	68,3 ± 10,2	71,9 ± 11,3	65,9 ± 8,6	0,003
MONO (x10 ⁹ /L) ^b	0,6 (0,4–0,8)	0,7 (0,5–0,9)	0,5 (0,4–0,7)	< 0,001
MONO % (%) ^b	5,7 (4,5–7,1)	5,9 (4,5–6,9)	5,6 (4,5–7,5)	0,952
Urea (mmol/L) ^b	11,9 (8,0–18,9)	16,1 (10,8–24,5)	9,3 (7,5–14,2)	< 0,001
Kreatinin (μmol/L) ^b	103,0 (80,5–131,2)	118,0 (92,3–160,5)	96,10 (78,8–120,0)	0,003
Kalij (mmol/L) ^a	4,5 ± 0,6	4,5 ± 0,6	4,5 ± 0,5	0,986
Klor (mmol/L) ^a	110,0 ± 6,7	109,0 ± 7,2	110,0 ± 6,3	0,144

^a: povprečje ± standardna deviacija; ^b: mediana (1.–3. kvartil); MONO: številčna koncentracija monocitov; MONO %: relativni delež monocitov; NEVT: številčna koncentracija nevtrofilcev; NEVT %: relativni delež nevtrofilcev; WBC: številčna koncentracija belih krvnih celic.

^a: mean ± standard deviation; ^b: median (1st–3rd quartile); MONO: monocyte count; MONO %: monocyte relative count; NEVT: neutrophil count; NEVT %: neutrophil relative count; WBC: white blood cell count.

4.2 PRIMERJAVA KRVNIH IN EHOKARDIOGRAFSKIH PARAMETROV MED PACIENTI S STABILNIMI SRČNIM POPUŠČANJEM IN NESTABILNIM SRČNIM POPUŠČANJEM

Nestabilni pacienti so imeli značilno višje vrednosti NEVT ($p = 0,023$) in NEVT % ($p < 0,001$) ter značilno nižjo koncentracijo kalija v serumu ($p = 0,047$) (Tabela 2).

Pri prvem ehokardiografskem pregledu so imeli nestabilni pacienti v primerjavi s stabilnimi značilno višje vrednosti LVIDdI ($p < 0,001$), LVIDsI ($p = 0,006$), LA/Ao ($p = 0,014$), MVE ($p = 0,002$) in MVE/A ($p = 0,008$) (Tabela 3).

Pri zadnjem ehokardiografskem pregledu so imeli nestabilni pacienti v primerjavi s stabilnimi značilno večji LVIDdI ($p < 0,001$), LVIDsI ($p = 0,004$), LA/Ao ($p < 0,001$) in MVE/A ($p < 0,001$), višji TRmaxPG ($p = 0,028$) in MVE ($p < 0,001$) ter nižji MVA ($p = 0,003$) (Tabela 4).

Tabela 2: Krvni parametri pri pacientih v stabilnem in nestabilnem srčnem popuščanju.

Table 2: Blood parameters in patients with stable and unstable congestive heart failure.

Spremenljivka	Vsi (n = 148)	Stabilni pacienti (n = 90)	Nestabilni pacienti (n = 58)	p
Starost (leta) ^a	11,7 ± 2,22	11,9 ± 2,21	11,4 ± 2,19	0,168
WBC (x10 ⁹ /L) ^b	9,9 (7,7–12,6)	9,5 (7,5–11,1)	10,4 (8,2–15,5)	0,065
NEVT (x10 ⁹ /L) ^b	6,9 (5,0–9,6)	6,4 (4,9–7,7)	7,8 (0,5–0,9)	0,023
NEVT % (%) ^a	68,8 ± 10,3	66,2 ± 9,8	72,6 ± 9,9	< 0,001
MONO (x10 ⁹ /L) ^b	0,6 (0,4–0,8)	0,6 (0,4–0,7)	0,6 (0,5–0,9)	0,474
MONO % (%) ^b	5,7 (4,6–7,1)	5,6 (4,6–7,1)	5,9 (4,4–7,2)	0,812
Kalij (mmol/L) ^a	4,5 ± 0,54	4,5 ± 0,59	4,4 ± 0,45	0,047
Klor (mmol/L) ^a	109,0 ± 6,7	109,0 ± 7,1	109,0 ± 6,2	0,911
Urea (mmol/L) ^b	12,0 (8,1–18,6)	11,9 (8,1–17,9)	12,5 (8,1–20,2)	0,646
Kreatinin (μmol/L) ^b	103,0 (81,6–131,5)	103,0 (79,9–133,2)	103,0 (81,6–123,0)	0,870

^a: povprečje ± standardna deviacija; ^b: mediana (1.–3. kvartil); MONO: številčna koncentracija monocitov; MONO %: relativni delež monocitov; NEVT: številčna koncentracija nevtrofilcev; NEVT %: relativni delež nevtrofilcev; WBC: številčna koncentracija belih krvnih celic.

^a: mean ± standard deviation; ^b: median (1st–3rd quartile); MONO: monocyte count; MONO %: relative monocyte count; NEVT: neutrophil count; NEVT %: relative neutrophil count; WBC: white blood cell count.

Tabela 3: Ehokardiografski parametri ob prvem ehokardiografskem pregledu pri pacientih s stabilnim in z nestabilnim srčnim popuščanjem.

Table 3: Echocardiographic parameters at the initial echocardiographic examination in stable and unstable congestive heart failure patients.

Spremenljivka	Vsi (n = 163)	Stabilni pacienti (n = 95)	Nestabilni pacienti (n = 68)	p
Starost (leta) ^a	11,1 ± 2,3	11,1 ± 2,3	11,3 ± 2,2	0,692
LA/Ao ^a	2,2 ± 0,4	2,2 ± 0,4	2,3 ± 0,4	0,014
LVIDdI (cm/kg ^{1/3}) ^a	1,9 ± 0,3	1,8 ± 0,3	2,0 ± 0,3	< 0,001
LVIDsI (cm/kg ^{1/3}) ^a	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,4	0,006
TRmaxPG (mm Hg) ^b	44,0 (34,0–56,0)	42,0 (34,0–54,0)	45,5 (36,5–57,8)	0,362
MVE (m/s) ^a	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,4	0,002
MVA (m/s) ^a	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,733
MVE/A ^a	1,7 ± 0,7	1,6 ± 0,7	1,9 ± 0,6	0,008

^a: povprečje ± standardna deviacija; ^b: mediana (1.–3. kvartil); LA/Ao: razmerje levega atrija in aorte; LVIDdI: normaliziran notranji premer levega ventrikla v diastoli; LVIDsI: normaliziran notranji premer levega ventrikla v sistoli; MVE: zgodnji diastolični mitralni val (val E); MVA: pozni diastolični mitralni val (val A); MVE/A: razmerje med zgodnjim diastoličnim in poznim diastoličnim mitralnim valom; TRmaxPG: maksimalni tlačni gradient trikuspidalne regurgitacije.

^a: mean ± standard deviation; ^b: median (1st–3rd quartile); LA/Ao: left atrium to aorta ratio; LVIDdI: indexed left ventricular internal diameter in diastole; LVIDsI: indexed left ventricular internal diameter in diastole; MVE: peak velocity of early diastolic transmitral flow; MVA: peak velocity of late diastolic transmitral flow; MVE/A: transmitral E to A flow ratio; TRmaxPG: maximal tricuspid regurgitation derived pressure gradient.

Tabela 4: Ehokardiografski parametri zadnjega ehokardiografskega pregleda pri pacientih v stabilnem in nestabilnem srčnem popuščanju.

Table 4: Echocardiographic parameters at the final echocardiographic examination in patients with stable and unstable CHF.

Spremenljivka	Vsi (n = 164)	Stabilni pacienti (n = 102)	Nestabilni pacienti (n = 62)	p
Starost (leta) ^a	11,5 ± 2,2	11,7 ± 2,2	11,1 ± 2,1	0,097
LA/Ao ^a	2,3 ± 0,5	2,1 ± 0,4	2,5 ± 0,5	< 0,001
LVIDdI (cm/kg ^{1/3}) ^a	1,9 ± 0,3	1,8 ± 0,3	2,0 ± 0,3	< 0,001
LVIDsI (cm/kg ^{1/3}) ^a	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,3	0,004
TRmaxPG (mm Hg) ^b	42,0 (34,0–55,0)	40,0 (33,2–51,0)	47,0 (39,0–63,0)	0,028
MVE (m/s) ^a	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,4	< 0,001
MVA (m/s) ^a	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0,2	0,003
MVE/A ^b	1,5 (1,1–2,1)	1,3 (1,0–1,7)	1,9 (1,4–2,6)	< 0,001

^a: povprečje ± standardna deviacija; ^b: mediana (1.–3. kvartil); LA/Ao: razmerje levega atrija in aorte; LVIDdI: normaliziran notranji premer levega ventrikla v diastoli; LVIDsI: normaliziran notranji premer levega ventrikla v sistoli; MVE: zgodnji diastolični mitralni val (val E); MVA: pozni diastolični mitralni val (val A); MVE/A: razmerje med zgodnjim diastoličnim in poznim diastoličnim mitralnim valom; TRmaxPG: maksimalni tlačni gradient trikuspidalne regurgitacije.

^a: mean ± standard deviation; ^b: median (1st–3rd quartile); LA/Ao: left atrium to aorta ratio; LVIDdI: indexed left ventricular internal diameter in diastole; LVIDsI: indexed left ventricular internal diameter in diastole; MVE: peak velocity of early diastolic transmitral flow; MVA: peak velocity of late diastolic transmitral flow; MVE/A: transmitral E to A flow ratio; TRmaxPG: maximal tricuspid regurgitation derived pressure gradient.

4.3 COXOVI PROPORCIONALNI MODELI TVEGANJA

4.3.1 Coxov proporcionalni model tveganja od začetka zdravljenja kongestivnega srčnega popuščanja do smrti ali krnjenja

Coxov proporcionalni model tveganja za spol, pasmo, telesno maso in starost od začetka zdravljenja kongestivnega srčnega popuščanja je pokazal, da imajo čivave manjše tveganje smrti za 66,7 % v primerjavi z drugimi pasmami ($HR = 0,333$; 95 % $CI = 0,114, 0,972$; $p = 0,044$) in da je višja starost povezana s krajšim časom preživetja ($HR = 1,171$; 95 % $CI = 1,056, 1,299$; $p = 0,003$) (če se pes postara za eno leto, se tveganje smrti poviša za 17,1 %) (Tabela 5).

Telesna masa in spol pri psih z MDMZ in srčnim popuščanjem na preživetje ne vplivata značilno (Tabela 5).

Tabela 5: Coxov proporcionalni model tveganja za spol, starost, pasmo in telesno maso od začetka zdravljenja kongestivnega srčnega popuščanja.

Table 5: Cox proportional hazard model for sex, age, breed and weight at the start of treatment.

Spremenljivka	Koeficient	HR	95 % CI za HR	p
Ženski spol	−0,13	0,88	(0,57–1,34)	0,546
Starost (leta)	0,16	1,17	(1,06–1,29)	0,003
Mešanci	−0,47	0,63	(0,35–1,12)	0,116
CKCS	0,19	1,21	(0,62–2,36)	0,575
Čivave	−1,10	0,33	(0,11–0,97)	0,044
Kodri	−0,49	0,61	(0,28–1,36)	0,226
Maltežani	−0,21	0,81	(0,41–1,62)	0,555
Telesna masa 5–15 kg	−0,03	0,97	(0,54–1,73)	0,910
Telesna masa > 15 kg	0,27	1,31	(0,66–2,62)	0,439

CI: interval zaupanja; CKCS: kavalir kralja Karla; HR: razmerje tveganja.

CI: confidence interval; CKCS: Cavalier King Charles spaniel; HR: hazard ratio.

4.3.2 Coxov proporcionalni model tveganja za spremenljivke ob prvem ehokardiografskem pregledu

Pri prvem ehokardiografskem pregledu je bila le starost značilno povezana s preživetjem ($HR = 1.169$; $95\% CI = 1.052, 1.300$; $p = 0.004$; tveganje smrti se poveča za 16,9 % vsako dodatno leto), medtem ko LVIDdI ($HR = 0.366$; $95\% CI = 0.127, 1.056$; $p = 0.063$), LVIDsI ($HR = 2.431$; $95\% CI = 0.875, 6.755$; $p = 0.088$) in LA/Ao ($HR = 1.790$; $95\% CI = 0.942, 3.400$; $p = 0.075$) niso bili značilno povezani s preživetjem (Tabela 6).

Tabela 6: Coxov proporcionalni model tveganja za izbrane spremenljivke ob prvem ehokardiografskem pregledu.

Table 6: Cox proportional hazard models for selected parameters at the initial echocardiographic evaluation.

Spremenljivka	Koeficient	HR	95 % CI za HR	p
Starost (leta)	0,16	1,17	(1,05–1,30)	0,004
Stabilni/nestabilni pacienti	0,16	1,17	(0,74–1,86)	0,497
LVIDdI (cm/kg ^{1/3})	–1,01	0,37	(0,13–1,06)	0,063
LVIDsI (cm/kg ^{1/3})	0,89	2,43	(0,88–6,76)	0,088
TRmaxPG (mm Hg)	0,01	1,01	(0,99–1,01)	0,206
LA/Ao	0,58	1,79	(0,94–3,40)	0,075
MVE (m/s)	–0,16	0,86	(0,19–3,87)	0,840
MVA (m/s)	0,27	1,31	(0,11–15,49)	0,832
MVE/A	0,42	1,52	(0,57–4,11)	0,405
Terapija (meseci)	0,02	1,02	(0,97–1,07)	0,395

CI: interval zaupanja; HR: razmerje tveganja; LA/Ao: razmerje premera levega atrija in aorte; LVIDdI: normaliziran notranji premer levega ventrikla v diastoli; LVIDsI: normaliziran notranji premer levega ventrikla v sistoli; MVE: zgodnji diastolični mitralni val (val E); MVA: pozni diastolični mitralni val (val A); MVE/A: razmerje med zgodnjim diastoličnim in poznim diastoličnim mitralnim valom; TRmaxPG: maksimalni tlačni gradient trikuspidalne regurgitacije.

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; LA/Ao: left atrium to aorta ratio; LVIDdI: indexed left ventricular internal diameter in diastole; LVIDsI: indexed left ventricular internal diameter in diastole; MVE: peak velocity of early diastolic transmitral flow; MVA: peak velocity of late diastolic transmitral flow; MVE/A: transmitral E to A flow ratio; TRmaxPG: maximal tricuspid regurgitation derived pressure gradient.

4.3.3 Coxov proporcionalni model tveganja za zadnji ehokardiografski pregled

Nobena izmed spremenljivk ob zadnjem ehokardiografskem pregledu ni bila značilno povezana s preživetjem (Tabela 7).

Tabela 7: Coxov proporcionalni model tveganja za izbrane spremenljivke ob zadnjem ehokardiografskem pregledu.

Table 7: Cox proportional hazard model for parameters at the final echocardiographic examination.

Spremenljivka	Koeficient	HR	95 % CI za HR	p
Starost (leta)	0,08	1,08	(0,97–1,21)	0,15
Stabilni/nestabilni pacienti	0,37	1,45	(0,86–2,45)	0,166
LVIDdI (cm/kg ^{1/3})	–0,59	0,55	(0,17–1,85)	0,335
LVIDsI (cm/kg ^{1/3})	0,25	1,28	(0,41–3,98)	0,673
TRmaxPG (mm Hg)	–0,001	0,99	(0,99–1,01)	0,874
LA/Ao	0,46	1,58	(0,86–2,91)	0,14
MVE (m/s)	–0,15	0,86	(0,21–3,62)	0,841
MVA (m/s)	0,49	1,62	(0,17–15,69)	0,675
MVE/A	0,36	1,44	(0,56–3,69)	0,452
Terapija (meseci)	0,01	1,01	(0,98–1,04)	0,632

CI: interval zaupanja; HR: razmerje tveganja; LA/Ao: razmerje premera levega atrija in premera aorte; LVIDdI: normaliziran notranji premer levega ventrikla v diastoli; LVIDsI: normaliziran notranji premer levega ventrikla v sistoli; MVE: zgodnji diastolični mitralni val (val E); MVA: pozni diastolični mitralni val (val A); MVE/A: razmerje med zgodnjim diastoličnim in poznim diastoličnim mitralnim valom; TRmaxPG: maksimalni tlačni gradient trikuspidalne regurgitacije.

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; LA/Ao: left atrium to aorta ratio; LVIDdI: indexed left ventricular internal diameter in diastole; LVIDsI: indexed left ventricular internal diameter in diastole; MVE: peak velocity of early diastolic transmitral flow; MVA: peak velocity of late diastolic transmitral flow; MVE/A: transmitral E to A flow ratio; TRmaxPG: maximal tricuspid regurgitation derived pressure gradient.

4.3.4 Coxov proporcionalni model tveganja za izbrane parametre krvne slike in biokemijskih parametrov

Coxov proporcionalni model tveganja za izbrane krvne parametre je pokazal, da so bili stopnja popuščanja srca (stabilno : nestabilno popuščanje) ($HR = 2,538$; 95% CI = 1,370, 4,704; $p = 0,003$), WBC ($HR = 1,081$; 95% CI = 1,017, 1,149; $p = 0,013$) in koncentracija uree v serumu ($HR = 1,047$; 95% CI = 1,006, 1,089; $p = 0,023$) značilno negativno povezani s preživetjem. Povišanje WBC za eno enoto poveča smrtnost za 8,1 %, medtem ko povišanje uree za eno enoto pomeni 4,7 % večje tveganje za smrt (Tabela 8).

Tabela 8: Coxov proporcionalni model tveganja za izbrane krvne parametre.

Table 8: Cox proportional hazard models for selected blood parameters.

Spremenljivka	Koeficient	HR	95 % CI za HR	p
Starost (leta)	−0,09	0,91	(0,79–1,06)	0,236
Stabilni/nestabilni pacienti	0,93	2,54	(1,37–4,70)	0,003
WBC ($\times 10^9/L$)	0,08	1,08	(1,02–1,15)	0,013
NEVT ($\times 10^9/L$)	−0,02	0,98	(0,94–1,03)	0,449
MONO ($\times 10^9/L$)	0,05	1,05	(0,92–1,19)	0,459
Kalij (mmol/L)	0,54	1,71	(0,84–3,46)	0,138
Klor (mmol/L)	−0,04	0,97	(0,93–1,01)	0,099
Urea (mmol/L)	0,05	1,05	(1,01–1,09)	0,023
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	0,003	1,003	(0,99–1,01)	0,355
Terapija (meseci)	−0,01	0,99	(0,96–1,02)	0,374

CI: interval zaupanja; HR: razmerje tveganja; MONO: številčna koncentracija monocitov; NEVT: številčna koncentracija nevtrofilcev; WBC: številčna koncentracija belih krvnih celic.

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MONO: monocyte count; NEVT: neutrophil count; WBC: white blood cell count.

4.3.5 Coxov proporcionalni model tveganja časovno odvisnih ehokardiografskih spremenljivk

Coxov proporcionalni model tveganja časovno odvisnih ehokardiografskih spremenljivk je pokazal, da so značilno negativno s preživetjem povezani LA/Ao (HR = 1,930; 95% CI = 1,058, 3,522; $p = 0,032$), starost (HR = 1,147; 95% CI = 1,039, 1,266; $p = 0,007$) in trajanje terapije (HR = 1,034; 95% CI = 1,003, 1,065; $p = 0,031$). V kolikor se LA/Ao poveča za eno enoto, je tveganje smrti višje za 93,0 %, en dodatni mesec v dolžini terapije pa poveča tveganje za 3,4 %. Staranje psov za eno leto poveča smrtnost za 14,7 % (Tabela 9).

Tabela 9: Coxov proporcionalni model tveganja za časovno-odvisne ehokardiografske spremenljivke prvega in zadnjega ehokardiografskega pregleda

Table 9: Cox proportional hazard models for both echocardiographic dates with all covariates time-dependent.

Spremenljivka	Koeficient	HR	95 % CI za HR	p
Starost (leta)	0,14	1,15	(1,04–1,27)	0,007
Stabilni/nestabilni pacienti	0,23	1,26	(0,77–2,08)	0,360
LVIDdI (cm/kg ^{1/3})	–0,78	0,46	(0,15–1,41)	0,175
LVIDsI (cm/kg ^{1/3})	0,56	1,75	(0,58–5,27)	0,319
TRmaxPG (mm Hg)	0,001	1,001	(0,99–1,01)	0,811
LA/Ao	0,66	1,93	(1,06–3,52)	0,032
MVE (m/s)	0,01	1,01	(0,24–4,15)	0,994
MVA (m/s)	–0,26	0,78	(0,08–7,16)	0,822
MVE/A	0,32	1,37	(0,55–3,44)	0,498
Terapija (meseci)	0,03	1,03	(1,003–1,07)	0,031

CI: interval zaupanja; HR: razmerje tveganja; LA/Ao: razmerje premera levega atrija in premera aorte; LVIDdI: normaliziran notranji premer levega ventrikla v diastoli; LVIDsI: normaliziran notranji premer levega ventrikla v sistoli; MVE: zgodnji diastolični mitralni val (E val); MVA: pozni diastolični mitralni val (A val); MVE/A: razmerje med zgodnjim diastoličnim in poznim diastoličnim mitralnim valom; TRmaxPG: maksimalni tlačni gradient trikuspidalne regurgitacije.

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; LA/Ao: left atrium to aorta ratio; LVIDdI: indexed left ventricular internal diameter in diastole; LVIDsI: indexed left ventricular internal diameter in diastole; MVE: peak velocity of early diastolic transmitral flow; MVA: peak velocity of late diastolic transmitral flow; MVE/A: transmitral E to A flow ratio; TRmaxPG: maximal tricuspid regurgitation derived pressure gradient.

5 RAZPRAVA

Namen retrospektivne študije psov z MDMZ in kongestivnim srčnim popuščanjem je bil proučiti morebitno povezavo med preživetjem psov ter parametri, kot so pasma, starost, trajanje terapije, telesna masa in izbrani rutinski krvni ter ehokardiografski parametri. Rutinske laboratorijske in ehokardiografske parametre smo primerjali med hospitaliziranimi in ambulantno zdravljenimi pacienti ter pacienti v stabilnem in nestabilnem srčnem popuščanju. Novosti te študije so prav v tem, da smo zajeli večjo skupino psov različnih pasem, ki so že bili v fazi srčnega popuščanja, in statistično ovrednotili razlike v parametrih ambulantno ter hospitalno zdravljenih pacientov, ter med pacienti v fazi dekompenzacije in tistimi s stabilnim srčnim popuščanjem. Obenem je novost študije tudi v tem, da smo naredili časovno odvisno povezavo ehokardiografskih parametrov s preživetjem in obenem tudi v tem, da smo v Coxovi analizi povezave s preživetjem upoštevali vse datume posameznih preiskav.

V študijo je bilo vključenih 165 psov, pri čemer se je število pacientov v posamezni skupini srčnega popuščanja razlikovalo na podlagi datuma pregleda. V stabilni skupini je bilo od 90 do 102, v nestabilni pa od 58 do 68 pacientov. V naši populaciji, ki so jo večinoma sestavljali psi teže 5–15 kg (66 %) so prevladovali mešanci, sledili so kavalirji kralja Karla, maltežani in kodri, kar se delno ujema s študijo Borgarellija in sodelavcev, v kateri so prevladovali mešanci, sledili pa so psi pasme jorkširski terier in miniaturni koder. V slednji raziskavi so prav tako prevladovali psi majhnih pasem (85 % lažjih od 20 kg) (6). V naši raziskavi se povprečna starost psov v stabilnem kongestivnem srčnem popuščanju ni značilno razlikovala od povprečne starosti psov v nestabilnem popuščanju, kar potrjuje predhodno objavljena študija (6). Ob začetku terapije srčnega popuščanja so bili psi stari v povprečju 11 let, kar je eno leto več kot v raziskavi Beaumierja in sodelavcev (70) in 8 mesecev manj kot v študiji Mizuna in sodelavcev (71). Razlika v povprečni starosti je lahko posledica različne življenjske dobe pasem, ki so zajete v vzorcu, kot tudi tega, da je lahko v študijah, kjer je veliko kavalirjev, starost nižja, saj kavalirji pogosto obolevajo pri nižji starosti, ali pa je razlika posledica naključja. Psi v nestabilnem srčnem popuščanju so imeli značilno višje vrednosti NEVT in NEVT % v primerjavi s stabilnimi psi, kar se ujema s predhodnimi raziskavami, kjer so bili dejavniki vnetja, kot so C reaktivni protein, WBC in NEVT povišani pri psih z napredovalim srčnim popuščanjem v primerjavi s psi s stabilnim srčnim popuščanjem oz. z zdravimi psi (72). Podobno so zvišane vrednosti NEVT in WBC pri psih s

kongestivnim srčnim popuščanjem potrdili tudi drugi avtorji (73, 74). Ugotovljeno je bilo, da je ne glede na etiologijo kongestivno srčno popuščanje povezano z vnetnim procesom (75, 76). Srčno popuščanje sproži sterilno vnetje v srcu; to nastane kot posledica stresa na stene srca in signalnih molekul, ki se sproščajo iz mrtvih ali spremenjenih celic kot odgovor na ishemijo in vnetje tudi v perifernih organih oz. tkivih (76).

Serumska koncentracija kalija je bila značilno nižja pri psih v nestabilnem srčnem popuščanju, kar se sklada z odkritji pri pacientih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki so zdravljeni z diuretiki Henlejeve zanke (77), poleg tega so psi v nestabilni stopnji popuščanja dobivali višje odmerke diuretikov. Adin in sodelavci poročajo o značilno nižjih serumskih koncentracijah natrija, kalija in klora pri psih v kongestivnem ter refraktarnem srčnem popuščanju v primerjavi s skupinami, ki še niso v srčnem popuščanju, niso pa odkrili razlike med stopnjama ACVIM C in D (78). Serumska koncentracija klora se pri pacientih v naši študiji ni razlikovala med skupinami v različnih stopnjah popuščanja niti pri hospitaliziranih pacientih, pri čemer je bila naša skupina pacientov z nestabilnim srčnim popuščanjem kombinacija ACVIM stopnje C in D, kar morda razloži razliko med ugotovitvami. Roche-Catholy in sodelavci poročajo o izraziti hipokloremiji pri pacientih, hospitaliziranih zaradi kongestivnega srčnega popuščanja, pri čemer so imeli psi, ki so ob sprejetju prejeli furosemid, koncentracijo klora nižjo od pacientov, ki ga niso prejeli. Poročajo še, da je bila hipokloremija najpogostejša elektrolitska sprememba pri pacientih z levostranskim srčnim popuščanjem (79), obenem pa tudi dobro razlikuje paciente v ACVIM stopnji C od pacientov v ACVIM stopnji D (78). V naši raziskavi nismo ugotovili razlik v sečnini in kreatininu med stabilnimi in nestabilnimi pacienti. Primerjava hospitaliziranih in ambulantno zdravljenih pacientov je pokazala, da so imeli hospitalizirani pacienti značilno višje vrednosti WBC, NEVT, MONO, uree in kreatinina. Kardiorenalni sindrom se lahko pojavi pri napredovalem srčnem popuščanju zaradi vzrokov, kot je zmanjšana perfuzija ledvic, ki je lahko posledica zmanjšanega minutnega volumna srca, manjšega vnosa tekočin ali prevelike uporabe diuretikov oz. istočasne bolezni ledvic pri posameznem pacientu (57, 80). Beaumier in sodelavci poročajo o značilno krajšem preživetju hospitaliziranih pacientov z napredovanim srčnim popuščanjem v primerjavi s pacienti, ki se zdravijo ambulantno (70). Ostrowska in sodelavci poročajo, da so bile povišane vrednosti WBC, NEVT, C-reaktivnega proteina, glukoze, kreatinina in uree ter povišana aktivnost aspartat aminotransferaze in znižana številčna koncentracija limfocitov povezani s krajšim preživetjem hospitaliziranih humanih pacientov z nestabilnim srčnim popuščanjem (81).

Psi v nestabilnem popuščanju srca so imeli v naši študiji značilno višje vrednosti LVIDdI, LVIDsI, TRmaxPG, LA/Ao, MVE in MVE/A ter nižje vrednosti MVA. Številne študije so poročale, da so omenjeni parametri prognostično negativni pokazatelji pri psih z MDMZ (6, 43, 46, 47, 48, 62). Te študije so vključevale tudi pse, ki še niso bili v srčnem popuščanju. Hezzel in sodelavci poročajo, da se parametri LVIDsI, razmerje med LVIDd in debelino proste stene levega ventrikla v diastoli, MVE, MVE/A in LA/Ao hitreje spreminjajo pri pacientih, ki umrejo zaradi srčne smrti, medtem ko se MVA v njihovi študiji ni spremenil. Priporočajo ehokardiografsko spremljanje pacientov na 6–12 mesecev, kar naj bi pripomoglo k zgodnejšemu odkrivanju psov, nagnjenih k srčni smrti (43). Tudi Lord in sodelavci poročajo, da se parametra LVIDd in LVIDs povečujeta z napredovanjem bolezni, pri čemer se večanje pospeši 6–12 mesecev pred nastopom kongestivnega srčnega popuščanja (44).

Naša analiza je pokazala 66,7 % nižje tveganje smrti pri pasmi čivava, pri ostalih pasmah pa ni bilo povezave s preživetjem. V raziskavi nismo ugotovili očitnih povezav, ki bi razložile nižjo smrtnost čivav. Njihova povprečna starost ($10,87 \pm 3,25$ let) se ni razlikovala od povprečne starosti drugih pasem ($10,97 \pm 2,34$ let). Morda je razlog za nižjo smrtnost pri čivavah dolga življenjska doba pri tej pasmi, lahko pa gre zgolj za naključje. Za pasmo kavalir kralja Karla, pri kateri se MDMZ pogosto pojavlja, niso ugotovili povezave s preživetjem (45, 82), medtem ko so v eni študiji poročali, da je bilo število kavalirjev kralja Karla v skupini psov s srčno smrtjo višje kot v skupini psov, ki so poginili zaradi drugih vzrokov (43). Nasprotno Häggstrom in sodelavci poročajo o nižjem tveganju smrti pri kavalirjih kralja Karla (83).

V našo študijo je bilo vključenih 97 (58,8 %) samcev in 68 (41,2 %) samic, vendar spol ni bil značilno povezan s preživetjem, kar se ujema z nekaterimi drugimi študijami (6, 82) in je v nasprotju s študijo, kjer poročajo, da je bilo manj preživelih med samci (84). Mediani čas preživetja psov s srčnim popuščanjem v naši študiji je bil 11,5 mesecev z intervalom od 11 dni do 4,3 leta, kar se ujema z drugimi študijami: 281 dni (3–885 dni) po diagnozi napredovelega srčnega popuščanja (70), 567 dni (512–743 dni) pri psih s srčnim popuščanjem stopnje B in C (62) in 354 dni (3–2248 dni) pri psih z napredovanim srčnim popuščanjem (60).

Ugotovili smo, da ni bilo značilne razlike med psi različnih kategorij telesne mase, kar se ujema s študijo, v kateri preživetje psov ni bilo povezano z njihovo telesno maso (84). Višja starost, pacienti z nestabilnim srčnim popuščanjem, daljši čas terapije, višje vrednosti WBC, uree in

LA/Ao so bile značilno povezane s krajšim preživetjem pri naših pacientih. Povišanje WBC za eno enoto je povišalo tveganje za smrt za 8,1 %, medtem ko je povečanje koncentracije uree za eno enoto povečalo tveganje za smrt za 4,7 %. V literaturi nismo našli študij pri živalih s srčnim popuščanjem, ki bi ugotavljale povezavo med krvno sliko in preživetjem. Nasprotno pa se ugotovitve glede biokemijskih parametrov ujemajo s študijami, pri katerih je bila azotemija negativno povezana s preživetjem psov z MDMZ (70, 56, 80, 85). V humanih študijah preživetja so bili azotemija, nevtrofilija in hipokloremija močno povezani s smrtnostjo ljudi s srčnim popuščanjem (57, 58, 81, 86, 87, 88). Koncentracija klora v naši študiji ni bila povezana s preživetjem, medtem ko so Beaumier in sodelavci ugotovili, da je hipokloremija prisotna pri večini psov z napredovanim srčnim popuščanjem, vendar niso raziskovali njene povezave s preživetjem (70). Ineson in sodelavci niso ugotovili s preživetjem značilno povezanih sprememb v elektrolitih, poročajo pa o povišanih koncentracijah klora pri psih s srčnim popuščanjem in srčno kaheksijo v primerjavi s psi, ki kaheksije niso imeli (85). Značilnih razlik med parametri prvega in zadnjega ehokardiografskega pregleda nismo ugotovili. Ob prvem ehokardiografskem pregledu kažejo parametri, ki odstopajo od referenčnih normalnih vrednosti, na preoblikovanje srčnih votlin in na volumsko obremenitev srca zaradi mitralne regurgitacije in kongestivnega srčnega popuščanja, kar je značilno za napredovalo stopnjo bolezni. Ker ni bilo značilnih razlik med parametri prvega in zadnjega ehokardiografskega pregleda, sklepamo, da se glavno preoblikovanje ventrikla zgodi v času pred in z nastopom srčnega popuščanja, v nadaljevanju pa je preoblikovanje manj izraženo. V naši študiji je bilo izmed vseh ehokardiografskih parametrov s preživetjem značilno povezano le razmerje LA/Ao v časovno odvisni analizi s tveganjem višjim za 93,0 % v primeru, da se je razmerje povečalo za eno enoto. Ehokardiografski parametri so bili pokazatelji preživetja v številnih študijah, ki so vključevale pse z vsemi stopnjami MDMZ (6, 43, 44, 45, 82), vendar pa v manjši študiji, ki je vključevala zgolj pse s srčnim popuščanjem, ehokardiografski parametri niso bili značilni (49). Slednje bi lahko bila posledica premajhnih sprememb v parametrih, ko so psi v srčnem popuščanju. V Coxovi analizi spremenljivk prvega ehokardiografskega pregleda LVIDdI, LVIDsI in LA/Ao niso pokazali značilne povezave s preživetjem, v časovno odvisni analizi, ki je vključevala podatke obeh ehokardiografskih pregledov, pa je bil le LA/Ao značilen pokazatelj, kar se ujema s študijo, ki so jo izvedli Madron in sodelavci (49). V študiji, ki so jo izvedli Sargent in sodelavci, so bili značilni parametri v univariatni analizi povečanje levega atrija in ventrikla ter prisotnost pljučne hipertenzije, v multivariatni analizi pa sta bila značilna le povečanje levega atrija in $TR_{maxPG} > 55$ mmHg (46). Slednje se ujema tudi z izsledki študije, ki so jo izvedli Borgarelli

in sodelavci, v kateri je bil TRmaxPG > 55 mmHg povezan s slabšim preživetjem tako v univariatnih kot tudi v multivariatnih analizah (62). Iz naše in drugih študij je razvidno, da se levi atrij močno poveča pri psih, ki so v srčnem popuščanju tudi v kasnejših fazah bolezni. Kljub temu, da je bila pljučna hipertenzija pri humanih (63, 89) in pasjih (62) pacientih z MDMZ povezana z resnejšimi zapleti, TRmaxPG v naši študiji ni bil povezan s preživetjem. Razlog bi lahko bil, da je več kot polovica psov imela TRmaxPG 31–50 mmHg in le 9 % več kot 51 mmHg. V študiji Borgarellija in sodelavcev je bil odstotek psov s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki so imeli pljučno hipertenzijo, zelo podoben našemu, pri čemer je bila meja v njihovi raziskavi zastavljena pri 36 mmHg (62). V naši raziskavi se TRmaxPG od prvega do zadnjega ehokardiografskega pregleda ni značilno povečal. V eni študiji se je povečeval enakomerno tako pri psih z MDMZ, ki so umrli kardiološke smrti, kot tudi pri tistih, ki so umrli nekardiološke smrti (43).

V naši študiji so imeli psi v nestabilnem srčnem popuščanju za približno 2,5-krat večje tveganje smrti v primerjavi s stabilnimi pacienti, kar se ujema z rezultati Borgarellija in sodelavcev, ki poročajo, da se stopnja srčnega popuščanja ujema s preživetjem (6). Ugotovili smo, da je postaranje psa za eno leto povečalo tveganje smrti za 16,9 %, kar potrjujejo tudi druge študije (6, 82).

V Coxovi analizi tveganja časovno odvisnih ehokardiografskih parametrov je bila značilno povezana s preživetjem še dolžina terapije, kjer se je tveganje smrti povečalo za 3,4 % z vsakim dodatnim mesecem terapije.

Naša raziskava je imela nekaj omejitev: študija je retrospektivne narave in je temeljila na podatkih iz kartotek izbranih pacientov. Dokumentacija nekaterih pacientov ni bila popolna glede ehokardiografskih parametrov ali krvnih preiskav, zaradi česar se je število pacientov v posameznih analizah razlikovalo. Poleg tega imamo lahko tudi pristranost izbora, kot je dejstvo, da so se psi zdravili na univerzitetni kliniki, kamor morda pridejo bolj ogroženi psi, čeprav je klinika odprta tako za napotene kot primarne paciente.

Naša raziskava je dala nekaj pomembnih rezultatov: pri psih z nestabilnim srčnim popuščanjem so bili pokazatelji vnetja višji kot pri psih s stabilnim srčnim popuščanjem, podobno so bili pri hospitaliziranih pacientih pokazatelji vnetja višji v primerjavi z ambulantno zdravljenimi pacienti. Pri hospitaliziranih pacientih sta bili višji tudi koncentraciji uree in kreatinina, saj gre za paciente, ki so v dekompenzirani fazi popuščanja srca. Pri pacientih v nestabilnem popuščanju srca so bili

višji parametri dilatacije leve strani srca in višjega tlaka v levem atriju v primerjavi s pacienti s stabilno boleznijo. Pri pacientih z nestabilnim srčnim popuščanjem je ob zadnjem ehokardiografskem pregledu značilno višji tudi tlačni gradient trikuspidalne regurgitacije, ki nakazuje na višji pljučni tlak v primerjavi s pacienti s stabilnim srčnim popuščanjem. S preživetjem so bili povezani starost, stopnja srčnega popuščanja, WBC, urea in dolžina terapije. S preživetjem niso bili povezani pasma, telesna masa in ehokardiografski parametri, z izjemo LA/Ao, iz česar sklepamo, da se preoblikovanje ventrikla v fazi popuščanja srca ne spreminja bistveno, kar pa ne velja tudi za levi atrij.

6 SKLEPI

1. V prvi hipotezi smo predvidevali, da bodo izbrani hematološki, biokemijski in ehokardiografski parametri višji pri psih v nestabilnem srčnem popuščanju v primerjavi s psi v stabilnem srčnem popuščanju. Naši rezultati to hipotezo večinoma potrjujejo, saj so bili parametri NEVT, NEVT %, LVIDdI, LVIDsI, LA/Ao, MVE in MVE/A višji pri psih v nestabilnem srčnem popuščanju, izjema je bil le kalij, ki je bil značilno nižji pri psih v nestabilnem srčnem popuščanju.
2. Hospitalizirani pacienti so imeli značilno višje vrednosti WBC, NEVT, NEVT %, MONO, uree in kreatinina, kar potrjuje našo drugo hipotezo, vrednost serumskega kalija pa ni bila spremenjena.
3. V tretji hipotezi smo predvidevali, da se bodo vrednosti ehokardiografskih parametrov med prvim in zadnjim pregledom spremenile v smislu poslabšanja, vendar spremembe parametrov niso bile značilne. Iz tega lahko sklepamo, da se glavno preoblikovanje ventrikla zgodi v času pred in z nastopom srčnega popuščanja, v nadaljevanju pa je preoblikovanje manj izraženo.
4. Ugotovili smo, da so izmed izbranih parametrov s preživetjem povezani starost, stopnja srčnega popuščanja, dolžina terapije, WBC, urea in LA/Ao. Za te parametre lahko rečemo, da so negativni prognostični pokazatelji preživetja.

7 POVZETEK

V retrospektivni analizi psov z MDMZ in kongestivnim srčnim popuščanjem smo želeli ugotoviti napovedno vrednost parametrov, kot so pasma, starost, trajanje terapije, telesna masa, rutinski krvni ter ehokardiografski parametri. Primerjali smo laboratorijske in ehokardiografske parametre hospitaliziranih in ambulantno zdravljenih pacientov ter pacientov v stabilnem in nestabilnem srčnem popuščanju. V študijo smo vključili rezultate zadnje krvne analize in začetnega ter zadnjega ehokardiografskega pregleda. V raziskavo je bilo vključenih 165 psov z MDMZ, ki smo jih razdelili v dve skupini srčnega popuščanja, in sicer pacienti s stabilnim srčnim popuščanjem in pacienti z nestabilnim srčnim popuščanjem. Število pacientov v posamezni skupini srčnega popuščanja se je na podlagi datuma pregleda razlikovalo. V stabilni skupini je bilo od 90 do 102, v nestabilni pa od 58 do 68 pacientov. Sto sedem (64,8 %) psov je poginilo, 58 (35,2 %) pa smo krnili. Mediani čas preživetja poginulih psov je bil 11,5 mesecev (11 dni–4,3 leta). Na podlagi telesne mase smo jih kategorizirali v tri razrede: psi, lažji od 5 kg (20 %), 5–15 kg (66 %) in nad 15 kg (14 %). Najpogostejše pasme v raziskavi so bile mešanci (18,2 %), kavalirji kralja Karla (17,5 %), maltežani (10,9 %), kodri (6,7 %) in čivave (6,1 %). Vsi psi so prejeli zdravila za srčno popuščanje (diuretike, inhibitorje angiotenzinske konvertaze in pimobendan, psi v napredovalem popuščanju pa še spironolakton in amlodipin).

Pacienti v nestabilnem srčnem popuščanju so imeli signifikantno povišane NEVT in znižane vrednosti kalija v primerjavi s psi v stabilnem popuščanju. Hospitalizirani pacienti so imeli višje WBC, NEVT, MONO, koncentracijo uree in kreatinina v primerjavi z ambulantno zdravljenimi pacienti. Preoblikovanje levega ventrikla je bilo v fazi srčnega popuščanja neznatno. S preživetjem so bili negativno povezani starost, nestabilno srčno popuščanje, trajanje terapije, WBC, koncentracija uree in LA/Ao. Telesna masa in pasma psov nista bili povezani s preživetjem, z izjemo čivav, katerih tveganje smrti je bilo manjše.

8 SUMMARY

In a retrospective analysis of dogs with myxomatous mitral valve degeneration (MMVD) and congestive heart failure, we aimed to determine the predictive value of variables such as breed, age, duration of therapy and body weight, routine blood and selected echocardiographic parameters. We compared laboratory and echocardiographic parameters of hospitalized dogs and those treated as outpatients and of patients with stable and unstable heart failure. The results of the last blood analysis and the first and last ultrasound examinations were included in the study. The study included 165 dogs with MMVD classified into two heart failure groups, stable and unstable patients. The number of patients in each heart failure group was based on the different date reviews. There were 90 to 102 patients in the stable group and 58 to 68 patients in the unstable group. One hundred seven (64.8%) dogs died and 58 (35.2%) were censored. The median survival time of the dogs that died was 11.5 months (11 days - 4.3 years). Based on body weight, they were divided into three classes: dogs weighing less than 5 kg (20%), 5 - 15 kg (66%), and over 15 kg (14%). The most common breeds in the survey were mixed breeds (18.2%), Cavalier King Charles (17.5%), Maltese (10.9%), Poodles (6.7%), and Chihuahuas (6.1%). All dogs received heart failure medications (diuretics, angiotensin convertase inhibitors, and pimobendan; dogs with advanced failure also received spironolactone and amlodipine).

Patients with unstable heart failure had significantly increased neutrophil counts and decreased potassium levels compared with dogs with stable heart failure. Hospitalized patients had higher white blood cell, neutrophil, monocyte, urea, and creatinine concentrations compared with outpatients. Left ventricular remodeling was uncharacteristic in the heart failure phase. Age, unstable heart failure, duration of therapy, white blood cell concentration, urea concentration, and left atrial to aortic diameter ratio were negatively associated with survival. Body weight and breed of dogs were not associated with survival, except in Chihuahuas, whose risk of death was lower.

9 ZAHVALE

Zahvalila bi se rada mentoricama izr. prof. dr. Aleksandri Domanjko Petrič in mag. Maji Brložnik, ki sta si vzeli čas in me s potrpežljivostjo in voljo vodili skozi proces ustvarjanja Prešernove naloge. V raziskovalno nalogo sem vložila številne ure dela in čeprav mi je to vzelo veliko prostega časa, bom imela nalogo in njeno ustvarjanje vedno v lepem ter prijetnem spominu. Za to se moram v veliki meri zahvaliti Maji, ki me je spodbujala, me vodila in motivirala ter mi bila v vsakem pogledu v oporo in brez katere bi bili podočnjaki veliko globlji in duša malo težja. Izr. prof. dr. Domanjko Petrič bi se rada zahvalila za njeno gostoljubnost, sadni smoothie in domače piškote, ob katerih sta pogovor in načrtovanje članka ter naloge potekala domače in sproščeno, za njeno vodenje, 100 % vpletenost in dostopnost. Obema bi se rada zahvalila za takojšnjo odzivnost, tudi ob urah, ko večina ljudi že spi. Čeprav sem se odločila napisati nalogo, ker sem želela bolje spoznati področje kardiologije, sem na koncu – v veliki meri zaradi vaju – odnesla veliko več od pričakovanega in zato še enkrat – hvala!

Zahvaljujem se Naji Bohanec, brez katere bi bila naloga le okostje sedanje podobe. Poleg statističnih analiz nam je vedno in hitro odgovorila na vsa vprašanja, ki smo jih zastavljale, četudi v ozkem časovnem okviru. Hvala za vašo potrpežljivost in hitro delo!

Najlepša hvala tudi Alenki Nemec Svete, s katero smo sodelovali pri pisanju članka. Hvala za vaše popravke, komentarje in vsa dopolnila. Z vašo pomočjo je članek pridobil vrednost.

Nikakor ne smem pozabiti receptorjev Klinike za male živali Veterinarske fakultete: Jankota, Katje in Tajde, ki so mi v začetnem obdobju pomagali iskati izgubljene kartoteke. Delo na recepciji je tudi brez dodatnih obremenitev zahtevno, mnogokrat kaotično in naporno, še toliko bolj, ko poleg vsega tega iščeš pozabljene igle v neskončnem kupu sena.

Najlepša hvala Giti GreCs-Smole za pomoč in hitro delo pri pregledu literature.

Na koncu pa seveda ne morem pozabiti prijateljev in družine, ki me prenašajo v mojih najboljših in najslabših trenutkih in ki so mi predstavljali trdno oporo in zavetje v času pisanja naloge (in tudi sicer). Hvala Urši, ki je prebirala napisano, podajala mnenje, odgovarjala na moja vprašanja, poslušala moje tožbe in me motivirala v trenutkih, ko se mi je zdelo, da sem zagrizla v prevelik kos torte. Hvala tudi Juliji, Diani, Urški in Alenki, ki so me poslušale in moje jamranje prenašale

stoično ter vzpodbudno. Hvala Zali za številne prevode in odgovore na vprašanja glede pisanja v angleškem jeziku. S tvojo pomočjo je napisano izpadlo kolikor toliko spodobno. Zanimivo, kako je vsako breme nekoliko lažje, ko imaš okoli sebe ljudi, ki ga nosijo s tabo tudi takrat, ko to ni njihova naloga. Hvala!

10 LITERATURA

1. Borgarelli M, Haggstrom J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010; 40: 651–63.
2. Connell PS, Han RI, Grande-Allen KJ. Differentiating the aging of the mitral valve from human and canine myxomatous degeneration. *J Vet Cardiol* 2012; 14(1): 31–45.
3. Borgarelli M, Buchanan JW. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 2012; 14(1): 93–101.
4. Orton EC. Mitral valve degeneration: still more questions than answers. *J Vet Cardiol* 2012; 14(1): 3–5.
5. Domanjko Petrič A. Myxomatous mitral valve disease in dogs: an update and perspectives. *Mac Vet Rev* 2015; 38: 13–20.
6. Borgarelli M, Savarino P, Crosara S, et al. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 120–8.
7. Domanjko Petrič A. Bolezni srčno-žilnega sistema psov in mačk: 1. del. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Veterinarska fakulteta, 2010: 52–60.
8. Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 1142–50.
9. Whitney JC. Observation on the effect of age on the severity of heart valve lesions in the dog. *J Small Anim Pract* 1974; 15(8): 511–22.
10. Haggstrom J, Duelund Pedersen H, Kvart C. New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 1209–26.
11. Buchanan JW. Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Adv Vet Sci Comp Med* 1977; 21: 75–106.
12. Glesby MJ, Pyeritz RE. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue: a phenotypic continuum. *J Am Med Assoc* 1989; 262(4): 523–8.
13. Gravanis MB, Campbell WG Jr. The syndrome of prolapse of the mitral valve: an etiologic and pathogenic enigma. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106(8): 369–74.
14. Fox PR. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *J Vet Cardiol* 2012; 14: 103–26.

15. Orton EC, Lacerda CM, MacLea HB. Signaling pathways in mitral valve degeneration. *J Vet Cardiol* 2012; 14(1): 7–17.
16. Richards JM, Farrar EJ, Kornreich BG, Moïse NS, Butcher JT. The mechanobiology of mitral valve function, degeneration, and repair. *J Vet Cardiol* 2012; 14(1): 47–58.
17. Aupperle H, Disatian S. Pathology, protein expression and signaling in myxomatous mitral valve degeneration: comparison of dogs and humans. *J Vet Cardiol* 2012; 14(1): 59–71.
18. Stein PD, Wang CH, Riddle JM, Sabbah HN, Magilligan DJ, Hawkins ET. Scanning electron microscopy of operatively excised severely regurgitant floppy mitral valves. *Am J Cardiol* 1989; 64(5): 392–4.
19. Mow T, Pedersen HD. Increased endothelin-receptor density in myxomatous canine mitral valve leaflets. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34(2): 254–60.
20. Abbott JA. Acquired valvular disease. In: Tilley L, Smith F, Oyama M, Sleeper M. *Manual of canine and feline cardiology*. 4th ed. St Louis, Mo.: Elsevier Saunders, 2008: 110–31.
21. Beardow AW, Buchanan JW. Chronic mitral valve disease in Cavalier King Charles spaniels: 95 cases (1987–1991). *J Am Vet Med Assoc* 1993; 203(7):1023–9.
22. Pedersen HD, Lorentzen KA, Kristensen BO. Echocardiographic mitral valve prolapse in cavalier King Charles spaniels: epidemiology and prognostic significance for regurgitation. *Vet Rec* 1999; 144(12): 315–20.
23. Swenson L, Haggstrom J, Kvart C, Juneja RK. Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208(12): 2009–12.
24. Olsen LH, Fredholm M, Pedersen HD. Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in dachshunds. *J Vet Intern Med* 1999; 13: 448–56.
25. Madsen MB, Olsen LH, Haggstrom J, et al. Identification of 2 loci associated with development of myxomatous mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniels. *J Hered* 2011; 102 (Suppl 1): S62–7.
26. Evans HE. *Miller's anatomy of the dog*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1993: 592–7.
27. Han RI, Black A, Culshaw G, French AT, Corcoran BM. Structural and cellular changes in canine myxomatous mitral valve disease: an image analysis study. *J Heart Valve Dis* 2010; 19: 60–70.

28. Aupperle H, Marz I, Thielebein J, Kiefer B, Kappe A, Schoon HA. Immunohistochemical characterization of the extracellular matrix in normal mitral valves and in chronic valve disease (endocardiosis) in dogs. *Res Vet Sci* 2009; 87: 277–83.
29. Han RI, Black A, Culshaw GJ, French AT, Else RW, Corcoran BM. Distribution of myofibroblasts, smooth muscle-like cells, macrophages, and mast cells in mitral valve leaflets of dogs with myxomatous mitral valve disease. *Am J Vet Res* 2008; 69: 763–9.
30. Dillon AR, Dell'Italia LJ, Tillson M, et al. Left ventricular remodeling in preclinical experimental mitral regurgitation of dogs. *J Vet Cardiol* 2012; 14(1): 73–92.
31. Uechi M. Mitral valve repair in dogs. *J Vet Cardiol* 2012; 14(1):185–92.
32. Lopez Alvarez J, Elliot J, Pfeiffer D, et al. Clinical severity score system in dogs with degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 575–81.
33. Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation* 2014; 129(21): 2158–70.
34. Rasmussen CE, Falk T, Domanjko Petrič A, et al. Holter monitoring of small breed dogs with advanced myxomatous mitral valve disease with and without a history of syncope. *J Vet Intern Med* 2014; 28(2): 363–70.
35. Haggstrom J, Kvarf C, Hansson K. Heart sounds and murmurs: changes related to severity of chronic valvular disease in the Cavalier King Charles Spaniel. *J Vet Int Med* 1995; 9: 75–85.
36. Pedersen HD, Haggstrom J, Falk T, et al. Auscultation in mild mitral regurgitation in dogs: Observer variation, effects of physical maneuvers, and agreement with color Doppler echocardiography and phonocardiography. *J Vet Intern Med* 1999; 13: 56–64.
37. Bonagura JD, Schober KE. Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease? *J Small Anim Pract* 2009; 50:12–24.
38. Atkins CE, Haggstrom J. Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Cardiol* 2012; 14: 165–84.
39. Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, et al. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med* 2019; 33(3): 1127–40.

40. Reynolds CA, Brown DC, Rush JE, et al. Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: the PREDICTcohort study. *J Vet Cardiol* 2012; 14: 193–202.
41. Boswood A, Haggstrom J, Gordon SG, et al. Effect of pimobendan in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease and cardiomegaly: the epic study: a randomized clinical trial. *J Vet Intern Med* 2016; 30: 1765–79.
42. Wess G, Kresken J, Wendt R, et al. Efficacy of adding ramipril (VAsotop) to the combination of furosemide (Lasix) and pimobendan (Vetmedin) in dogs with mitral valve degeneration: The valve trial. *J Vet Intern Med* 2020; 34(6): 2232–41.
43. Hezzell MJ, Boswood A, Moonarmart W, et al. Selected echocardiographic variables change more rapidly in dogs that die from myxomatous mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 2012; 14: 269–79.
44. Lord P, Hansson K, Kvart C, Haggstrom. Rate of change of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation. *J Small Anim Pract* 2010; 51: 210–8.
45. Moonarmart W, Boswood A, Luis Fuentes V, Brodbelt D, Souttar K, Elliot J. N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. *J Small Anim Pract* 2010; 51: 84–96.
46. Sargent J, Muzzi R, Mukherjee R, et al. Echocardiographic predictors of survival in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 2015; 17: 1–12.
47. Toaldo MB, Romito G, Guglielmini C, et al. Prognostic value of echocardiographic indices of left atrial morphology and function in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med* 2018; 32 (3): 914–21.
48. Borgarelli M, Crosara S, Lamb K, et al. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with preclinical chronic degenerative mitral valve disease attributable to myxomatous degeneration. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 69–75.
49. De Madron E, King JN, Strehlau G, White RV. Survival and echocardiographic data in dogs with congestive heart failure caused by mitral valve disease and treated by multiple drugs: a retrospective study of 21 cases. *Can Vet J* 2011; 52: 1219–25.
50. Hezzell MJ, Falk T, Olsen LH, Boswood A, Elliott J. Associations between N-terminal procollagen type III, fibrosis and echocardiographic indices in dogs that died due to myxomatous mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 2014; 16: 257–64.

51. Schober KE, Hart TM, Stern JA, et al. Detection of congestive heart failure in dogs by Doppler echocardiography. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 1358–68.
52. Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1428–34.
53. Slupe JL, Freeman LM, Rush JE. Association of body weight and body condition with survival in dogs with heart failure. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 561–5.
54. Shah R, Gayat E, Januzzi JL, et al. Body mass index and mortality in acutely decompensated heart failure across the world: a global obesity paradox. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 778–85.
55. Anker SD, Negassa A, Coats AJS, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003; 361: 1077–83.
56. Bing Ye Yu I, Huang HP. Prevalence and prognosis of anemia in dogs with degenerative mitral valve disease. *Biomed Res Int* 2016; 2016: e4727054. doi: 10.1155/2016/4727054
57. Damman K, Navis G, Voors AA, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007; 13: 599–608.
58. Jacob J, Llauger L, Herrero-Puente P, et al. Acute heart failure and adverse events associated with the presence of renal dysfunction and hyperkalaemia. EAHFE- renal dysfunction and hyperkalaemia. *Eur J Intern Med* 2019; 67: 89–96.
59. Chetboul V, Serres F, Tissier R, et al. Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration with mitral regurgitation severity and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease. *J Vet Internal Med* 2009; 23: 984–94.
60. Nemec Svete A, Verk B, Jazbec Krizman P, Druzhaeva N, Bohanec N, Domanjko Petric A. Blood variables associated with survival in canine congestive heart failure patients. *Bulg J Vet Med* 2020; 23(2): 257–61.
61. Serres F, Pouchelon JL, Poujol L, et al. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration helps to predict survival in dogs with symptomatic degenerative mitral valve disease regardless of and in combination with the initial clinical status at admission. *J Vet Cardiol* 2009; 11: 103–21.

62. Borgarelli M, Abbott J, Braz-Ruivo L, et al. Prevalence and prognostic importance of pulmonary hypertension in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 569–74.
63. Barbieri A, Bursi F, Grigioni F, et al. Prognostic and therapeutic implications of pulmonary hypertension complicating degenerative mitral regurgitation due to flail leaflet: a multicenter long-term international study. *Eur Heart J* 2011; 32: 751–9.
64. Kellihan HB, Stepien RL. Pulmonary hypertension in canine degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 2012; 14: 149–64.
65. Chiavegato D, Borgarelli M, D'Angelo G, Santilli RA. Pulmonary hypertension in dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *Vet Radiol Ultrasound* 2009; 50(3): 253–8.
66. Mencioti G, Abbott JA, Aherne M, Lahmers SM, Borgarelli M. Accuracy of echocardiographically estimated pulmonary artery pressure in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 2021; 35: 90–100.
67. Cornell CC, Kittleson MD, Della Torre P, et al. Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *J Vet Intern Med* 2004; 18(3): 311–21.
68. Thomas WP, Gaber CE, Jacobs GJ, Kaplan PM, Lombard CW, Moise NS, Moses BL. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine. *J Vet Intern Med* 1993; 7(4): 247–52.
69. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2020. <https://www.R-project.org> (5. 6. 2020)
70. Beaumier A, Rush JE, Yang VK, Freeman LM. Clinical findings and survival time in dogs with advanced heart failure. *J Vet Intern Med* 2018; 32: 944–50.
71. Mizuno M, Yamano S, Chimura S, et al. Efficacy of pimobendan on survival and reoccurrence of pulmonary edema in canine congestive heart failure. *J Vet Med Sci* 2017; 79(1): 29–34.
72. Domanjko Petrič, Lukman T, Verk B, Nemec Svete A. Systemic inflammation in dogs with advanced-stage heart failure. *Acta Vet Scand* 2018; 60(1): 20.
73. Farabaugh AE, Freeman LM, Rush JE, George KL. Lymphocyte subpopulations and hematologic variables in dogs with congestive heart failure. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 505–9.

74. Hamilton-Elliott J, Ambrose E, Christley R, Dukes-McEwan J. White blood cell differentials in dogs with congestive heart failure (CHF) in comparison to those in dogs without cardiac disease. *J Small Anim Pract* 2018; 59(6): 364–72.
75. White M, Ducharme A, Ibrahim R, et al. Increased systemic inflammation and oxidative stress in patients with worsening congestive heart failure: improvement after short-term inotropic support. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110(4): 483–9.
76. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation - cause or consequence of heart failure or both? *Curr Heart Fail Rep* 2017; 14(4): 251–65.
77. Boswood A, Murphy A. The effect of heart disease, heart failure and diuresis on selected laboratory and electrocardiographic parameters in dogs. *J Vet Cardiol* 2006; 8(1): 1–9.
78. Adin D, Kurtz K, Atkins C, Papich MG, Vaden S. Role of electrolyte concentrations and renin-angiotensin-aldosterone activation in the staging of canine heart disease. *J Vet Intern Med* 2020; 34: 53–64.
79. Roche-Catholy M, Van Cappellen I, Locquet L, Broeckx BJG, Paepe D, Smets P. Clinical relevance of serum electrolytes in dogs and cats with acute heart failure: a retrospective study. *J Vet Intern Med* 2021. doi: 10.1111/jvim.16187.
80. Martinelli E, Locatelli C, Bassis S, et al. Preliminary investigation of cardiovascular–renal disorders in dogs with chronic mitral valve disease. *J Vet Intern Med* 2016; 30: 1612–8.
81. Ostrowska M, Ostrowski A, Luczak M, et al. Basic laboratory parameters as predictors of in-hospital death in patients with acute decompensated heart failure: data from a large single-centre cohort. *Kardiol Pol* 2017; 75: 157–63.
82. Hezell MJ, Boswood A, Chang YM, Moonarmart W, Souttar K, Elliott J. The combined prognostic potential of serum high-sensitivity cardiac troponin I and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in dogs with degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 302–11.
83. Häggström J, Boswood A, O'Grady M, et al. Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 1124–35.
84. Strunz CMC, Marcondes-Santos M, Yoshio Takada J, Fragata FS, Pa dua Mansor. Quality of life score as a predictor of death in dogs with degenerative mitral valve disease. *Arq Bras cardiol.* 2017; 108: 347–53.

85. Ineson DL, Freeman LM, Rush JE. Clinical and laboratory findings and survival time associated with cardiac cachexia in dogs with congestive heart failure. *J Vet Intern Med* 2019; 33(5): 1902–8.
86. Spinar J, Vitovec J, Spac J, Blaha M, Spinarova L, Toman J. Non-invasive prognostic factors in chronic heart failure. One year survival of 300 patients with a diagnosis of chronic heart failure due to ischemic heart disease or dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996; 56: 283–8.
87. Testani JM, Hanberg JS, Arroyo JP, et al. Hypochloraemia is strongly and independently associated with mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 660–8.
88. Matsue Y, van der Meer P, Damman K, et al. Blood urea nitrogen-to-creatinine ratio in the general population and in patients with acute heart failure. *Heart* 2017; 103: 407–13.
89. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 183–8.