

UNIVERZITET U BEOGRADU

FAKULTET VETERINARSKE MEDICINE

**ZBORNİK PREDAVANJA XXXVII SEMINARA
ZA INOVACIJE ZNANJA VETERINARA**

Beograd, 2016

Organizator:

Fakultet veterinarske medicine
Univerzitet u Beogradu

Počasní predsednik Organizacionog odbora:

Prof. dr Teodorović Vlado,
dekan Fakulteta veterinarske medicine

Organizacioni odbor: *predsednik* - prof. dr Kirovski Danijela, *članovi*: prof. dr Krstić Vanja, prof. dr Mirilović Milorad, prof. dr Gvozdić Dragan, prof. dr Jovanović Ivan, doc. dr Petrujković Branko, Gabrić Maja

Programski odbor: *predsednik* - prof. dr Katić Vera, *članovi*: prof. dr Aleksić-Kovačević Sanja, prof. dr Resanović Radmila, prof. dr Lazarević Miodrag, prof. dr Šefer Dragan, prof. dr Vujanac Ivan, prof. dr Radojičić Sonja



Izdavač:

Fakultet veterinarske medicine, Beograd
Centar za izdavačku delatnost i promet učila



Za izdavača:

Prof. dr Teodorović Vlado, dekan FVM

Urednik:

Prof. dr Lazarević Miodrag

Dizajn korica:

Prof. dr Jovanović B. Ivan

Tehnički urednik:

Lazarević Gordana

Štampa:

Naučna KMD, Beograd

Tiraž: 400 primeraka

SADRŽAJ

PLENARNI REFERATI

- ◆ **Miodrag Petrović:**
Veterinarska politika, bezbednost hrane, zdravlje i
dobrobit životinja – državni planovi za unapređenje sistema
i inovacije u 2016. godini i periodu pre ulaska u EU 1
- ◆ **Radojičić Sonja, Valčić Miroslav, Stević Nataša:**
Trend globalizacije zaraznih bolesti –
aktuelna epizootiološka situacija u Evropi 3
- ◆ **Aleksić-Kovačević Sanja, Polaček Vladimir:**
Tuberkuloza svinja izazvana uzročnicima iz
Mycobacterium avium kompleksa (MAC) 13
- ◆ **Kukolj Vladimir:**
Parazitska fibroza jetre: stari uzročnici – novi mehanizmi 21
- ◆ **Milosavljević S. Petar:**
Urgentni hirurški zahvati na abdomenu konja u terenskim uslovima 29
- ◆ **Resanović Radmila:**
Imunosupresija živine u svetlu imunoprofilakse 45
- ◆ **Šefer Dragan, Radulović Stamen:**
Fitobiotici – savremena nutritivna strategija u
stimulaciji rasta nepreživara 55

RADIONICE

- ◆ **Andrić Nenad:**
Najčešća neurološka oboljenja malih životinja:
dijagnoza, terapija i komplikacije 67
- ◆ **Vučinić Marijana, Andrijašević Maja, Čelebićanin Sanja, Lazić Ivana:**
Kontrola i ocena dobrobiti životinja na farmama,
stočnim pijacama, u transportu i na klanicama 75

◆ Stepanović Predrag: Dijagnostika, diferencijalna dijagnostika i terapija pulmonalne hipertenzije kod pasa	87
◆ Krstić Vanja, Vasiljević Maja: Trijaža, reanimacija i intenzivna nega pasa i mačaka	101
◆ Popović Nikola: Alopecije mesojeda, dijagnoza i terapija	107
◆ Trailović Dragiša, Krstić Nikola, Ilić Vojislav, Đoković Stefan: Novine u kliničkoj patologiji i terapiji socijalnih životinja – osnova za korekciju i dopunu nastavnog programa iz bolesti životinja.....	113
◆ Karabasil Neđeljko, Katić Vera: Opšti principi uzorkovanja namirnica životinjskog porekla	123
◆ Magaš Vladimir, Pavlović Miloš, Stanišić Ljubodrag, Nedić Svetlana: Endometritisi kobilica i malih životinja – dijagnostika i terapija	131
◆ Maletić Milan, Đurić Miloje, Vakanjac Slobodanka: Endometritisi farmских životinja – dijagnoza i terapija	145
◆ Kovačević Filipović Milica, Francuski Andrić Jelena: Kada su leukocitoza i leukopenija znak za uzbunu?	153
◆ Ilić Vojislav: Prodaja veterinarske usluge i robe	163
INDEKS AUTORA	169

DIJAGNOSTIKA, DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA PULMONALNE HIPERTENZIJE KOD PASA

Stepanović Predrag*

Plućna hipertenzija je povećanje krvnog pritiska u pulmonalnoj arteriji sa istovremeno povišenim pritiskom u arterijama i plućima. Pritisak u plućima vremenom vodi u smanjenje protoka krvi od srca prema plućima i povećanje perifernog otpora. Strukturne promene se javljaju u pulmonalnim arterijama i desnoj komori.

Postoji pet glavnih uzroka ovog stanja:

- 1. Hronično bronhijalno/plućno oboljenje*
- 2. Plućna tromboembolija*
- 3. Dirofilarioza*
- 4. Hronično oboljenje leve strane srca*
- 5. Intrakardijačni ili arteriovenski šantovi*

Uzrok uglavnom nije identifikovan i samo se postavlja sumnja na bolest.

Klinički simptomi oboljenja su: letargija, respiratorni napor, kašalj, netolerancija kretanja, kolaps pluća, epizode nesvestice i ascites.

Dijagnoza plućne hipertenzije u veterinarskoj medicini se postavlja ehokardiografijom a u medicinskoj terminologiji ovo oboljenje se klasifikuje kao blago, umereno ili jako. Psi sa jakom pulmonalnom hipertenzijom zahtevaju trenutnu hospitalizaciju. Terapija podrazumeva primenu bronhodilatatora ili anti-trombotičnih lekova. Dugoročna prognoza za plućnu hipertenziju se vlasnicima predstavlja kao uzdržana, do loša, ali pacijenti obično budu dobro već u kratkom vremenskom intervalu od početka terapije i uz kontinuiranu primenu lekova, imaju dobar kvalitet života.

Cljučne reči: hipertenzija, kardiologija, pas, Sildenafil, Pimobendan

* Dr Stepanović Predrag, docent, Katedra za bolesti kopitara, mesojeda, živine i divljači, Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu

UVOD

Plućna hipertenzija predstavlja kompleksan sindrom koji može da se razvije sekundarno nakon mnogih uobičajenih oboljenja malih životinja. Međutim, u svakodnevnoj praksi ona najčešće nije adekvatno i pravovremeno dijagnostikovana, zbog različitih tumačenja nespecifičnih kliničkih manifestacija ili zbog nedostatka znanja ili specijalizovane dijagnostičke opreme, kao što je ehokardiografija ili oprema za pulmonalnu arterijsku kateterizaciju.

Kad se dijagnoza postavi kasno, oboljenje ima slabiju prognozu i tada obično nije moguće pokrenuti reverzibilne procese i izvršiti adekvatnu korekciju hemodinamskih poremećaja. Za veterinare praktičare je važno da budu dovoljno edukovani i da u diferencijalnoj dijagnostici na vreme posumnjaju da neki klinički slučaj može da predstavlja pulmonalnu hipertenziju. Terapija plućne hipertenzije je kompleksna i prilagođena svakom pacijentu pojedinačno, ali je kod ovog stanja najvažnije da se dijagnoza postavi pravovremeno dok se još nisu razvile patomorfološke promene, a tada i započeta terapija ima više uspeha.

Fiziološke vrednosti za srednji pulmonalni pritisak kod pasa se kreću u granicama između 10-13 mmHg. Plućna hipertenzija kod pasa se karakteriše arterijskim pritiskom višim od 30 mmHg. Pritisak u pulmonalnim arterijama za vreme sistole iznosi od 18 do 25 mmHg sa normalnim donjim-pritiskom (dijastola), malim otporom i velikim kapacitetom vaskularnog korita. Nizak otpor u plućnoj cirkulaciji može da bude ilustrovan činjenicom da arterio-venska razlika pritiska iznosi samo 2 do 10 mmHg. Istovremeno, srednji arterijski pritisak u sistemskoj cirkulaciji iznosi 90 mmHg.

Pritisak u pulmonalnoj cirkulaciji zavisi od pulmonalnog venskog pritiska, učinka desne komore i pulmonalnog arterijskog otpora. Na pulmonalni arterijski otpor utiču; brzina protoka kroz presek malih krvnih sudova u kojima se vrši razmena gasova, ukupna masa pluća, proksimalna vaskularna opstrukcija, eventualna kompresija malih krvnih sudova (iz okoline) i viskoznost krvi. Plućnu hipertenziju prate karakteristične promene u vaskularizaciji koje se manifestuju vazokonstrikcijom, proliferacijom glatkih mišića i endotelijalnih ćelija i nastankom tromboze. Morfološke promene koje se javljaju na krvnim sudovima pluća se manifestuju hipertrofijom medije, proliferacijom intime i sklerozom malih i srednjih arterija.

Pulmonalni vaskularni tonus kontrolišu mnogi medijatori poreklom iz endotelijuma (Tab. 1). Tu spadaju prostaciklin, tromboxan A, endotelin, azotni oksid i vazoaaktivni intestinalni peptidi koji izazivaju vazodilataciju ili imaju antiproliferativni ili antikoagulacioni efekat. Kod pulmonalne hipertenzije postoji neravnoteža ovih medijatora, ili lekova koji se koriste za njeno tretiranje, a koji su usmereni na te medijatore.

Svetska zdravstvena organizacija WHO (World Health Organisation) klasifikuje humanu pulmonalnu hipertenziju u pet grupa koje su određene prema uzroku. Grupa I: Pulmonana arterijska hipertenzija, Grupa II: Pulmonalna venska hipertenzija, Grupa III: Pulmonana hipertenzija povezana sa hroničnom alveolar-

nom hipoksijom, Grupa IV: Pulmonana hipertenzija izazvana hroničnim trombotičnim ili emboličnim oboljenjem, Grupa V: Različiti uzroci pulmonane hipertenzije.

Tabela 1. Vazoaktivni medijatori koji kontrolišu pulmonalni vaskularni tonus

Medijator	Vazokonstrikcija	Proliferacija ćelija	Tromboza
Prostaciklin	Vazodilatator	Antiproliferativan	Inhibiše aktivaciju trombocita
Tromboksan A	Vazokonstriktor	Stimuliše proliferaciju	Agonist trombocita
Endotelin 1	Vazokonstriktor	Stimuliše proliferaciju	–
Azot oksid	Vazodilatator	Antiproliferativan	Inhibiše aktivaciju trombocita
Serotonin	Vazokonstriktor	Promoviše hipertrofiju i hiperplaziju	Agonist trombocita
Vazoaktivni intestinalni peptid	Vazodilatator	Antiproliferativan	Inhibiše aktivaciju trombocita

Plućna hipertenzija dovodi do povećanja pritiska u desnom srcu što kao rezultat može imati uvećanje desne komore po tipu koncentrične hipertrofije. U humanoj kardiologiji pojava je poznatija kao *cor pulmonale*. Akutni *cor pulmonale* najčešće izaziva masivno tromboembolično oboljenje, koje rezultuje dilatacijom desne komore, trikuspidnom regurgitacijom i znacima slabosti desnog srca. Normalna desna komora nije u stanju da generiše viši sistolni pritisak od 50 mmHg dok ostvaruje adekvatan broj otkucaja. Slabost desne komore može voditi ka ozbiljnoj plućnoj hipertenziji u slučajevima hroničnog *cor pulmonale*, kao kod onog koji je izazvan respiratornim oboljenjem ili „sa levo na desno“ šantom. Pulmonalna hipertenzija može biti kategorizovana kao blaga (kada je sistolni pritisak desne komore od 30-55 mmHg), umerena (56-70 mmHg), i kao jaka (> 70 mmHg). Pulmonalna hipertenzija koja je nastala kao posledica levostrane valvularne ili ventrikularne bolesti je obično blaga ili umerena, dok je pulmonalna hipertenzija asociirana sa tromboemboličnim oboljenjem ili respiratornim oboljenjem uvek jaka.

Dijagnostički kriterijumi

Pol/starost/rasna predispozicija

- Terijeri (West Highland white) su predisponirani na razvoj primarnog pulmonalnog oboljenja (pulmonalna fibroza), koje ih tokom života postepeno vodi prema pulmonalnoj hipertenziji.
- Plućna hipertenzija može biti prisutna kod oba pola, svih starosnih kategorija ili rase pasa ili mačaka u zavisnosti od uzroka.

Anamnestički podaci

- Ukoliko je životinja pretežno neaktivna, vlasnik ne primećuje promene, jer pacijent sa slabom, umerenom, ili čak jakom pulmonalnom hipertenzijom ne mora da pokaže očigledne kliničke znake:
- Dispneja ili tahipneja
- Letargija
- Netolerancija kretanja
- Kašalj
- Ascites (ukoliko je prisutna slabost desne strane srca)
- Sinkopa

Psi sa blagom do umerenom plućnom hipertenzijom obično ne ispoljavaju očigledne kliničke simptome. Klinički tok može da se menja od akutnog (kao u slučaju masivnog, akutnog plućnog tromboembolizma) sa znacima slabosti desnog srca do hroničnog (npr, sekundarno hronično intersticijalno oboljenje pluća) sa progresivnom letargijom, tahipnejom, netolerancijom kretanja i sinkopama.

Klinički simptomi zavise od uzroka koji je doveo do bolesti. Na primer, ukoliko životinja ima plućnu hipertenziju zbog hroničnog respiratornog oboljenja (hronično intersticijalno oboljenje pluća, bronhitis) mogu biti čujni hrapavi plućni tonovi, krepitacije i kašalj a mukozne membrane su cijanotične. Ukoliko je pulmonalna hipertenzija posledica tromboemboličnog oboljenja, plućni tonovi mogu biti normalni, ali pacijent može povremeno da pokaže respiratorni distres.

Psi sa dirofilarijom su pod velikim rizikom od pulmonalne tromboembolije i pulmonalne hipertenzije, a naročito od 7–14 dana nakon primene adulticidne terapije, od kada treba da budu obavezno držani u kavezu u toku prvih 6 nedelja nakon početka tretmana.

Fizički pregled

- Dispneja ili tahipneja
- Cijanoza
- Kardijačni mrmori: mogu biti trikuspidalni, mitralni, aortni, ili pulmonalni sistolični, sa podeljenim S₂ (lub-du-dub umesto lub-dub), što je klasičan znak odloženog zatvaranja pulmonalnog zalistka, koje je asocirano sa umerenom do jakom plućnom hipertenzijom.
- Ukoliko je postoji slabost desne strane srca, može biti prisutna jugularna distenzija ili ascites.
- Plućni zvuci mogu biti hrapavi, groktavi ili se čuje krkljanje.
- Tahikardija ili bradikardija.
- Kašalj.
- Plućni zvuci mogu biti i normalni

Laboratorijski nalazi

Ne postoje specifični nalazi koji su povezani sa pulmonalnom hipertenzijom.

Kompletna krvna slika

- Indikatori hipoksije su stresni leukogram (neutrofilija, limfopenija, monocitoza) ili nalaz eritrocita sa jedrom.
- Kod dirofilarijaze može biti prisutna eozinofilija ili bazofilija.
- Povećana je zapremina eritrocita kod pacijenata sa reverznim kardijačnim šantovima (desno-prema-levo šantovi, *patent ductus arteriosus*, atrijalni i ventrikularni septalni defekti).

Biohemijski panel

Nema specifičnih abnormalnosti

Koagulacioni panel

- Ukoliko pulmonalna hipertenzija nastane sekundarno nakon tromboze koja je izazvana hiperkoagulabilnošću, mogu se naći produkti degradacije fibrina ili D-dimeri, mada, treba imati na umu da ove vrednosti mogu biti povišene i kod drugih patoloških procesa.
- Kod pacijenata sa nefrotskim sindromom nivo *antitrombina III* može biti smanjen.

Analize gasova u krvi

- Snižen je parcijalni pritisak kiseonika (pO_2) a povišen je parcijalni pritisak ugljen dioksida (pCO_2), - naročito kod hroničnih respiratornih oboljenja.
- Kod pulmonalnog tromboembolizma, pO_2 je snižen dok pCO_2 može biti normalan do snižen, sekundarno nakon razvitka tahipneje.

Pulsna oksimetrija

- Može biti snižena (< 96%) kod pacijenata sa pulmonalnom hipertenzijom, naročito ako je izazvana primarnim oboljenjem pluća, što utiče i na poremećenu razmenu gasova.
- Treba imati na umu da mala smanjenja u saturaciji hemoglobina dovode do velikog sniženja koncentracije kiseonika u arterijskoj krvi.

Treba izvršiti antigenska testiranja na dirofilariazu.

Drugi dijagnostički nalazi

Radiografija toraksa

- Radiološki nalazi mogu biti normalni, kao u slučajevima akutne pulmonalne tromboembolije, uprkos očigledno ispoljenim kliničkim znacima respiratornog poremećaja.
- Najčešći su kardiomegalija, intersticijalni ili alveolarni plućni crtež, proširene pulmonalne arterije, pulmonalni edem, pleuralne efuzije, proširena kaudalna *vena cava*.
- Kardiomegalija povezana sa pulmonalnom hipertenzijom nastaje tipično sa desne strane; nešto je ređi istovremeni nalaz leve i desne (generalizovane) kardiomegalije, koja nastaje kada je pulmonalna hipertenzija izazvana hroničnom mitralnom insuficijencijom.
- Radiografija torakssa nije specifična za dijagnostiku pulmonalne hipertenzije.

Elektrokardiografija

- Zapaža se devijacija osovine srca u desno ili blok desne grane, ali samo ukoliko je prisutno značajnije uvećanje desne strane srca.

Kateterizacija srca

- Predstavlja "zlatni standard" za dijagnostiku pulmonalne hipertenzije.
- Retko se izvodi u veterinarskoj medicini jer je skupa, zahteva opštu anesteziju i iskustvo u tehnici izvođenja.
- Ova procedura se koristi u dijagnostici pulmonalne hipertenzije u humanoj medicini i u monitoringu efekata terapije kratko-delujućih intravenskih vazodilatatora. Prvo poboljšanje u pulmonalnom arterijskom pritisku se smatra indikatorom za početak dugotrajne terapije vazodilatatorima.
- Koristi se Swan-Ganz ov „višenamenski“ kateter sa jednim kanalom.
- Tokom ove procedure može da se meri centralni venski pritisak, zasićenje kiseonikom, pulmonalni arterijski pritisak i srčani učinak.

Ehokardiografija

- Neinvazivna metoda za posrednu procenu pulmonalnog arterijskog pritiska.
- Slobodan zid desne komore i interventrikularni septum zadebljavaju po tipu koncentrične hipertrofije, uglavnom sekundarno, nakon preopterećenja volumnom i pritiskom desne strane srca. Tada se uvek može videti i dilatacija glavne pulmonalne arterije. Ovi dvodimenzionalni nalazi se sreću samo kod umerene do jake plućne hipertenzije i ne smatraju se specifičnim.

- Paradoksalni pokreti interventrikularnog septuma koji nastaju usled povećanog pritiska na desnu komoru tokom dijasole i izmeštanja interventrikularnog septuma ulevo, čine da u M-modu slika septuma izgleda zaraunjeno.
- Ukoliko postoji i trikuspidalna ili pulmonalna insuficijencija, može se izvršiti procena desnog ventrikularnog sistolnog pritiska preko merenja najveće brzine regurgitovanog talasa krvi i proračunavanjem gradijenta pritiska kroz desnu komoru preko modifikovane Bernoulijeve jednačine i dodavanjem desnog atrijalnog ili centralnog venskog pritiska.

Gradijent pritiska (PG) = $4V^2$

Brzina trikuspidalnog regurgitanta = 4.2 m/s

PG = $4(4.2)^2 = 70.5$

Normalan pritisak desne predkomore = 5 mm Hg

Pulmonalni arterijski sistolni pritisak = 75.5 mm Hg

- Kad je brzina trikuspidalnog ili pulmonalnog regurgitanta preko 2,5 m/s ona ukazuje na postojanje plućne hipertenzije, zato što sistolni pulmonalni arterijski pritisak normalno ne bi trebalo da pređe vrednost od 30 mm Hg.
- Kad ne postoji pulmonalna stenoza ni opstrukcija desnog ventrikularnog ishodnog trakta, desni ventrikularni sistolni pritisak je jednak sistolnom pulmonalnom arterijskom pritisku. Kada je jedan od dva navedena poremećaja prisutan, ova tehnika nije pogodna za određivanje pulmonalnog arterijskog pritiska.
- Profili pulmonalnog arterijskog protoka i intervali sistolnog vremena se mogu menjati sa napredovanjem pulmonalne hipertenzije.

Pregled dijagnostičkih kriterijuma

- Anamnestički; letargija, netolerancija kretanja, tahipnea, ili sinkopa.
- Bar jedna primarna bolest ili proces koji mogu izazvati pulmonalnu hipertenziju.
- Evidencija kardijačnog ili plućnog oboljenja na torakalnoj radiografiji.
- Ehokardiografski; velika brzina trikuspidnog regurgitantnog stuba (>2.5 m/s) sa ili bez uvećanja desne komore.

Diferencijalna dijagnoza

- Opstrukcija desnog ishodnog ušća.
- Pulmonalna stenoza izaziva povećanje pritiska punjenja desne strane srca, što tokom vremena rezultuje razvojem koncentrične hipertrofije desnog srca i posledične regurgitacije trikuspidalnog zalistka sa velikim brzinama regurgitovane krvi.

- Ehokardiografski pregled bi trebalo uraditi pre nego što dođe do razvoja ozbiljnije opstrukcije desnog ishodnog trakta, odnosno pre razvoja pulmonalne hipertenzije.

Displazija ili endokardioza trikuspidalnog zalistka

- Displazija ili endokardioza trikuspidalnog zalistka obično izaziva trikuspidalnu regurgitaciju, ali brzina ne mora biti toliko velika kao u slučaju pulmonalne hipertenzije. Ehokardiografija je indicovana za diferenciranje između regurgitacije izazvane pulmonalnom hipertenzijom i trikuspidalne displazije.

Dilatirana kardiomiopatija

- Plućna hipertenzija se može pojaviti kod pasa sa dilatiranom kardiomiopatijom. U dijagnostičke svrhe se preporučuju radiografija toraksa i ehokardiografija.

Inicijalna terapija

- Najbolje je izvršiti prevenciju plućne hipertenzije. Rano prepoznavanje stanja koja mogu da vode u plućnu hipertenziju i terapija primarnog uzroka preveniraju nastanak ili potencijalni povratak pulmonalne hipertenzije.

Patent Ductus Arteriosus

- Hiruška ligacija ili okluzija duktusa, još u fazi kada je prisutan šant sa leva na desno. Kada je već došlo do premeštanja šanta sa desna na levo zbog povećanog pulmonalnog arterijskog pritiska, zatvaranje duktusa može dovesti do akutnog otkazivanja desne strane srca i tada se ne preporučuje izvođenje zahvata.

Pulmonalna venska hipertenzija

Tarapija slabosti srca:

- Diuretici
Furosemid: 2–4 mg/kg po na 12h.
Spironolacton (antagonist aldosterona): 1–2 mg/kg PO na 12h kao dodatak ukoliko sam furosemid nije dovoljan.

Diuretike bi trebalo primenjivati oprezno kod pacijenata sa hroničnim obojenjima pluća jer mogu dovesti do dehidracije bronhijalne mukoze, što može voditi u značajno blokiranje mukoze vazdušnih puteva i pogoršanja razmene gasova.

- Angiotenzin-konvertujući enzim redukuje "after load" neposredno preko renin–angiotenzin–aldosteron sistema. (ACE inhibitori generalno nisu efikasni u snižavanju pulmonalnog arterijskog pritiska kod pasa)

Enalapril: 0,5 mg/kg po na 12–24h.

Benazepril: 0,5 mg/kg po na 12–24h.

- Digoxin (u slučaju atrijalne fibrilacije ili supraventrikularne tahikardije): 0,003–0,005 mg/kg po na 12h (ukoliko pacijent ima manje od 18 kg).

Ukoliko pacijent ima više od 18 kg, trebalo bi dati 0,25 mg/m² po na 12h. Nivo digoxina u serumu bi prvi put trebalo meriti posle 5 do 7 dana (uvek nakon 6 do 8 sati posle administracije). Za pse još nisu zvanično ustanovljene terapijske koncentracije digoxina u serumu. Zato je empirijski uzeto da su to koncentracije između 0,5 do 2,0 ng/ml i za sada se ova doza smatra referentnom vrednošću. Kod pacijenata se obavezno prate simptomi koji ukazuju na znake trovanja digoxinom kao što su; povraćanje, dijareja, anoreksija i simptomi uznemirenosti gastrointestinalnog trakta ili pojava kardijačnih aritmija.

- Pimobendan, kao pozitivni inotrop i vazodilatator: 0,15–0,3 mg/kg po na 12h (treba da se daje 1 sat pre hranjenja ili 2 sata posle hranjenja jer hrana znatno ometa resorpciju).

Tromboembolično oboljenje

U ovu grupu spadaju hemolitička anemija posredovana imunskim mehanizmima, hiperadrenokortizam i nefrotski sindrom. Primarni cilj je otkrivanje i otklanjanje osnovnog uzroka. Sekundarni cilj je da se obezbedi antikoagulantna ili antitrombotična terapija i da se prevenira dalje formiranje tromba.

Pulmonalna hipertenzija kod ljudi dovodi do povećanog rizika od plućne tromboembolije i kod njih se antikoagulansi daju preventivno u svim slučajevima. Njihova uloga u veterinarskoj medicini je još uvek nedovoljno jasna.

- Heparin; kod ljudi se mnogo češće koriste heparini niske molekularne mase (LMWHs) nego ne-fractionirani heparini, zbog manje mogućnosti da dođe do komplikacija u vidu krvarenja. Uloga LMWH u odnosu na ne-fractionirane heparine se u veterinarskoj medicini se još uvek razmatra.
- U svetu se koriste:
 - Enoxaparin: 1 mg/kg (100 U/kg) sc na 12–24h.
 - Dalteparin: 100 IU/kg sc na 24h.
- Kod nas se ponekad daju niske-doze aspirina: 0,5 mg/kg po na 12h.

Dirofilarioza

- Neophodna je primena mesečne prevencije.
- Danas se prema preporukama Američke asocijacije kao zlatni standard za tretman dirofilarioze koristi Melarsomin. On je adulticid koji ne sme da se koristi kod mačaka.

Klase I do III dirofilarioze: pse bi trebalo detaljno pregledati pre terapije. Procena se generalno odnosi na kompletnu krvnu sliku, biohemijski panel, analizu

urina, torakalnu radiografiju i ehokardiografiju. Za pse se preporučuje takozvani protokol od tri injekcije za one pse koji imaju kliničke simptome ili radiografske promene, mada je teško verovati da je taj protokol moguće koristiti kod svih pasa sa dirofilarijuzom i u svim fazama bolesti, obzirom na životni ciklus parazita. Zbog toga se kod nas pribegava takozvanom „soft kill“ pristupu terapije, koja podrazumeva primenu ivemerktina u niskim dozama. Ovaj tretman deluje na sve razvojne stadijume.

- Hronično intersticijalno oboljenje pluća,
 - Hronično opstruktivno oboljenje pluća,
 - Pneumonija i traheobronhijalno oboljenje
- Terapija kiseonikom, antibiotici (ako je prisutna sekundarna infekcija na osnovu kulture i senzitivnosti), zamagljivanje prostorija, kortikosteroidi da redukuju sterilnu inflamaciju i bronhodilatatori (na pr., teoflin).
 - Teofilin kod pasa izaziva trivijalnu vazodilataciju pulmonalnih arterija preko naspecifične inhibicije fosfodiesteraze, dovodeći do klinički kratkotrajne redukcije srednjeg pulmonalnog arterijskog pritiska.

Kod ljudi, teofilin dovodi do trajnije pulmonalne vazodilatacije i do poboljšanja funkcije desne komore pacijenata koji boluju od hroničnog opstruktivnog oboljenja pluća i plućne hipertenzije.

- I neka druga stanja, kao što su pankreatitis, neoplazme, hiperadrenokortizam, sepsa i hipotiroidizam mogu biti uzrok povećane sklonosti za koagulaciju: preporučuje se treatment osnovnog oboljenja, odmor u kavezu i primena niskih-doza aspirina kada je to indikovano.

Alternativna terapija

Blokatori kalcijumovih kanala

- Blokatori Ca^{++} kanala se koriste u humanoj medicini iako se zna da su efikasni kod manje od 10% pacijenata. Doze su mnogo više nego kod standardnog tretmana slabosti srca.

Smatra se da blokatori Ca^{++} kanala nisu klinički dovoljno korisni kod veterinarskih pacijenata. Osim toga, oni takođe imaju i negativan inotropni efekat i mogu da izazovu sistemsku hipotenziju. U ovu grupu lekova spadaju: Amlodipin, Diltiazem i Nifedipin.

Inhibitori fosfodiesteraze V

- Sildenafil vrši inhibiciju medijatora fosfodiesteraze V, deobu cikličnog guanozin monofosfata (cGMP) i povećava zavisnost cGMP-medijatovane pulmonalne vazodilatacije od azot oksida. On povećava toleranciju na kretanje i kvalitet života kod ljudi sa pulmonalnom hipertenzijom.

Jedna retrospektivna studija koja je izvedena na psima dokazala je da dolazi do smanjenja srednjeg pulmonalnog arterijskog pritiska za 11% do 12%. Zapaže-

na je i sistemska hipotenzija. Sildenafil može biti i prilično skup, naročito kod velikih pasa. Doza: 1.9 mg/kg 1–2 x dnevno.

- Tadalafil (Cialis) je noviji, dugo-delujući inhibitor fosfodiesteraze V. U veterinarskoj literaturi je zabeleženo da snižava pulmonalni arterijski pritisak a zabeležena je i sistemska hipotenzija. Značajnija sistemska hipotenzija je bila opisana samo kada su u terapiji upotrebljavani i nitrati.

Pimobendan

- Ovaj lek je pozitivni inotrop (povećava snagu kontrakcije mokarda) i sistemski je i pulmonalni vazodilatator.
- Vazodilatacija se postiže inhibicijom fosfodiesteraze III koja koči i cAMP i cGMP, tako da inhibicija dovodi do povećanja koncentracije ovih vazodilatatora. Pimobendan može imati i antitrombotične efekte.
- Koristan je u kombinaciji sa inhibitorima fosfodiesteraze V.
- Odobren je od strane *Food and Drug Administration* za upotrebu kod pasa u SAD u septembru 2007godine. Dostupan je u Europi, Kanadi, Japanu i Australiji već nekoliko godina.
- Pre upotrebe ovog leka potrebno je uvek uraditi ozbiljnu diferencijalnu dijagnostiku, jer je upotreba ovog pozitivnog inotropa kontraindikovana kod pasa sa kompenzovanom trikuspidalnom displazijom ili kod apsolutne pulmonalne stenoze.
- Doziranje: 0.15–0.3 mg/kg po na 12h primenjen 1 sat pre hranjenja ili 2 sata posle jela.

Lekovi analogni prostaciklinima

Prostaciklin je potentni pulmonalni vazodilatator i inhibitor agregacije trombocita a ima i antiproliferativna svojstva. Brojne studije su potvrdile poboljšanje u toleranciji na kretanje, u hemodinamici, i produžavanju života humanih pacijenata. Trenutno se još ne koriste u veterinarskoj medicini.

- Epoprostenol i Treprostinil moraju da se daju u okviru kontinuirane iv (epoprostenol) ili sc (treprostinil) infuzije i vrlo su skupi, što ograničava njihovu upotrebu kod životinja.
- Beraprost je prvi oralni analog prostaciklina. Neophodno je da se primeni 4 x dnevno. Trenutno je u fazi kliničkog ispitivanja.

Antagonisti endotelin receptora

Nivo endotelina (ET) je povišen kod pasa sa dirofilarijazom i drugim kardio-pulmonalnim oboljenjima.

- Bosentan je oralni antagonist ETA i ETB receptora koji dovodi do poboljšanja tolerancije na kretanje, snižava pulmonalni arterijalni pritisak i

pulmonalni vaskularni otpor kod ljudi. Može da indukuje povišenje aktivnosti jetrinih enzima. Kod ljudi nije bilo zabeleženih slučajeva otkazivanja funkcije jetre.

- Sitaxsentan i ambrisentan su selektivni antagonisti ETA receptora. Trenutno su u fazi ispitivanja kod ljudi. Antagonisti endotelin-receptora se trenutno još ne koriste u veterinarskoj medicini.

Azotni Oksid

- Potentni endogeni vazodilatator, koji potiče od endotelijuma koji stimuliše guanilat ciklazu i povećava produkciju cGMP i izaziva vazodilataciju. Inhalira se i ima jako kratak poluživot. Mnogo je upotrebljiviji kao dijagnostičko sredstvo.

Terapija plućne hipertenzije

- Pulmonalna hipertenzija je kompleksan poremećaj i za nju ne postoji specifičan tretman koji bi bio podjednako uspešan kod svih pacijenata. Kombinovana terapija, kao što je primena inhibitora fosfodiesterase V i pimobendana ili antagonista receptora endotelina, može biti mnogo uspešnija nego traženje različitih puteva, koji bi bili spekulativni.
- Kod svih sumnjivih slučajeva jake, dekompenzovane pulmonalne hipertenzije obavezno se sprovodi terapija kiseonikom. Kiseonik je potentan vazodilatator pulmonalnog arterijskog korita. Kako je alveolarna hipoksija osnovni uzrok pulmonane vazokonstrikcije, osnovno je da se identifikuje i razreši hipoksemija. U nekim slučajevima, hipoksična pulmonalna vazokonstrikcija bi trebala da ima kompenzatorni odgovor u vidu usklađivanja pulmonalne perfuzije i alveolarne ventilacije. Vazokonstrikcija nastaje u oblastima sa niskim pO_2 , što daje manje deoksigenovanu krv koja se vraća u sistemsku cirkulaciju. U zdravim plućima, hipoksična vazokonstrikcija se manifestuje u tek blagom povećanju pulmonalnog arterijskog pritiska. Kada već postoje pulmonalne vaskularne promene, hipoksična vazokonstrikcija može dovesti do dramatičnog povećanja u pulmonalnom arterijskom pritisku. Hronična alveolarna hipoksija je stimulus za pulmonalno vaskularno remodelovanje. Kiseonik može biti dat nazalno ili preko kaveza sa protokom od 1 L/9 kg/min.

Monitoring pacijenata

- Pratiti arterijske gasove u krvi ili saturaciju kiseonika u arterijskoj krvi.
- Posle terapije vazodilatatorima pratiti sistemski krvni pritisak da se izbegne sistemski hipotenzija naročito za vreme traženja prave doze leka.
- U cilju procene delovanja terapije raditi ehokardiografsko praćenje radi procene; brzine mlaza vraćene krvi iz trikuspidalnog zaliska i pulmonalnog

arterijskog pritiska. Radiografiju toraksa raditi u više navrata ukoliko postoji još neko oboljenje pluća ili edem.

- Poboljšanje kliničkih znakova, kao što je povećana tolerancija na kretanje ili razrešenje tahipneje ili dispneje, ukazuje na dobar odgovor na terapiju.

Kućna nega

- Svaka aktivnost teba da bude limitirana, a stresne situacije treba izbegavati (duga putovanja, dovođenje novih kućnih ljubimaca). Životinje bi pre svega trebalo držati u kući radi izbegavanja ekstremnih varijacija u spoljnoj temperaturi. Vlasnike treba obučiti da posmatraju i uoče eventualne znake respiratornog distresa.
- Psi treba da budu podvrgnuti striktnom i apsolutnom odmoru u kavezu tokom minimalno 4 do 6 nedelja nakon adulticidne terapije protiv srčanog crva.

Kontraindikacije za tretman

- Diuretike koristiti promišljeno. Oni jesu indikovani kod pulmonalnog edema ali su kontraindikovani za mnoge druge bolesti plućnog parenhima.
- β -blokatore oprezno primenjivati kod pacijenata sa slabošću srca jer oni mogu izazvati smanjenje srčanog učinka.
- Sildenafil i drugi plućni arterijalni vazodilatatori ne bi trebalo da se daju istovremeno sa nitritima jer bi to moglo dovesti do značajnije sistemske hipotenzije.

Prognoza

Favorizujući kriterijumi:

- Blaga do umerena plućna hipertenzija.
- Prognoza zavisi od primarnog uzroka i mogućnosti da se preokrene smer onih faktora koji dovode do plućne hipertenzije.
- Kada se jave ireverzibilne strukturne promene koje su u vezi sa očiglednim kliničkim znacima kao što su sinkopa ili slabost desne strane srca, prognoza je loša.

Literatura

1. Corcoran BM, Cobb M, Martin MW, et al: Chronic pulmonary disease in West Highland white terriers. *Vet Rec*, 144(22): 611–6, 1999.
2. Ettinger SJ, Fleming E: Pulmonary hypertension. *Compend Contin Educ Vet*, 28(10): 720–30, 2006.
3. Farber HW, Loscalzo J: Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 351:1655–65, 2004.
4. Fox PR, Sisson D, Moise NS (eds): *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*, ed 2. Philadelphia: WB Saunders, 1999.

5. Johnson L, Boon J, Orton EC: Clinical characteristics of 53 dogs with Doppler derived evidence of pulmonary hypertension: 1992–1996. *J Vet Intern Med*, 13:440–7, 1999.
6. Kittleson MD, Kienle RD: Pulmonary arterial and systemic arterial hypertension, in *Small Animal Cardiovascular Medicine*. St. Louis, Mosby, 1998, 443–9.
7. Perry LA, Dillon AR, Bowers TL: Pulmonary hypertension. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 13(2): 226–32, 1991.
8. Schober KE, Baade H: Doppler echocardiographic prediction of pulmonary hypertension in West Highland white terriers with chronic pulmonary disease. *J Vet Intern Med*, 20(4): 912–20, 2006.

DIAGNOSTICS, DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS AND THERAPY OF PULMONAL HYPERTENSION IN DOGS

Stepanović Predrag

Pulmonary hypertension is a term used to describe an abnormally elevated pulmonary artery pressure. In essence, this means that the blood pressure within the arteries in the lungs is elevated. This elevated pulmonary artery pressure leads to decreased blood flow to the lungs and increases the workload of the right side of the heart. It also results in structural changes to the pulmonary artery and right heart chambers.

In dogs, there are five major causes appreciated clinically:

- Chronic bronchial/lung disease, often seen in small breed dogs
- Pulmonary thromboembolism
- Heartworm disease
- Chronic left-sided heart disease
- Intracardiac or arteriovenous shunts.

In a significant number of cases, the underlying cause is not identified but only suspected.

Clinical signs of pulmonary hypertension usually involve progressive lethargy, increased respiratory effort or distress, coughing, exercise intolerance, collapse or fainting episodes but can also be accompanied with ascites.

Diagnosis in veterinary medicine, is most effective by an echocardiogram. Disease is classified as mild, moderate, or severe and can worsened over time.

Dogs with severe pulmonary hypertension often require immediate hospitalization and oxygen therapy, while diagnostic workup and treatment are performed. Treatment includes bronchodilators or anti-thrombotic drugs.

The long term prognosis is generally considered to be poor, but patients often do well in the short term and maintain a good quality of life with continuing therapy.

Key words: cardiology, dog, hypertension, Sildenafil, Pimobendan