

**MOGUĆNOSTI PRIMENE FARMAKOLOŠKOG STRES TESTA
U FUNKCIONALNOM ISPITIVANJU SRCA KOD PASA***
*POSSIBILITIES OF APPLYING PHARMACOLOGICAL STRESS TESTING
IN ASSESSMENT OF HEART FUNCTIONAL CAPACITY IN DOGS*

Ljubica Spasojević Kosić, D. R. Trailović**

Sistolna i dijastolna srčana funkcija, procenjene ehokardiografski, ne odražavaju funkcionalni kapacitet pacijenta, niti mogu da objasne pojavu simptoma pri određenom stepenu aktivnosti. Procena funkcionalnog kapaciteta je sastavni deo kardioloških pregleda u humanoj medicini. Funkcionalno ispitivanje srca može da se sprovede testom opterećenja ili farmakološki. Dosadašnja istraživanja u kardiologiji pasa nisu doprinela kliničkoj upotrebi funkcionalnog ispitivanja srca kod pasa. Farmakološki stres test je optimalan način funkcionalnog ispitivanja srca kod pasa. Budući da podražava efekte umerene fizičke aktivnosti, dobutamin je predložen kao lek izbora za izazivanje farmakološkog stres testa. U ovom radu su dati pregledi rezultata najznačajnijih istraživanja, kao i naših istraživanja primene dobutamin stres testa (DST) kod pasa, sagledani su nedostaci dosadašnjih istraživanja i ukazano je na buduće pravce istraživanja DST.

Ključne reči: funkcionalno ispitivanje srca, dobutamin stres test, pas

Funkcionalno ispitivanje srca / *Functional heart examination*

Fundamentalni zahtev za mnoge aktivnosti svakodnevnog života je sposobnost da se izvede pretežno aerobni rad, rad koji zahteva integrativne aktivnosti srca, pluća i cirkulacije da isporuče kiseonik metabolički aktivnoj mišićnoj masi. Kod kardiovaskularnih pacijenata ehokardiografski nalazi u mirovanju, kao što su sistolna i dijastolna dimenzija leve komore, zapravo ne odražavaju pacijen-tov funkcionalni status ili simptome koji se pojavljuju kod pacijenta pri određenom stepenu aktivnosti. Merenje funkcionalnog kapaciteta predstavlja vredno sred-

* Rad primljen za štampu 14. 04. 2010. godine

** Dr sci. med. vet. Ljubica Spasojević Kosić, Departman za veterinarsku medicinu, Poljo-privredni fakultet, Univerzitet u Novom Sadu; dr sci. med. vet. Dragiša R. Trailović, redovni profesor, Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu

stvo za dijagnozu, procenu terapije i prognoze u najrazličitijim slučajevima. Specifični aspekti testiranja, kao što su način vežbanja i protokol ispitivanja, krajnja tačka testiranja, analiza respiratornih gasova, su visoko zavisne od populacije koja se testira i razloga upućivanja pacijenta na procenu funkcionalne sposobnosti. Bez obzira na navedene specifičnosti i uprkos znatnom napretku u imidžing dijagnostici, procena funkcionalnog kapaciteta ostaje značajna procedura kontrole određenih patoloških stanja kardiovaskularnog sistema u humanoj medicini (Fleg i sar., 2000).

Kardiolozi u humanoj medicini koriste funkcionalno ispitivanje srca u dijagnostici ishemije miokarda, oboljenja valvula, kardiomiopatije, koronarne arterijske bolesti (CAD), srčane insuficijencije, periferne arterijske bolesti, pejsmejkera, kongenitalnih srčanih oboljenja. Kod ljudi se test opterećenja srca (ergometrija) sprovodi korišćenjem pokretne trake ili bicikla, ili se izvodi farmakološki, intravenskom infuzijom dobutamina, arbutamina, dipiridamola ili adenoza (Fleg i sar., 2000; Gulati i sar., 2005; Wackers, 1993; Kim i sar., 2004; Thomas i Miyamoto, 2004; Lavie i sar., 2004).

Farmakološki stres test / *Pharmacological stress test*

Farmakološki stres ne može kompletno da zameni fizičko opterećenje i treba da se razmatra kao zamena ili drugi izbor za pacijente kod kojih se očekuje da je fizičko opterećenje neadekvatno, kao što su to pacijenti sa ortopedskim, neurološkim, perifernim vaskularnim i drugim problemima (Wackers, 1993). Drugi razlog razvoja procedura farmakološkog stres testiranja nalazimo u činjenici da je tokom izvođenja pokreta pacijenta na ergobiciklu ili pokretnoj traci otežana upotreba i sprovođenje ehokardiografskih pregleda (Freeman i sar., 1984; Manning i sar., 1988; Hoffmann i sar., 1993).

Farmakološki stres test se kod ljudi koristi da identifikuje supklinička srčana oboljenja kod pacijenata tretiranih doksorubicinom i kod talasemijskih pacijenata, u dijagnostici koronarne arterijske bolesti, zatim da se predvide perioperativna dešavanja, kao i dešavanja u postoperativnom oporavku posle vaskularne hirurgije. Farmakološki stres test je dobar nezavisan indikator prognoze i tolerancije vežbe pacijenata sa srčanim oboljenjem (McEntee i sar., 1996).

Korišćenje određenih agenasa za farmakološki stres test uslovljava upotrebu određene imidžing tehnike. Ovo je potpuno razumljivo ako se imaju u vidu različiti mehanizmi delovanja određenih lekova koji se koriste za farmakološki stres (Wackers, 1993).

Osobine i dejstvo dobutamina u DST kod pasa / *Characteristics and effect of dobutamine in DST in dogs*

Inicijalni korak u razvoju procedure farmakološkog stres testiranja kod pasa bilo je determinisanje srčanih performansi kod zdravih pasa tokom infuzije

dobutamina, pri čemu je doza dobutamina postepeno povećavana (McEntee i sar., 1996; 1998). Dobutamin je izabran jer je najčešće korišćeni lek u humanoj medicini za farmakološki stres test (Wackers, 1993). Štaviše, aplikovan intravenoskom infuzijom, dobutamin ispoljava svoje dejstvo odmah i može da se koristi sa relativnom sigurnošću, jer ima kratkotrajan efekat (Jewitt i sar., 1974). Dobutamin ispoljava visoku inotropnu efikasnost, niske hronotropne i vazopresorne efekte, kao i niska aritmogena svojstva (Tuttle i Mills, 1975). Terapijska doza dobutamina za prouzrokovanje pozitivnog inotropnog efekta kreće se od 2,5 do 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (Bonagura i Kirk, 1995; Miller i Tilley, 1995).

Dobutamin je jak β_1 adrenergički agonista sa minimalnim β_2 i α adrenergičkim efektima (Tuttle i Mills, 1975; Sonnenblick i sar., 1979). Ispitivanja sprovedena na zdravim neanestetisanim psima (Vatner i sar., 1974; Hinds i Hawthorne, 1975; Liang i Hood, 1979) pokazala su da dobutamin povećava minutni volumen i kontraktibilnost miokarda, da ima mali efekat na srčanu frekvenciju i aortni krvni pritisak, dok se ukupni periferni vaskularni otpor smanjuje. Kada se izvrši prethodna preganglijska blokada primenom mekamilamina, i srčana frekvencija i arterijski krvni pritisak se povećavaju pod dejstvom dobutamina, dok se periferni vaskularni otpor ne menja (Liang i Hood, 1979). Ovi rezultati sugerišu da dobutamin kod pasa poseduje značajno direktno hronotropno i inotropno dejstvo, a samo minimalni direktan vaskularni efekat. Međutim, u prisustvu intaktnog baroreceptornog refleksa, direktni hronotropni efekat dobutamina je poništen preko refleksnog usporavanja srčane frekvencije prouzrokovanog povišenjem sistolnog volumena i minutnog volumena. Takođe, dolazi do pojave refleksne vazodilatacije i smanjenja perifernog vaskularnog otpora (Liang i sar., 1981).

Primarno dejstvo dobutamina, koje je iskorišćeno u dijagnostičke svrhe, jeste povećanje srčane frekvencije i sistolnog krvnog pritiska, što direktno povećava potrebe miokarda za kiseonikom, slično dešavanjima tokom umerene fizičke aktivnosti.

Infuzija dobutamina od 2,5 do 42,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, aplikovana postepenim povećanjem doze svakih 5 minuta za po 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, dovodi do dvostrukog povećanja kapaciteta srčane pumpe kod svesnih zdravih pasa (McEntee i sar., 1996; 1998). Snaga minutnog volumena srca, definisana kao proizvod minutnog volumena srca i sistemskog arterijskog pritiska, predstavlja varijablu koja karakteriše globalnu srčanu performansu sa aspekta hemodinamike (Tan, 1987). Dostizanje maksimalne snage minutnog volumena srca (CPOmax) kod pasa pri infuziji dobutamina se javlja pri maksimalnom minutnom volumenu srca (COmax), zbog izostajanja značajne promene srednjeg sistemskog arterijskog pritiska. Pri inotropnoj stimulaciji sprovedenom infuzijom dobutaminom, visoke doze dobutamina od 27,5 do 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ indukuju značajno povećanje indeksa snage srca (CPI, cardiac power index), srčanog indeksa (CI, cardiac index), sistolnog indeksa (SI, stroke index), srčane frekvencije, kao i značajno smanjenje pulmonalnog vaskularnog otpora (PVR, pulmonary vascular resistance) i sistemskog vaskularnog otpora (SVR, systemic vascular resistance). Srčani indeks (CI) je pri-

marno odgovoran za ovakvo povećanje u CPI. Povećanje vrednosti srčanog indeksa (CI) se javlja uglavnom zbog povećanja u sistolnom volumenu, dok se ne dostigne maksimalna vrednost sistolnog volumena (SV max), a zatim je povećanje srčanog indeksa posledica povećanja i srčane frekvencije (HR) i sistolnog volumena (SV) (McEntee i sar., 1996). Sistolni indeks (SI) i srčana frekvencija (HR) doprinose aproksimativno 55% i 45% maksimalnom povećanju srčanog indeksa (CI) (McEntee i sar., 1996). Povećanje sistolnog indeksa (SI) je posledica smanjenja minimalnog indeksa volumena leve komore (Vlmin). Tokom infuzije dobutamina, maksimalni indeks volumena leve komore (Vlmax) i dijastolni pritisak leve komore (LVDP) se ne menjaju. Zbog toga, povećanje u sistolnim funkcijama leve komore tokom infuzije dobutamina kod pasa ne nastaje zbog povećanja punjenja srca (preload) (McEntee i sar., 1998).

Infuzija dobutamina pri postepenom povećanju doze kod zdravih pasa rase bigl indukuje značajne promene indeksa sistolne funkcije miokarda kao što su maksimalna frekvencija porasta pritiska u komorama (Max dP/dt), količnik maksimalne frekvencije rasta ventrikularnog pritiska sa razvijenim pritiskom ((max dP/dt)/DP), ejekciona frakcija (EF), srednja sistolna ejekciona frekvencija (SER), pre-ejekcioni period (PEP), ejekciono vreme leve komore (LVET), indeks ejekcionog vremena leve komore (LVETI), količnik PEP/LVET. Međutim, osetljivost ovih indeksa da detektuju promene u srčanoj kontraktilnosti je različita. Najosetljiviji indeksi za detekciju povećanja kontraktilnosti miokarda su: max dP/dt, (max dP/dt)/DP i srednja SER. Najmanje osetljivi indeksi za detekciju povećanja kontraktilnosti miokarda su EF, PEP i LVET, pri čemu ovi indeksi značajno koreliraju sa drugim indeksima. Najmanju osetljivost u detektovanju povećanja kontraktilnosti imaju LVETI i PEP/LVET i njihove vrednosti ne pokazuju značajnu korelaciju sa drugim merenim indeksima. Prednost indeksa ejekcione faze sastoji se u tome da one mogu da budu merene neinvazivno elektrokardiografijom ili ehokardiografijom (McEntee i sar., 1998). Korišćenjem invazivnih tehnika, kao najtačnijih i najosetljivijih u proceni kontraktilnosti miokarda, obezbeđene su kontrolne vrednosti sistolne funkcije miokarda tokom infuzije dobutamina kod zdravih svesnih pasa, koje mogu da posluže kao standard pri budućem ispitivanju osetljivosti neinvazivno merenih indeksa kontraktilnosti miokarda kod svesnih zdravih pasa i kod pasa obolelih od kardiomiopatije (McEntee i sar., 1998).

Aspekti kliničke primene DST kod pasa / *Aspects of clinical application of DST in dogs*

Kod pasa je, kao i kod ljudi, opisano postojanje delimičnog preklapanja bazalnih vrednosti srčanih performansi između zdravih pasa i pasa sa kardiomiopatijom (Calvert, 1992). Sa ove tačke gledišta, procena funkcije miokarda pasa podvrgnutih stres testiranju, a ne u mirovanju, predstavlja mnogo osetljiviju i specifičniju dijagnostičku tehniku u ranom otkrivanju supkliničkih slučajeva kar-

diomiopatije pasa (McEntee i sar., 1998; 2001). Pokazano je da dobutamin stres test (DST) kod pasa asimptomatičnih na dilatacionu kardiomiopatiju predstavlja osetljiv, neinvazivni dijagnostički metod u otkrivanju rane disfunkcije miokarda. Pored opravdanosti korišćenja DST u dijagnostičkom postupku pojedinih, pre svega supkliničkih patoloških stanja, nekoliko dodatnih razloga opravdava izbor procedure farmakološkog stres testiranja kod pasa. U slučaju farmakološkog stres testiranja puna kooperativnost pacijenta se ne zahteva, moguće je korišćenje invazivnih kao i neinvazivnih tehnika dijagnostičkih pregleda, test je ekonomičan, i na kraju, maksimalan odgovor može lakše da se prepozna nego u slučaju testa opterećenja (Freeman i sar., 1984; Tan i sar., 1989).

Kod rane disfunkcije leve komore bigla eksperimentalno izazvane ventrikularnim pejsingom, vrednosti za frakciono skraćanje (FS), PEP, LVET, PEP/LVET i srednju brzinu skraćanja vlakana leve komore (mVcf) posle infuzije dobutaminom, značajno se razlikuju od vrednosti kod klinički normalnih pasa. Vrednosti maksimalnih procentualnih promena za LVET i mVcf zbog DST su bile manje kod pasa sa ranom disfunkcijom leve komore. Ejekciono vreme leve komore se smanjuje u manjem stepenu tokom dobutamin infuzije kod pasa posle pejsinga, u poređenju sa vrednostima koje su postojale pre pejsinga. Sistolni vremenski intervali odražavaju globalnu sistolnu funkciju leve komore. Ejekciono vreme leve komore zavisi od kontraktilnosti miokarda, prethodnog opterećenja srca (preload), naknadnog opterećenja srca (afterload) i srčane frekvencije. Promene LVET kao odgovor na infuziju dobutamina kod pasa posle razvoja rane disfunkcije leve komore je u vezi sa manjim povećanjem kontraktilnosti i srčane frekvencije. Infuzija dobutamina indukuje manje povećanje u mVcf i veće smanjenje u PEP/LVET nakon ventrikularnog pejsinga u poređenju sa vrednostima pre pejsinga. Smanjenje u odnosu (količniku) PEP/LVET primećeno kod pasa sa ranom disfunkcijom leve komore tokom infuzije visokih doza dobutamina daje vrednosti koje su slične onima kod zdravih pasa (McEntee i sar., 2001). Ovaj rezultat je takođe primećen kod dobermana sa ranom DCM koji su podvrgnuti slaboj inotropnoj stimulaciji dobutaminom od 5 µg/kg/min (Minors i O'Grady, 1998). Tokom dobutamin stres ehokardiografije, visoke vrednosti dijametra leve komore na kraju sistole (LVESD) i sistolnog indeksa stresa zida, a redukovane vrednosti FS i odnosa brzine ranog i kasnog mitralnog punjenja (E/A) su povezani sa razvojem okultne DCM (Minors i O'Grady, 1998).

Da bi se prilagodio na povećane metaboličke zahteve u vezi sa testom opterećenja, regionalni nutritivni krvotok miokarda mora da se poveća. Ako kod pacijenta postoji značajna koronarna stenoza, infuzija dobutamina stvara heterogenost krvotoka miokarda. Sa korišćenjem dobutamina, heterogenost krvotoka miokarda je gotovo uvek povezana sa ishemičnim abnormalnostima pokreta zida miokarda (Wackers, 1993). U humanoj medicini se pojava ishemije pri DST registruje na osnovu regionalnih pokreta zida miokarda, korišćenjem ehokardiografije, pri čemu je leva komora podeljena na 16 segmenata miokarda prema modelu koji je predložilo Američko društvo ehokardiografije (Lang i sar., 2005). U veterinarskoj

medicini nisu uspostavljeni ehokardiografski pregledi sa aspekta provere regionalne pokretljivosti segmenata leve komore. Osim toga, koronarna arterijska bolest kod pasa ne predstavlja dominantno oboljenje, pa registrovanje regionalne ishemije miokarda može da bude nesvrishodno sa aspekta veterinarske kardiologije. Međutim, pojedina srčana oboljenja (hipertrofična kardiomiopatija, fibroza miokarda) "opterećuju" srce potencijalnom ishemijom. Metode korišćene u istraživanjima DST kod životinja odnosile su se na EKG, Dopler-sfigmomanometriju, M-modus, 2D-modus i Dopler-ehokardiografiju, pri čemu su ehokardiografska merenja korišćena za dobijanje parametara koji određuju sistolnu i dijastolnu srčanu funkciju. Ehokardiografski pregledi i merenja u DST su teški za izvođenje kod pasa zbog nekooperativnosti pacijenata (uznemirenost, dahtanje) sa jedne strane i karakteristika delovanja dobutamina (tahikardija) i njegovog kratkog trajanja efekata sa druge strane. Zbog toga treba razmotriti korišćenje drugih dijagnostičkih metoda, kao što su elektrokardiografija ili merenje koncentracije srčanih biomarkera (natrijumuretičnih peptida A i B, angiotenzina II), na šta ukazuju naša, kao i istraživanja drugih autora (McEntee i sar., 2000).

Protokoli u dosadašnjim istraživanjima su dugog trajanja (od 40 do 80 minuta) da bi se koristili u kliničkim uslovima, a jedino istraživanje DST kod kliničkih slučajeva koristilo je slabu inotropnu stimulaciju dobutaminom (5 µg/kg/min). Korišćenje agresivnijeg protokola sa postepenim povećanjem doze u kraćim vremenskim intervalima zadovoljava mogućnosti korišćenja u kliničkim uslovima, povećava značajno srčane performanse bez izazivanja ozbiljnih neželjenih efekata. Takođe je potrebno razmotriti korišćenje drugog leka, uz dobutamin, u onim slučajevima kada psi nemaju adekvatan odgovor povećanja srčane frekvencije. Pored odabira protokola, posebno je značajno formulisati drugačije krajnju tačku protokola. U dosadašnjim istraživanjima DST, krajnja tačka testa odnosila se na povišenje frekvencije preko 200/min, pojavu aritmija ili nekontrolisanog uzbuđenja kod pasa, što zapravo predstavlja neželjene efekte DST.

Za razvoj kliničkog testa doziranje dobutamina treba da bude takvo da proizvodi signifikantno povećanje srčanih performansi bez indukovanja previše neželjenih efekata. Davanje dobutamina postepenim povećanjem doze, umesto pojedinačne visoke doze, redukuje razvoj neželjenih efekata (McEntee i sar., 2001). Naša iskustva sa DST takođe govore u prilog ovakvoj tvrdnji.

Opisani su srčani i nesrčani neželjeni efekti kod ljudi u vezi sa visokim dozama DST (Mertes i sar., 1993). Razvoj srčanih aritmija nakon primene dobutamina kod svesnih pasa se javlja u niskom stepenu (Tuttle i Mills, 1975; McEntee i sar., 1996; McEntee i sar., 2001). Nije ustanovljeno postojanje neželjenih srčanih efekata pri ispitivanjima DST kod pasa sa eksperimentalno izazvanom ranom disfunkcijom leve komore, čak ni pri visokim dozama dobutamina, dozama znatno višim od terapijskih. Pošto su ispitivanja sprovedena na psima rase bigl, sigurnost DST ne može da se ekstrapolira na druge rase, koje su predisponirane srčanim aritmijama, niti na pse sa spontanim javljanjem DCM.

Najčešće aritmije koje su opisane kod ljudi u vezi sa DST bile su komorni prevremeni kompleksi (VPCs), pretkomorni prevremeni kompleksi (APCs), neprodužena ventrikularna tahikardija. Pojava ozbiljnih aritmija tokom DST je retka, pacijenti ih dobro tolerišu i retko zahtevaju tretman (Mertes i sar., 1993; Katrišis i sar., 2005). Razvoj aritmija objašnjava se stimulacijom β 1 adrenergičkih receptora, dobutamin indukovanom redukcijom koncentracije kalijuma plazme, kao i pojavom ishemije kod nekih pacijenata. Naša istraživanja na psima (neobjavljeni podaci), kao i istraživanja sprovedena na konjima (Frye i sar., 2003) su pokazala smanjenje koncentracije ovog elektrolita u serumu.

Pored aritmija, neželjeni srčani efekat opisan kod humanih pacijenata bila je ishemija. Prema našim istraživanjima, ishemija miokarda može da se registruje elektrokardiografski i kod pasa bez oboljenja KV sistema, a može da se dovede u vezu sa visokim srčanim frekvencijama razvijenim pri visokim dozama dobutamina tokom DST (neobjavljeni podaci). Išemija u vezi sa DST kod ljudi je prolaznog karaktera. Prekidanje aplikacije DST je najčešće sve što je potrebno za rešavanje ovakvog problema, dok kod izvesnog broja pacijenata sublingvalna aplikacija nitroglicerina ili intravenska aplikacija β -blokatora predstavlja tretman za simptomatsku ishemiju (Mertes i sar., 1993).

Nesrčani neželjeni efekti kod pasa u vezi sa DST su povraćanje, dahtanje i kongestija mukoznih membrana. Povraćanje se javlja kod pasa pri visokim dozama dobutamina (32,5; 37,5 i 42,5 μ g/kg/min.). Povraćanje spontano prestaje, bez tretmana medikamentima. Nijedan od neželjenih efekata ne zahteva prekidanje funkcionalnog ispitivanja, odnosno zaustavljanje infuzije dobutamina. Međutim, povraćanje privremeno ometa odgovor na dobutamin (zbog vagusnog refleksa) i primorava na produženje infuzije dobutamina. Dahtanje tokom DST otežava izvođenje ehokardiografskog pregleda (McEntee i sar., 1996; McEntee i sar., 2001).

Literatura / References

1. Bonagura JD, Kirk RW. Kirk's Current veterinary therapy. Bonagura J.D, Kirk RW, editors, Philadelphia: WB Saunders, 1995.
2. Calvert CA. Canine dilated cardiomyopathy. In: Kirk RW, Bonagura JD, editors, Current Veterinary Therapy, Philadelphia: WB Saunders, 1992: 773-9.
3. Fleg JL, Pina IL, Balady GJ, Chaitman BR, Fletcher B, Lavie C, Limacher MC, Stein RA, Williams M, Bazzare T. Assessment of functional capacity in clinical and research applications. *Circulation* 2000; 102: 1591-7.
4. Freeman ML, Palac R, Mason J, Bernes WE, Eastman G, Virupannavar S, Loeb HS, Kaplan E. A comparison of dobutamine infusion and supine bicycle exercise for radionuclide cardiac stress testing. *Clinical Nuclear Medicine* 1984; 9: 251-5.
5. Frye MA, Bright JM, Dargatz DA, Fettman MJ, Frisbie DD, Baker DC, Traub-Dargatz JL. A comparison of dobutamine infusion to exercise as a cardiac stress test in healthy horses. *J Vet Intern Med* 2003; 17(1): 58-64.

6. Gulati M, McBride PE. Functional capacity and cardiovascular assessment: Submaximal exercise testing and hidden candidates for pharmacologic stress. *Am J Cardiol* 2005; 96 (suppl): 11J-9J.
7. Hinds JE, Hawthorne EW. Comparative cardiac dynamic effects of dobutamine and isoproterenol in conscious instrumented dogs. *Am J Cardiol* 1975; 36: 894-901.
8. Hoffman R, Lethen H, Kleinhans E, Flachskampf FA, Hanrath R. Comparative evaluation of bicycle and dobutamine stress echocardiography with perfusion scintigraphy and bicycle electrocardiogram for identification of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; 72: 555-9.
9. Jewitt D, Mitchell A, Birkhead J, Dollery C. Clinical cardiovascular pharmacology of dobutamine, a selective inotropic catecholamine. *Lancet* 1974; 2: 363-7.
10. Katritsis DG, Karabinos I, Papadopoulos A, Simeonidis P, Korovesis S, Giazitzogou E, Karvouni E, Vordis E. Sustained ventricular tachycardia induced by dobutamine stress echocardiography: A prospective study. *Europace* 2005; 7: 433-9.
11. Kim H-J, Ahn SJ, Park SW, Cho BR, Sung J, Hong S-H, Park P-W, Hong K-P. Cardiopulmonary exercise testing before and one year after mitral valve repair for severe mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1187-9.
12. Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-63.
13. Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR. Peak exercise oxygen pulse and prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 93: 588-93.
14. Liang C, Hood WB. Dobutamine infusion in conscious dogs with and without autonomic nervous system inhibition, effects on systemic hemodynamics, regional blood flows and cardiac metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 1979; 211: 698-705.
15. Liang C, Yi JM, Sherman LG, Black J, Gavras H, Hood WB. Dobutamine infusion in conscious dogs with and without acute myocardial infarction: Effects on systemic hemodynamics, myocardial blood flow, and infarct size. *Circ Res* 1981; 49: 170-80.
16. Mannering D, Cripps T, Leech G, Mehta N, Valentine H, Gilmour S, Bennett ED. The dobutamine stress test as an alternative to exercise stress testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1988; 59: 521-6.
17. McEntee K, Amory H, Pypendop B, Balligand M, Clercx C, Michaux C, Jacquemot O, Robert F, Gerard P, Pochet T, Henroteaux M. Effects of dobutamine on isovolumic and ejection phase indices of cardiac contractility in conscious healthy dogs. *RVS* 1998; 64: 45-50.
18. McEntee K, Clercx C, Flandre T, Jonville E, Pynnaert C, VanBeneden R, Ketelslegers JM, Michaux C, Balligand M, Miserque N, Henroteaux M. Hormonal response to dobutamine cardiac stress testing in a conscious canine model of early left ventricular dysfunction induced by chronic rate overload. *J Vet Cardiol* 2000; 2(2): 7-14.
19. McEntee K, Clercx C, Pypendop B, Peeters D, Balligand M. Cardiac performance in conscious healthy dogs during dobutamine infusion. *RVS* 1996; 61: 234-9.
20. McEntee K, Clercx C, Soyeur D, Amory H, Michaux C, Flandre T, Jonville E, Pynnaert C, Miserque N, Henroteaux M. Usefulness of dobutamine stress tests for detec-

- tion of cardiac abnormalities in dogs with experimentally induced early left ventricular dysfunction. *Am J Vet Res* 2001; 62: 448-55.
21. Mertes H, Sawada SG, Ryan T, Segar DS, Kovacs R, Folty J, Feigenbaum H. Symptoms, adverse effects and complications associated with dobutamine stress echocardiography. Experience in 1118 patients. *Circulation* 1993; 88: 15-9.
 22. Miller MS, Tilley LP. *Manual of canine and feline cardiology*. 2nd edn, Philadelphia: WB Saunders, 1995.
 23. Minors SL, O'Grady MR. Resting and dobutamine stress echocardiography factors associated with the development of occult dilated cardiomyopathy in healthy Doberman Pincher dogs. *J Vet Intern Med* 1998; 12: 369-80.
 24. Sonnenblick EH, Frishman WH, LeJemtel TH. Dobutamine: a new synthetic cardioactive sympathetic amine. *N Engl J Med* 1979; 300: 17-22.
 25. Tan LB. Clinical and research implication of new concepts in the assessment of cardiac pumping performance in heart failure. *Cardiovasc Res* 1987; 21: 615-22.
 26. Tan LB, Bain RJI, Littler WA. Assessing cardiac pumping capability by exercise testing and inotropic stimulation. *Br Heart J* 1989; 62: 20-5.
 27. Thomas GS, Miyamoto MI. Should Simultaneous exercise become the standard for adenosine myocardial perfusion imaging. *Am J Cardiol* 2004; 94 (supl): 3D-11D.
 28. Tuttle RR, Mills J. Development of new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ Res* 1975; 36: 185-96.
 29. Vatner SF, McRitchie RJ, Braunwald E. Effects of dobutamine on left ventricular performance, coronary dynamics and distribution of cardiac output in conscious dogs. *J Clin Invest* 1974; 53: 1265-73.
 30. Wackers FJTh. Which pharmacological stress is optimal. Editorial comment. *Circulation* 1993; 87(2): 646-8.

ENGLISH

POSSIBILITIES OF APPLYING PHARMACOLOGICAL STRESS TESTING IN ASSESSMENT OF HEART FUNCTIONAL CAPACITY IN DOGS

Ljubica Spasojević Kosić, D. R. Trailović

Systolic and diastolic heart functions, evaluated using echocardiography, do not reflect the functional capacity of the patient and they cannot explain the occurrence of symptoms during a certain degree of activity. Evaluation of the functional capacity is an integral part of cardiological examinations in human medicine. Functional examinations of the heart can be carried out using the body burden test or pharmacologically. Investigations carried out so far into canine cardiology have not contributed to the clinical implementation of functional heart examinations in dogs. Pharmacological stress testing is an optimal way to perform a functional heart examination in dogs. Since it reflects the effects of moderate physical activity, dobutamine has been recommended as the medicine of choice for provoking a pharmacological stress test. This work presents a review of the results of the most important investigations, as well as our own investigations, of the application of

the dobutamine stress test (DST) in dogs, and the problems in investigations so far have been considered and future directions for DST investigations pointed out.

Key words: functional heart examination, dobutamine stress test, dog

РУССКИЙ

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО СТРЕСС ТЕСТА В
ФУНКЦИОНАЛЬНОМ ИСПЫТАНИИ СЕРДЦА У СОБАК**

Любича Спасоевич Косич, Д. Р. Траилович

Систолическая и диастолическая сердечная функция, оцененные эхокардиографически, не отражают функциональную мощность пациента, ни могут объяснить явление симптомов при определённой степени активности. Оценка функциональной мощности составная часть кардиологических осмотров в гуманной медицине. Функциональное испытание сердца можно провести тестом нагрузки или фармакологически. Бывшие до сих пор исследования в кардиологии собак не содействовали клиническому употреблению функционального испытания сердца у собак. Фармакологический стресс тест оптимальный способ функционального испытания сердца у собак. Так как подражает эффекты умеренной активности, добутамин предложен в качестве лекарства выбора для вызывания фармакологического стресс теста. В этой работе даны осмотры результатов самых значительных исследований, словно и наших исследований применения добутамин стресс теста (ДСТ) у собак, обозрены недостатки бывших до сих пор исследований и указано на будущие направления исследований (ДСТ).

Ключевые слова: функциональное испытание сердца, добутамин стресс тест, собака