

KARDIOVASKULARNI EFEKTI VAZOAKTIVNIH SUPSTANCI U PRODUŽENOJ ANESTEZIJI KOD PASA

Ljubica Spasojević Kosić¹, Dragiša R. Trailović²

¹Poljoprivredni fakultet Novi Sad, Departman za veterinarsku medicinu, Novi Sad

²Fakultet veterinarske medicine, Beograd

Kratak sadržaj

In vivo eksperimenti na anestetisanim životinjama zahtevaju poznavanje uticaja anestezije kako bi se rezultati eksperimenta tačno interpretirali. U ovom radu su ispitani kardiovaskularni efekti vazooaktivnih supstanci (adrenalin, noradrenalin, dimetilfenilpiperazin, acetilholin i histamin) u uslovima produžene šestočasovne anestezije kod pasa. Kardiovaskularni efekti vazooaktivnih supstanci su procenjeni direktnim merenjem arterijskog pritiska, elektrokardiografijom i merenjem diureze. Izrađene su doza-efekat krive za sistolni (SAP) i dijastolni (DAP) arterijski pritisak za sve ispitivane vazooaktivne supstance. Procenjivana je razlika u kardiovaskularnim efektima vazooaktivnih supstanci na početku i na kraju anestezije. Postojala je statistički značajna razlika ($p < 0,05$) u promeni arterijskog pritiska na početku i kraju produžene anestezije samo za pojedine doze adrenalina i histamina (1 mg/kg i 3 mg/kg). Nije postojala značajna razlika u promeni srčanog ritma na početku i na kraju anestezije. Promene diureze tokom anestezije su zavisile od aplikovane vazooaktivne supstance.

Ključne reči: produžena anestezija, pas, vazooaktivne supstance, kardiovaskularni efekti

¹ E-mail: ljubicask@polj.uns.ac.rs

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF VASOACTIVE SUBSTANCES IN PROLONGED ANESTHESIA IN DOGS

Ljubica Spasojević Kosić¹, Dragiša R. Trailović²

¹Faculty of Agriculture, Department of Veterinary Medicine Novi Sad

²Faculty of veterinary medicine, Belgrade

Abstracts

Knowledge of the influence of anesthesia in anesthetized animals at *in vivo* experiments is essential in order to interpret the results of investigations properly and correctly. In this study we researched cardiovascular effects of vasoactive substances (adrenalin, noepinephrine, dimethylphenylpiperazinium, acetylholin, histamine) in prolonged anesthesia of six hours in dogs. The cardiovascular effects of vasoactive substances were evaluated by direct blood pressure measurement, ecg monitoring and urine output measurement. The dose-effect curve of systolic (SAP) and diastolic (DAP) blood pressure were obtained for each of the vasoactive substances. The differences between cardiovascular effects of vasoactive substances at the beginning and at the end of prolonged anesthesia were tested. There were statistically significant differences ($p < 0.05$) in changes of blood pressure at the beginning and at the end of prolonged anesthesia only for some doses of adrenalin and histamine (1 mg/kg and 3 mg/kg). No significant changes in heart rhythms at the beginning and at the end of prolonged anesthesia were recorded. The urine output during anesthesia depended on applied vasoactive substances.

Key words: prolonged anesthesia, dog, vasoactive substances, cardiovascular effects

UVOD

Ukoliko se eksperimenti na životinjama izvode pod anestezijom, neophodno je uzeti u razmatranje delovanje anestetika prilikom procene rezultata takvih eksperimenata. Osim centralnog efekta depresije nervnog sistema većina anestetika ispoljava i periferne efekte. Idealan anestetik treba da obezbedi, pored postizanja besvesnog stanja, analgezije i mišićne relaksacije, i supresiju nepoželjnih vegetativnih i endokrinih odgovora na hirurški stres, održavanje hemodinamske stabilnosti i podršku vitalnim funkcijama organizma (Hug, 1986). Normalna funkcija autonomnog nervnog sistema zavisi od ravnote-

že simpatikusne i vagusne kontrole, što je neophodno za održavanje hemodinamske homeostaze (Zhang i sar., 2009). Interakcija između simpatikusa i parasimpatikusa (engl. *accentuated antagonism*) se ostvaruje preko kombinacije presinaptičkih i postsinaptičkih mehanizama (Johnson et al., 2009). Zbog svega navedenog eksperimente sprovedene *in vivo* je teže proceniti u odnosu na *in vitro* ispitivanja.

U kontroli i regulaciji funkcija kardiovaskularnog sistema učestvuju brojni mehanizmi koji imaju cilj da obezbede adekvatni krvni pritisak, krvni volumen i protok krvi za sve organe, pri normalnom venskom pritisku. Ovi mehanizmi formiraju tri nivoa kontrole: nervnu, hormonalnu i lokalnu kontrolu (Kittleson, Kienle, 1998). U prethodnom radu je pokazano da produžena anestezija nezavisno od operacije dovodi do statistički i klinički značajnih promena hemodinamskih varijabli kao što su sistolni i srednji arterijski pritisak, srčana frekvencija i diureza (Spasojević Kosić, Trailović, 2011). Cilj ovog rada je da utvrdi da li produžena anestezija menja kardiovaskularne odgovore organizma na aplikaciju vazoaktivnih supstanci, koje deluju kao agonisti receptora simpatikusnog i parasimpatikusnog sistema.

MATERIJAL I METOD RADA

Ispitivanje je sprovedeno na 30 zdravih pasa meleza. Produžena anestezija u trajanju od 6 h postignuta je korišćenjem midazolama, halotana i azotoksidula, na način opisan u prethodnom radu (Spasojević Kosić, Trailović, 2011). Praćenje kardiovaskularnih efekata (arterijski krvni pritisak, srčana frekvencija i elektrokardiogram) tokom anestezije sprovedeno je korišćenjem aparata Dynograph R 411-Beckman i Datoskop 5000. Psi su bili podeljeni u pet grupa (A, B, C, D, E) sa jednakim brojem pasa. Psima grupe A je aplikovan adrenalin hydrochlorid (Merck, Darwstadt) u dozama: 0,1 µg/kg; 0,3 µg/kg; 1 µg/kg; 3 µg/kg i 10 µg/kg telesne mase (t.m.). Psima grupe B je aplikovan L-Norepinephrin bitartrate (Serva, Feinbiochemica Heidelberg/ New York) u sledećim dozama: 0,1 µg/kg; 0,3 µg/kg; 1 µg/kg; 3 µg/kg t.m.. Psima grupe C bio je aplikovan DMPP (dimethyl-phenylpiperazinium iodid, Aldrich Chemical Company, Milwaukee, USA) u dozama: 1 µg/kg; 3 µg/kg; 10 µg/kg i 30 µg/kg t.m.. Grupu D su sačinjavali psi kojima je aplikovan acetilholin hlorid (Serva, Feinbiochemica, Heidelberg/New York) u dozama: 3 µg/kg; 10 µg/kg; 30 µg/kg i 100 µg/kg t.m.. Psima iz grupe E je aplikovan histamin hidrohlorid (Merck, Darmstadt) u dozama: 0,1 µg/kg; 0,3 µg/kg; 1 µg/kg; 3 µg/kg i 10 µg/kg t.m.. Vazoaktivne supstance su aplikovane u prvom i šestom satu anestezije. Za sve aplikovane vazoaktivne supstance izrađena je dozno-zavisna kriva arterijskog pritiska za početak i kraj anestezije. Vreme između aplikacije dve

doze je iznosilo 5-10 minuta kod svih vazoaktivnih supstanci, osim u slučaju DMPP-a u dozi od 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ t.m., kada je vremenski period iznosio 20 minuta. Aplikacija veće doze vazoaktivne supstance je usledila nakon vraćanja vrednosti arterijskog krvnog pritiska, srčane frekvencije i elektrokardiograma u fiziološko stanje. Kod 12 pasa, kojima su aplikovane različite vazoaktivne supstance, izvršeno je merenje diureze (kateterizacijom mokraćne bešike) na kraju prvog, drugog, četvrtog i šestog časa anestezije.

Rezultati su predstavljeni kao srednja vrednost \pm SD. U statističkoj analizi rezultata korišćeni su t-test za zavisne uzorke i analiza varijanse. Za statističku obradu svih rezultata korišćen je programski paket Statistica version 7.0. Vrednosti $p < 0,05$ i $p < 0,01$ su uzete kao statistički značajne.

REZULTATI I DISKUSIJA

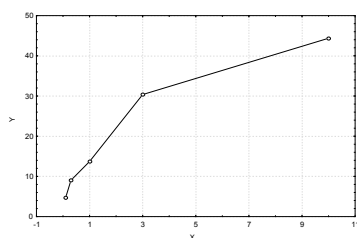
Pri aplikaciji adrenalina, noradrenalina i DMPP-a registrovano je povećanje arterijskih pritisaka (SAP i DAP) na početku i na kraju anestezije. Aplikacijom DMPP-a kod svih pasa javljalo se povećanje, a zatim i dvofazno smanjenje SAP i DAP. Sa povećanjem doza adrenalina, noradrenalina i DMPP-a registrovano je sve veće povećanje arterijskih pritisaka. Ovakva zavisnost nije jedino postojala u slučaju pojedinih doza adrenalina za vrednosti DAP na kraju anestezije. Nakon aplikacije 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ t.m. adrenalina zabeležena je veća vrednost DAP nego pri sledećoj dozi adrenalina (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ t.m.).

Nakon aplikacije acetilholina i histamina registrovano je smanjenje SAP i DAP i na početku na kraju anestezije. Uporedo sa povećanjem doza aplikovanog acetilholina registrovano je sve veće smanjenje SAP i DAP i na početku i na kraju anestezije. Pravilnost doza-efekat krive arterijskog pritiska postojala je samo u slučaju DAP na početku anestezije kod pasa kojima je aplikovan histamin. Smanjenje krvnog pritiska (SAP na početku i na kraju anestezije i DAP na kraju anestezije) je bilo veće pri dozi od 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ t.m. nego pri dozi 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ t.m..

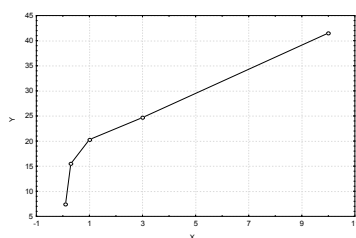
Efekti adrenalina i noradrenalina se ostvaruju preko stimulacije adrenergičnih receptora na srcu i krvnim sudovima (Huang i sar., 1997). Primarni agonista adrenergičnih receptora je noradrenalin. Noradrenalin stimuliše i α i β adrenergične receptore. Na glatkim mišićima krvnih sudova preovladavaju $\alpha 1$ -adrenergični receptori, čija stimulacija dovodi do vazokonstrikcije. Vaskularni glatki mišići takođe sadrže $\beta 2$ -adrenergične receptore, čija stimulacija dovodi do vazodilatacije, ako su α -adrenergični receptori blokirani. U miokardu preovlađuju $\beta 1$ -adrenergični receptori, čija stimulacija dovodi do pozitivno inotropnog efekta. U srcu se nalaze i $\beta 2$ -adrenergični receptori i to u znatnom stepenu u sinusnom čvoru, a u manjem stepenu u miokardu komora. Njihov

efekat je pozitivno hronotropan. U miokardu su identifikovani i β_3 -adrenergični receptori sa efektima smanjenja kontraktilnosti miokarda (Lomasney, Allen, 2001). Acetilholin predstavlja neurotransmiter koji se oslobađa iz svih preganglijskih i postganglijskih vlakana koji pripadaju parasimpatikusu. Nikotinski acetilholinski receptori (nACh) posreduju u signalu na postganglijskom neuronu, dok muskarinski acetilholinski receptori (mACh) posreduju u signalu na nivou parasimpatikusnih ganglija koje se nalaze u blizini ili u okviru efektornog organa (Lindemann, Watanabe, 1995). DMPP se koristi kao stimulator nACh receptora na postganglijskom neuronu. Budući da simpatikusne i parasimpatikusne ganglije dele nACh receptore u ganglijskim sinapsama, aplikacija DMPP će stimulisati simpatikusno posredovanu vazokonstrikciju i tahikariju, izazivajući refleksnu promenu u parasimpatikusnoj aktivnosti, a time i promenu inicijalnog odgovora (Bibeovski, Dunlop, 2004). Rezultati ovog istraživanja takođe pokazuju da se kao inicijalna reakcija na aplikaciju DMPP kod svih pasa javilo povećanje SAP i DAP, nakon čega je usledilo dvofazno smanjenje. Muskarinski acetilholinski receptori se nalaze raspoređeni u glatkim mišićima, srčanom mišiću, egzokrinim žlezdama i neuronima centralnog i perifernog nervnog sistema. Pet receptorskih subtipova je determinisano (M_1 - M_5), pri čemu je M_2 receptor odgovoran za efekte parasimpatikusa na kardiovaskularnu funkciju (Bonner i sar., 1987; Choppin, Eglen, 2001; Olshansky i sar., 2008). Histaminski receptori su klasifikovani u četiri subtipa (H_1 , H_2 , H_3 , H_4) (Hill i sar., 1997; Levi, Smith, 2000; Jiang i sar., 2008). Histamin ispoljava značajan vazodepresorni odgovor, direktno preko H_1 i H_2 receptora, pri čemu odgovor i uključivanje histaminskih receptora zavisi od vremena (Harvey, Owen 1984). H_3 receptor, pored autoreceptorske uloge u histaminergičnim neuronima, deluje kao inhibitorni heteroreceptor za adrenergične nervne završetke (Levi, Smith, 2000).

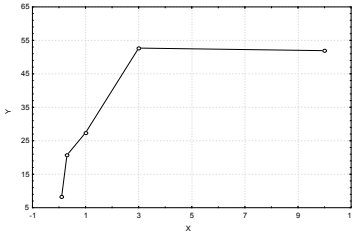
Grafik 1. Krive povećanja / smanjenja sistolnog (SAP) i dijastolnog (DAP) arterijskog pritiska (y osa) pri aplikaciji korišćenih doza vazoaktivnih supstanci (adrenalin, noradrenalin, DMPP, acetilholin, histamin) (x osa)



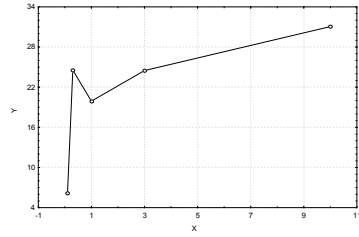
Adrenalin SAP početak anestezije



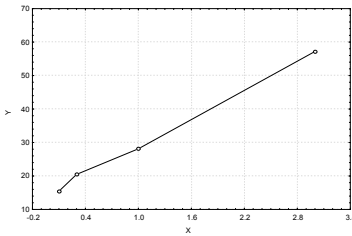
Adrenalin SAP kraj anestezije



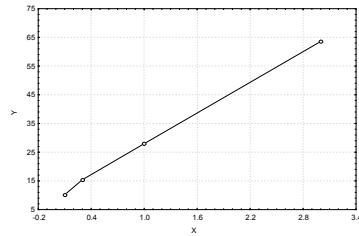
Adrenalin DAP početak



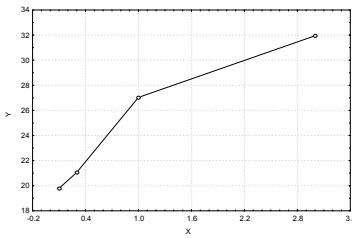
Adrenalin DAP kraj



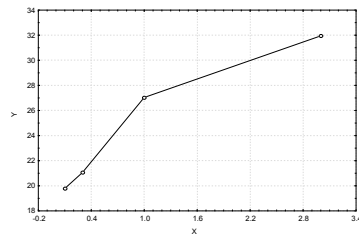
Noradrenalin SAP početak anesteziije



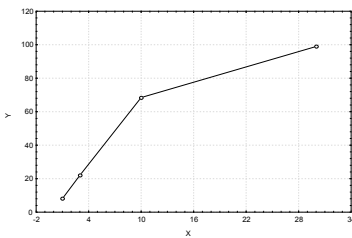
Noradrenalin SAP kraj anesteziije



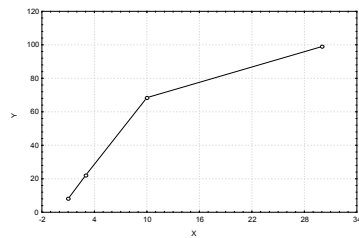
Noradrenalin DAP početak anesteziije



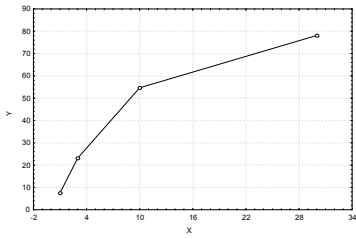
Noradrenalin DAP kraj anesteziije



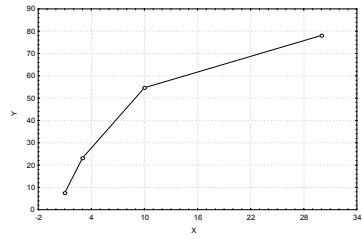
DMPP SAP početak anesteziije



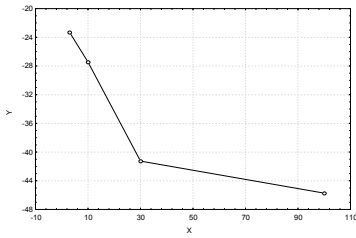
DMPP SAP kraj anesteziije



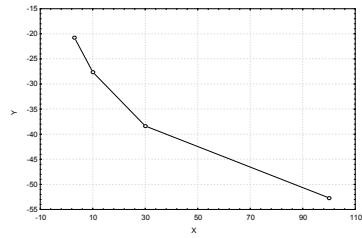
DMPP DAP početak anestezije



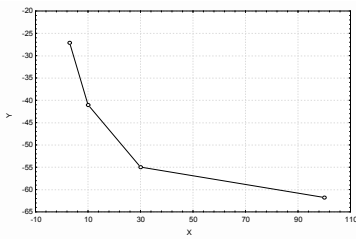
DMPP DAP kraj anestezije



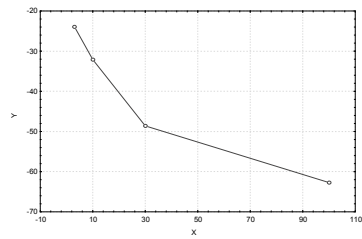
Acetilholin SAP na početku



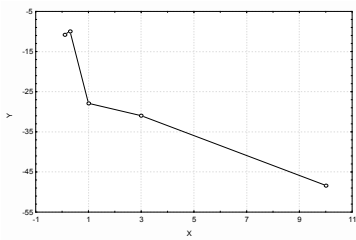
Acetilholin SAP na kraju



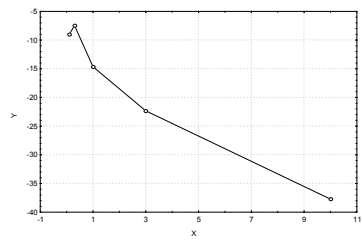
Acetilholin DAP na početku



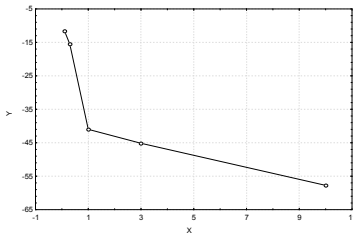
Acetilholin DAP na kraju



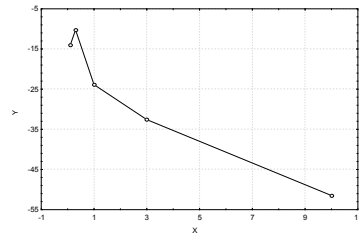
Histamin SAP na početku



Histamin SAP na kraju



Histamin DAP na početku



Histamin DAP na kraju

Promene arterijskog pritiska na početku i na kraju anestezije su se značajno razlikovale ($p < 0,05$) u slučaju aplikacije pojedinih doza adrenalina i histamina (adrenalin u dozi od $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ t.m. za SAP, adrenalin u dozi od $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ t.m. za DAP, histamin u dozi od $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ t.m. za SAP i DAP, histamin u dozi od $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ t.m. za DAP). Pri većim dozama aplikovanog adrenalina i histamina javile su se veće individualne razlike u reagovanju na aplikovane vazoaktivna supstance, na šta ukazuju veće vrednosti standardnih devijacija pri visokim dozama nego pri malim dozama. U slučaju aplikacije ostalih vazoaktivnih supstanci (noradrenalin, DMPP, acetilholina) nije postojala statistički značajna razlika u promeni arterijskog pritiska na početku i na kraju anestezije.

Tabela 1. Procentualno povećanje SAP i DAP pri aplikaciji adrenalina na početku i na kraju anestezije

Doze ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	SAP		DAP	
	Početak ($\bar{x} \pm \text{SD}$)	Kraj ($\bar{x} \pm \text{SD}$)	Početak ($\bar{x} \pm \text{SD}$)	Kraj ($\bar{x} \pm \text{SD}$)
0,1	$4,77 \pm 4,69$	$7,43 \pm 3,09$	$8,26 \pm 7,18$	$6,12 \pm 6,80$
0,3	$9,08 \pm 5,39$	$15,53 \pm 4,88$	$20,73 \pm 13,88$	$24,53 \pm 14,02$
1	$13,75 \pm 8,03$	$20,34 \pm 10,14^*$	$27,40 \pm 8,33$	$19,89 \pm 8,87$
3	$30,41 \pm 13,66$	$24,73 \pm 11,53$	$52,7 \pm 11,54$	$24,46 \pm 11,62^*$
10	$44,42 \pm 22,4$	$41,56 \pm 15,52$	$51,93 \pm 18,20$	$31,03 \pm 17,17$

* $p < 0,05$

Tabela 2. Procentualno smanjenje SAP i DAP pri aplikaciji histamina na početku i na kraju anestezije

Doze ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	SAP		DAP	
	Početak ($\bar{x} \pm \text{SD}$)	Kraj ($\bar{x} \pm \text{SD}$)	Početak ($\bar{x} \pm \text{SD}$)	Kraj ($\bar{x} \pm \text{SD}$)
0,1	-10,76 \pm 9,98	-9,04 \pm 4,77	-11,60 \pm 9,60	-14,10 \pm 4,43
0,3	-9,92 \pm 6,18	-7,50 \pm 4,62	-15,51 \pm 9,46	-10,32 \pm 6,59
1	-27,89 \pm 7,64	-14,69 \pm 5,01*	-40,99 \pm 16,60	-23,96 \pm 11,13*
3	-30,97 \pm 8,09	-22,37 \pm 8,68	-45,16 \pm 13,89	-32,67 \pm 13,96*
10	-48,35 \pm 21,74	-37,76 \pm 19,46	-57,74 \pm 22,93	-51,57 \pm 20,13

* $p < 0,05$

Promena srčanog ritma koje su se javile pri aplikaciji vazoaktivnih supstanci na početku i na kraju anestezije bile su istog tipa. Kod većine pasa kojima je aplikovan adrenalin, aritmogenični efekat se javljao pri dozi od 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ t.m., osim u slučaju psa br. 4, kod koga su se promene na EKG-u mogle zapaziti pri aplikaciji doze od 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ t.m. adrenalina. Nije postojala razlika u aritmogeničnom efektu adrenalina na početku i na kraju anestezije. Praćenje EKG-a pri aplikaciji različitih doza adrenalina ukazuje na aritmogenične efekte adrenalina pri dozi od 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ t.m., što je u suprotnosti sa tvrdnjama o aritmijskoj dozi adrenalina od 2,18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ t.m./min (Sumikawa i sar., 1983) i 8,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ t.m. (Bednarski, Muir, 1990) tokom anestezije halotanom. Razlike se mogu objasniti izborom anestetika korišćenih za izazivanje anestezije kod pasa u našem ispitivanju i u ispitivanju pomenutih autora. Postsinaptički $\alpha 1$ adrenergični receptori u miokardu (a u manjem stepenu i $\beta 1$ adrenergični receptori) su odgovorni za osetljivost miokarda na aritmogenične efekte kateholamina (Maze, Smith, 1983). Između aplikacije vazoaktivnih supstanci, tj. tokom trajanja anestezije javile su se pojedinačne ventrikularne ekstrasistole (VPC) ili VPC u paru (kod pasa 4, 15, 16), supraventrikularni prevremeni kompleksi (kod pasa 3 i 5) i AV blok drugog stepena tip 2 (kod pasa 1, 3, 4, 5, 14, 15 i 16). Kao i u slučaju prvog oglada, aritmije tokom anestezije su se javljale povremeno i nisu imale većeg kliničkog značaja.

Promene diureze tokom anestezije zavisile su od aplikacije različitih vazoaktivnih supstanci. Diureza na kraju četvrtog sata anestezije se statistički značajno razlikovala između grupa pasa, kojima su aplikovane različite vazoaktivne supstance. Produžena anestezija dovela je do naglog pada diureze

posle drugog sata anestezije, adekvatna perfuzija bubrega nije postojala, što je rezultiralo pojavom oligurije i anurije. Činjenica da aplikacija različitih vazoaktivnih materija značajno utiče na diurezu u periodu trećeg i četvrtog časa anestezije, ukazuje na značaj ovog perioda za hemodinamsku homeostazu organizma tokom anestezije. U prethodnom ispitivanju je pokazano da diureza zavisi od SAP i SF (Spasojević Kosić, Trailović, 2011), pa se shodno tome smanjenje diureze može objasniti smanjenjem arterijskog pritiska pri aplikaciji vazoaktivnih supstanci. Smanjenje diureze je naročito izraženo pri aplikaciji histamina zbog jakog vazodepresornog dejstva.

Tabela 3. Diureza (ml/kg/h) pasa kojima su na početku i na kraju anestezije aplikovane vazoaktivne supstance.

Podgrupe	Parametar	Diureza tokom anestezije (ml/kg/h)			
		1h	2h	4h	6h
Adrenalin	\bar{x}	2,25	1,557	0,51**	0,24
	SD	0,50	0,52	0,17	0,35
DMPP	\bar{x}	2,05	1,04	0,13**	0,01
	SD	0,24	0,52	0,09	0,02
Ach	\bar{x}	1,99	1,28	0,18**	0,04
	SD	0,69	0,22	0,03	0,05
Histamin	\bar{x}	1,67	0,67	0,00**	0,00
	SD	0,00	0,00	0,00	0,00
Sve podgrupe	\bar{x}	2,05	1,22	0,23**	0,08
	SD	0,46	0,45	0,20	0,18

(F=10,536; p= 0,003749) ** p<0,01

Dobijeni rezultati doprinose definisanju produžene anestezije kao eksperimentalnog modela. Osnovni nedostatak ovog ispitivanja je mali broj životinja u eksperimentu. Iako je zadovoljen statistički minimum, dobijeni rezultati su

sa velikom vrednostima standardne devijacije, naročito pri aplikaciji visokih doza vazoaktivnih supstanci. Dalja ispitivanja treba da otkriju rezultate kardiovaskularnih efekata u uslovima produžene anestezije korišćenjem selektivnih agonista i antagonista receptora autonomnog nervnog sistema.

ZAKLJUČAK

Produžena anestezija sa midazolamom, halotanom i azotoksidulom ne menja kardiovaskularne efekte adrenalina, noradrenalina, dimetilfenilpiperezina, histamina i acetilholina kod pasa. Smanjenje diureze tokom produžene anestezije kod pasa je pod uticajem aplikovanih vazoaktivnih supstanci.

LITERATURA

1. Bednarski R. M., Muir W. W. : Ventricular arrhythmogenic dose of epinephrine in dogs and cats anesthetized with tiletamine/zolazepam and halothane. *Am J Vet Res*, 51, 9, 1468 – 1470, 1990
2. Bibevsky S., Dunlop M.E.: Prevention of diminished parasympathetic control of the heart in experimental heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287, 1780 – 1785, 2004
3. Bonner T. I., Buckley N. J., Young A. C., Brann M. R.: Identification of a family of muscarinic acetylcholine receptor. *Science*, 237, 527 – 532, 1987
4. Choppin A., Eglon R. M.: Pharmacological characterization of muscarinic receptors in dog isolated ciliary and urinary bladder smooth muscle. *Br J Pharmacol*, 132, 835–842, 2001.
5. Harvey C. A., Owen D. A. A.: Cardiovascular studies with SK&F93319, an agonist of histamine at both H1- and H2- receptors. *Br J Pharmacol*, 83, 427 – 432, 1984
6. Hill S. J., Ganellin C. R., Timmerman H., Schwartz J. C., Shankley N. P., Zoung J. M., Schunack W., Levi R., Haas H. L.: International union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacol Rev*, 49, 253 – 278, 1997
7. Huang R. R. C., Rapoport D., Schaeffer M. T., Cascieri M. A., Fong T. M.: Molecular cloning of the dog β_1 and β_2 adrenergic receptors. *Journal of receptors and signal transduction*, 17, 4, 599 – 607, 1997
8. Hug C.C. Jr.: The heart and anesthesia. In: Hurst J.W. et al. (editors) *The heart, arteries and veins*, 6th edition, McGraw-Hill, New York, 1986, 1494 - 1452
9. Jiang W., Lim H. D., Zhang M., Desai P., Dai H., Colling P. M., Leurs R., Thurmond R. L.: Cloning and pharmacological characterization of the dog histamine H4 receptor. *European Journal of pharmacology*, 592, 26 - 32, 2008

10. Johnson J. O., Grecu L., Lawson N. W.: Autonomic nervous system. In: Barash P. G. et al. (editors) *Clinical Anesthesia*, Lippincott Williams & Wilkins, 2009, pages 326 - 369
11. Kittleson M.D., Kienle R.D.: Normal clinical cardiovascular physiology. In: Kittleson M.D., Kienle R.D. (editors): *Small animal cardiovascular medicine*, Mosby, St. Louis, 1998, 11 - 36
12. Levi R., Smith N. C. E.: Histamine H3 receptors: a new frontier in myocardial ischemia. *The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics*, 292, 825 - 830, 2000
13. Lomasney J. W. Allen L. F.: Adrenergic receptors in the cardiovascular system. In Sperelakis N. et al. (editor): *Physiology and pathophysiology of the heart*, 4th ed., Kluwer, Boston, 2001, 599 - 609
14. Linderman J. P., Watanabe A. M.: Mechanism of adrenergic and cholinergic regulation of myocardial contractility. In: Sperelakis N. et al. (editor): *Physiology and pathophysiology of the heart*, 3rd ed., Kluwer, Boston, 1995, 559 - 563
15. Maze M., Smith C. M.: Identification of receptor mechanism mediating epinephrine-induced arrhythmias during halothane anesthesia in the dog. *Anesthesiology*, 59, 4, 322 - 326, 1983
16. Olshansky B., Sabbah H. N., Hauptman P. J., Colucci W. S.: Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy. *Circulation*, 118, 863 - 871, 2008
17. Spasojević Kosić Lj., Trailović D. R.: Kardiovaskularni poremećaji indukovani produženom anestezijom kod pasa. *Arhiv veterinarske medicine*, 4, 1, 31 - 45, 2011
18. Sumikawa K., Ishizaka N., Suzaki M.: Arrhythmogenic plasma levels of epinephrine during halothane, enflurane and pentobarbital anesthesia in the dog. *Anesthesiology*, 58, 322 - 331, 1983
19. Zhang Y., Popović Z. B., Bibevski S., Fakhry I., Sica D. A., Van Wagoner D. R., Maygalev T. N.: Chronic vagus nerve stimulation improve autonomic control and attenuates systemic inflammation and heart failure progression in a canine high-rate pacing model. *Circulation Heart Failure*, 2, 692 - 699, 2009

Primljeno: 15.04.2012.

Odobreno: 20.05.2012.