

NEUROENDOKRINI ASPEKT SRČANE INSUFICIJENCIJE KOD PASA, MAČAKA I KONJA

LJUBICA SPASOJEVIĆ¹, DRAGIŠA TRAILOVIĆ²

IZVOD: Srčana insuficijencija predstavlja klinički sindrom prouzrokovan srčanim oboljenjem, koji dovodi do sistolne i/ili dijastolne srčane disfunkcije, koja prevazilazi efekte kompenzatornih mehanizama kardiovaskularnog sistema. Kompenzatorni mehanizmi se ostvaruju preko dominacije simpatikusa, renin–angiotenzin–aldosteron sistema, vazopresina, natrijumuretskih hormona, endotelina. U veterinarskoj kardiologiji pasa, mačaka i konja postoji opravdano interesovanje za natrijumuretične peptide kao biomarkere srčane insuficijencije.

Ključne reči: srčana insuficijencija, natrijuuretični peptidi, pas, mačka, konja.

UVOD

Insuficijencija srca ili srčana slabost je klinički sindrom koga prouzrokuje srčano oboljenje, a koje dovodi do sistolne i/ili dijastolne srčane disfunkcije dovoljno ozbiljne da savlada kompenzatorne mehanizme kardiovaskularnog sistema. Bolest srca je uvek prisutna kada je prisutna srčana insuficijencija, međutim, bolest srca može da bude prisutna, a da nikad ne dovede do insuficijencije srca. Koncentracija norepinefrina, renina, angiotenzina II, aldosterona, vazopresina, natrijumuretičnih hormona i endotelina je povećana kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Poseban značaj u kliničkoj praksi zauzimaju natrijumuretični hormoni, u prvom redu sa aspekta dijagnoze i prognoze srčane insuficijencije, ali i sa aspekta terapije akutne srčane insuficijencije.

Etiologija

Veliki je broj srčanih oboljenja koja mogu da poremete srčanu funkciju. Bolesti mogu da budu kongenitalne i/ili nasledne i stečene. Kongenitalne i hereditarne anomalije su dosta retke kod karnivora, a čine ih: valvularne anomalije (npr. aortna i pulmonalna stenozna), intrakardijalni (komunikacija između komora i pretkomora) ili ekstrakardijalni šant (ductus arteriosus persistens), kompleksne anomalije koje obuhvataju valvularne anomalije i šantove, anomalije perikarda (peritoneo-perikardio-dijafragmatska hernija), perzistiranje aortnog luka i anomalije endokarda.

Stečene bolesti se uglavnom grupišu na sledeći način: oboljenje endokarda (endokardioza i endokarditis), oboljenje miokarda (dilatativna miokardiopatija, hipertrofična i restriktivna miokardiopatija, miokarditisi, tumori, oboljenja miokarda koja su posledica

Pregledni rad (Review paper)

¹ Mr. Ljubica Spasojević, asistent, Departman za veterinarsku medicinu Poljoprivredni fakultet Novi Sad

² Dr. Dragiša Trailović, redovni profesor, Fakultet veterinarske medicine Beograd

nedostatka u ishrani, endokardijalni poremećaja i intoksikacija), oboljenja perikarda (tumori, zapaljenja, intoksikacije), poremećaji ritma srca (tahiaritmije i bradiaritmije), dirofilarioza, cor pulmonale.

Najčešći etiološki faktori kod pasa su stečeno hronično oboljenje atrioventrikularnih zalistaka, a zatim dilatativna kardiomiopatija, dok je kod mačaka najčešća idiopatska kardiomiopatija ili poremećaji miokarda koji su nastali sekundarno zbog sistemske ili metaboličke bolesti. Kod konja najčešći uzrok srčane insuficijencija su oboljenja srčanih zalistaka koja se komplikuju atrijalnom fibrilacijom, a zatim i primarno električni poremećaji, naročito produžena AV disocijacija prouzrokovana junkcionalnom ili ventrikularnom tahikardijom, posebno ako srčana frekvencija prelazi 100/min tokom nekoliko dana.

Patogeneza

Kardiovaskularni sistem obavlja tri osnovne funkcije: održavanje normalnog sistemskog arterijskog krvnog pritiska, održavanje normalnog tkivnog krvotoka i održavanje normalnog sistemskog i plućnog kapilarnog pritiska. U srčanoj insuficijenciji srce nije u mogućnosti da održava sve tri funkcije. U takvim uslovima uključuju se kompenzatorni mehanizmi, a organizam funkcioniše po principu prioriteta. Prioritet za organizam predstavlja očuvanje sistemskog arterijskog pritiska. Životinje sa hroničnom srčanom insuficijencijom pokazuju najpre simptome kongestije i edema, upravo iz razloga što kardiovaskularni sistem „dozvoljava” porast venskog pritiska kako bi se održao krvni pritisak i protok krvi. Tek kasnije životinje ispoljavaju simptome i loše tkivne perfuzije.

Normalni ili adekvatni krvni pritisak se zahteva za perfuziju tri glavna vaskularna područja u organizmu: mozak, srce, bubrezi. Sva tri vaskularna područja poseduju prirodno visok otpor proticanju krvi. Posledično, oni zahtevaju visoke pritiske kako bi se obezbedio protok krvi kroz njih. Pomenuta vaskularna područja zahtevaju da vrednost srednjeg sistemskog arterijskog krvnog pritiska bude veća od 50–60 mmHg.

Bez obzira na uzrok koji se nalazi u osnovi, slabost srca započinje padom minutnog volumena srca, a time i pojavom niskog arterijskog pritiska. Da bi izbegao pad minutnog volumena, organizam odmah aktivira različite kompenzatorne mehanizme: Frank-Starlingov princip, adrenergičnu stimulaciju, aktivaciju renin – angiotenzin – aldosteron (RAA) sistema (a potom i renalne mehanizme retencije soli i vode), a nakon nekoliko nedelja naknadno se uključi i hipertrofija srčanog mišića. Na nivou organizma ovo se manifestuje tahikardijom, sistemskom arterijskom vazokonstrikcijom, redukcijom minutnog volumena među različitim regionalnim cirkulacijama, renalnom retencijom natrijuma i vode i srčanom dilatacijom/hipertrofijom.

U prilog delovanju kompenzatornih mehanizama i prioriteta kardiovaskularnog sistema govori i povišena koncentracija neurotransmitera (norepinefrina) i hormona (renin, angiotenzin II, aldosteron, vazopresin, endotelini) koji deluju vazokonstriktorno ili dovode do retencije vode i soli u organizmu. Nasuprot vazokonstriktornim hormonima, u srčanoj insuficijenciji povećana je koncentracija natrijumuretičnih peptida koji deluju vazodilatatorno.

Porodicu natrijumuretičnih peptida čine tri glavna člana: pretkomorski (ANP – atrial natriuretic peptide), moždani (BNP – brain natriuretic peptide) koji se sintetiše u ćelijama miokarda, kao i natrijumuretični peptid tip C (CNP) koji se sintetiše u endotelu. BNP nastaje iz prohormona (proBNP) koji se pre lučenja iz kardiomiocita cepa na

neaktivni aminoterminalni fragment (NT – proBNP) i na biološki aktivan hormon BNP. Oba peptida cirkulišu u plazmi. Moždani natrijumuretinski peptid (BNP) je snažan natrijumuretik, diuretik i vazodilatator.

Klinička slika

Dekompenzacija, a time i pojava simptoma srčane insuficijencije može da se dogodi prema akutnom i hroničnom toku. Kod akutne srčane slabosti javlja se slabost, sinkopa i smrt životinje. U većini slučajeva kongestivna insuficijencija je iznurujuće stanje sa kaheksijom i nakupljanjem tečnosti u vitalnim organima kao što su pluća i jetra, odakle se tečnost povlači u telesne šupljine. Često su prateći znaci nedovoljnog minutnog volumena sa hipoksijom tkiva, letargijom, netolerisanjem fizičkih aktivnosti i slabošću. Mnoge životinje tolerišu kongestivnu insuficijenciju relativno dobro nedeljama ili mesecima, ali nisu u stanju da podnesu mnogo fizičke aktivnosti. Insuficijencija levog srca tipično dovodi do respiratornih simptoma i gubitka minutnog volumena, dok se insuficijencija desnog srca primećuje po akumulaciji tečnosti u telesnim šupljinama i perifernim edemima. Klasični znaci kongestivne insuficijencije mogu obuhvatiti tahipnoju i respiratorne smetnje (zbog edema pluća ili hidrotoraksa) i uvećanje abdomena (zbog ascitesa i hepatomegalije). Insuficijencija desnog srca često dovodi do subkutanih edema kod konja (ventralni, prepucijalni, pektoralni edemi i edem ekstremiteta), ali ovaj simptom nije tako čest nalaz kod malih životinja. Biventrikularna srčana insuficijencija je najčešće zapažena kod konja. Klinički simptomi kod biventrikularne srčane insuficijencije su: perzistentna tahikardija u mirovanju (obično > 60/min), subkutani edem, tahipnea, pleuralni izliv, perikardijalni izliv, ascites, širenje jugularne vene i njene pulsacije. Mnoge životinje tolerišu kongestivnu insuficijenciju relativno dobro nedeljama ili mesecima, ali nisu u stanju da podnesu mnogo fizičke aktivnosti.

Dijagnoza

Dijagnoza insuficijencije srca se postavlja pomoću pažljivog kliničkog ispitivanja, ali ovakav pregled je potrebno upotpuniti dodatnim ispitivanjima. Rendgenografija „otkriva” postojanje uvećanja srca, povećanje određenog dela srca, znake pleuralnih izliva, edema pluća, povećanje v. cavae caudalis i/ili pulmonalnih krvnih sudova; kongestije organa, kao što je jetra. Elektrokardiografija takođe može da ukaže na postojanje uvećanja srca, a osim toga otkriva i tahikardiju i druge aritmije. Ehokardiografija procenjuje anatomiju srca, funkciju srca i protok krvi u srcu.

Značaj neuroendokrinih kompenzatornih mehanizama u kliničkoj praksi

Tokom poslednje decenije u humanoj medicini desila se prava revolucija u upotrebi biomarkera za dijagnozu srčanih oboljenja i srčane insuficijencije. Pod biomarkerom podrazumevamo karakteristiku koja može objektivno da se meri, koja može da služi kao indikator normalnog biološkog procesa, patološkog procesa ili farmakološkog odgovora na terapeutsku intervenciju.

Ispitivanja na ljudima su dokazala dijagnostički i prognostički značaj natrijumuretinskog peptida tipa B (BNP i NT-proBNP) kod srčane insuficijencije, asimptomatske disfunkcije leve komore, dijastolne disfunkcije srca, kao i poremećaja funkcija desne

komore. Natrijumuretčni peptid tip B (BNP) je prihvaćen u humanoj medicini kao biomarker srčane insuficijencije. Povećani nivoi BNP često se nalaze kod starijih ljudi bez jasnih simptoma srčane insuficijencije.

Kad je u pitanju veterinarska kardiologija, nalazimo se na početku ispitivanja srčanih biomarkera. Iako čovek predstavlja dobar model za analogna ispitivanja na našim pacijentima, nemoguće je zaključke do kojih se došlo u humanoj kardiologiji direktno primeniti kod pasa, mačaka i konja. Naime, potrebno je imati u vidu specifičnosti oboljenja vezanih za životinjsku vrstu, razlike u strukturi molekula određenih markera, kao i tehničkih mogućnosti otkrivanja srčanih biomarkera kod životinja.

Srčana insuficijencija se često pogrešno dijagnostikuje i validnost dijagnoze srčane insuficijencije je slaba. Klinički znaci mada specifični nisu dovoljno osetljivi da bi dijagnoza mogla na osnovu njih da se postavi. Kod pasa je srčanu insuficijenciju teško odvojiti od drugih poremećaja (npr. insuficijencija leve komore u odnosu na respiratorne bolesti).

Identifikovanje pasa, mačaka i konja sa asimptomatskim oboljenjem srca korišćenjem biomarkera je značajno za nekoliko pravaca istraživanja. Lečenje kod životinja bi moglo da započne u ranijoj fazi bolesti, pri čemu bi se izbegao nepotrebn tretman životinja koje nisu obolele, kao i onih koje su blago obolele. Korišćenjem biomarkera mogao bi da se ostvari skrining za srčana oboljenja u pojedinim populacijama životinja (doberman sa asimptomatskom dilatativnom kardiomiopatijom, mačke sa hipertrofičnom kardiomiopatijom, konji sa hroničnim obstruktivnim oboljenjem pluća). Biomarkeri srčane insuficijencije mogli bi da se koriste u monitoringu efikasnosti terapije.

Dosadašnja ispitivanja BNP kod pasa su obuhvatala ispitivanje koncentracije kod zdravih King Charles španijela, različitih rasa sa oboljenjem mitralnih zalistaka i zlatnih retrivera sa mišićnom distrofijom i nemanifestnom kardiomiopatijom. Prirodne fluktuacije BNP, razlike u koncentraciji vezane za starost, pol i eventualno različite rase, koncentracije BNP kod pacijenata sa i bez kongestivne srčane insuficijencije, nisu ispitane kod pasa.

Mnogo toga je još potrebno da se uradi u veterinarskoj kardiologiji da bi se merenje natrijumuretčnih peptida inkorporiralo u rutinsku kliničku praksu. Ipak, nema sumnje da će se merenje srčanih hormona upotrebljavati u ne tako dalekoj budućnosti u rutinskom kliničkom ispitivanju kod pasa, mačaka i konja.

LITERATURA

BIONDO, A.W., SISSON D.D., DEMORAIS, H.A.S., FOX, P.R., FADLALLA B, SOLTER P.F.: Comparison and contrast of atrial and brain natriuretic peptides in feline hypertrophic cardiomyopathy. *ASVCP Annual meeting abstracts, Veterinary Clinical Pathology*, 32 (3) 153 (2003).

CHETBOUL, V., TESSIER-VATZEL, D., ESCRIOU, C., TISSIER, R., CARLOS, C., BOUSSOUF, M., POUCHOLON, J.-L., BLOT, S., DERUMEAUX, G.: Diagnostic potential of natriuretic peptides in the occult phase of golden retriever muscular dystrophy cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*, 18, 845–850 (2004).

COHN, J.N.: Sympathetic nervous system in heart failure. *Circulation*, 106 (19) 2417–2423 (2002).

DEEDWANIA, P.C.: The key to unraveling the mystery of mortality in heart failure. *Circulation*, 107 (13) 1719–1724 (2003).

ERIKSSON, A.S., JARVINEN, A.K., EKLUND, K.K., VUOLTEENAHO, O.J., TOIVARI, M.H., NEIMINEN, M.S.: Effect of age and body weight on neurohumoral variables in healthy Cavalier King Charles Spaniels. *AJVR*, 62 (11) 1818–1823 (2001).

KITTLESON, M.D., KIENLE, R.D.: Pathophysiology of Heart Failure. *Small Animal Cardiovascular Medicine*, 136–149, Mosby Wolf (1998).

LECHIN F.: Plasma catecholamines and chronic congestive heart failure. *Circulation*, 106 (25) 222–226 (2002).

LINKLATER, A.K.J., LICHTENBERGER, M.K., KIRBY, R., TILLEY, L.P.: Clinical value of cardiac troponin I, cardiac troponin T, serum B-type natriuretic peptide (BNP) and pro-BNP in dogs with class IV congestive heart failure due to mitral regurgitation. *Journal of veterinary emergency and critical care*, 14 (S1) 1–17 (2004).

MACDONALD, K.A., KITTLESON, M.D., MUNRO, C., KASS, P.: Brain natriuretic peptide concentration in dogs with heart disease and congestive heart failure. *J Vet Intern Med*, 17, 172–177 (2003).

MATUNOVIĆ, R., STOJANOVIĆ, A., DAMJANOVIĆ, M.: Natriuretski peptidi u kliničkoj praksi. *Vojnosanitarni preglod*, 62 (2) 147–153 (2005).

REDFIELD, M.M., RODEHEFFER, R.J., JACOBSEN, S.J., MAHONEY, D.W., BAILEY, K.R., BURNETT, J.C.: Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Circulation*, 109 (25) 3176–3181 (2004).

ROCHE, B.M., SCHWARTZ, D., LEHNHARD, R.A., MCKEEVER, K.H., NOKAYAMA, T., KIRBY, T.E., ROBITAILLE, P-M.L., HAMLIN, R.L.: Changes in concentrations of neuroendocrine hormones and catecholamines in dogs with myocardial failure induced by rapid ventricular pacing. *AJVR*, 63 (10) 1413–1417 (2002).

NEUROENDOCRINE ASPECT OF HEART FAILURE IN DOGS, CATS AND HORSES

LJUBICA SPASOJEVIĆ, DRAGIŠA TRAILOVIĆ

Summary

Heart failure is a clinical syndrome caused by a heart disease that results in systolic and/or diastolic cardiac dysfunction severe enough to overwhelm the cardiovascular system's compensatory mechanisms. Compensation for cardiac failure include activation of the sympathetic nervous system, renin-angiotensin-aldosterone system, vasopressin, natriuretic peptides, endothelins. There is a real possibility that measurement of plasma concentrations of natriuretic peptides will prove useful in the diagnosis and clinical assessment of patients in veterinary cardiology.

Key words: heart failure, natriuretic peptide, dog, cat, horse.