

UNIVERZA V LJUBLJANI

Veterinarska fakulteta

Center za podiplomski študij in permanentno izobraževanje

SEMINAR ŠT. 25

PATOFIZIOLOGIJA, DIAGNOSTIKA IN TERAPIJA
SRČNEGA POPUŠČANJA

Ljubljana, 20.5.2006.

Predavatelji:

Doc.dr. Aleksandra Domanjko Petrič

Prof.dr. Robert Frangež

Doc.dr. Silvestra Kobal

Doc.dr. Igor Zupan

Dr. Alenka Seliškar

PATOFIZIOLOGIJA, DIAGNOSTIKA IN TERAPIJA SRČNEGA POPUŠČANJA

(seminar št. 25)

Seminar iz programa Centra za podiplomski študij in permanentno izobraževanje z naslovom Patofiziologija, diagnostika in terapija srčnega popuščanja bo v soboto, 20.5.2006 na Veterinarski fakulteti, Klinična predavalnica, Cesta v Mestni log 47, Ljubljana.

Tema	Čas
Patofiziologija srčnega popuščanja <i>Predavatelj: prof. dr. Robert Frangež</i>	9.00 – 9.45
Srčno popuščanje pri psih in mačkah: diagnostika, obravnava in terapevtske smernice <i>Predavatelj: doc. dr. Aleksandra Domanjko Petrič</i>	9.45 – 10.45
Odmor	10.45 – 11.00
Pljučni edem (kardiološki in nekardiološki) <i>Predavatelj: doc. dr. Aleksandra Domanjko Petrič</i>	11.00 – 11.30
Anestezija bolnikov s srčnim popuščanjem <i>Predavatelj: dr. Alenka Seliškar</i>	11.30 – 12.15
Farmakoterapija srčnega popuščanja <i>Predavatelj: doc. dr. Silvestra Kobal</i>	12.15 – 13.00
Novosti in smernice zdravljenja srčnega popuščanja pri ljudeh <i>Predavatelj: doc. dr. Igor Zupan</i>	13.00 – 13.45
Diskusija in zaključek izobraževanja (Želeno je, da slušatelji predstavijo svoje primere, po potrebi prinesejo tudi material – EKG, RTG, UZ. Skušali jim bomo skupaj razložiti in predložiti možne smernice obravnave.) <i>Koordinator: doc. dr. Aleksandra Domanjko Petrič</i>	13.45 – 14.15

Izvajalci izobraževanja: doc.dr. Aleksandra Domanjko Petrič, prof.dr. Robert Frangež, dr. Alenka Seliškar, doc.dr. Silvestra Kobal, doc. dr. Igor Zupan

Kotizacija: 30.000,00 SIT (cena z DDV). Prosimo, da kotizacijo nakažite na transakcijski račun 01100-6030707604, sklic 165-25 **po računu, ki ga boste prejeli po opravljenem tečaju.** V ceno je vračunano pisno gradivo.

Prijave: najkasneje 1 teden pred pričetkom seminarja na naslov Veterinarska fakulteta, Center za podiplomski študij in permanentno izobraževanje, Gerbičeva 60, 1000 Ljubljana, po te. št. 01/47 79 147 ali na fax 01/283-22-43.

Srčno popuščanje pri psih in mačkah: diagnostika, obravnava in terapevtske smernice

doc. dr. Aleksandra Domanjko Petrič

Definicija

Definicijo srčnega popuščanja je praktično težko izraziti v enem stavku, saj gre za klinični sindrom z mnogimi dogajanjem in simptomi. Veterinarji imamo pod izrazom srčno popuščanje večinoma v mislih kongestivno srčno popuščanje pri čemer povišan venski oz. kapilarni hidrostatski tlak povzroči nabiranje tekočine v telesnih votlinah in pljučih. Pri srčnem popuščanju je lahko zmanjšana iztisna funkcija, kar istočasno ovira venski priliv. Karakteristika srčnega popuščanja je tudi da srce ne more črpati z zadovoljivo frekvenco za zadostitev metabolnih potreb. Da bi tem potrebam zadostilo, se morajo aktivirati samouravnavni mehanizmi, ki pa imajo za posledico povišane polnitvene tlake in s tem je začel »circulus vitiosus«. Začne se kontinuiran proces, saj je srčno popuščanje progresivna bolezen, ko se vzpostavlja vedno novo ravnotežje za zadovoljevanje potreb organizma s pomočjo samouravnavnih mehanizmov, ki postanejo po nekem obdobju hkrati uničujoči za organizem. Pri srčnem popuščanju je lahko prizadeta sistolična ali/in diastolična funkcija, torej moč kontrakcije kot sposobnost sprostitve v času polnjenja. Dogajajo se znotraj-celične spremembe, biokemične oz. molekularne, kar povzroči celično smrt. Popuščanje cirkulacije ne smemo enačiti s srčnim popuščanjem saj je v prvem zajeto več komponent krvotoka, tj. srce, volumen krvi, koncentracija oksihemoglobina, krvožilje). Srčno popuščanje se kaže z znaki slabega minutnega volumna (apatičnost, hipotenzija) ali z znaki kongestije (pljučni edem, ascites, plevralni izliv) ali pa gre za kombinacijo obojega.¹ Opredelimo ga lahko tudi na stran srca, ki popušča, tj. desnostransko, levostransko ali obojestransko.

Znaki srčnega popuščanja

Znaki srčnega popuščanja se nanašajo na

- a) kongestijo in edem
- b) nezadosten pretok krvi (zmanjšan minutni volumen) ali
- c) zmanjšan pretok krvi in nizek krvni tlak (kardiogeni šok)

Slednji se sicer redko pojavi pri kroničnem popuščanju srca, lahko pa do tega privede agresivna diuretična terapija in neješčnost pacienta, ki postane zato zelo dehidriran.

Nastanek kongestije in edema ter plevralnega izliva

Kongestija in edem v srčnem popuščanju nastaneta predvsem zaradi povišanega kapilarnega hidrostatskega tlaka, kot tudi spremenjene permeabilnosti zaradi poškodbe kapilarno alveolarne stene (glej pljučni edem). Pri levostranskem popuščanju je povišan diastolni tlak v levem prekatu in preddvoru, kot tudi sistolni tlak v levem preddvoru. Vse to ima za posledico povečanje tlaka v pritočnih pljučnih venah, zaradi česar prihaja do transudacije iz teh v pljučni intersticij in alveole. Pri ljudeh lahko povečan tlak v pljučnih venah povzroči tudi plevralni izliv, zaradi tega ker se plevralne vene izlivajo v pljučne vene. Tudi pri mačkah lahko pride pri samo levostranskem srčnem popuščanju do plevralnega izliva, pri psih pa je le ta posledica desnostranskega ali obojestranskega popuščanja.

Hidrostatski tlak se poveča zaradi povečane količine krvi v sistemu in povečanega priliva v levo stran srca, ki ju sprožijo primarna bolezen in samouravnavni mehanizmi. Le ta lahko do neke meje to kompenzira z dilatacijo, nato pa se povečuje tlak. Le ta se prav tako poveča ko je omejen priliv krvi v tog levi prekat, ki ne sprejme normalne količine krvi vase ob normalnem tlaku.

Znaki kongestivnega levostranskega srčnega popuščanja so tahipneja, dispneja, ortopneja, in kašelj. Pri desnostranskem popuščanju, tj. povečanju tlaka v desnem preddvoru, prekatu,

sistemskem venskem ožilju in kapilarah pa nastane ascites, plevralni izliv, in/ali periferni edemi².

Slab minutni volumen (pritok krvi v aorto na enoto časa) ima za posledico slabo prekrvavitev organov, kar se kaže klinično v utrujanju, oslabelosti, nezmožnosti za fizično aktivnost, mrzlih okončinah, počasnem polnjenju kapilar, bledih sluznicah in prenizki telesni temperaturi. Nobeden od teh znakov, razen hitrega utrujanja, ni evidenten dokler tlačno popuščanje zelo ne napreduje.

Diagnostika

Natančnejši opis vseh diagnostičnih metod bi presegel zamisel tega poglavja, dotaknila bi se samo principov in diagnostične vrednosti posameznih metod.

Predno se lotimo diagnostike je bistveno pridobiti izčrpno anamnezo. Seznaniti se moramo tudi z zgodovino pacienta z njegovimi dosedanjimi ali vzporednimi težavami, tako si kar najbolj predočimo sedanje stanje. Vprašamo kako dolgo se težave pojavljajo in kaj jih povzroča. Pustimo lastniku, da iz svojega zornega kota predstavi dogajanje. Največkrat lastniki bolnikov s srčnim popuščanjem opisujejo kašelj ob vznemirjenju, naporu ali spanju, ki pa lahko traja krajši ali daljši čas. Kašelj je praviloma posledica pljučnega edema ali tudi spremljajočih bolezni sapnic. Mačke v pljučnem edemu praviloma ne kašljajo, ampak so tahipneične oz. dispneične. Tahipneja in/ali dispneja ter ortopneja (oteženo dihanje v določenih položajih) je tudi eden od kliničnih znakov, ki jih srečujemo pri naših pacientih. Je posledica pljučnega edema in/ali plevralnega izliva, včasih tudi hudega ascitesa, ki pritiska na diafragmo in zmanjšuje dihalni prostor. Včasih lastniki opazijo, da se živali hitreje utrujajo ali ne zmorejo dosedanjega napora, kar je lahko posledica manjšega minutnega volumna ali slabše oksigenacije, oboje pa izhaja iz nepravilne sistolične in/ali diastolične funkcije, nesinhrona povezave med atrijema in prekatoma (aritmije) ali posledice počasnih ali prehitrih ritmov. Spet drugič prihajajo z bolniki zaradi dogodkov oslabelosti ali sinkop, do katerih največkrat pripeljejo različne aritmije, oz. nenadne spremembe utripnega volumna. Včasih je vzrok prihoda povečan trebuh zaradi ascitesa. Ponekod se omenjeni znaki kombinirajo ali se dodatno pojavi še inapetenca, neješčnost ali "davljenje", kot slednje opišejo lastniki, v resnici pa gre za poskus kašlja.

Obravnava takšnih pacientov zahteva temeljit **klinični pregled**. Le tega ne smemo preskočiti, tudi če imamo na voljo bolj sofisticirane metode, ki nas bodo pripeljale do končne diagnoze. S kliničnim pregledom lahko dokaj natančno opredelimo bolnika ali sploh gre za kardiološki primer ali ne. V večini primerov pri kardioloških bolnikih ugotovimo patološke srčne tone oz. šume in/ali tudi motnje ritma, včasih tudi pridušene srčne tone (perikardialni ali plevralni izliv). Lahko so ob tem prisotni tudi patološki pljučni toni, zlasti kadar imajo živali sočasno bolezen sapnic. Ob hudem pljučnem edemu ni nujno da slišimo hropce. Pri mačkah je pogost znanilec bolezni srca galopni ritmem, ki pa ni nujno prisoten vselej, včasih le ob visokih frekvencah. Glede na lokacijo, kvaliteto in obliko šuma ter kvaliteto, sinhronost in jakost pulza, starost in pasmo živali, ter ostalimi ugotovitvami kliničnega pregleda lahko dokaj natančno opredelimo za kakšno napako gre. Tako lahko naš pregled usmerjeno nadaljujemo z drugimi preiskavami.

Torej če postavimo sum levostranskega srčnega popuščanja je prav narediti **dve rentgenski sliki prsnega koša** (desno stransko in dorzo-ventralno), saj kot omenjeno včasih pri živalih v edemu pljuč ne ugotovimo hropcev, obenem pa s slikanjem ugotovimo še morebitne dodatne bolezni, kot npr. bolezen sapnic, pljuč, plevralnih votlin ali mediastinuma. Pomembno je, da sta posnetka kvalitetna, saj lahko npr. ekspiratoren posnetek kaj hitro zavede in žival po

krivem obdolžimo da je v srčnem popuščanju. Iz rentgenskih slik lahko ugotovimo povečanje ene ali več srčnih votlin, različne stopnje edema v primerih levostranskega srčnega popuščanja in primerjamo ugotovitve kliničnega pregleda s tistimi na rentgenskih slikah. V redkih primerih, ko so živali zaradi hudega popuščanja srca (običajno hud pljučni edem ali plevralni izliv) tako nestabilne, da bi jih s slikanjem živlensko ogrozili, začnemo s terapijo na osnovi suma srčnega popuščanja in rentgensko slikanje opravimo naslednji dan. V takih primerih in tudi sicer monitoriramo žival s spremljanjem frekvence dihanja.

Praviloma naredimo pri vseh srčnih pacientih tudi **elektrokardiogram**, ki nam nudi dodatne informacije zlasti o srčnem ritmu, manj občutljiv pa je za diagnostiko povečanja votlin. Ob napredovalem srčnem popuščanju in pacientih z dolgo trajajočo in hudo boleznijo srca so pogoste motnje srčnega ritma, od naprekatih in prekatnih hitrih ritmov, precej manj pogosti so bradikardni ritmi.

Pomembno je spoznat, za kakšno aritmijo gre, saj je le te potrebno nemalokrat dodatno zdraviti. Hitri ritmi namreč še dodatno poslabšujejo srčno popuščanje, zato je naš cilj čim dlje ohranjati sinusni ritem v normalnih frekvencah.

Ehokardiografija je metoda, ki nam v večini primerov da dokončno diagnozo, z njo ocenimo sistolično in diastolično funkcijo srca, obenem ocenimo tudi napredovalost bolezni in jo spremljamo. V primeru, ko pride bolnik v hudem pljučnem edemu ali s plevralnim izlivom pa ehokardiografijo naredimo kasneje, ko žival rešimo iz ogrožujočega stanja.

Z omenjenimi štirimi metodami sprejememo in spremljamo pacienta v srčnem popuščanju od začetka zdravljenja naprej. Ob kasnejših kontrolnih pregledih uporabljamo posamezne metode po potrebi.

Pri nekaterih je potrebno narediti še laboratorijske analize (predvsem hemogram in nekatere biokemijske parametre), predvsem v smislu ugotavljanja in spremljanja sočasnih bolezni. V zadnjem času poteka dosti raziskav na ugotavljanju specifičnosti in uporabnosti srčnih biomarkerjev s katerimi bi že s kratkim laboratorijskim testom lahko ugotovili živali v srčnem popuščanju. Takšna diagnostika bi omogočila veterinarjem hitro prepoznavo srčnih bolnikov in omogočila hitro ukrepanje zlasti pri urgentnih bolnikih.

Vloga terapije

Srčno popuščanje je končni rezultat različnih bolezni zato se tudi načini zdravljenja razlikujejo med seboj. Končni cilj zdravljenja srčnega popuščanja v večini primerov ni ozdravitev pacienta ampak izboljšanje dolžine in kvalitete življenja. Terapevt mora poznati farmakološke in hemodinamične učinke zdravil, njihovo interakcijo z drugimi zdravili, njihovo kratkoročno in dolgoročno učinkovitost in učinek na kvaliteto življenja. Standardna terapija, ki zajema diuretik, vazodilatator in glikozid digitalisa in ki jo večina splošnih veterinarjev pozna, že nekaj časa ni več edino orožje s katerim skušamo kar najbolj upočasni potek srčnega popuščanja in izboljšati kvaliteto življenja bolnikov. Zdravila je potrebno selekcionirati glede na zatečeno stanje pacienta, zlasti pa ni lahko zdraviti hudo eksplozivno ali pa refrakturno srčno popuščanje.

Srce ima dve osnovni funkciji in sicer sprejemanje krvi iz pljučne in sistemske cirkulacije (diastolična funkcija) ter potiskanje krvi skozi pljučni in sistemski obtok (sistolična funkcija). Srčno popuščanje lahko nastane zaradi motene ene kot druge funkcije ali kombinacije obeh. Pri terapiji je potrebno torej upoštevati za kakšno vrsto disfunkcije gre, napredovalost in

stopnjo popuščanja, razlikovat moramo kongestivno popuščanje od tistega z zmanjšanim minutnim volumnom, akutno od kroničnega ter desnostransko od levostranskega.

Pristop k zdravljenju diastolične disfunkcije

Moteno polnjenje prekatov lahko nastane zaradi ovire v prilivu npr. bolezen perikarda, obstrukcije pritočnih žil ali srčnih votlin, ali zaradi motene relaksacije in voljnosti miokarda, visokih srčnih frekvenc ali odsotnosti oz. nesinhronega delovanja atrijev.

Najučinkovitejša terapija stanj zmanjšane voljnosti in relaksacije prekatov bi bila odprava osnovne motnje. Vemo pa, da je fibrozo miokarda pri restriktivni kardiomiopatiji nemogoče pozdravit, hipertrofija miokarda pri hipertrofni kardiomiopatiji pa se le v zelo redkih primerih s terapijo zmanjša. Večinoma terapijo usmerjamo na vzporedne dejavnike, ki dodatno zmanjšujejo diastolično funkcijo, kot npr. z zdravili vplivamo na tahikardne ritme, ki skrajšujejo diastolo, zmanjšujemo retencijo vode in soli, konstrikcijo ožilja in popravljamo zmanjšano sistolično funkcijo srca. Cilj obravnave diastolične disfunkcije je torej optimizacija predobremenitve srca (diuretiki in vazodilatatorji), ohranjanje normalnega sinusnega ritma in frekvence (zaviralci beta in zaviralci kalcijevih kanalčkov) ter izboljšanje relaksacije in voljnosti srca (lusitropna zdravila).

Pristop k zdravljenju sistolične disfunkcije

Sistolično disfunkcijo povzročajo 1. primarno popuščanje kontraktilnosti miokarda npr. dilatacijska kardiomiopatija ali 2. volumska obremenitev npr. mitralna regurgitacija, atrijski defekt septuma, prekatni defekt septuma, odprt ductus arteriosus ali 3. tlačna obremenitev npr. aortna stenoza, arterijska hipertenzija. Pri volumski in tlačni obremenitvi lahko pride običajno v kasnejši dobi do popuščanja miokarda, ki pa ni nikoli razvito do te mere kot pri primarni disfunkciji.

Cilj dolgoročne obravnave popuščanja miokarda je zmanjševanje poobremenitve srca (vazopodilatatorji, diuretiki), zmanjševanje venskega priliva (venski vazodilatatorji, diuretiki), in /ali modifikacija nevrohormonalnih sprememb, izzvanih s popuščajóčo srčno funkcijo (ACE inhibitorji) in izboljšanje miokardne funkcije (inodilatatorji, pozitivno inotropna zdravila).

Stopnje srčnega popuščanja in opredelitev zdravljenja

Po klasifikaciji, ki jo je definirala mednarodni kardiološki zdravniški konzilij za male živali (angl. ISACHC) srčno popuščanje razdelimo na več stopenj:

1. asimptomatski pacient pri katerem ugotovimo bolezen srca, vendar žival nima kliničnih znakov bolezni ali znamenj srčnega popuščanja. To stopnjo lahko še razdelimo v 2 podrazreda in sicer: 1a/brez znakov kompenzacije (presežek volumna ali hipertrofije) ter 1b/ z znaki kompenzacije

Običajno bolniki v tej fazi ne potrebujejo zdravljenja

2. blago do srednje srčno popuščanje - pri tem so znaki popuščanja srca (tahipneja, kašelj, dispneja, utrujanje, ascites) že prisotni v mirovanju ali pri blagem naporu. V tem stadiju je že potrebno zdravljenje.
3. napredovalo srčno popuščanje – kjer so znaki srčnega popuščanja očitni (dihalni stres, obsežen ascites, močno zmanjšana toleranca za napor, zmanjšana perfuzija med počitkom, ali celo kardiogeni šok, moribundno stanje). Takšne primere razdelimo v tiste, kjer je še možna domača oskrba in tiste pri katerih je nujna hospitalizacija.

Urgentno zdravljenje srčnega popuščanja

Pod urgentnim zdravljenjem srčnega popuščanja mislim na tista stanja, ki zahtevajo takojšnje in intenzivno najustreznejše ukrepanje, z namenom rešitve življenja pacienta.

Zdravljenje psov in mačk v milejših do srednje hudih fazah srčnega popuščanja je običajno dokaj znano in uspešno. Veliko več izkušenj in znanja pa je potrebno pri reševanju pacientov v hudem srčnem popuščanju. Taki pacienti zahtevajo hitro prepoznavanje problema, izognitev stresnim diagnostičnim postopkom kadar je to mogoče ter takojšnje agresivno zdravljenje. V kolikor se zadeve ne lotimo zares temeljito z ustreznimi odmerki zdravil, bo naše prizadevanje neuspešno in tak pacient ponavadi ne preživi. Pogosto se tak konec opravičuje s hudim stanjem v katerem je bil pacient.

Ob sprejemu takega pacienta se moramo najprej vprašati naslednje:

1. ali znam takega pacienta dovolj hitro in zanesljivo pregledati in postaviti diagnozo srčnega popuščanja
2. ali poznam principe agresivnega in intenzivnega zdravljenja
2. ali moje razmere tako zdravljenje dopuščajo oz. ali ni bolje takega pacienta čimprej poslati v ustrezno kliniko, saj se ponavadi stanje in prognoza slabša z vsako naslednjo uro

Vedno pa ni mogoče poslati takšnega pacienta takoj drugam zato je prav, da prepoznamo takšno situacijo, jo znamo oceniti in nudimo ustrezno prvo pomoč.

Največkrat imamo opravka s pacientom v **kongestivnem srčnem popuščanju in v življenje ogrožajočem pljučnem edemu**. Taki pacienti so močno tahipneični ali tudi dispneični z visoko respiratorno frekvenco (med 80 do 100 vdihov v minuti). Mačke lahko dihajo z odprtim gobčkom. V zelo napredovali situaciji psi izkašljejejo krvavkasto penasto tekočino ali jim ta curlja iz nosnic. Ponavadi lastnik pove, da je do takega stanja prišlo nenadoma, v resnici pa večinoma tak hud edem nastane postopno, le, da žival redko očitno pokaže težave preden preide v dihalno stisko. V anamnezi lastniki povedo, da pes že dolgo časa kašlja (velja za majhne pasme) ali, da nekaj dni opažajo, kot bi se pes davil (velja za velike pasme), pri mačkah pa običajno lastniki pred tem ne opazijo težav v dihanju. Ob fizikalnem pregledu ugotovimo tahikardijo, šibak periferni pulz, lahko je prisoten pulzni deficit kadar so prisotne tudi aritmije. Ritem srca je lahko pravilen ali nepravilen, lahko slišimo, glasen, bolj diskreten šum na srcu ali pa šuma ne slišimo, včasih slišimo tudi ventrikularni ali atrijski galopni ritem. Pljučni toni so lahko normalni (tudi v primeru hudega edema) ali pa slišimo hropce, krepitacije in piske (zlasti kavdalno in ventralno). Včasih so srčni toni pridušeni, npr. v primeru izliva v osrčnik ali plevralni prostor. S perkusijo lahko ugotovimo prisotnost tekočine v prsni votlini. Redkeje ugotovimo še trebušno vodenico, ki pa največkrat sama kot taka ne ogroža dihanja živali, razen v primeru močnega povečanja trebuha in pritiska na diafragmo ter s tem zmanjšanja dihalnega volumna. Vidne sluznice so lahko blede, blede rožnate ali cianotične. Pacientu takoj in ves čas dihalne stiske nudimo kisik preko nosne sonde, maske, kisikove kletke ali kisikovega šotora. Laboratorijsko pri pacientih z edemom večkrat lahko ugotovimo levkocitozo z nevtrofilijo, kar mnoge zavede v zdravljenje pljučnice. V kolikor imamo na voljo rentgen in, če s slikanjem ne ogrozimo pacienta preveč, nam RTG slika pomaga utrditi sume kot tudi pri odločitvi odmerka diuretika. V primerih pa, ko smo prepričani za kaj gre in če bi z odlašanjem terapije ogrozili pacienta, začnemo takoj z aplikacijo najvišjih možnih odmerkov furosemida (do 8 mg/kg tel. teže pacienta/uro IV, dokler ne opazimo trenda zmanjševanja frekvence dihanja). Mačke so bistveno občutljivejše na furosemid zato so odmerki tudi nižji (od 1-2 ali največ do 4 mg/kg tel. teže v 1- urnih ali večurnih presledkih). Poudariti je potrebno, da morajo živali ob taki agresivni terapiji piti veliko vode. Pri psih običajno to ni problem, mačkam pa je potrebno tekočino aplicirati najbolje preko ust ali če drugače ne gre pod kožo. Venskim infuzijam se izogibamo, saj s tem

poslabšujemo kongestijo in edem. Zlasti so prepovedane hipertonične infuzije ali sladkorne raztopine. Po taki diuretični terapiji so pacienti pogosto hiponatremični, hipokalemični in hipokloremični, kot tudi azotemični. V kolikor začnejo hitro jesti, si s tem ne belimo glave, pri anorektičnih pa skušamo elektrolite korigirati s KCl tabletami, azotemijo pa zmanjšamo z zmanjšanjem furosemida, le redko pa s podkožnimi ali IV aplikacijami elektrolitov(vgl. Pri mačkah). Ves čas terapije je potrebno merjenje respiratorne frekvence vsako uro, poskrbeti moramo, da lahko žival urinira (kateter ali kratek sprehod), nujno pa je tudi monitoriranje ritma srca, saj so aritmije pri taki hipoksični živali pogoste in če ne ukrepamo takoj, lahko tudi usodne. Diuretik zmanjšujemo skladno z nižanjem respiratorne frekvence in v primerih ko smo ustrezno ukrepali žival stabiliziramo v 24 do 48 urah. Z dovajanjem kisika prenehamo, ko žival lahko primerno diha brez njega. Pomembno je tudi, da v prostoru kjer se nahaja naš pacient ni prevroče in da v prostor dovajamo svež zrak.

V primerih **hudega miokardnega popuščanja** (npr. huda dilatacijska kardiomiopatija) kontraktilnost srčne mišice izboljšamo z dopaminom v konstantni intravenski infuziji. Absolutno je potrebno monitoriranje srčnega utripa, saj je dopamin potencialno aritmogen in lahko dodatno ogrožamo pacienta. Svetujem, da neizkušene roke tega zdravila ne uporabljajo, zlasti če ni spremljave srčnega ritma.

V primerih **popuščanja srca zaradi oteženega priliva** (npr. izliv v osrčnik) je aplikacija diuretikov kontraindicirana, dovoljene pa so infuzije elektrolitov. Nujno je takemu pacientu punktirati perikard in izčrpati vsebino ali ga poslati tja kjer to lahko naredijo. Ultrazvok srca naredimo pred punkcijo zaradi ugotovitve morebitnega tumorja na ali v srcu.

V primerih **hudega plevralnega izliva** (ugotovljenega s perkusijo ali rentgensko) živali takoj punktiramo prsni koš, saj je diuretska terapija prepočasna in nezadostna.

Ko je naš pacient primerno stabiliziran naredimo vso potrebno diagnostiko, tj. posnetek elektrokardiograma, kontrolno rentgensko slikanje prsnega koša, ultrazvok prsne votline in srca, po potrebi ultrazvok trebuha in ponovimo vse potrebne hematološke in biokemijske preiskave. Odredimo nadaljnjo terapijo ali v primeru pomanjkanja izkušenj kontaktirajmo kolege ali pošljemo pacienta v ustrezno ustanovo. Naj povem, da je preživetje hudega srčnega popuščanja kot tudi preživetje pri boleznih srca na splošno v veliki meri odvisno od pravilno izbranih pripravkov, njihovih pravilnih odmerkov, rednega spremljanja pacientov in ustrezne korekcije terapije in ne navsezadnje spremljanje sodobne literature.

Na koncu naj poudarim, da so bolniki v srčnem popuščanju večinoma kronični bolniki, pri večini katerih ni mogoče etiološko zdravljenje. Pri nekaterih redkih, kot je npr. infekcijski endokarditis ali dukts arteriosus persistens pa je za preživetje bolnika nujno tudi etiološko zdravljenje saj brez tega praviloma ne prežive. Zato je v vsakem primeru nujno priti do etiološke diagnoze, ki je privedlo do popuščanja saj le na ta način lahko ukrepamo učinkovito in dolgoročno.

Literatura in dodatno branje

1. Autran de Morais H, Saretta Schwarz D. Pathophysiology of heart failure. In: Ettinger SJ & Feldman EC, eds.: Textbook of Veterinary Internal Medicine, vol.2, Saunders; 2005;914-40.
2. Hamlin RL. Pathophysiology of the Failing Heart. In: Fox, Sisson, Moise: Textbook of the Canine and Feline Cardiology. Saunders 1999; 205-15.

PATOFIZIOLOGIJA SRČNEGA POPUŠČANJA

Robert Frangež

UVOD

Srce je črpalka, ki črpa prispelo kri z nizko tlačnega področja iz sistemskih in pljučnih ven v visokotlačno področje v arterijo pulmonalis in aorto. Če je črpalna funkcija oslABLJENA lahko to privede do nezmožnosti praznjenja venskih rezervoarjev in do zmanjšane pretoka krvi v pljučno arterijo in aorto. V primeru zmanjšane funkcije srca se lahko pojavijo štiri primarne hemodinamske spremembe: sistemski in pulmonalni tlak poraste in iztiskanje krvi v aorto in pljučno arterijo je zmanjšano.

Srčno popuščanje ni bolezen, ampak je klinični sindrom, ki je končni rezultat kakršnegakoli obolenja srca, ki privede do kongestije in edemov, nezadostnega pretoka skozi periferna tkiva in/ali sistemske hipotenzije. Definicija srčnega popuščanja se je v zadnjih letih razširila tako, da vključuje, poleg tradicionalnega opisa motnje v fiziologiji črpalke, še motnje v celični biokemiji. Ena izmed takšnih definicij se glasi: srčno popuščanje je klinični sindrom pri katerem se zaradi bolezni srca zmanjša minutni volumen srca, poveča venski tlak ob sočasni prisotnosti molekularnih nepravilnosti, ki povzročijo progresivno poslabšanje delovanja srca v odpovedovanje in predčasno smrt kardiomiocitov.

Zaradi nepravilnosti v delovanju srca, se srčni pretok toliko zmanjša, da ne zadošča več potrebam pretoka skozi periferna tkiva in organe, oziroma je pretok zagotovljen na račun povišanega polnitvenega tlaka. Ker sta prekata postavljena zaporedno v cirkulaciji ne glede na to ali gre za popuščanje levega ali desnega dela srca ima levostransko popuščanje vpliv na desni prekat in nasprotno. Če kri zaostaja za enim prekatom, to poveča volumensko obremenitev drugega, oziroma prečrpa manj krvi iz enega prekata in manj se je vrne v drug prekat. Tako zmanjšano praznjenje prekata v sistoli, zmanjša njegovo polnjenje v diastoli, kar vodi k zmanjšanemu minutnemu volumnu srca.

Pri razlagi motenj srčnega popuščanja prispevek obravnava predvsem levi prekat v popuščanju, ker je le ta najpogostejše prizadet in ker je patofiziologija desnega prekata po večini mehanizmov podobna popuščanju levega prekata.

VRSTE SRČNEGA POPUŠČANJA

Opišemo ga lahko kot sistolično ali diastolično popuščanje glede na fazo delovanja srca, popuščanje z velikim ali majhnim minutnim volumnom, glede na potek akutno in kronično in glede na mehanizem nastanka na popuščanje proti toku krvi (zastoj pred dekompenziranim srcem) in popuščanje 's tokom krvi' (premajhen pretok krvi od dekompenziranega dela srca).

Popuščanje proti toku krvi in popuščanje 's tokom krvi'

Popuščanje proti toku krvi (zastoj pred dekompenziranim srcem) in popuščanje 's tokom krvi' je preprost pogled na popuščanje srca osredotočen na smer v katero črpanje srca lahko odpove. Če se prečrpa manj krvi pod pritiskom v sistemsko oziroma pulmonalno cirkulacijo govorimo o popuščanju s tokom krvi (ang. forward failure) in če srce črpa manj krvi iz venskih rezervarjev govorimo o popuščanju proti toku krvi (angl. backward failure). Vzrok za nastanek popuščanja srca proti toku krvi levega prekata je npr. zoženje levega atrioventrikularnega ustja (oviran dotok krvi v levi prekat) in hipertrofična kardiomiopatija, pri kateri je svetlina levega prekata zaradi koncentrične hipertrofije zmanjšana. Vzrok za nastanek popuščanja srca s *tokom krvi* je lahko npr. aortna stenoza, ki zaradi mehanske obstrukcije ovira ejakcijo krvi ali pa dilatativna kardiomiopatija, pri kateri je zaradi poškodbe oziroma slabosti miokarda oslabiljeno njegovo krčenje. Popuščanje proti toku krvi in popuščanje 's tokom krvi' sta sočasno prisotna, saj se srce, ki se v času sistole ne prazni normalno, tudi v času diastole ne polni normalno.

Popuščanje z velikim ali majhnim minutnim volumnom (sistolična in diastolična disfunkcija)

Osnovna motnja pri sistoličnem odpovedovanju srca je, da se prekati ne krčijo dovolj, da bi zagotavljali pretok dovolj velike količine krvi. Pri diastoličnem odpovedovanju srca pa je motena relaksacija prekata in njegovo polnjenje s krvjo.

Sistolična in diastolična disfunkcija se uporabljata predvsem za opredelitev 'arhitekture' srca v popuščanju (velikost lumna prekata, debelina stene prekata). Sistolična disfunkcija ima za posledico zmanjšanje utripnega volumna in razmerja med utripnim volumnom in končnim diastoličnim volumnom srca. Kronična sistolična disfunkcija levega prekata, ki pomeni z morfološkega gledišča dilatirano srce s tanko steno, povzroči najpogostejše bolezen, ki oslabi ali poškoduje miokard. Kronična diastolična disfunkcija pa se nanaša na nepodajni, debelosteni prekat z normalno ali zmanjšano svetlino (koncentrična hipertrofija), ki se lahko razvije pri npr. stenozni aortnega ustja, hipertrofni kardiomiopatiji ali sistemski hipertenziji. Pri diastolični disfunkciji srca je utripni volumen lahko normalen ali celo povečan. Ker je diastolični tlak povečan pri sistolični in diastolični disfunkciji srca in zaradi medsebojnega vpliva obeh črpalk nameščenih zaporedno, opredelitev ali gre za sistolično ali diastolično disfunkcijo torej na osnovi hemodinamskih meritev (meritve tlakov, pretoka, itd.) ni možna. Mogoče pa je z oceno arhitekture srca z ehokardiografijo dokaj zanesljivo potrditi ali ger za sistolično ali diastolično disfunkcijo.

Desnostransko in levostransko popuščanje srca

Najpogostejše je levostransko popuščanje srca. Desnostransko popuščanje srca se lahko razvije zaradi levostranskega popuščanja srca različne etiologije ali pa zaradi kongenitalnih srčnih napak in tlačne obremenitve desnega prekata zaradi primarne pljučne hipertenzije, pljučne embolije ali kroničnih obolenj pljuč (*Cor pulmonale*).

PATOFIZIOLOGIJA SRČNEGA POPUŠČANJA; VZROKI IN MEHANIZMI NASTANKA

Vzroki za nastanek srčnega popuščanja

Popuščanje srca je posledica mnogih različnih bolezni srca in perikarda. Kot je bilo že opisano, se lahko nanaša na sistolično disfunkcijo (zmanjšana krčljivost miokarda), regurgitacijo krvi nazaj v prekat, preddvor (volumska preobremenitev) ali na zmanjšano podajnost miokarda oziroma povečano miokardno rigidnost (diastolična disfunkcija).

OSNOVNI PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI POPUŠČANJA SRCA GLEDE NA DEJAVNIKE DELOVANJA SRCA

Za popuščanje srca so pomembni štirje dejavniki:

- 1) preobremenitev prekata med sistolo
- 2) motnje v krčljivosti srca
- 3) moteno polnjenje srca
- 4) motnje srčnega ritma

1) Srčno popuščanje zaradi volumenske preobremenitve prekatov

Preobremenitev prekata je lahko volumenska ali preobremenitev med iztisom krvi (tlačna preobremenitev). Volumenska preobremenitev nastane v primeru vračanja krvi nazaj v prekat pri insuficienci aortne ali bikuspidalne zaklopke, tlačna preobremenitev pa med iztisom krvi pri prisotni pri arterijski hipertenziji ali aortni stenozi. To je tlačna preobremenitev in koncentrična hipertrofija nastane zaradi povišanega tlaka med iztisom. Zaradi vračanja deleža krvi nazaj v prekat (volumenska preobremenitev prekata) se povečuje končni diastolični volumen prekata in tlak v prekatu, kar privede do dilatacije in ekscentrične hipertrofije srca. Rezultat je podoben kot pri primarni dilatacijski kardiomiopatiji pri psu in mački. Pri tej motnji se poveča lumen in masa prizadetega prekata predvsem na račun vzdolžne rasti kardiomiocitov in dodajanja sarkomer zaporedno. Polmer prekata je odvisen od prostornine prekata ob koncu diastole. Ker se povečuje končni diastolični volumen prekata se povečuje tudi polmer prekata in glede na Laplace-ov zakon

Laplace-ov zakon:

$$T \text{ (napetost v prekatu med iztisom)} = \frac{P(\text{pritisk v prekatu}) \times r(\text{polmer prekata})}{2 \times d(\text{debelina prekata})}$$

je tenzija (sila), ki jo mora razviti prekat večja, da se ohrani efektivni utripni volumen srca. V primeru, da miokard ne more razviti zadostne tenzije, se utripni volumen in s tem minutni volumen srca zmanjša, kar ima za posledico padec krvnega tlaka. Kompenzatorni mehanizem, ki nastopi je simpatična stimulacija cirkulatornega sistema, kar privede do periferne vazokonstrikcije in povečane frekvence srca. Povečana volumenska obremenitev prekata

(ang. preload) zaradi kompenzatornega odgovora organizma in posledičnega zadrževanja natrija in vode v organizmu je na začetku bolj pomembna v razvoju povečanega venskega pritiska, ki je nevarno opozorilo popuščanja srca proti toku krvi kot pa zmanjšana relaksacija prekata v diastoli (lusitropne motnje). Na začetku je ta kompenzatorni mehanizem koristen, saj lahko precej poveča minutni volumen, ko srce deluje na vzpenjajočem delu Frank-Starlingove krivulje, kasneje pa srce deluje na izravnanim ali spuščajočem se desnem delu krivulje kar ne povečuje utripnega volumna ampak kongestijo.

V primeru kronične preobremenitve prekata se razvije hipertrofija dilatiranega prekata pri čemer se poveča debelina stene prekata (d). Če se vzrok za nastalo motnjo ne odstrani dovolj zgodaj, se stanje zaradi 'remodeliranja' miokarda progresivno slabša. Gre za počasne strukturne spremembe miokarda, ki lahko vključujejo proliferacijo vezivnih celic in odmiranje kardiomiocitov. V času procesa lahko pride do dilatacije prekata, spremembe oblike (eliptična v bolj kroglasto) in do morfološke in fiziološke spremembe na nivoju kardiomiocitov. Rezultat je zmanjšana kontraktilnost miokarda prizadetega prekata. Patološko je prisotna fibroza in disorganizacija kardiomiocitov. Apoptoza (programirana celična smrt) privede do dodatne izgube kardiomiocitov in do motenj v arhitekturi in dinamiki prizadetega prekata. Hipertrofija miokarda je vpletena v povečano rigidnost miokarda. Končni diastoličen volumen se zmanjšuje in s tem se zmanjšuje utripni volumen. To je začaran krog, v katerem se dodatno dilatira prekat (povečevanje r). Ta dekompenzacija privede do življenjsko nevarnega padca utripnega volumna, kljub zelo povečanemu končnemu diastoličnemu volumnu. Vzroki za nastanek remodeliranja miokarda so povečana tenzija stene prekata in povečano izločanje nekaterih sistemskih (kateholamini, ADH, angiotenzin) ali lokalnih hormonov (endotelin, fibroblastni rastni dejavnik, itd.). Kardiomiociti hipertrofirajo, vendar se razvije neodzivnost na kateholemine, ker se zmanjša število β_1 -receptorjev in zmanjša se aktivnost Ca^{2+} -ATP-aze. Zaradi tega se akcijski potencial podaljša, kar lahko ima za posledico nastanek tahiaritmij. Kontraktilnost miokarda se zmanjša zaradi zmanjšane intreakcije med dihidropirimidinskimi in rianodinskimi kanalčki, pomembnimi za sproščanje Ca^{2+} iz sarkoplazmatskega retikuluma. Zaradi zmanjšane relaksacije miokarda (zaradi zmanjšane aktivnosti Ca^{2+} -ATP-aze pa se poveča koncentracija Ca^{2+} v citosolu kardiomiocitov).

2) Srčno popuščanje zaradi bolezni srčne mišice (motnje krčljivosti)

Medtem, ko je pri človeku najpogostejši razlog za motnje krčljivosti bolezni venčnih žil in miokardni infarkt ter sistemska hipertenzija, so pri mesojedih vzroki za nastanek kardiomiopatij predvsem kronični vnetni procesi (infekcije, sistemska obolenja, neznani vzroki) in nevnetni procesi (presnovne in hormonalne bolezni, prirojene bolezni, itd.). V zadnjem času pa je vse več informacij o genetskem ozadju v patogenezi razvoja kardiomiopatij (mutacije krčljivih proteinov). V kliniki jih delimo v gl. na primarne kardiomiopatije (neznani vzrok) ter sekundarne (znan vzrok, vnetni nevnetni). Posledica je razvoj popuščanje srca s tokom krvi zaradi zmanjšane krčljivosti. Končni sistolični volumen in v manjši meri končni diastolični volumen porasteta, medtem ko utripni volumen pade. Kardiomiopatije lahko privedejo do popuščanja srca, volumenske preobremenitve srca (dilatacijska oblika) in do popuščanja proti toku krvi v primeru hipertrofične in restriktivne oblike miopatije. Primarna hipertrofična kardiomiopatija pri mačkah, katere vzroki so še precej nepojasneni (pri ljudeh so bile pri podobnem obolenju ugotovljene mutacije genov

nekaterih krčljivih proteinov) privede do diastolične disfunkcije prekata (popuščanje proti toku krvi).

3) Srčno popuščanje zaradi preobremenitve srčne mišice med iztisom krvi

Pri preobremenitvi srca med iztisom krvi pa se razvije koncentrična hipertrofija. Mišična masa prekata se ob sočasno majhnem lumnu prekata poveča. Pri tej motnji je ovirana polnitev prekata med diastolo. Če je preobremenitev prisotna dalj časa, lahko privede celo do nekroze hipertrofiranih kardiomiocitov.

Napetost v prekatu med iztisom (T) se v primeru zoženja aortnega ustja ali ustja pulmonalne arterije ter sistemske ali pulmonalne hipertenzije v skladu s Laplace-ovim zakonom povečuje. V primeru kronične motnje se razvije koncentrična hipertrofija ustreznega prekata. Razvije se srčno popuščanje v smeri s tokom krvi. Ker se v tem primeru volumen prekata ne poveča, oziroma se lahko celo zmanjša, se srčni pretok zmanjša.

4) Motnje srčnega ritma

Stopnja hemodinamskih motenj je odvisna od vrste aritmije in mesta motnje. Tako lahko sprememba frekvence srca (tahikardija) zmanjša polnjenje srca v diastoli, pri čemer se lahko srčni pretok zmanjša in sproži kompenzatorne mehanizme.

KORISTNI IN ŠKODLJIVI KOMPENZATORNI MEHANIZMI PRI RAZVOJU SRČNEGA POPUŠČANJA

Vloga nevro-enokrinega odgovora organizma

V veterinarski medicini je potek popuščanja srca večinoma kroničen. Večina mehanizmov je primarno usmerjena k uravnavanju minutnega volumna in krvnega tlaka. Primarna determinanta je krvni tlak, ki ima prednost pred pretokom krvi, čeprav to lahko prispeva k zmanjšanemu minutnemu volumnu. Naslednji prioriteti pa sta najprej pretok krvi in šele nato kapilarni tlak. Krvni tlak se pri akutni odpovedi srca na začetku vzdržuje z periferno vazokonstrikcijo, ki poveča upor proti iztisu (afterload) pod vplivom simpatične stimulacije. Pojavi se tahikardija in poveča se kontraktilnost miokarda (pozitivni inotropni učinek preko β_1 receptorjev). α -adrenergična stimulacija ima za posledico vazokonstrikcijo arteriol v koži, mišicah in ledvicah in centralizacijo pretoka krvi. Po dolgotrajni stimulaciji srca s kateholamini (24-72 ur) se njihov učinek na srce zaradi zmanjšane števila adrenergičnih receptorjev (fenomena angl. 'downregulation') zmanjša. Organizem je zgrajen tako, da je zmanjšanje žilnega upora, ki bi prispevalo k povečanemu srčnemu pretoku zadnja stvar, ki bi se lahko zgodila. Za povečanje minutnega volumna srca se aktivirajo drugi mehanizmi. Edina možnost je v tem primeru povečanje končnega diastoličnega volumna srca in s tem glede na Starlingov zakon povečan polnilni tlak, ki je pomemben v razvoju kronične dilatacije srca. Zmanjšana perfuzija ledvic vodi v aktivacijo renin-angiotenzin-aldosteron sistema, da se poveča filtracija in izločanje hormona arginin vazopresina (ADH). Angiotenzin II in ADH ožita žile, aldosteron in ADH pa povečata reabsorpcijo natrija in vode v ledvicah, ADH pa tudi povzroči občutek žeje pri pacientu s srčnim popuščanjem. Nastanek angiotenzina II je

kontroliran z izločanjem hormona renina, sinteza in izločanje tega pa od količine Na^+ v distalnih ledvičnih kanalčkih in simpatične oživčenosti in stimulacije jukstaglomerularnega aparata. Po nekaj urah se pojača še mehanizem, ki privede do zadrževanja natrija in vode v organizmu, kar poveča venski povratek oziroma volumsko predobremenitev srca (povečan preload). Ta mehanizem se razvija postopno in v odvisnosti od hitrosti nastanka motnje. Ta mehanizem je lahko na začetku kompenzatoren, če pa traja dalj časa pa je lahko tudi destruktiven (povečan lumen prekata zaradi retencije tekočine in zaradi tega povečana poraba energije v miokardu v popuščanju). Zaradi povečanja obremenitve kardiomiocitov s kalcijem je večja možnost razvoja aritmij. Zaradi tega je kompenzatoren nevro-humoralen odgovor na začetku koristen in prispeva k večjemu polnilnemu tlaku in utripnemu volumnu. Kasneje pa je zaradi že opisanih vzrokov destruktiven. Potrebno je poudariti, da vsi ti kompenzatorni mehanizmi omogočajo, da je organizem dolgo časa, čeprav v srčnem popuščanju, brez kliničnih znakov.

Biokemične in biofizikalne motnje srca v popuščanju

Črpanje srca je lahko prizadeto pri molekularnih motnjah krčljivega aparata (inotropne motnje), polnjenje srca pa v primeru motenj v sistemu komponent, ki so odgovorne za relaksacijo srca (lusitropne motnje). Najpomembnejši vzrok za inotropno in lusitropno disfunkcijo so spremembe v arhitekturi prekata, ki jih je povzročila kronična volumenska preobremenitev prekata. Dva različna mehanizma lahko vplivata na živčno mišično vzdražnost, zmanjšata krčljivost miokarda in upočasnita relaksacijo srca v popuščanju. Prvi je pomanjkanje energije, ki lahko prizadene vse tri omenjene procese, drugi pa spremembe v genskem izražanju, ki lahko privedejo do spremembe v sestavi proteinov, celičnih membran in ostalih struktur, pomembnih za mišično kontrakcijo. Količina visoko energetskih fosfatov je pri preobremenjenem srcu v popuščanju zaradi zmanjšane glikolitične in oksidativnega metabolizma zmanjšana. Delno gre ta motnja na račun povečanih hipertrofiranih kardiomiocitov s povečanim premerom in posledično večje razdalje za difuzijo kisika, ter zmanjšane števila kapilar in njihove medsebojne oddaljenosti. Dodatno lahko prispeva k zmanjšanju vsebnosti visoko energetskih fosfatov v kardiomiocitih povečana tenzija v steni prekata in nezadostna perfuzija. Oksidativni metabolizem pa lahko zmanjšajo še drugi mehanizmi kot so zmanjšana ekspresija genov, ki kodirajo encime za oksidacijo maščobnih kislin in motnje v mitohondrijski DNK (nastanek prostih radikalov in poškodba s protitelesi). Zmanjšana ekspresija encima kreatin fosfokinaze lahko prispeva k zmanjšanju in poslabšanju oskrbe z ATP srca v popuščanju.

Motnje v proliferaciji in spremembe v ekspresiji genov

Progresivna dilatacija prekata (imenovana remodeliranje) je kot primarni razlog za klinično poslabšanje pri pacientu s srčnim popuščanjem. V razvoj hipertrofij so vpleteni mnogi mehanizmi, ki zaradi povečane obremenitve miokarda privedejo do celične rasti, in vključujejo aktivacijo celičnih pričvrstitvenih molekul, ki omogočijo 'deformacijo' citoskeleta in zaznavo spremembe sile med zunajceličnim matriksom in miociti. Pomembno vlogo imajo tudi hormoni nevro-endokrinega odgovora medtem, ko se zdi, da imajo kanalčki občutljivi na

razteg, manjšo vlogo pri razvoju patološke hipertrofije. Povečanje kardiomiocitov je lahko škodljiv proces, ki moti končno diferenciacijo kardiomiocitov, ki jih pred nevarnostmi povezanimi z rastjo, še posebej programirano celično smrtjo ali apoptozo varuje. Hipertrofija kardiomiocitov lahko privede tudi do že prej omenjenih motenj oskrbe s kisikom. Pomemben dejavnik pri nekaterih vrstah hipertrofije je progresivno podaljševanje kardiomiocitov, kar je glavni razlog za remodeliranje pri ekscentrični hipertrofiji. Vzroki za remodeliranje miokarda so povečana tenzija prekata (povečana koncentracija Ca^{2+} v citosolu), povečana koncentracija kateholaminov, ADH, angiotenzina II v sistemski cirkulaciji in lokalni rastni dejavniki, kot so npr. endotelin, TGF, PDGF, FGF, in zmanjšanje rastnih inhibitorjev (NO, PGI_2). Najpomembnejša posledica remodeliranja pa je verjetno tako programirana celična smrt (apoptoza), kakor tudi nekroza. Vzrok za oba dogodka je najverjetneje poškodba celičnih membran kardiomiocitov in preobremenitev s kalcijem. Zaradi smrti kardiomiocitov se vzpostavi pozitivna povratna zveza ali začaran krog, kjer se zaradi smrti kardiomiocitov poveča obremenitev, ta pa je spet razlog za povečano celično smrt, itd.

Celične spremembe v srcu pri popuščanju:

Dolžina miocitov se v levem prekatu po ekscentrični hipertrofiji poveča. V primeru kronične dilatacije (remodeliranja) prizadetega prekata naj bi bile spremembe posledica kombinacije podaljševanja kardiomiocitov in smrti kardiomiocitov. Pri koncentrični hipertrofiji se prečni presek kardiomiocitov zaradi povečane sistolične tenzije v prekatu poveča z dodajanjem sarkomer vspešno. Pri dilatativni (ekscentrični) hipertrofiji pa diastolični razteg kardiomiocitov zaradi volumenske preobremenitve povzroči dodajanje novih sarkomer zaporedno, kar rezultira v povečevanju mišične mase na račun vzdolžne rasti kardiomiocitov. Na modelu *in vitro* kardiomiocitov v kulturi je bilo ugotovljeno, da lahko citokin kardiotropin-1 povzroči celično podaljšanje, adrenergična stimulacija pa celično zadebelitev, čeprav ni jasno ali je to spoznanje mogoče ekstrapolirati na srce tudi *in vivo*.

Molekularne spremembe v srcu pri popuščanju

Zmanjšana aktivnost ATP-aze v mišičnih vlaknih, ponovna ekspresijo fetalnih počasnih miozinskih težkih verig in zmanjšan transport kalcija v sarkoplazmatski retikulum so najpogostejše spremembe, ki spremljajo patološko hipertrofijo.

Krčljivi proteini

Premik v izoformah krčljivih proteinov je bil poleg že opisanih težkih oblik miozina ugotovljen tudi pri lahkih verigah miozina in troponina I. Nekatere spremembe so bile tudi opisane za podporne strukture sarkomere vključno s tininom, α -aktinin, protein C, mikrootubuli in fibronektina.

Sarkoplazmatski retikulum

Splošno naj bi bila zmanjšana kontraktilnost miokarda in ovirana relaksacija miokarda delno posledica zmanjšane količine treh sarkoplazmatskih proteinov, ki so vključeni v znotrajcelično homeostazo kalcija. To so kalcijevi kanalčki, Ca^{2+} -ATP-aza in fosfolamban, ki je integralnega proteina v membranah sarkoplazmatskega retikuluma, ki je vključen v reverzibilno inhibicijo Ca^{2+} črpalke.

Proliferacija vezivnega tkiva in fibroza

Pri napredovali odpovedi srca poraste količina vezivnega tkiva v steni prekata, čeprav ni jasno ali je proces primaren, povzročen s produkcijo matriks proteinov stimuliranih fibroblastov, ali pa je sekundarna posledica nekroze kardiomiocitov. Proliferacija vezivnega tkiva pri kronični preobremenitvi prekata je v določeni meri koristna (sekundarno po nekrozi kardiomiocitov lahko poveča togost stene prekata, ki zmanjša hitrost remodeliranja prekata), na drugi strani

pa tudi škodljiva. Vzrok za to je zmanjšano polnjenje prekata, poškodba miocitov, maščobna degeneracija in zmanjšana hitrost prevajanja impulzov, kar lahko privede do aritmij.

Receptorji

Po prib 24-72 urah pride do desenzitacije β_2 receptorjev v srcu in nezmožnosti odgovora na kompenzatorno simpatično stimulacijo, kar je lahko koristno ali pa tudi škodljivo. Zaradi zmanjšane porabe energije v miokardu je ta mehanizem koristen, škodljiv pa zaradi zmanjšane krčljivosti prekata.

ARITMIJE IN NENADNA SMRT

So pogoste pri pacientih s srčnim popuščanjem zaradi povečanega prekata (daljša pot prevajanja) in fibroze (upočasnjeno prevajanje impulza). Dodatno lahko k tem mehanizmom prispevajo še zmanjšan membranski potencial (zavora Na^+/K^+ -ATP-aze), ki lahko privede do aritmij z mehanizmi nastanka kot so kroženje vzbujenja (angl. reentry), ektopični ritmovnik, proženi potenciali, itd. Acidoza in povečana količina znotrajceličnega Ca^{2+} , pa upočasni prevajanje skozi nizkouporovne stičnice koneksonov med kardiomiociti.

SISTEMSKE POSLEDICE POPUŠČANJA SRCA IN ZNAKI

Klinični znaki popuščanja srca so posledica predvsem zadrževanja vode in soli v organizmu. Pri levostranskem popuščanju se pljučni kapilarni tlak poveča, kar lahko povzroči tahipnojo in dispnojo preko J-receptorjev pljuč in privede do pljučnega edema. Pljučni edem pa je vzrok za sistemsko hipoksijo in hiperkapnijo.

LITERATURA

Hamlin RL, Stokhof AA. Pathophysiology of cardiovascular disease. In: Dunlop RH, Malbert CH, eds. Veterinary pathophysiology. Ames: Blackwell publishing, 2004: 177-211.

Hamlin RL. Pathophysiology of the Failing Heart. In: Fox, Sisson, Moise: Textbook of the Canine and Feline Cardiology. Saunders 1999; 205-15.

Horvat M. Posebna klinična stanja; srčno popuščanje. V: Kocijančič A, Mrevlje F, eds. Interna medicina. Druga izd. Ljubljana: DZS, 1998: 70-80.

Katz KM. Physiology of the Heart. Lippincott & Williams, 2001: 658-694.

Kittleson MD, Kienle RD. Small animal cardiovascular medicine. St. Louis: Mosby, 1998: 449-94.

Sibernagel S, Lang F. Color Atlas of Pathophysiology. Stuttgart-New York: Thieme, 2000: 184-93.

Pljučni edem (kardiološki in nekardiološki)

doc. dr. Aleksandra Domanjko Petrič

Pljučni edem je nefiziološka akumulacija ekstravaskularne tekočine v pljučih. Nastane ko prehod tekočine iz krvi v intersticijski prostor ali tudi v alveole preseže zmogljivost limfne drenaže vračanja tekočine v kri.¹ Za razumevanje nastanka pljučnega edema je potrebno poznati strukturo kapilarno-alveolarne membrane.

Kapilarno-alveolarna membrana

Pljučni alveoli so bogato obdani s kapilarnim sistemom. Kapilarne endotelne celice so bogato prepletene, ob tem pa so mesta kjer se celice križajo dokaj ohlapna. Na ta način je možna komunikacija med kapilarami in intersticijskim prostorom. Pljučne kapilare so tudi nekoliko bolj permeabilne za proteine kakor sistemske. Vsaka kapilara je obdana z medceličnico, ki jo sestavlja plast vezivnega tkiva, ki je najtanjša v stiku z alveolarno membrano (tam poteka tudi izmenjava plinov) in najdebelejša v področju stika med dvema alveoloma (v tem področju se najprej zbira tekočina).

Alveolarne epitelne celice so v nasprotju s kapilarnimi, povezane med seboj s tesnimi medceličnimi povezavami, površino pa pokriva hidrofobni lipoprotein, ki skupaj s tesnimi stiki ščiti alveole pred poplavo.²

Izmenjava tekočine med kapilarami in intersticijem

Kapilarno –intersticijski pretok določajo: razlika med kapilarnim in intersticijskim hidrostatskim tlakom ter razlika med kapilarnim in intersticijskim koloidni osmotskim tlačnim gradientom. Premik tekočine v intersticij je rezultat visokega kapilarnega hidrostatskega tlaka, nizkega kapilarnega koloidnega osmotskega tlaka ali povečane permeabilnosti. Limfna drenaža ima velike kapacitete v odplavljanju tekočine v primeru povečanega nabiranja v intersticiju. Prosta medcelična tekočina se lahko odplavlja celo v mediastinum in plevralni prostor od koder jo posrkajo tamkajšnje limfne žile. Z limfo se odplavljajo tudi proteini iz medceličnine.

Vzroki za pljučni edem

Tradicionalno se je mislilo, da pljučni edem nastane zaradi povišanega pulmonalnega kapilarnega hidrostatskega tlaka ali povečane permeabilnosti alveolo-kapilarne membrane. Danes vemo, da je takšna opredelitev malce netočna in zapeljujoča. Zaradi povečanega hidrostatskega kapilarnega tlaka v pljučih nastane poškodba alveolo-kapilarne membrane in ta poveča membransko permeabilnost za proteine. Prav tako inzuliti za katere se je prej mislilo, da povzročajo edem samo zaradi povečane permeabilnosti ravno tako delujejo tudi na osnovi povišanega hidrostatskega tlaka.

Kardiogeni pljučni edem

Povišan pljučni kapilarni tlak zaradi povišanega tlaka v levem atriju pogosto začne pljučni edem. Pogosti vzroki so kardiomiopatije ter volumske nadobremenitve zaradi mitralne ali aortne insuficience ali odprtega Botallijevega voda. Tudi aritmije in drugi vzroki za levostransko disfunkcijo lahko povzročijo kardiogeni pljučni edem. Prehitra in prevelika intravenska aplikacija infuzijskih tekočin (nad 100 ml/kg/hr pri normalnih pseh) lahko povzroči edem zaradi povišanega hidrostatskega tlaka in razredčenja proteinov. Količina edema, ki nastane je odvisna od hitrosti rasti hidrostatskega tlaka ter povečanja permeabilnosti. Ob akutnih povišanjih zadošča že 25 mmHg za nastanek edema. V kroničnih primerih tlak naraste do 40 ali 45 mmHg ne da bi se razvil hud edem, ker se vzporedno povečuje tudi limfna kapaciteta.² Takšna kronična povišanja tlaka privedejo do pljučne hipertenzije in sekundarnega desnostranskega popuščanja.

Povišan tlak raztegne rahle povezave med endotelnimi celicami, kar omogoči pretok proteinov in tekočin. Ti raztegnjeni stiki pa se lahko spet popravijo v času manjšega tlaka. Bazalna membrana je v času povečanega tlaka bolj izpostavljena, zato privlači in aktivira nevtrofilce in trombocite, ter poveča vaskularno permeabilnost.^{1,2}

Primarna alveolo-kapilarna poškodba

Edem, ki izvira iz primarne poškodbe alveolo-kapilarne membrane imenujemo tudi visoko-permeabilnostni edem ali akutni respiratorni sindrom (ARDS) pri ljudeh. Takšna pljučna alveolarna poškodba lahko nastane zaradi različnih inzultov kot inhalacije toksičnih plinov, dima, želodčnih izločkov, akutne pljučne infekcije, endotoksičnega, hipovolemičnega ali kardiogenega šoka, gram negativne septikemije, pankreatitisa, travme, pljučne mikroembolije, anafilakse, bolezni imunskih kompleksov, različnih toksinov, uremije ali izpostave visokim koncentracijam kisika. Patogeneza tega edema zajema direktno pljučno poškodbo in indirektne poškodbe posredovane z vazoaktivnimi substancami, koagulacijske kaskade, levkotrieni, lizosomi, prostimi radikali, citokini, in še nekaterimi mediatorji. Kapilarni tlak se poviša med vnetjem; nekateri vnetni mediatorji vplivajo samo na povišanje tlaka, drugi spet povišajo tlak in spremenijo permeabilnost. Postavlja se vprašanje dileme apliciranja večjih količin infuzijskih tekočin v takšnih stanjih. Eksudacija proteinov pri visoko permeabilnem edemu inhibira resorbcijo tekočine iz intersticija. Takšen visoko proteinski edem v alveolih še dodatno zmanjšuje njihove zmožnosti. Ugotovljeno je, da je vsebnost proteinov pri takšnem edemu še precej višja (70-100 % plazemskih proteinov) kot pri kardiogenem edemu (40-50 % plazemskih proteinov).²

Drugi vzroki za pljučni edem

Pljučni edem je lahko nevrogen (npr. zaradi travme, napadov, intoksikacije, lezij centralnega živčnega sistema ali elektrošoka). Edem povzroči kombinacija permeabilnih in hemodinamičnih sprememb. Pregled nekaterih vzrokov nekardiogenega pljučnega edema pri psih in mačkah vsebuje pljučno obstruktivsko bolezen, možgansko travmo, električni šok in napade. Obstrukcija limfne drenaže (npr. zaradi rakastih tvorbo) je nepogost vzrok pljučnega edema. Poznan je tudi re-ekspanzijski pljučni edem prej kolabiranega pljučnega krila. Znan je edem zaradi obstrukcije zgornjih dihal, povezan s povečanim intraplevralnim in mikrovaskularnim tlakom ter spremembo permeabilnosti. Prav tako lahko edem povzroči akutna pljučna hipertenzija, kot tudi huda hipoproteinemija.

Patofiziološke spremembe, ki jih povzroči pljučni edem

Faze nastajanja edema izgledajo podobno ne glede na vzrok. Najprej se kompenzatorno poveča limfna drenaža, ki skuša vzdržati normalen intersticijski volumen. Ko kapilarni filtrat preseže kapaciteto odvajanja tekočine, se odvečna tekočina in koloid akumulirata v bližini bronhiolov, arteriol in venul. V teh začetnih fazah še ni motena izmenjava plinov. Ko kapilarni filtrat nadalje narašča, povečuje se tlak v intersticiju in poplavlja začno tudi alveole. Zmanjšuje se izmenjava plinov proporcionalno z večanjem števila poplavljenih alveol. V pozni fazi edema se iz alveol izceja penasta vsebina v sapnice. Pride do obstrukcije zračnih prehodov, zato so vsi alveoli za tistimi, ki so že poplavljeni tudi neprezračeni. Poškodba kapilar povzroči ekstravazacijo eritrocitov, kar obarva peno rdečkasto. Razporeditev edema po pljučih ni homogena. Na razporeditev vpliva višji tlak v kapilarah ventralno zaradi gravitacije, vsebnost proteinov v ekstravazatu ter razporeditev mediatorjev žilnega tonusa.

V primeru kardiogenega edema imamo večjo vensko kongestijo in perfuzijo dorzalno, arteriolna vazokonstrikcija in hipoksija ventralno pa pomaga pri redistribuciji pretoka.

Voljnost pljučnega tkiva je zmanjšana, in pljuča postajajo vse bolj toga, s tem pa se poveča možnost kolapsa režnja. Tekočina vse bolj stiska žile in bronhe. Kronični intersticijski edem in visok kapilarni tlak povzročata fibrozo pljuč. Živali v pljučnem edemu dihaajo plitko in hitro kar zmanjša ventilacijsko delo togih pljuč.

Klinični izraz

Anamneza in ugotovitve ob fizikalnem pregledu so odvisne od napredovalosti edema. Edem povzroča tahipnejo in suh kašelj. Ortopneja nastopi s stopnjevanjem edema, zelo prizadete živali ne morejo ležati, stoje dihaajo za razprtimi komolci in iztegnjenim vratom, mačke pa čepijo. Hiperpneja in dispneja se poslabšujeta s hipoksemijo. Ob hudem edemu se pojavi Cheyne-Stokesovo dihanje, izkašljanje rdečkaste pene in cianoza, mačke pa dihaajo z odprtim gobčkom.

Ugotovitve ob avskultaciji so različne. Pri intersticijskem edemu lahko ne slišimo nepravilnosti, pri perakutnem edemu pa samo glasne bronhialne tone. S kompresijo malih sapnic lahko slišimo fine hropce ob vdihu. V začetku slišimo hropce le ventralno ob koncu globokega vdiha, ob hujšem edemu lahko slišimo piske in hropce med vdihom in začetnim izdihom.

Nenormalni pljučni toni pa niso specifični za pljučni edem, včasih tudi pri hudem edemu ne slišimo nič očitnega. Druge bolezni kot so fibroza in bolezni sapnic so povezani z glasnimi hropci in piski, zato je ugotovitev pljučne avskultacije interpretiramo v soglasju z drugimi najdbami.

Diagnoza

Zgodnje znake pljučnega edema je težko ugotoviti. Povečana respiratorna frekvenca v mirovanju je zgodnji znak pljučnega edema. Z rentgenskim slikanjem lahko ugotovimo obsežnost in lokacijo edema, obenem nam pomaga razlikovati kardiogeni od nekardiogenega edema. Pri interpretaciji moramo upoštevati tehnično kvaliteto slik, položaj pacienta, respiratorno fazo in druge artefakte. Pri levostranskem popuščanju vidimo kongestijo pljučnih ven, pri psu vidimo simetrično perihilusno povečano gostoto. Na stranski sliki vidimo od dorzalne proti ventralni strani najprej pljučno lobarno arterijo, nato bronhus in veno. Normalno debelina teh žil ne presega 75 % premera dorzalne tretjine 4. rebra. Na dorzoventralnem oz. ventrodorzalnim posnetkom leži arterija lateralno in vena medialno, med njima je sapnica. S povečevanjem kongestije pljučnih žil se povečuje premer in gostota pljučnih ven, ki presežejo premer pripadajočih arterij. Vedno pa kongestije pljučnih ven ne vidimo. Pri sekundarnem desnostranskem srčnem popuščanju pride do vasokonstrikcije, ki zmanjša kongestijo pljučnih ven.

Pri mačkah s hudim srčnim popuščanjem pogosto vidimo povečanje tako lobarne vene kot arterije.

Levostransko srčno popuščanje pogosto spremlja tudi kardiomegalija, zlasti povečanje levega atrija in prekata. V nekaterih primerih pa to ni vedno slučaj kot npr. akutni endokarditis, akutno popuščanje miokarda, strganje horde tendine ali tahiaritmije, nekateri primeri hipertrofne kardiomiopatije.

Intersticijska tekočina zamegli robove žil, ki niso več jasno vidne. Kronični edem stimulira intersticijsko fibrozo in prispeva k povečani gostoti pljučnih polj.

Zgodnji alveolarni edem kjer se skupine poplavljenih alveol izmenjujejo s predihanimi področji izgleda kot oblaki ali kosmiči večje gostote. S progresijo se ti oblaki združujejo in ostanejo vidni samo prezračeni večji bronhi (zračni bronhogram). Včasih so vidne interlobarne meje, ki nakazujejo subplevralni edem in plevralno tekočino. Potrebno se je zavedati, da obstaja nek časovni zamik med rentgensko sliko in dejanskim stanjem, namreč

žival lahko izgleda bolje ali slabše kot nakazujejo slike. Žival je lahko imela že pred tem dogodkom pljučno patologijo, ki lahko moti interpretacijo. Tudi po diuretični terapiji je potrebno upoštevati klinično stanje pacienta, njegovo respiratorno frekvenco v mirovanju. Kardiogeni edem pri psih se začne v perihilusni regiji in je bilateralno simetričen, neredko opazamo več edema v desnih krilih. Z napredovanjem se edem razširi po vseh krilih. Pri mačkah je kardiogeni edem difuzen ali neenakomerno razporejen, zato ga je težje ločevati od drugih pljučnih infiltracij.

V razlikovanju med kardiogenim in nekardiogenim edemom nam pomaga ugotovitev ali je levi atrij povečan. Če slednji normalno poteka in ne vidimo levostranskega povečanja, potem vzrok za edem ni srčno popuščanje ampak je potrebno iskati druge vzroke.

Zdravljenje pljučnega edema

Ne glede na vzrok je strategija zdravljenja edema podobna, želimo vzpostaviti ponovno arterijsko oksigenacijo, odstraniti alveolarno tekočino ter korigirati osnovni etiološki vzrok edema. Kako obsežna in urgentna bo naša terapija je odvisna od kliničnega stanja pacienta.

Ogroženim pacientom je potrebno dovajati kisik, včasih je potrebna sukcija penaste vsebine iz sapnika in večjih sapnic. Želimo razbremeniti pljučni krvotok in redistribuirati volumen na periferijo, žival mora počivati, da porabi čim manj kisika, čim manj se mora vznemirjati zato je ne izpostavljamo stresnim diagnostičnim postopkom, ter pospešiti moramo diurezo.

Kisik dovajamo v s kisikom obogateni kletki, s pomočjo kisikovega šotora ali preko nosne sonde. Maska je ponavadi preveč stresna in jo živali slabo prenašajo.

Hitro diurezo dosežemo z vensko aplikacijo visokih odmerkov furosemda (4-8 mg/kg/1-6 ur). Poleg diureze furosemid tudi izboljša pretok skozi še suha področja pljuč še pred diurezo.

Ves čas pospešene diureze mora žival dovolj piti, mačkam je treba dovajati vodo preko brizge ali s podkožno infuzijsko raztopino. (glej poglavje srčno popuščanje). V primerih manj napredovelega edema so odmerki diuretika bistveno nižji (2-4 mg/kg /12 ur) in jih lahko lastniki aplicirajo peroralno. Druge diuretike uporabljamo kot dodatek furosemidu kadar je to indicirano.

Včasih so živali v edemu zelo vznemirjene in jih je indicirano nekoliko pomiriti saj zmanjšamo tako tudi potrebe po kisiku ter delo srca. V ta namen lahko apliciramo morfin 0,1-0,4 mg/kg IM ali SC. Morfin je kontraindiciran pri nevrogenem edemu ker zvišuje intrakranialni tlak ter pri mačkah. Pri njih lahko uporabimo acepromazin 0,1 mg/kg v kombinaciji z butorfanolom (0,15 mg/kg SC).

Nekardiogeni edem

Pljučni edem, pri katerem je prišlo do močne alveolo-kapilarne poškodbe in vnetja, ni enostavno zdraviti in uspeh je variabilen. V poštev pride terapija s kisikom, diuretična terapija ob spremljanju krvnega tlaka in hidracije. V nekaterih primerih pride v poštev uporaba kortikosteroidov, v vsakem primeru pa skušamo vplivati tudi na osnovni vzrok edema.

Literatura in dodatno branje:

1. Ingram RH, Braunwald E: Pulmonary Edema: Cardiogenic and Noncardiogenic. In: Braunwald E, ed: Heart Disease. Saunders 1992: 551-68.
2. Ware W A, Bonagura JD: Pulmonary Edema. In: Fox, Sisson, Moise: Textbook of the Canine and Feline Cardiology. Saunders 1999;251-64.

ANESTEZIJA PSOV IN MAČK S SRČNIM POPUŠČANJEM

Alenka Seliškar

Asist.dr. Alenka Seliškar, dr.vet.med., Univerza v Ljubljani, Veterinarska fakulteta, Gerbičeva 60, 1000 Ljubljana; e-mail: Alenka.Seliskar@vf.uni-lj.si

UVOD

Anestezija psov in mačk z boleznimi srca je zahtevna, saj večina sredstev za premedikacijo in anestetikov vpliva na delovanje srčno-žilnega sistema, nevarnost srčnih aritmij in z njimi povezanih anestezijskih zapletov pa je večja kot pri zdravih živalih. Ekstremne frekvence srčnega utripa (bradiaritmije, tahiaritmije) lahko privedejo do srčnega popuščanja, tekočinska preobremenitev pa vodi v nastanek pljučnega edema. Zaradi kompleksnosti patofiziologije bolezni srca, razlik med psi in mačkami in specifičnosti posameznih bolezni srca ne obstaja idealen anestetik niti idealna anestezijska tehnika. Izbira zdravil in anestezijske tehnike je individualna in prilagojena potrebam posamezne živali, bistveno pa je, da z anestezijo ne poslabšamo stanja in povzročimo napredovanje bolezni srca oziroma, da z anestezijo ne povzročimo zapletov vezanih na druge organe (ledvica, jetra).

POSTOPEK PRED ANESTEZIJO

Anamneza, pregled

Pred posegom se z lastnikom živali čim bolj izčrpno pogovorimo o poteku bolezni srca, morebitni uporabi zdravil, telesni kondiciji živali in ga seveda seznanimo z anestezijskim tveganjem. Žival temeljito klinično pregledamo. Pregled vključuje meritve osnovnih fizioloških parametrov kot so telesna temperatura, frekvenca dihanja in frekvenca srčnega utripa, ki jo primerjamo s frekvenco periferne pulza. To storimo tako, da med avskultacijo srca tipamo stegensko arterijo in ugotavljamo morebiten pulzni deficit. Avskultiramo srce (vse štiri zaklopke) in ugotavljamo morebitno prisotnost srčnih šumov in aritmij. Avskultiramo tudi pljuča in ugotavljamo morebitno prisotnost spremenjenih dihalnih šumov oziroma hropcev. Ugotavljamo polnjenost jugularne vene in prisotnost jugularnega pulza. Pregledamo sluznice (barva, vlažnost, CRT – čas polnjenja kapilar iz angl. capillary refill time). Ocenimo stopnjo hidracije (vlažnost sluznic, kožni turgor). V primeru, da usmerjene kardiološke preiskave še niso bile opravljene, je priporočljivo rentgensko slikanje prsnega koša z namenom ugotoviti velikost srca in spremembe pljučnega žilja ter parenhima. Z elektrokardiografijo ugotavljamo spremembe srčnega ritma, ehokardiografija pa nam omogoča natančnejši vpogled v morfolologijo in delovanje srca. Pred posegom je priporočljivo preveriti hematokrit, koncentracijo serumskih elektrolitov (natrij, kalij, kloridi), ter preveriti delovanje ledvic (sečnina, kreatinin) in jeter (jetni encimi)(1, 2).

Stopnja tveganja in izbira anestezijske tehnike

Mednarodni svet »International Small Animal Cardiac Health Council« je pripravil funkcionalno klasifikacijo bolezni srca, s katero si lahko pomagamo pri določanju anestezijskega tveganja in izbiri anestezijskega protokola. ISACHC klasifikacija temelji na kliničnih znakih in ne razlikuje med posameznimi boleznimi srca. ISACHC klasifikacija živali z boleznimi srca razvršča v 3 kategorije:

ISACHC I: živali s potrjeno boleznijo srca (na osnovi radiografije in ehokardiografije), ki ne kažejo znakov srčnega popuščanja (pljučni edem, zmanjšana fizična aktivnost, plevralna efuzija) in ne jemljejo nobenih kardioloških zdravil (ASA II) ali jemljejo kardiološka zdravila (ASA III). Take živali lahko varno anesteziramo brez posebnih predhodnih postopkov.

ISACHC II: živali kažejo blage do zmerne znake srčnega popuščanja v mirovanju ali že pri manjšem naporu. Take živali po ASA klasifikaciji spadajo v IV. kategorijo, tveganje, da bi prišlo med anestezijo ali kmalu po njej do poslabšanja splošnega stanja živali ali celo do pogina pa je bistveno večje kot pri ISACHC I kategoriji. Take živali moramo pripraviti na anestezijo, če je le mogoče do te mere, da ne kažejo znakov srčnega popuščanja vsaj nekaj dni pred načrtovanim posegom. Izjema so urgentni posegi (npr. septična psica z zaprtim gnojnim vnetjem maternice).

ISACHC III: živali kažejo hude znake srčnega popuščanja in so lahko v kardiogenem šoku. Pred anestezijo je potrebna intenzivna in agresivna stabilizacija. Take živali uvrščamo v ASA V kategorijo, kjer splošna anestezija ni priporočljiva. Po stabilizaciji jih uvrstimo v ASA IV ali V kategorijo, anestezijsko tveganje pa je pri takih živalih izredno visoko (2).

Pravilna ASA (American Society of Anesthesiologists) in ISACHC uvrstitev živali je izredno pomembna, saj pri podcenjevanju zdravstvenega stanja živali lahko izberemo neustrezna zdravila in anestezijsko tehniko in na ta način zvečamo možnost zapletov in smrtnosti med anestezijo oziroma v zgodnjem poanestezijskem obdobju. Kadar menimo, da je potrebno žival stabilizirati oziroma ustrezno pripraviti pred načrtovano anestezijo ali sedacijo, poseg prestavimo do takrat, ko splošno stanje živali omogoča varnejšo anestezijo z manj tveganja. Načrtovanih posegov nikakor ne izvajamo »na silo«, ker pač lastnik morda ne želi čakati s posegom ali ker se nam mudi. Če je le mogoče, take živali anesteziramo v začetku tedna, ker pogosto ostanejo dan ali dva na zdravljenju in imamo nad njimi bistveno boljši nadzor kot pa konec tedna oziroma med dežurstvi. Izjema so urgentna stanja, kjer tveganje posega odtehta anestezijsko tveganje (npr. žival, ki krvavi v trebušno votlino, krvavitve pa ne moremo ustaviti s konzervativnim pristopom).

ZDRAVILA

Vpliv anestetikov na delovanje srca

Fenotiazini (acepromazin, propionilpromazin): vežejo se na α adrenergične receptorje, posledica je sinusna bradikardija, ki je izrazita predvsem pri sočasni uporabi opioidov. Fenotiazini lahko zmanjšajo kontraktilnost in vzdražljivost miokarda in upočasnijo prevajanje impulzov prek prevodnega sistema srca. Povzročajo dolgotrajno vazodilatacijo in posledično hipotenzijo. Študije pri različnih živalskih vrstah (konj, pes) so potrdile pozitivni antiaritmogeni učinek acepromazina. Učinkov fenotiazinov ni mogoče antagonizirati.

Agonisti adrenoceptorjev α_2 (ksilazin, medetomidin, detomidin): vežejo se na α adrenergične receptorje, posledica je periferna vazokonstrikcija in sinusna bradikardija (bistveno bolj izrazita kot pri fenotiazinih), sinoatrijski blok ter različne stopnje atrioventrikularnega bloka; lahko se pojavijo posamezni ubežni kompleksi. Kombiniranje z opioidi potencira opisane učinke. Ob sočasni uporabi adrenalina ali halotana lahko izzovejo različne aritmije. Njihove učinke lahko antagoniziramo s specifičnim antagonistom atipamezolum.

Benzodiazepini (diazepam, midazolam) minimalno vplivajo na srčno-žilni sistem.

Opioidi minimalno vplivajo na srčno-žilni sistem. Večji odmerki μ agonistov (npr. morfij, metadon, fentanil) povzročijo bradikardijo.

Disociativni anestetiki (ketamin, tiletamin – na tržišču se nahaja le v kombinaciji z benzodiazepinom zoletilom kot *Telazol*): zvečajo frekvenco srčnega utripa, minutni volumen

srca in arterijski krvni tlak. Ketamin ima določene antiaritmične lastnosti, saj so ugotovili, da preprečuje nastanek aritmij pri psih, anesteziranih s halotanom. Disociativne anestetike uporabljamo previdno oziroma le v subanestetičnih odmerkih pri živalih z boleznimi srca in pri hipertireoidizmu s sekundarno hipertrofno kardiomiopatijo (mačke), saj sinusna tahikardija vodi v zvečano porabo kisika. Živali zaradi svoje bolezni niso sposobne zagotoviti ustrezne ponudbe kisika, zato lahko pride do hipoksije srčne mišice in s tem povezanih zapletov.

Barbiturati (*tiopental, pentobarbital*): ventrikularne aritmije (ventrikularni prezgodnji kompleksi, ventrikularna bigemija) so pogoste neposredno po uvodu v anestezijo z barbiturati, vendar večina teh aritmij spontano preide še pred pričetkom kirurškega posega.

Propofol povzroči prehodno znižanje arterijskega tlaka in kontraktilnosti miokarda (odvisno od odmerka).

Etomidat minimalno vpliva na frekvenco srčnega utripa, ritem srca, kontraktilnost miokarda, krvni tlak in minutni volumen srca. Je verjetno najoptimalnejši anestetik za uvod v splošno anestezijo psov in mačk s srčnim popuščanjem. Etomidat je pripravljen v obliki hipertonične raztopine, ki lahko povzroči hemolizo, zato lahko injiciramo največ dva odmerka. Zavira delovanje nadledvične žleze 2 do 6 ur po enkratnem injiciranju, zato je kontraindiciran pri živalih s hipoadrenokorticismom.

Inhalacijski anestetiki (*halotan, izofluran, sevofluran, dušikov oksidul*): halotan zavira delovanje sinusnega vozla, zavor je odvisen od odmerka. Senzibilizira miokard na delovanje kateholaminov, posledica tega so ventrikularne aritmije. V primeru, da imamo namen uporabiti adrenalin med anestezijo (oftalmološki posegi, hemostaza), se temu lahko izognemo z izbiro druge tehnike oziroma drugega inhalacijskega anestetika (izofluran). Premedikacija z acepromazinom lahko prepreči oziroma ublaži pojav aritmij med anestezijo s halotanom, če pa do teh vseeno pride, nadomestimo halotan z izofluranom ali sevofluranom in aritmije običajno preidejo.

Izofluran in sevofluran minimalno vplivata na kontraktilnost miokarda in na minutni volumen srca. Povzročata vazodilatacijo in hipotenzijo.

Uvod v inhalacijsko anestezijo z izofluranom ali sevofluranom s pomočjo nosne maske ali indukcijske komore lahko pri neustrezno premediciranih ali nepremediciranih živalih povzroči stres. Aktivira se simpatično živčevje in sproščajo se kateholamini, zaradi česar obstaja večja verjetnost aritmij (2, 3).

Vpliv drugih zdravil, ki se uporabljajo med anestezijo, na delovanje srca

Razen anestetikov lahko tudi nekatera zdravila, ki jih uporabljamo skupaj z anestetiki (npr. atropin in glikopirolat) ali nosilci, na katere se vežejo učinkovine (propilenglikol) povzročijo aritmije med anestezijo.

Atropin je antiholinergik, ki se je v preteklosti uporabljal rutinsko kot sestavni del premedikacije. Novejša anestezijska praksa priporoča selektivno uporabo antiholinergikov v premedikaciji in sicer le pri živalih z nizko frekvenco srčnega utripa (zaradi bolezni, uporabe opioidov/fenotiazinov). Intravensko dajanje odmerkov nižjih od 0,015 mg/kg povzroči kratkotrajno bradikardijo, kateri sledi tahikardija; možni so tudi atrijski ali ventrikularni prezgodnji kompleksi in atrioventrikularni blok druge stopnje.

Glikopirolat je antiholinergik, ki se uporablja z enakim namenom kot atropin. Ventrikularni prezgodnji kompleksi se pojavijo redkeje kot pri uporabi atropina, blokada vagusa pa je dolgotrajnejša.

Propilenglikol je nosilec, na katerega je vezan benzodiazepin diazepam za intravensko injiciranje (Apaurin; trenutno edina oblika diazepama na slovenskem tržišču). Propilenglikol lahko povzroči ventrikularne aritmije (2, 3).

Farmakodinamske interakcije

Inhibitorji angiotenzin konvertaze (npr. enalapril) lahko povzročijo vazodilatacijo (izofluran, sevofluran), hipotenzijo in zmanjšajo pretok krvi skozi ledvice.

Glikozidi digitalisa (npr. digoksin) lahko izzovejo aritmije vključno z ventrikularnimi aritmijami (halotan), bradiaritmijami (opioidi) in spremembami QRS kompleksa.

Blokatorji kalcijevih kanalčkov (npr. verapamil) lahko povzročijo bradikardijo (opioidi), vazodilatacijo in hipotenzijo (inhalacijski anestetiki), zmanjša se tudi kontraktilnost srčne mišice.

Diuretiki (npr. furosemid) vplivajo na intravaskularni in intersticijski volumen in lahko povzročijo dehidracijo in hipovolemijo (2).

ANESTEZIJSKI PROTOKOLI

Splošna pravila

Izogibamo se tahikardiji in bradikardiji, zmanjšanemu venskemu prilivu v srce in hipovolemiji.

Živali, ki jemljejo kardiološka zdravila, naj jih jemljejo normalno do posega – to pomeni, da zadnji odmerek vzamejo zjutraj pred posegom. Izjema so inhibitorji angiotenzin konvertaze, pri katerih odsvetujemo jemanje vsaj dan pred posegom (nevarnost vazodilatacije in hipotenzije pri uporabi fenotiazinov, propofola, hlapnih anestetikov). Zdravljenje s kardiološkimi zdravili nadaljujemo po posegu po prej predpisanem režimu dajanja po možnosti še isti dan oziroma čim so živali sposobne jesti in piti.

Živali preoksigeniramo (3 – 5 minut) pred uvodom v anestezijo. Če jih preoksigenacija vznemiri in se prično upirati, jo raje opustimo.

V premedikaciji se izogibamo uporabi antiholinergikov, saj povzročajo tahikardijo in s tem zvečajo potrebe miokarda po kisiku. Uporabljamo jih zgolj selektivno (npr. pri bradikardiji).

V nadaljevanju so opisani anestezijski protokoli za najpogostejše bolezni srca psov in mačk, pri katerih pride do srčnega popuščanja.

Bolezni zaklopk

Degenerativna bolezen zaklopk (endokardioza) pri psu najpogosteje prizadene mitralno zaklopko, posledica je mitralna regurgitacija. Predisponirane so majhne pasme psov. Minutni volumen srca ni bistveno zmanjšan, dokler bolezen ne napreduje. Primeren je protokol, ki ne povzroči bradikardije ali zvečanja perifernega žilnega upora. Zmerno zvečanje frekvence srčnega utripa in zmerno zmanjšanje perifernega žilnega upora je celo zaželeno. Epiduralna anestezija lahko močno zmanjša periferni žilni upor in povzroči hipotenzijo, zato je ne priporočajo.

Primerna je premedikacija z opioidi in benzodiazepini ali z opioidi in nizkimi odmerki fenotiazinov (če žival ni hipotenzivna oziroma, če ne dobiva kardioloških zdravil, ki povzročijo vazodilatacijo), uvod v anestezijo s propofolom, etomidatom ali kombinacijo benzodiazepina in ketamina. Anestezijo vzdržujemo s hlapnimi anestetiki (izofluran, sevofluran) v mešanici kisika in dušikovega oksidula (lahko tudi samega kisika ali mešanici kisika in zraka). Odstotek hlapnega anestetika, potrebnega za vzdrževanje splošne anestezije, lahko zmanjšamo s kombiniranjem s kratko delujočimi opioidi ali s subanestetičnimi odmerki ketamina, ki jih dajemo v obliki infuzije (s pomočjo perfuzorske črpalke). Anestezijo lahko

vzdržujemo tudi samo z intravenskimi anestetiki, običajno s kombinacijo kratko delujočih opioidov in benzodiazepinov (4).

Bolezni miokarda

Dilatativna miokardiopatija je najpogostejša oblika kardiomiopatije pri psih in običajno prizadene pse velikih pasem. Med anestezijo se moramo izogibati zdravilom, ki povzročijo zmanjšanje kontraktilnosti miokarda. Izogibati se moramo tahikardiji in s tem zvečani porabi kisika. Prav tako se moramo izogibati bradikardiji, saj se utripni volumen srca zaradi bolezni ne more bistveno zvečati in vzdrževati ustrezen minutni volumen srca, kadar se zmanjša frekvenca srčnega utripa.

Za premedikacijo, uvod v anestezijo in vzdrževanje anestezije uporabimo podobne anestezijske protokole kot pri degenerativni bolezni zaklopk. V primeru, da se frekvenca srčnega utripa zmanjša pod vrednosti, ki smo jih izmerili pred anestezijo, uporabimo antiholinergike (atropin, glikopirolat).

Živali, ki se podhladijo med anestezijo, se tresejo med prebujanjem. Tresenje je povezano z veliko porabo kisika, zato jih moramo obvezno oksigenirati, dokler se ne umirijo. Poskrbimo za ustrezno ogrevanje in v čim večji meri preprečimo oziroma upočasnimo ohlajevanje živali že med samo anestezijo (5).

Hipertrofna kardiomiopatija je najpogostejša oblika kardiomiopatije pri mačkah. Lahko je posledica tirotoksikozе pri mačkah s funkcionalno neoplazijo ščitnice. Volumen in komplanca prekatov se zmanjšata, zato je tudi polnjenje srčnih votlin v času diastole manjše. Pogosto so prisotne aritmije.

Mačke s hipertireoidizmom se izredno hitro vznemirijo, zato moramo ravnati z njimi zelo previdno in se čim bolj izogibati stresu, k čemur lahko precej pripomore ustrezna premedikacija (npr. kombinacija fenotiazina in opioida).

Med anestezijo se izogibamo zdravilom oziroma stanjem, ki zvečajo kontraktilnost miokarda in frekvenco srčnega utripa (digitalis, kateholamini, vznemirjenje) in zdravilom oziroma stanjem, ki zmanjšajo polnjenje prekatov (hipovolemija, zvečan pritisk v dihalih, tahikardija, vazodilatorji).

Za premedikacijo, uvod v anestezijo in vzdrževanje anestezije uporabimo podobne protokole kot pri degenerativni bolezni zaklopk z izjemo ketamina. Večji odmerki ketamina so kontraindicirani, saj povzročijo tahikardijo in zvečanje kontraktilnosti miokarda. Lahko ga uporabljamo v t.i. subanestetičnih odmerkih (0,5 – 1 mg/kg intravensko).

Pri korekciji arterijskega tlaka (hipotenzije) se izogibamo uporabi pozitivnih inotropnih zdravil (dopamin, dobutamin) (5).

TEKOČINSKA TERAPIJA

Preveliki odmerki infuzijskih raztopin vodijo pri živalih s srčnim popuščanjem v nastanek hudega pljučnega edema. Infuzijske raztopine injiciramo v odmerku 3 – 5 ml/kg/h (degenerativna bolezen zaklopk, dilatativna kardiomiopatija) oziroma 5 – 10 ml/kg/h pri hipertrofni kardiomiopatiji. Uporabljamo izotonične kristaloide; primerna je raztopina sestavljena natrijevega laktata (Ringer laktat).

Izotonični kristaloidi hitro zapustijo intravaskularni prostor (v eni uri jih približno 80% preide v intersticijski prostor), zato je pri živalih z zvečano prepustnostjo kapilar in hipoproteinemijo primernejša uporaba koloidov. Prav tako so koloidi primernejši za vzdrževanje normalnih

vrednosti arterijskega tlaka v primeru, da hipotenzije ne moremo korigirati z zmanjšanjem vpliva anestetikov (npr. zmanjšanje vol.% hlapnih anestetikov) (6).

MONITORING

Varno anestezijo nam omogočajo dobro znanje anestezije, izkušnje in ustrezna oprema. Če je le mogoče, naj osnovni neinvazivni monitoring vključuje EKG, kapnometrijo, pulzno oksimetrijo in neinvazivno merjenje arterijskega tlaka (najzanesljivejše je z Dopplerjevim merilcem arterijskega tlaka). Pri živalih z višjim anestezijskim tveganjem je priporočljivo še invazivno merjenje arterijskega tlaka, centralnega venskega tlaka (CVP) in nadzor produkcije urina (diureza). Merjenje CVP je še posebej pomembno, kadar je potrebno nadomeščanje večjih količin intravaskularnega volumna med anestezijo oziroma pri dolgotrajnejši tekočinski terapiji v poanestezijskem obdobju. Vrednosti CVP ne smejo preseči 10 cm H₂O, saj v nasprotnem primeru lahko pride do nastanka pljučnega edema (5).

LITERATURA

1. Paddleford RR. Anesthetic considerations in patients with preexisting problems or conditions. In: Paddleford RR, editor. Manual of small animal anesthesia. New York: Churchill Livingstone, 1988: 253 – 308.
2. Day TK. Anesthesia of patients with cardiac disease. In: Greene SA, editor. Veterinary anesthesia and pain management secrets. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2002: 157 – 64.
3. Tilley LP. Analysis of common canine cardiac arrhythmias. In: Tilley LP. Essentials of canine and feline electrocardiography, Interpretation and treatment. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992: 127 – 207.
4. Evans AT. Anesthesia for severe mitral and tricuspid regurgitation. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1992; 22(2): 465 – 6.
5. Bednarski RM. Anesthetic concerns for patients with cardiomyopathy. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1992; 22(2): 460 – 5.
6. Rudolff E, Kirby R. Colloid and crystalloid resuscitation. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2001; 31(6): 1207 – 29.

FARMAKOTERAPIJA SRČNEGA POPUŠČANJA (INSUFICIENCE SRCA)

Silvestra Kobal, Aleksandra Domanjko Petrič

Popuščanje srca (insuficienca srca) je patofiziološko stanje pri katerem je prisotna zmanjšana sposobnost sistolične moči srca oz. utripnega volumna ali pa je zmanjšana sposobnost diastolične moči srca oz. moči vsrkavanja. Srce ni sposobno prečrpati dovolj krvi kar privede do pojava oteklina, ki so lokalizirane na okončinah, trupu, glavi in tudi v notranjih organih (jetra, pljuča) ali nabiranje tekočine v telesnih votlinah. Srce ni zmožno zadostiti potrebam celotnega organizma po kisiku. Do srčnega popuščanja lahko privedejo praktično vse bolezni najbolj pogosto pa pridobljene in prirojene bolezni srca. Pri insuficienci srca se v krvni plazmi poveča vsebnost noradrenalina, renina, angiotenzina in vazopresina oz. antidiuretičnega hormona (ADH). Vsi navedeni hormoni imajo pomembno vlogo pri patofiziologiji insuficience srca. Zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju popuščanja srca, se s svojim delovanjem vpletajo v procese, ki so vzrok vse slabšem delovanju srca. Zdravljenje popuščanja srca ni nikoli samo z eno skupino zdravil ali monoterapevtsko. Klinične raziskave so pokazale, da se popuščanje srca lahko uspešno zdravi tudi z zdravili, ki nimajo pozitivnega inotropnega učinka na srce, kot ga imajo kardiotonični glikozidi. Pri zdravljenju popuščanja srca se uporabljajo učinkovine iz naslednjih skupin:

- diuretikov
- vazodilatatorjev, zaviralcev encima angiotenzin-konvertaza (ACE),
- organskih nitratov
- antagonistov kalcijevih kanalčkov
- pozitivnih inotropov z vazodilatacijskim učinkom (inodilatatorji)
- antagonistov adrenergičnih beta receptorjev
- zaviralcev fosfodiesteraze
- kardiotoničnih glikozidov

Da bi farmakoterapija insuficience srca bila čimbolj uspešna mora terapevt dobro poznati patofiziologijo insuficience srca ter farmakodinamiko, farmakokinetiko in toksikologijo učinkovin primernih za zdravljenje insuficience srca.

DIURETIKI

Z diuretiki so označene učinkovine, ki vplivajo na izločanje urina iz organizma.

Saluretiki so diuretiki, ki poleg na izločanje vode iz organizma vplivajo tudi na izločanje soli. Diuretiki, ki vplivajo samo na povečano izločanje vode iz organizma pa so označeni za **akvaretičke**. Vsako učinkovino, ki s svojim mehanizmom delovanja (farmakodinamiko) poveča volumen urina (diurezo) in izločanje natrija (natriureza) se lahko označi za diuretik.

Doc. dr. Silvestra Kobal, Inštitut za fiziologijo, farmakologijo in toksikologijo, Doc. dr. Aleksandra Domanjko Petrič, Klinika za kirurgijo in male živali, Veterinarska fakulteta, 1000 Ljubljana, Gerbičeva 60

Diuretiki vplivajo na simptome kroničnega popuščanja srca, ki nastanejo zaradi tega, ker ledvica zadržuje vodo in elektrolite, posledica česa je tudi kongestija pljuč in periferni edemi.

Diuretiki so zdravila prvega izbora pri zdravljenju srčnega popuščanja. Kljub pomembnosti diuretikov pri zdravljenju oslabelosti srca se le ti kot monoterapevtiki v navedenem stanju le redko oz. ne uporabljajo.

Diuretiki se razlikujejo po strukturi in mestu delovanja.. Uporaba diuretikov, ki povečajo ledvični pretok s povečanjem volumna plazme (glukoza in manitol) je pri zdravljenju srčnega popuščanja kontraindicirana, ker zvišajo venski tlak in pospešijo nastajanje edemov ter povečajo obsežnost edemov. Diuretiki, ki delujejo v proksimalnih tubulih nefrona se redko uporabljajo pri zdravljenju srčnega popuščanja za razliko od tistih, ki delujejo v distalnih tubulih nefrona.

THIAZIDNI DIURETIKI so biciklični sulfonamidni derivati, ki zavirajo karboanhidrazo, njihov glavni učinek pa je močno saluretični. Zavirajo membranski kotransport Na^+ in Cl^- na luminalni strani distalnih zavrtih kanalčkov. So sorazmerno šibki diuretiki, ki so učinkoviti le pri motenem delovanju srca, ki se še ne kaže s hudo simptomatiko. Pri klinično očitnem popuščanju srca so običajno neučinkoviti, manj učinkoviti pa so tudi pri moteni ledvični funkciji.

V skupino tiazidnih diuretikov sodijo učinkovine z generičnimi imeni hidroklorotiazid, klortalidon, kspamid, klopamid, bendrofluazid in indapamid.

Nezaželeni stranski učinki tiazidnih diuretikov se kažejo v motnjah presnove maščob, sečne kisline in krvnega sladkorja ter v motnjah elektrolitskega ravnovesja v organizmu.

Nezaželeni stranski učinki tiazidnih diuretikov niso nezanemarljivega pomena, zato se morajo kontrolirati vsi parametri, ki so posledica navedenih nezaželenih stranskih učinkov.

Hidroklorotiazid se aplicira peroralno (p. o.). Odmerki hidroklorotiazida pri p. o. aplikaciji je za psa 2 do 4 mg/kg telesne mase na 12 ur in za mačko 1 do 2 mg/kg telesne mase na 12 ur.

Po peroralni aplikaciji se učinek hidroklorotiazida pojavi po 2 urah, maksimalni učinek se pojavi po 4 urah. Po peroralni aplikaciji hidroklorotiazid deluje približno 12 ur.

Bendrofluazid se aplicira p. o. in se uporablja le pri psih in sicer v odmerkih 120 do 250 ug/kg telesne mase na dan.

DIURETIKI HENLEJEVE ZANKE

V skupino diuretikv Henlejeve zanke sodijo furosemid, bumetnid in etakrinska kislina.

Delujeta tako, da preprečujeta reabsorbcijo natrija, kalija in klora v področju zadebelitve ascendentne Henlejeve zanke ter povečajo sintezo prostaglandina E2 v ledvicah, ki ima tudi diuretični učinek. Diuretiki Henlejeve zanke so pri pacientih s srčnim popuščanjem manj učinkoviti od tiazidnih diuretikov. Diuretiki Henlejeve zanke povečajo ekskrecijo natrija tudi za 25 %, kar je največ od vseh diuretikov. Pri zdravljenih živalih navedena skupina diuretikov lahko izzove tudi blago hipokalemijo.

Furosemid se po p. o. aplikaciji hitro in v celoti resorbira. Njegov učinek se pojavi že približno po eni uri in doseže maksimalni učinek po 2 do 3 urah. Učinek furosemida traja približno 6 ur. Furosemid se lahko aplicira tudi intravenozno (i. v.). Intravenozna aplikacija furosemida je indicirana pri zdravljenju težke oblike pljučnega edema in se uporablja vse dokler se respiratorna frekvenca ne normalizira. Učinek furosemida se po i. v. aplikaciji pojavi že po 5 minutah, maksimalni učinek se pojavi po približno 30 minutah. Učinek i. v. apliciranega furosemida traja 2 do 3 ure.

Furosemid se pri blagih oblikah popuščanja srca aplicira v odmerku 1 mg/kg telesne mase, vsak drugi dan. (mačke). Pri težkih oblikah srčnega popuščanja pa se furosemid aplicira v odmerkih do 4 mg/kg telesne mase vsakih 8 ali 12 ur. Odmerek za pse je od 2-4 mg /12 ur, ali v hujših primerih tudi na 8 ur, za mačko pa precej nižji, tj. od 1-2 mg /12 ali 24 ur.

Bumetnid deluje 40 do 50 krat močnejše od furosemda kar je vzrok, da so njegovi odmerki lahko pomembno nižji od odmerkov furosemda. V veterinarski praksi ni dosti uporabljan diuretik.

DIURETIKI, KI VARČUJEJO S KALIJEM

V skupino diuretikov, ki varčujejo s kalijem sodijo amilorid, triamteren in spironolakton. Navedena zdravila izzovejo natriurezo z zamenjavo natrija za kalij v distalnem delu ledvičnih tubulov bodisi direktno (amilorid) ali tako, da zavirajo delovanje aldosterona (spironolakton). Posledica tega je zadrževanje kalija v organizmu. Sodijo v skupino razmeroma šibkih diuretikov, ki se pogosto uporabljajo v kombinaciji z drugimi diuretiki z namenom, da se poveča diureza in prepreči pojav hipokalemije.

Spirinolakton se pri psih in mačkah aplicira p. o. v odmerku 2 do 4 mg/kg telesne mase na dan. Učinek se pojavi sorazmerno pozno oz. 2 do 3 dni po aplikaciji in traja 2 do 3 dni.

Triamteren se pri psih in mačkah aplicira p. o. v odmerku 0,5 do 3 mg/kg telesne mase na dan ter amilorid v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase na dan. Spironolakton deluje tudi antifibrilno, zato se priporoča že v začetnih fazah popuščanja srca za preprečevanje fibroze miokarda.

Pri živalih, ki se zdravijo z diuretiki je potrebno nadzorovati frekvenco srca, krvni tlak, status elektrolitov, sečnino in kreatinin ter rentgensko sliko prsnega koša in splošno počutje živali.

VAZODILATORJI

Glede na mesto delovanje se vazodilatatorji delijo na venske, arterijske in na tiste, ki delujejo istočasno na vene in arterije (kombinirani vazodilatatorji). Venodilatatorji sproščajo gladke mišice ven kar ima za posledico znižanje sistemskega venskega tlaka in povečanje kapacitete sistemskih ven. Pri tem se zniža diastolični tlak v prekatu in v pljučih kar ima za posledico zmanjšan nastanek edemov.

Vazodilatatorji razbremenijo srce. Pri zdravljenju insuficience srca se uporabljajo učinkovine iz skupine zaviralcev encima fosfodiesteraze, zaviralcev encima angiotenzin konvertaze, antagonistov kalcijevih kanalčkov (antagonisti Ca kanalčkov), organskih nitratov »direktni vazodilatatorji« in adrenergičnih beta blokatorjev.

Antagonisti Ca kanalčkov (nifedipin, diltiazem, amlodipin, nikardipin, verapamil, lacidipin, mibefradil, nisoldipin, trandolapril, isradipin, in nitrendipin) preprečijo (blokirajo) vstop kalcijevih ionov skozi voltažne kalcijeve kanalčke. Posledica tega je, da se zmanjša vsebnost prostega kalcija v citoplazmi crčne mišice in mišičnih celicah v stenah krvnih žil kar se kaže v zmanjšani kontraktilnosti miokarda, upočasnjem metabolizmu, upočasnjem prevajanju impulzov, vazodilataciji krvnih žil in znižanju krvnega tlaka.

Vsi **organski nitrati** (gliceriltrihidrat, isorbid dinitrat in isorbid mononitrat) so direktni vazodilatatorji. Po aplikaciji se denaturirajo v gladkih mišicah. Pri denaturaciji se sprošča dušični oksid (NO), ki stimulira učinkovitost gvanilat-ciklaze pri sintezi cikličnega adenozin monofosfata (cAMP) kar privede do povečanja cAMP in do vazodilatacije krvnih žil.

Zdravljenje popuščenja srca z **zaviralci beta adrenergičnih receptorjev** mora biti pod kontrolo specialista kardiologa. V skupino zaviralcev beta adrenergičnih receptorjev sodijo učinkovine z generičnimi imeni propranolol, atenolol, metoprolol, bisoprolol in karvedilol. Začetni odmerki morajo biti obvezno zelo nizki. Zaviralci beta adrenergičnih receptorjev so bolj učinkoviti pri tahikardnih pacientih. Pomembno je poudariti, da lahko zaviralci beta adrenergičnih receptorjev močno upočasnijo delovanje srca, delujejo negativno inotropno ter lahko tudi sami izzovejo popuščanje srca.

ZAVIRALCI ANGIOTENZIN-KONVERTAZE (ACE-I)

Zaviralci angiotenzin-konvertaze (ACE-I) sodijo v skupino zdravil z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem. Z uporabo ACE v terapiji popuščanja srca se zmanjša vpliv sistema angiotenzin-aldosteron s tem pa tudi vsebnost noradrenalina in antidiuretičnega hormona (ADH) v krvni plazmi.

Velikokrat se v sodobni terapiji pri popuščanju srca, ki ni posledica zmanjšane kontraktilnosti prekatov, tako v humani kakor tudi v veterinarski medicini uporabljajo samo diuretiki v kombinaciji z zaviralci ACE.

Generična imena predstavnikov ACE so: kaptopril, enalapril, zofenopril, cilazapril, lizinopril, perindopril, ramipril, trandolapril in fosinopril. S tem ko zavirajo pretvorbo angiotenzina I v angiotenzin II, zmanjšajo periferni upor hkrati pa širijo velike zbiralne vene, zmanjšajo sistolično obremenitev srca, razbremenijo pa tudi srce v diastoli. Zaviralci angiotenzin-konvertaze zavirajo sintezo aldosterona in preprečujejo povečano zadževanje natrija in vode v organizmu. Deloma je učinek ACE tudi posledica zmanjšane delovanja simpatičnega živčevja na krvne žile pri popuščanju srca. Minutni volumen srca se poveča, ne da bi se pomembno povečala srčna frekvenca. Zaviralci angiotenzin-konvertaze pojačajo tudi delovanje bradikarina, ki širi žile.

Večina ACE-I se izloča skozi ledvica, zato mora biti njihova uporaba oz. odmerjanje previdno pri pacientih z insuficienco ledvic. Uporaba ACE je lahko tvegana pri pacientih pri katerih se že uporabljajo visoki odmerki diuretikov Henlejeve zanke, (sinergistični učinek obeh) pri pacientih z nizko vsebnostjo natrija v krvni plazmi in pri pacientih z moteno funkcijo jeter. Priporoča se, da se nekaj dni pred začetkom terapije z ACE prekine terapija z navedenimi diuretiki. Pri težkih oblikah popuščanja srca ni možno prekiniti terapijo z diuretiki. Zdravljenje z ACE se vedno začne z nizkimi odmerki in z zdravili, ki imajo krajši čas delovanja. Kot stranski učinek ACE se lahko pojavi hiperkalemija.

Poleg znižanja krvnega tlaka pa imajo ACE inhibitorji še druge koristne učinke na srce in ožilje ter ledvica (zmanjšajo hipertrofijo in fibrozo levega prekata; izboljšajo stanje kroničnega srčnega popuščanja kot posledice sistolične disfunkcije levega ventrikla, povečajo koronarni pretok in upočasnijo napredovanje okvar ledvic).

ZDRAVILA, KI POVEČUJEJO KRČLJIVOST SRČNE MIŠICE (POZITIVNA INOTROPNA ZDRAVILA)

Pri zdravljenju kroničnega popuščanja srca imajo iz te skupine zdravil zgodovinsko najpomembnejše mesto glikozidi digitalisa ali kardiotonični glikozidi.

GLIKOZIDI DIGITALISA izvirajo iz rastlin *Digitalis lanata* in *Digitalis purpurea* (Kosmati in Rdeči naprtec), *Strofantus* spp. (*Strofantus combe*, *Strofantus gratus* in *Strofantus hispidus*), *Scilla maritima* (Morska čebula), *Convallaria majalis* (Majska šmarnica) in *Nerium oleander* (Oleander). V terapevtske namene se uporabljajo kardiotonični glikozidi iz *Digitalis lanata*, *Digitalis purpurea* in *Strofantus combe*, glikozidi ostalih navedenih rastlin pa imajo le pomen v toksikologiji.

Vsi kardiotonični glikozidi imajo steroidni obroč v katerem je na C₁₇ vezan nezasičen laktonski obroč ter na C₃ hidroksilna skupina prek katere so z glikozidno vezjo vezani sladkorji. Fizikalne in farmakokinetične lastnosti posameznih glikozidov so odvisne od lastnosti vezanih sladkorjev. Steroidni in laktonski obroč (genin) sta pomembna za

kardiotonično delovanje navedenih glikozidov. Kardiotonični glikozidi so zelo stabilne molekule katerih topnost ni odvisna od pH okolja.

Glikozidi digitalisa, ki se uporabljajo pri zdravljenju srčnega popuščanja sta digoksin in metildigoksin.

FARMAKODINAMIKA KARDIOTONIČNIH GLIKOZIDOV

Osnovni mehanizem delovanja kardiotoničnih glikozidov je zaviranje membranske Na-K-ATPaze, ki je farmakološki receptor za kardiotonične glikozide. Kardiotonični glikozidi se vežejo na alfa podenoto membranske Na-K-ATPaze. Na-K-ATPaza regulira izmenjavo natrija in kalija, njeno zaviranje pa privede do povečane vsebnosti natrija in zmanjšane vsebnosti kalija v notranjosti celice kar je vzrok povečani vsebnosti kalcija v bližini kontraktilnega proteina. Povečana vsebnost kalcija je posledica olajšanega vstopa kalcija skozi ionske kanale in povečanega sproščanje kalcija iz sarkoplazmatskega retikula.

Kardiotonični glikozidi ne sodelujejo pri proizvodnji, skladiščenju in sproščanju energije v srcu, nimajo direktnega vpliva na kontraktilni protein niti na sistem cAMP-a.

Povečana vsebnost ekstracelularnega kalcija pomembno poveča učinek kardiotoničnih glikozidov na ritem in dinamiko delovanja srca in pomembno poveča toksične učinke kardiotonika. Hipokalemija izzove pojav toksičnih učinkov kardiotoničnih glikozidov še zlasti močno vpliva na pojav aritmije. Vzrok pojavu toksičnih učinkov zaradi hipokalemije je v kompeticiji med kalijem in glikozidi za iste receptorje oz. membransko Na-K-ATPazo. Povišana vsebnost kalija v plazmi zmanjša vezavo glikozida za Na-K-ATPazo. Dajanje zdravilnih pripravkov, ki vsebujejo kalij pomembno vpliva na odpravo toksičnih učinkov kardiotoničnih glikozidov. Učinki magnezijevih ionov so nasprotni učinkov kalcijevih ionov. Učinki navedenih ionov na delo srca daje pomen spremljanju vsebnosti le teh v krvnem serumu v času zdravljenja s kardiotoničnimi glikozidi, še zlasti v primerih ko so prisotne aritmije, ki so posledice uporabljenih glikozidov.

Učinki kardiotoničnih glikozidov se kažejo na zdravem in še veliko bolj izrazito na insuficinetnem srcu. Na zdravem srcu so vsi učinki kardiotoničnih glikozidov v določeni stopnji modificirani s kardiovaskularnimi refleksi. Kardiotonični glikozidi vplivajo na vse lastnosti srčne mišice oz. na kontraktilnost, prenos dražljajev, refraktarnost in na avtomatizem. Glikozidi povečajo moč in učinkovitost kontrakcij srče mišice kar pomeni, da omogočijo večjo storilnost srčne mišice brez istočasnega povečanja porabe kisika (pozitivni inotroni učinek). Pri tem se poveča udarni in minutni volumen srca. Učinek se kaže na atrialni in ventikularni srčni muskulaturi. Na naveden učinek se ne razvije desenzibilizacija ali tahifiksija niti po večtedenski uporabi kardiotoničnih glikozidov.

Prenos dražljajev s predkomore na komore se pod vplivom kardiotoničnih glikozidov upočasni kar se dobro vidi pri analizi elektrokardiograma oz. v podaljšanju P-Q intervala in v različnih stopnjah A-V bloka. Kardiotonični glikozidi ne vplivajo na intraventrikularni prenos dražljajev. Upočasnitev prenosa dražljajev je samo deloma posledica vpliva vagusa in je prisotna samo na začetku zdravljenja. Vpliv vagusa na prenos dražljajev se lahko izključi z aplikacijo atropina. Visoki odmerki kardiotoničnih glikozidov izzovejo motnje v ritmu srca, ki pa so kliniki insuficince srca zelo pomembne.

Kardiotonični glikozidi podaljšajo obdobje refraktarnosti v A-V vozlu in s tem zmanjšajo število valov depolarizacije, ki pridejo do komore. S tem se pomembno zmanjša število kontrakcij komor, število in ritem kontrakcij predkomor pa ni pomembno spremenjen. Z direktnim učinkom na membrano celic kardiotonični glikozidi izzovejo v začetku inicialno kratkotrajno podaljšanje akcijskega potenciala, potem pa daljše obdobje skrajšanega akcijskega potenciala. S tem omogočajo tvorbo ektopičnih žarišč in večji avtomatizem srca. Toksični odmerki praviloma povečajo avtomatizem srca v vseh njegovih delih, z izjemo S-A

vozla. Povečan avtomatizem, ki se pojavi pod vplivom kardijskih glikozidov se najbolj izraža na Purkinijevih vlaknih komor kar se kaže v pojavu ektopičnih kontrakcij in v drugih oblikah aritmij. Glede na velikost uporabljenih odmerkov kardijskih glikozidov se aritmije pojavljajo po naslednjem vrstnem redu:

- ventrikularne ektopične kontrakcije, v primerih ko je avtomatizem blago povečan
- dvojne kontrakcije (bigeminija), vsaki normalni kontrakciji sledi ena ektopična kontrakcija in je klinični simptom popolne digitalizacije organizma
- ventrikularna tahikardija in
- ventrikularna fibrilacija

Najpomembnejši učinki kardijskih glikozidov na srce se kažejo v pojačani kontraktilnosti in v znižani frekvenci dela srca.

Kardijski glikozidi niso močni inotropi, včasih celo nepomembno povečajo moč kontrakcije srčne mišice, vedno pa pomembno znižajo frekvenco prekatov.

EKSTRAKARDIALNI UČINKI KARDIJSKIH GLIKOZIDOV

Kardijski glikozidi imajo poleg učinka na srce tudi določene ekstrakardialne učinke, ki so večinoma toksikološkega značaja. Učinki se kažejo v gastrointestinalnem traktu, vegetativnem in centralnem živčnem sistemu. Intoksikacija z digitalisom se kaže v anoreksiji, bruhanju, aritmijah.

ELEKTROKARDIOGRAFSKI UČINKI KARDIJSKIH GLIKOZIDOV

Elektrokardiografski učinki terapevtskih odmerkov kardijskih glikozidov se kažejo v

- depresiji segmenta S-T
- depresiji ali celo inverziji intervala T
- podaljšanje intervala P-R
- skrajšanje intervala Q-T
- A-V disociacija
- ventrikularne aritmije (ektopične kontrakcije, bigeminija, ventrikularna fibrilacija)

Pomembno je, da niti toksični odmerki kardijskih glikozidov ne spreminjajo QRS kompleksa.

KLINIČNI UČINKI KARDIJSKIH GLIKOZIDOV

Klinični učinki kardijskih glikozidov pri zdravljenju insuficience srca so

- pospešena cirkulacija krvi in blago na diureza, kar se kaže v zmanjšanju oteklina in drugih kliničnih znakov staze krvi
- znižan venski pritisk
- znižana tahikardija

- zmanjšana velikost srca zaradi povečanega diastoličnega tonusa
- sposobnost večje stopnje fizične aktivnosti

TERAPEVTSKE INDIKACIJE ZA UPORABO KARDIOTONIČNIH GLIKOZIDOV

- Insuficienca srca z ali brez fibrilacije atrijev
- Plapolanje atrijev
- Primarna atrijska fibrilacija

ODMERKI KARDIOTONIČNIH GLIKOZIDOV

Digoksin

Pes:

Pri psih do 15 kg telesne mase 0.005 do 0.01 mg/kg telesne mase na 12 ur p. o. na tešče ali pri psih nad 15 kg 0,22 mg /1 m² telesne površine na 12 ur. Intravenozna aplikacija digoksina je indicirana pri zdravljenju akutnih supraventrikularnih tahikardij z obveznim monitoriranjem elektrokardiograma in kontrolo nivoja serumskega digoksina.

Pri kahektičnih, ostarelih ali debelih živalih se kardiotionični glikozidi previdno aplicirajo v nizkih odmerkih. Pri pacientih pri katerih je prišlo do nabiranja tekočine v trebušni votlini, do pojava ascitesa, se priporočeni odmerki digoksina znižajo za 10 do 30 %.

PREVIDNOSTNI UKREPI IN KONTRAINDIKACIJE ZA UPORABO KARDIOTONIČNIH GLIKOZIDOV

- Aritmije in še zlasti aritmije pri bolnikih z A-V blokom
- Ventrikularna tahikardija
- Infarkt miokarda
- Akutna insuficienca srca
- Predhodna digitalizacija
- WPW sindrom
- Hipokaliemija

NEZAŽELJENI STRANSKI IN TOKSIČNI UČINKI KARDIOTONIČNIH GLIKOZIDOV

Kardiotonični glikozidi imajo ozko terapevtsko širino in dokaj variabilno biološko dostopnost, kar je vzrok dokaj pogostim nezaželenim stranskim učinkom. Nezaželeni stranski učinki kardiotioničnih glikozidov se lahko pri istočasni uporabi diuretikov, ki povzročajo veliko izgubo kalija iz organizma stopnjujejo do toksičnih učinkov. Najpomembnejši kardijalni simptomi toksičnosti so sinusna bradikardija, kompletni S-A blok, motnje v ritmu ventriklov (včasih paroksizmalnega, tipa), različne stopnje A-V bloka, ventrikularna tahikardija in ventrikularna fibrilacija.

NAČINI DAJANJA KARDIOTONIČNIH GLIKOZIDOV

Za razliko od ostalih zdravil pri katerih je jakost učinka direktno soodvisna od odmerka zdravila pri kardiotioničnih glikozidih mora vedno v organizmu obstajati določen saturacijski odmerek, ki zagotavlja potrebno koncentracijo zdravila za pozitivni učinek glikozidov pri insuficienci srca. Istočasno je saturacijski odmerek tudi maksimalni terapevtski odmerek. Optimalna koncentracija kardiotioničnih glikozidov v krvi (digitalizacija) se lahko doseže z kumulativno metodo ali z hitro (intenzivno) metodo digitalizacije.

Intenzivna metoda digitalizacije se izvaja z enkratno aplikacijo kardiotioničnega glikozida v odmerku za katerega se ve, na osnovi izkušenj, da izzove popolni digitalizacijo. Metoda digitalizacije se izvaja zelo redko.

FARMAKOKINETIKA KARDIOTONIČNIH GLIKOZIDOV

Digitoksin se po peroralnem dajanju dobro resorbira iz prebavil. Biološka dostopnost digoksina zelo varira in sicer od 40 % do 90 % kar je vzrok, da se zdravila, ki vsebujejo digoksin morajo dati intravenozno. Po resorpciji se vsi kardiotionični glikozidi razporedijo po vseh tkivih in organih (razdelke ali kompartmente), koncentrirajo pa se v srcu, ledvicah in jetrih. Učinek digitoksina se po p.o. aplikaciji pojavi po 90 minutah in po i.v. aplikaciji po 15 do 30 minutah. Z odmerkom 0.005 do 0.01 mg/kg telesne mase, p. o. se doseže terapevtska koncentracija v krvnem serumu (1 do 2 ng/mL) v 2 do 4,5 dneh po aplikaciji. Polčas eliminacije digoksina iz organizma je okoli 1,6 dni. Digoksin se v organizmu ne biotransformira in se iz organizma izloča v nespremenjeni obliki skozi ledvica kar je vzrok, da ga pri živalih z ledvično odpovedjo kontraindicirano uporabljati.

ZAVIRALCI ENCIMA FOSFODIESTERAZE

Encim fosfodiesteraza inaktivira ciklični adenozin monofosfat (cAMP). V skupino zaviralcev encima fosfodiesteraze sodijo kofein, teofilin, teobromin, etamifelin, diprofilin, bipiridinske substance (amrinon in milrinon) ter pimobendan in levosimendan.

Bipiridinske substance imajo močnejši inotropni učinek od metilksantinov. Amrinon se aplicira v odmerkih 1 do 3 mg/kg telesne mase na enkrat (v obliki bolusa) potem pa se zdravljenje nadaljuje z aplikacijo v obliki infuzije in sicer v odmerkih 30 do 100 µg/kg telesne mase/minuto. Učinek se pojavi približno 15 minut po aplikaciji bolusa in traja približno 5 ur. Milrinon učinkuje inotropno 20 do 30-krat močnejše od amrinona. Bipiridinske substance se uporabljajo kot primarna terapija ali v primerih ko srce ne reagira na aplikacijo kardiotioničnih glikozidov. Slednjih dveh substanc pri nas ni registriranih.

Pimobendan in levosimendan za razliko od ostalih inhibitorjev encima fosfodiesteraze, ki povečujejo transport kalcija v celico, delujejo tako, da povečujejo občutljivost aktinsko-miozinskega kontraktilnega aparata za kalcij. Učinek se kaže v povečani kontraktilnosti miokarda ter v dilataciji arteriol in ven. Pimobendan je apsolutno indiciran pri dilatacijski kardiomiopatiji. Pri ostalih boleznih pa je pred njegovo uporabo potrebno oceniti stopnjo kontraktilnosti prekatov. Pimobendan se aplicira p. o. dvakrat na dan v odmerku 0,25 mg/kg telesne mase. Za uporabo v veterinarski medicini so v nekaterih državah Evropske skupnosti že registrirana zdravila, ki vsebujejo pimobendan, zdravilo ki vsebuje levosimendan pa je v postopku pridobivanja dovoljenja po centraliziranem postopku pri Evropski agenciji za zdravila (EMA).

STIMULATORJI DELOVANJA SRCA:

- **Adrenalin** aktivira β_1 adrenergične receptorje in tako povečajo moč in frekvenco srca. Minutni volumen srca je zelo povečan, posledica tega pa je povečan pretok krvi skozi aorto. Direktno deluje na β_1 adrenergične receptorje v koronarnih krvnih žilah in tako povzročajo njihovo dilatacijo. Vsi kateholamini so aritmogene učinkovine in lahko izzovejo ishemijo ali celo nekrozo miokarda, če se pogosto uporabljajo. Adrenalin učinkuje hipertenzivno.
- **Izoprenalin** aktivira β_1 in β_2 adrenergične receptorje in učinkuje pozitivno inotropno in pozitivno kronotropno. Uporablja se za preprečevanje bradikardije, srčnega bloka in Adam-Stockovih napadov. Adrenalin in izoprenalin delujeta kratkotrajno vendar dovolj dolgo, da se srce ponovno aktivira pri akutnem zastoju srca.
- **Dopamin** je prekurzor adrenalina in noradrenalina, ki deluje na alfa in beta adrenergične receptorje in na dopaminske receptorje. Deluje na dopaminske receptorje v krvnih žilah ledvic, mezenterija in osrednjega živčnega sistema in povzroča vazodilatacijo. Pri psih in mačkah dopamin lahko povzroča slabost, bruhanje aritmijo atrijskega, hipo ali hipertenzijo, kar je močno odvisno od odmerka dopamina.
- **Dobutamin** je sintetični kateholamin, ki je agonist β_1 adrenergičnih receptorjev, poveča moč kontrakcij na frekvenco srca pa ne vpliva pomembno. Dobutamin ne povzroča hipertenzije, je manj aritmogen od dopamina, poveča minutni volumen in zmanjša intraventrikularni diastolični tlak.

Vse navedene učinkovine stimulirajo encim adenilat ciklazo, ki katalizira sintezo cAMP in tako povečajo intracelularno vsebnost cikličnega adenozin-monofosfata (cAMP). Stimulatorji delovanja srca niso vključeni v doktrino zdravljenja popuščanja srca.

Literatura:

1. Plumb DC, 1995, Veterinary Drug Handbook. 2th ed. Ames: Iowa State University Press.
2. Smith and Williams, 1998, Introduction to the Principles of Drug design and action. 3th ed. Amsterdam.
3. Adams HR, 2001, Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 8th ed. Ames: Iowa State University Press.
4. Rang HP et al., 2003, Pharmacology. 5th ed. UK by Bath Press.
5. Einstein R, Jones RS, Knifton A, Starmer G A, 1994, Principles of veterinary therapeutics. LongmanGroup UK Limited.

6. Domanjko Petrič A. Medicina kardiovaskularnega sistema pri psih in mačkah: študijsko gradivo. Ljubljana: Veterinarska fakulteta, Klinika za kirurgijo in male živali, 2002: 149 str.